

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Bronchialkarzinom

Autoren:

H. Aebert (Sprecher)

R. Eckert

G. Friedel

M. Geißler

A. Golf

J. T. Hartmann

T. Hehr

J. Hetzel

A. Ohmenhäuser

J. Schäfer

H. Simon

M. Sökler

V. Steger

F. Vogel

M. Wehrmann

M. Weinmann

M. Wickert

3. überarbeitete Auflage September 2008

Gedruckt mit freundlicher Unterstützung von:

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, München

Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg

Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Berlin

**Schriftenreihe „Therapieempfehlungen“ des Südwestdeutschen
Tumorzentrum – Comprehensive Cancer Center Tübingen
ISSN 1862-6734**

**Alle aktuellen Therapieempfehlungen des Südwestdeutschen
Tumorzentrum – CCC Tübingen sind auch online abrufbar unter
www.tumorzentrum-tuebingen.de, Link: Patientenversorgung**

Folgende Therapieempfehlungen sind derzeit in Vorbereitung:

- Kolonkarzinom, Rektumkarzinom, Analkarzinom (3. Aufl.)
- Pankreaskarzinom (2. Aufl.)
- Prostatakarzinom (2. Aufl.)
- Ösophagus- und Magenkarzinom (1. Aufl.)

Impressum

Herausgeber:

Südwestdeutsches Tumorzentrum
Comprehensive Cancer Center Tübingen
Universitätsklinikum Tübingen

Herrenberger Str. 23, 72070 Tübingen

Telefon: (07071) 29-85235/-87059

Telefax: (07071) 29-5225

E-Mail: tumorzentrum@med.uni-tuebingen.de

www.tumorzentrum-tuebingen.de

Redaktion:

Prof. Dr. med. Hermann Aebert (Sprecher der Projektgruppe)

Silke Schwitalla (Geschäftsstelle Tumorzentrum)

Satz: seitenweise, Tübingen

Druck: Druckerei Maier, Rottenburg

Diese Publikation des Tumorzentrums Tübingen ist urheberrechtlich geschützt. Nachdruck, Verbreitung, Vervielfältigung, Mikrophotographie, Vortrag und Übersetzung in Fremdsprachen sowie Speicherung und Übermittlung – auch auszugsweise – sind nur mit Zustimmung des Tumorzentrums gestattet. Aus der Wiedergabe von Produktbezeichnungen kann keinerlei Rückschluss auf einen eventuell bestehenden wz-rechtlichen Schutz gezogen werden. Die Auswahl der Handelsnamen ist unvollständig und willkürlich.

3. überarbeitete Auflage September 2008

Vorwort

Sehr verehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

seit 1995 gibt es Tübinger Empfehlungen für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Erkrankungen sowie für den Umgang mit anderen, onkologisch bedeutsamen Themenbereichen wie zum Beispiel die Aufklärung von Tumorpatienten, die Supportive Therapie von Tumorerkrankungen und die Schmerztherapie bei Tumorpatienten, die sich regen Interessen erfreuen.

Die Empfehlungen werden durch zahlreiche interdisziplinäre Projektgruppen des Südwestdeutschen Tumorzentrums – Comprehensive Cancer Center Tübingen und seiner tumorspezifischen Zentren unter Zusammenarbeit aller beteiligten Fachdisziplinen erarbeitet. In den Therapieempfehlungen sollen der nach dem derzeitigen Kenntnisstand für optimal erachtete Behandlungsweg und regionale Spezifika auf der Grundlage nationaler und internationaler Leitlinien aufgezeigt werden. Es ist nicht beabsichtigt, einen umfassenden Überblick über alle therapeutischen Möglichkeiten zu geben. Diese können in Lehrbüchern der Onkologie nachgelesen werden.

Die Empfehlungen werden innerhalb des Südwestdeutschen Tumorzentrums – CCC Tübingen als verbindlich angesehen. Im Entscheidungskorridor der Empfehlungen gewährleisten interdisziplinäre Tumorkonferenzen, multidisziplinär erstellte Patientenpfade und das integrierte Qualitätsmanagement eine individuelle qualitätsgesicherte Behandlung der Patienten. Die Anwendung der Empfehlungen unterliegt im Einzelfall jedoch stets der individuellen ärztlichen Verantwortung.

Durch neue Forschungsergebnisse können sich relativ rasch Änderungen ergeben. Der behandelnde Arzt muss sich darüber informieren, ob sich seit der Abfassung der Empfehlungen neue Gesichtspunkte ergeben haben. Ebenso müssen die in Therapieprotokollen gegebenen Medikamentendosierungen stets überprüft werden. Diese Angaben wurden zwar sorgfältig durchgesehen, dies entbindet jedoch nicht von einer Kontrolle der Dosierung vor Verabreichung eines Medikaments.

Das Tumorzentrum ist bestrebt, die Empfehlungen regelmäßig zu überarbeiten und auf dem neuesten Stand zu halten. Dennoch wer-

den sich immer wieder Fragen der Abstimmung verschiedener Diagnose- und Therapiemaßnahmen ergeben. Deshalb sollte die Möglichkeit der Besprechung von Patienten mit schwierigen Krankheitsverläufen in den zehn interdisziplinären Tumorkonferenzen des Tumorzentrums genutzt werden. Für alle Fragen bei der Behandlung Ihrer Patienten stehen Ihnen die Experten des Universitätsklinikums Tübingen zur Verfügung. Diese können Sie dem Merkblatt „Onkologische Beratung und Konsile“ entnehmen, das Sie auf den Internetseiten des Tumorzentrums unter www.tumorzentrum-tuebingen.de, Link: Patientenversorgung, einsehen können.

Wir hoffen, mit diesen Behandlungsempfehlungen zu einer weiteren Verbesserung der Betreuung von Tumorkranken beizutragen und Behandlern eine sinnvolle Unterstützung zu bieten.

Professor Dr. med. Diethelm Wallwiener
Direktor des Südwestdeutschen Tumorzentrums
Comprehensive Cancer Center Tübingen

Vorwort des Sprechers zur 3. Auflage

Seit der letzten Auflage wurden zahlreiche Fortschritte bei der Diagnostik und Therapie des Bronchialkarzinoms und insbesondere seiner nicht-kleinzelligen Formen erreicht, die eine Überarbeitung notwendig machten.

PET-CT, erweiterte chirurgische Resektionen insbesondere bei T4-Tumoren, eine höhere Präzision der Strahlentherapie, der sichere Nachweis einer Prognoseverbesserung durch multimodale Therapiekonzepte und die Verbesserung supportiver Maßnahmen haben neue Maßstäbe gesetzt. Andere Entwicklungen und insbesondere neue Medikamente sind in ihrer Bedeutung gegenwärtig noch nicht abschätzbar. Wie bei anderen Tumorentitäten ist vieles im Fluss, das Spektrum möglicher Behandlungsoptionen nimmt zu und auch rasche Änderungen gegenwärtiger Therapiestandards erscheinen möglich. Um den an Lungenkrebs erkrankten Patienten eine optimale, individuell zugeschnittene Therapie anbieten zu können, werden daher Kommunikation und Kooperation onkologisch tätiger Ärzte aus verschiedenen Fachdisziplinen und Institutionen immer wichtiger.

Bei der Erstellung der vorliegenden Empfehlungen haben wir diese Kommunikation und Kooperation praktiziert. Das hinsichtlich Fachrichtung und Wirkungsstätte breite Spektrum der beteiligten Kollegen, das in eigener Praxis niedergelassene Ärzte ebenso umfasst wie in kommunalen Krankenhäusern oder spezialisierten Abteilungen der Tübinger Universitätsklinik tätige Ärzte, bietet die Gewähr für die Praktikabilität der vorliegenden Empfehlungen zur stadienadaptierten Therapie des Bronchialkarzinoms. Allen Beteiligten möchte ich an dieser Stelle nochmals für die fruchtbare Zusammenarbeit danken.

Prof. Dr. med. Hermann Aebert
Sprecher der Projektgruppe „Bronchialkarzinom“

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung und Epidemiologie	1
2	Pathologie	3
2.1	Histologische Klassifikation des Bronchialkarzinoms	3
2.1.1	Plattenepithelkarzinom	3
2.1.2	Adenokarzinom	5
2.1.3	Kleinzelliges Karzinom	8
2.1.4	Großzelliges Karzinom und großzelliges neuroendokrines Karzinom	10
2.1.5	Adenosquamoses Karzinom	12
2.1.6	Sarkomatoides Karzinom	13
2.1.7	Mukoepidermoides Karzinom und Adenoidzystisches Karzinom	14
2.2	Tumorausdehnung und Stadieneinteilung	14
3	Diagnostik	17
3.1	Diagnostik bei Verdacht	17
3.2	Diagnostik zur Stadieneinteilung	18
4	Therapie	22
4.1	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	22
4.1.1	Chirurgische Therapie	22
4.1.2	Adjuvante Chemotherapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms	24
4.1.3	Stadienadaptierte Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms	26
4.1.4	Chemotherapie	32
4.2	Kleinzelliges Bronchialkarzinom	34
4.2.1	Allgemeines	34
4.2.2	Stadiengerechte Therapie	35
4.2.3	Sonderfälle	37
4.3	Interventionelle Bronchologie bei tumorbedingter Einengung der Atemwege	38
5	Nachsorge	40

6	Psychoonkologische Aspekte und Hilfen	41
6.1	Zur psychischen Situation von Bronchialkarzinom-Patienten.	41
6.2	Psychoonkologische und psychosoziale Hilfsangebote für Bronchialkarzinom-Patienten.	43
6.2.1	Psychoonkologischer Dienst und Psychosoziale Krebsberatungsstelle des Südwestdeutschen Tumorzentrums – CCC Tübingen.	43
6.2.2	Sozialrechtliche Hilfen.	44
6.2.3	Tübinger Projekt: Häusliche Betreuung Schwerkranker . .	44
6.2.4	Andere Palliativ-Einrichtungen	44
6.2.5	Selbsthilfe	45
7	Anhang	46
7.1	Radiotherapie.	46
7.2	Radio-Chemotherapie des inoperablen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (ausgewählte Protokolle) . .	46
7.3	Chemotherapie-Protokolle	47
7.3.1	Kleinzelliges Bronchialkarzinom	47
7.3.2	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	47
7.4	Aktuelle Studien	48
8	Literatur	50
9	Mitglieder der Projektgruppe	57

1 Einführung und Epidemiologie

Das Bronchialkarzinom wurde bereits 1533 von Paracelsus beschrieben. Besonders durch das Zigarettenrauchen ist dieser Tumor inzwischen die häufigste Todesursache unter den malignen Tumoren geworden. Es entwickeln ca. 10% der schweren Raucher ein Bronchialkarzinom. Das Bronchialkarzinom steht bei den Männern an erster Stelle der Krebstodesursachen, bei den Frauen nimmt es den dritten Rang ein nach dem Mammakarzinom und dem kolorektalen Karzinom. In der Bundesrepublik Deutschland erkranken jährlich ca. 45 000 Menschen an einem Bronchialkarzinom. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt derzeit nur bei etwa 13%. Zu etwa drei Viertel sind Männer betroffen, bei denen ungefähr ein Drittel aller Krebstodesfälle auf das Konto dieses Tumors geht. Als sehr auffällige Entwicklung zeigt bei den Frauen das Bronchialkarzinom seit Jahren die größte Zuwachsrate von allen Malignomen sowohl in der Inzidenz als auch in der Mortalität. Der jährliche Zuwachs beträgt im Mittel 3,5% für den Zeitraum von 1990 bis 2000 (Rohe Erkrankungsrate in 2000: 24,8/100 000), wohingegen bei den Männern die Inzidenz in demselben Zeitraum praktisch konstant blieb (Rohe Erkrankungsrate in 2000: 79,3/100 000) (Quelle: Robert-Koch-Institut).

Die Früherkennung des Bronchialkarzinoms stellt ein großes Problem dar, da die klinische Symptomatik gering bzw. unspezifisch ist. Trotz einer Reihe von Screening-Studien unter Verwendung von Thoraxaufnahmen und neuerdings der CT konnte eine Senkung der Mortalität bisher nicht belegt werden. Es besteht allerdings die berechtigte Hoffnung, dass die Ergebnisse von großen randomisierten Studien endgültig klären, ob ein CT-Screening bei einer Risikopopulation effektiv sein kann. Erste Ergebnisse hierzu werden 2009 erwartet. Das International Early Lung Cancer Action Program (I-ELCAP) mit mehr als 30 000 Teilnehmern zeigte bereits, dass in 85% der entdeckten Karzinome ein Stadium I vorlag und dass der Durchmesser der Tumoren von 15 mm im ersten Untersuchungsintervall auf 8 mm bei Wiederholung der CT gesenkt wurde. Die geschätzte 10-Jahres-Überlebensrate der operierten Patienten im Stadium I lag bei 92% (The International Early Lung Cancer Action Program Investigators 2006). Solange aber der Beweis einer Mortalitätssenkung fehlt, kann keine Empfehlung für Screening mit der CT gegeben werden.

Das Bronchialkarzinom ist ein typischer Umwelt-Tumor. Ätiologisch ist das Tabakrauchen der wichtigste Faktor mit einem Anteil von ca. 85% durch inhalatives Rauchen. Im Mittel kann man mit ca. 30 Jahren rechnen, bis nach Beginn des Rauchens ein Bronchialkarzinom klinisch manifest wird. Etwa 5% der Tumoren werden der Luftverschmutzung zugeschrieben, etwa 8% überwiegend berufsbedingten Karzinogenen (Asbest, Arsen, Nickel, Radon u.a.). Die restlichen 2% gehen auf andere Faktoren zurück (ionisierende Strahlen, genetische Faktoren, Narben sowie andere Faktoren). Passivrauchen ist heute als Risikofaktor anerkannt mit einem 1,5- bis 2-fachen Risiko nach langjähriger Rauchexposition.

Seit 1972 ist unter Männern eine leichte Abnahme an Rauchern zu verzeichnen. Das Erkrankungsrisiko bleibt jedoch noch viele Jahre nach Beendigung des Rauchens sehr hoch. So sinkt das 16-fache Risiko eines Rauchers auf ein 5-faches nach 10 Jahren Zigarettenabstinenz und gleicht sich erst nach 15 Jahren an das Risiko der Nichtraucher an.

Die WHO-Einteilung des Bronchialkarzinoms in die verschiedenen histologischen Typen (siehe Kapitel 2.1) ist international akzeptiert. Das Plattenepithelkarzinom, in strenger Assoziation mit dem Zigarettenrauchen, wird am häufigsten bei Männern beobachtet, während das Adenokarzinom das häufigste Lungenkarzinom bei Frauen (Raucherinnen und Nichtraucherinnen) und bei männlichen Nichtrauchern ist. Auffallend ist eine mehrfach publizierte stetige Zunahme der Adenokarzinome gegenüber den anderen histologischen Typen des Lungenkarzinoms vor allem in Asien, weniger stark in Nordamerika und Europa. Die Ursache dafür ist unklar, verbesserte Diagnostik, geographische Unterschiede, Rauchverhalten sowie Umweltfaktoren stehen zur Diskussion.

2 Pathologie

2.1 Histologische Klassifikation des Bronchialkarzinoms

2.1.1 Plattenepithelkarzinom (ca. 30–40%)

Definition nach WHO

Maligner epithelialer Tumor mit Verhornung und/oder Interzellularbrücken, ausgehend vom Bronchialepithel.

Epidemiologie/Ätiologie

Über 90% der Plattenepithelkarzinome der Lunge entstehen bei Zigarettenrauchern. Weiterer wichtiger Risikofaktor ist eine Arsenexposition.

Lokalisation

Die Mehrzahl entsteht zentral in den Haupt-, Lobär- oder Segmentbronchien. Peripher lokalisierte Plattenepithelkarzinome sind zunehmend.

Tumorausbreitung

Generell tendieren Plattenepithelkarzinome zu lokalem aggressivem Wachstum mit direkter Infiltration benachbarter Strukturen. Metastasen sind seltener als bei anderen histologischen Typen des primären Bronchialkarzinoms. Bei peripheren Karzinomen mit Durchmesser unter 2 cm sind regionale Lymphknotenmetastasen eine Ausnahme. Tumoren mit geringem Differenzierungsgrad metastasieren frühzeitiger, insbesondere in Gehirn, Leber, Nebennieren und Lymphknoten. Lokoregionäre Rezidive nach chirurgischer Resektion sind beim Plattenepithelkarzinom viel häufiger als bei allen anderen Subtypen.

Varianten des Plattenepithelkarzinoms

- Papilläres Plattenepithelkarzinom:
Exophytisches und endobronchiales Wachstumsmuster
- Klarzellige Variante des Plattenepithelkarzinoms:
Enthält Tumorzellen mit klarem Zytoplasma; muss differentialdiagnostisch vom großzelligen Karzinom, Adenokarzinom der

klarzelligen zytologischen Variante und vom metastasierenden klarzelligen Nierenzellkarzinom abgegrenzt werden.

- Kleinzellige Variante des Plattenepithelkarzinoms:
Gering differenzierte Variante des Plattenepithelkarzinoms aus kleinen Tumorzellen mit fokal noch erkenntlicher squamöser Differenzierung (Interzellularbrücken oder Keratinisierung); diese Variante muss differentialdiagnostisch vom kombinierten kleinzelligen Karzinom abgegrenzt werden, bei dem eine Mischung aus Plattenepithelkarzinom und echtem kleinzelligem Karzinom besteht.
- Basaloide Variante des Plattenepithelkarzinoms:
Weist prominente periphere Palisadenstellung der Kerne auf.
- Alveolarraumfüllender Typ des Plattenepithelkarzinoms:
Tumorzellen füllen Alveolen aus, ohne Destruktion; seltene, peripher lokalisierte Variante des Plattenepithelkarzinoms
- Transitionalzellige Variante des Plattenepithelkarzinoms:
Seltene, nicht verhornende Variante des Plattenepithelkarzinoms, in der die Tumorzellen einen Transitionalzellcharakter aufweisen

Immunhistochemie des Plattenepithelkarzinoms

Der Großteil der Plattenepithelkarzinome exprimiert Cytokeratin 5/6 und CEA. In seltenen Fällen wird der thyroid transcription factor-1 (TTF1) und Cytokeratin 7 exprimiert.

Prognose und prädiktive Faktoren

Stadiumbezogen ist die Überlebensrate des Plattenepithelkarzinoms signifikant besser als beim Adenokarzinom. Ca. 80% der Patienten mit reseziertem Plattenepithelkarzinom im Stadium I leben noch nach 5 Jahren, verglichen mit ca. 70% beim Adenokarzinom.

Wichtigste prognostische Faktoren sind das Stadium und der Allgemeinzustand des Patienten, des Weiteren der histologische Differenzierungsgrad nach WHO [gut differenziert (G1), mittelhoch differenziert (G2) und gering differenziert (G3)], der histologische Tumorsubtyp sowie der Nekrosegrad.

2.1.2 Adenokarzinom (ca. 30–40%)

Definition nach WHO

Maligner epithelialer Tumor mit glandulärem oder solidem Wachstumsmuster und Muzinbildung.

Epidemiologie/Ätiologie

Adenokarzinome haben hinsichtlich ihrer Häufigkeit Plattenepithelkarzinome als häufigsten histologischen Subtyp des Bronchialkarzinoms in vielen Ländern überholt. Wenngleich die meisten Fälle bei Rauchern beobachtet werden, entstehen sie häufiger als alle anderen histologischen Subtypen des Bronchialkarzinoms bei Patienten (insbesondere Frauen), die niemals geraucht haben.

Lokalisation und makroskopischer Befund

Sechs makroskopische Lokalisationsformen werden unterschieden:

- Am häufigsten ist ein peripherer Tumor mit Pleura- und/oder Thoraxwandbeteiligung in ca. 15% der Fälle.
- Zweithäufigste Lokalisation ist ein zentraler oder interbronchialer Tumor, oft assoziiert mit einer distalen obstruktiven Pneumonie.
- Drittens eine diffuse pneumonieartige Ausbreitungsform, typisch für den muzinösen histologischen Subtyp.
- Viertes Muster stellt die diffuse bilaterale, oft multinoduläre Form dar.
- Fünfte Variante ist die bevorzugte Infiltration und Dissemination entlang der viszeralen Pleura mit rindenartiger Pleuraverdickung.
- Schließlich können Adenokarzinome in vorbestehenden, einerseits lokalisierten Narben und andererseits diffusen interstitiellen Fibrosearealen entstehen. Das Entstehen von Adenokarzinomen in Assoziation mit einer fokalen Narbe ist sehr selten im Gegensatz zum relativ häufigen Entstehen einer sekundären zentralen Vernarbung in einem lokalisierten peripheren Adenokarzinom.

Tumorausbreitung

Adenokarzinome breiten sich primär über Lymph- und Blutwege aus. Eine aerogene Dissemination tritt gewöhnlich beim bronchioloalveolären Karzinom auf, wobei multiple Tumorkläsionen in verschiedenen ipsi- und kontralateralen Lungenlappen entstehen können. Die

Ausbreitung über die Pleuraoberfläche wird gelegentlich bei peripheren Adenokarzinomen beobachtet. Etwa ein Fünftel der Fälle mit Adenokarzinomen weist Fernmetastasen bei Erstdiagnose auf, wobei Gehirn, Skelettsystem, Nebennieren und Leber häufigste Lokalisationen sind. Eine lokale Tumorreklurrenz nach erfolgter Resektion ist bei Adenokarzinomen seltener als bei allen anderen, nicht-kleinzelligen Subtypen des Bronchialkarzinoms.

Histopathologische Subtypen des Adenokarzinoms

Histologische Wachstumsmuster/Subtypen sind: tubulär, papillär, bronchiolo-alveolär und solide (mit Muzinbildung). Mit ca. 80% sind Adenokarzinome vom gemischten Typ am häufigsten.

Ein bronchiolo-alveoläres Karzinom ist definiert durch ein Wachstumsmuster der neoplastischen Zellen entlang der präexistenten Alveolarwandstrukturen ohne Stromainvasion. Eine Verbreiterung der Alveolarsepten mit Fibrose wird dabei häufig beobachtet. Zwei Varianten des bronchiolo-alveolären Karzinoms werden unterschieden:

Nicht-schleimbildende Variante versus schleimbildende (muzinöse) Variante. Letztere besteht aus schleimbildenden zylindrischen Epithelien und Schleimsubstanzen im Alveolarraum. Eine aerogene Ausbreitung mit Ausbildung von Satellitenknoten ist für diesen Subtyp typisch.

Varianten des Adenokarzinoms

- **Fetales Adenokarzinom:**
Besteht aus tubulär angeordneten glykogenreichen Tumorzellen, die an fetales Lungenparenchym erinnern. Wenn diese mit einem sarkomatösen primitiven blastemischen Stroma assoziiert sind, werden sie als pulmonale Blastome klassifiziert.
- **Muzinöses (kolloidales) Adenokarzinom:**
Besteht aus reichlichen Massen extrazellulärer Muzine und darin enthaltener Inseln oder Tubuli aus Tumorzellen.
- **Siegelringzellkarzinom:**
Enthält reichlich Siegelringzellen. Oft ist diese Siegelringzellkomponente nur fokal ausgebildet, assoziiert mit anderen histologischen Subtypen des Adenokarzinoms.
- **Muzinöses Zystadenokarzinom:**
Karzinom mit begrenzender fibröser Kapsel und zentraler zysti-

scher Formation, die Schleimmassen und schleimbildende Tumorzellen enthalten.

- **Klarzelladenokarzinom:**

Besteht aus Tumorzellen mit klarem Zytoplasma. Als Reinform sehr selten, eher als Komponente bei gemischten Adenokarzinomen zu finden.

Immunhistochemie des Adenokarzinoms

Adenokarzinome der Lunge exprimieren Pan-Zytokeratin, CAM-5.2, EMA sowie CEA. CK7 wird häufiger exprimiert als CK20. TTF1 wird zumeist exprimiert, insbesondere in höher differenzierten Tumoren. Ausnahmen sind hier muzinöse Karzinome, insbesondere der muzinöse Subtyp des bronchiolo-alveolären Karzinoms, die häufig TTF1-negativ sind.

Histologisches Grading

Basiert einerseits auf dem Ausmaß, in dem das architektonische Muster des Tumors noch Ähnlichkeiten mit normalem Lungengewebe aufweist, und andererseits auf dem Ausmaß der zytologischen Atypien. Typischerweise erfolgt ein dreistufiges Grading: gut (Grad 1), mäßig (Grad 2), gering differenziert (Grad 3). Bronchiolo-alveoläre Karzinome sind immer gut oder mäßig differenziert. Solide Adenokarzinome sind per Definition gering differenziert. Wenn mehr als ein Grad der Differenzierung vorliegt, wird der geringste Differenzierungsgrad herangezogen.

Prognose und prädiktive Faktoren

Der histologische Differenzierungsgrad korreliert mit der Prognose. Papilläre Wachstumsmuster, insbesondere mikropapilläre Formen, sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Weitere histologische Parameter, die mit einer schlechten Prognose korrelieren, sind: Vasculäre Invasion, hohe Mitoserate, geringe lymphozytäre Stromareaktion und extensive Tumornekrosen. Prognostisch bedeutsam ist das Stadium (pTNM) bei Erstdiagnose. Bronchiolo-alveoläre Adenokarzinome haben eine bessere Prognose. Das Ausmaß einer zentralen desmoplastischen Stromareaktion (zentrale Narbenbildung) korreliert mit einer Verschlechterung der Prognose.

Prädiktive genetische Faktoren

Die K-Ras-Onkogenaktivierung über Punktmutation korreliert mit einer schlechten Prognose, ebenso die P53-Genmutation. Die Überexpression des c-erb-B2-Onkogens ist mit einer geringeren Überlebenszeit korreliert. Mutationen im EGFR-Gen könnten eine therapeutische Option darstellen.

2.1.3 Kleinzelliges Karzinom (ca. 20–30%)

Definition nach WHO

Maligner epithelialer Tumor, bestehend aus kleinen Tumorzellen mit spärlichem Zytoplasma, unscharfen Zellgrenzen, feingranulärem Kernchromatin und weitgehendem Fehlen von Nukleolen. Die Kerne sind rund, oval oder spindelförmig. Nekrosen sind typischerweise ausgedehnt und die Mitoserate ist sehr hoch.

Unter einem kombinierten kleinzelligen Karzinom versteht man die Kombination eines kleinzelligen Karzinoms mit einer der anderen genannten Subtypen des Bronchialkarzinoms, zumeist Adenokarzinomen, aber auch Plattenepithelkarzinomen oder großzelligen Karzinomen.

Lokalisation/Makroskopie

Die Tumoren sind typischerweise perihilär lokalisiert und von makroskopisch weiß-grauer Farbe, weicher Konsistenz und ausgedehnten Nekrosen sowie häufigem nodalem Befall. Ca. 5% der kleinzelligen Karzinome sind peripher lokalisiert.

Tumorausbreitung und Staging

Intrapulmonal breiten sie sich bevorzugt submukös in den Bronchien und in Lymphgefäßen aus. Die Tendenz zur weitläufigen Dissemination zum Zeitpunkt der Primärdiagnose führt dazu, dass kleinzellige Bronchialkarzinome neben der TNM-Klassifikation auch nach limited/extensive Disease klassifiziert werden.

Limited Disease des kleinzelligen Karzinoms:

- Patienten mit Tumorlokalisation beschränkt auf einen Hemithorax, mit regionalen Lymphknotenmetastasen, einschließlich hilä-

ren, ipsi- und kontralateralen mediastinalen oder supraklavikulären Lymphknoten

- Patienten mit kontralateralen mediastinalen Lymphknotenmetastasen und supraklavikulären Lymphknotenmetastasen
- Patienten mit ipsilateralem pleuralem Erguss (benigne oder maligne)

Extensive Disease des kleinzelligen Karzinoms:

Alle Patienten mit Tumorausbreitung, die nicht in das limitierte Stadium eingeschlossen werden können.

Histopathologischer Befund und Varianten des kleinzelligen Karzinoms

Wie bei anderen neuroendokrinen Karzinomen findet man häufig ein trabekuläres und nestförmiges Wachstumsmuster, z.T. mit Ausbildung von Rosetten. Die Tumorzellen sind typischerweise kleiner als die Größe von drei kleinen Lymphozyten. Die Tumorzellen haben nur spärliches Zytoplasma und runde, ovale oder spindelförmige Kerne. Die Mitoserate liegt über 60 pro mm². Die Neoplasien sind per Definition gering differenziert (high grade, G3). In-situ-Stadien sind nicht bekannt. In größeren Gewebeproben kann die Tumorzellgröße größer sein und eine Pleomorphie vorliegen. Auch Fälle mit Tumoriesenzellen und prominenten Nukleolen sind beschrieben.

Für die Diagnose „Kombiniertes kleinzelliges Karzinom mit großzelligem Karzinom“ muss die großzellige Komponente zumindest 10% betragen.

Immunhistochemie

Die meisten kleinzelligen Karzinome sind positiv für CD56, Chromogranin A und Synaptophysin. Weniger als 10% der kleinzelligen Karzinome sind immunhistochemisch negativ für alle neuroendokrinen Marker. Kleinzellige Karzinome sind zudem in über 90% der Fälle positiv für TTF1.

Histogenese

Die genaue Ausgangszelle des kleinzelligen Karzinoms ist nicht bekannt. Sehr wahrscheinlich gehen sie von einer pluripotenten bronchialen Vorläuferzelle aus.

Prognose und prädiktive Faktoren

Schlechte Prognosefaktoren beinhalten ein extensives Stadium bei Diagnosestellung, einen reduzierten Allgemeinzustand, erhöhte Serum LDH- und alkalische Phosphatasewerte sowie niedrige Plasmaalbuminwerte.

Es sind keine histologischen oder genetischen Faktoren mit prädiktiver prognostischer Bedeutung bekannt. Ein kleiner Prozentsatz von kleinzelligen Karzinomen in einem frühen Tumorstadium kann erfolgreich operativ reseziert werden.

2.1.4 Großzelliges Karzinom und großzelliges neuroendokrines Karzinom (ca. 10%)

Definition nach WHO

Undifferenziertes, nicht-kleinzelliges Karzinom mit Fehlen von zytologischen oder architektonischen Zeichen eines kleinzelligen Karzinoms und ohne glanduläre oder plattenepitheliale Differenzierung sowie fehlender Muzinbildung.

Eine Variante stellt das großzellige neuroendokrine Karzinom dar.

Epidemiologie

Großzellige Karzinome stellen insgesamt ca. 10% der Bronchialkarzinome dar. Die Häufigkeit der großzelligen neuroendokrinen Karzinome liegt bei 3%. Beide Typen werden vorwiegend bei Rauchern gefunden. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung beträgt ca. 60 Jahre, und die meisten Patienten sind männlich.

Lokalisation/Makroskopie

Großzellige Karzinome liegen typischerweise peripher, wobei auch eine Beteiligung großer Bronchien vorliegen kann. Die Tumoren infiltrieren häufig die Pleura viszeralis, die Thoraxwand oder benachbarte Strukturen. Makroskopisch weisen sie oft eine weiche Konsistenz, Nekrosen und Hämorrhagien auf. Auch großzellige neuroendokrine Karzinome sind zumeist peripher lokalisiert.

Tumorausbreitung

Am häufigsten treten Metastasen in hilären oder mediastinalen Lymphknoten auf, gefolgt von Metastasen in Pleura, Leber, Skelett-

system, Gehirn, abdominalen Lymphknoten und Perikard. Großzellige neuroendokrine Karzinome weisen eine schlechtere Prognose auf als klassische großzellige Karzinome.

Histopathologische Befunde und Varianten des großzelligen Karzinoms

- **Großzelliges Karzinom:**
Sind per Definition gering differenzierte Neoplasien. Es handelt sich insofern um eine Ausschlussdiagnose, als keine Komponenten eines Plattenepithelkarzinoms, Adenokarzinoms oder kleinzelligen Karzinoms vorliegen dürfen. Es liegen Streifen und Nester großer polygonaler Zellen mit vesikulären Kernen und prominenten Nukleolen sowie mäßig breitem Zytoplasma vor.
- **Großzelliges neuroendokrines Karzinom:**
Weist histologische Zeichen wie Trabekel und Rosettenbildungen wie bei neuroendokriner Differenzierung auf. Die Tumorzellen sind groß mit mäßig breitem Zytoplasma sowie prominenten Nukleolen. Die durchschnittliche Mitoserate liegt bei 75 pro mm². Große Nekrosezonen sind häufig. Zur Diagnose ist die immunhistochemische Expression von zumindest einem neuroendokrinen Marker (Chromogranin A, Synaptophysin, CD56) erforderlich. Ca. 50% exprimieren TTF1.
- **Weitere Varianten des großzelligen Karzinoms sind:**
Basaloides Karzinom, lymphoepitheliales Karzinom, klarzelliges Karzinom und großzelliges Karzinom mit rhabdoidem Phänotyp.

Differentialdiagnose des großzelligen Karzinoms

Diese beinhaltet gering differenzierte Plattenepithelkarzinome, in denen nur fokale Herde mit Keratinisierung und/oder Interzellularbrücken zu finden sind, des Weiteren solide Varianten des Adenokarzinoms. Diese müssen als Minimum per Definition zumindest 5 Muzintropfen pro 2 HPF aufweisen.

Histogenese

Eine intraepitheliale Vorläuferläsion des großzelligen Karzinoms ist bislang nicht bekannt. Die Tumorzellen leiten sich am ehesten von einer pluripotenten Progenitorzelle ab, mit Befähigung zur multidirektionalen Differenzierung.

Prognose und prädiktive Faktoren

Wichtigste klinische Parameter mit prognostischer Bedeutung sind das Stadium bei Primärdiagnose und der Allgemeinzustand.

Bezogen auf vergleichbare Tumorstadien besteht kein signifikanter Unterschied in der Prognose zwischen einem großzelligen neuroendokrinen Karzinom und einem kleinzelligen Karzinom. Es sind keine spezifischen genetischen prädiktiven Faktoren des großzelligen Karzinoms bekannt. Verlust oder Punktmutationen des p53-Gens sollen mit einer schlechteren Prognose korrelieren.

2.1.5 Adenosquamöses Karzinom (ca. 4%)

Definition nach WHO

Ein Karzinom aus Komponenten eines Plattenepithelkarzinoms und eines Adenokarzinoms, wobei jede Komponente zumindest 10% des Tumors ausmacht.

Epidemiologie/Ätiologie

Die Häufigkeit beträgt bis zu 4% der Lungenkarzinome. Der Großteil der Patienten sind Raucher.

Lokalisation und makroskopischer Befund

Adenosquamöse Karzinome liegen typischerweise peripher in der Lunge. Sie können eine zentrale Narbe aufweisen.

Tumorausbreitung

Sie weisen eine frühzeitige Metastasierung und eine schlechte Prognose auf.

In den Metastasen findet sich gewöhnlich auch eine Kombination aus squamöser und drüsiger Differenzierung.

Histopathologischer Befund

Die plattenepitheliale Komponente und die Adenokarzinomkomponente sind morphologisch definiert, wie in den Reinformen beschrieben. Das Erkennen einer soliden Adenokarzinomkomponente kann schwierig sein. Hierfür wird das Vorkommen von mehr als 5 schleimbildenden Zellen pro 2 HPF gefordert. Beide Komponenten können getrennt oder durchmischt vorkommen.

Immunhistochemische Befunde

CK5/6 wird bevorzugt im plattenepithelial differenzierten Anteil, CK7 und TTF1 indessen im Adenokarzinomanteil exprimiert.

Prognose und prädiktive Faktoren

Adenosquamöse Karzinome haben eine schlechtere Prognose als reine Plattenepithelkarzinome oder reine Adenokarzinome. Die adenosquamöse Differenzierung stellt einen unabhängigen histologischen Faktor für die Überlebensrate dar.

Prädiktive Faktoren

K-Ras- und p53-Mutationen stellen wohl einen unvorteilhaften prognostischen Faktor bei Neoplasien im Stadium I dar.

2.1.6 Sarkomatoides Karzinom (ca. 0,3–1,3%)

Definition nach WHO

Sarkomatoide Karzinome stellen eine Gruppe von gering differenzierten Lungenkarzinomen dar, die eine Komponente eines Sarkoms oder einer sarkomartigen (spindelzellig oder riesenzellig) Differenzierung enthalten. Es werden 5 Subtypen unterschieden: Pleomorphes Karzinom, Spindelzellkarzinom, Riesenzellkarzinom, Karzinosarkom und pulmonales Blastom.

Epidemiologie/Ätiologie

Diese Neoplasien sind mit 0,3–1,3% selten unter den Lungenkarzinomen. Über 90% der Patienten sind starke Zigarettenraucher. Manche Fälle können auf eine Asbestexposition zurückgeführt werden.

Lokalisation

Diese Neoplasien können zentral oder peripher lokalisiert sein. Sie weisen oft Nekrosen auf.

Tumorausbreitung

Es handelt sich um sehr aggressive Karzinome mit weitläufiger Metastasierung, einschließlich ungewöhnlicher Lokalisationsorte wie Ösophagus, Darmtrakt und Nieren.

Immunhistochemie

Die spindelförmigen Tumorzellen weisen oft eine Koexpression von Zytokeratin und Vimentin auf. Die Tumorzellen im Riesenzellkarzinom können TTF1-positiv sein.

Prognose und prädiktive Faktoren

Diese Karzinome haben eine sehr schlechte Prognose, die abhängig ist vom Tumorstadium. Eine adjuvante Chemotherapie und Radiotherapie ergeben keine Prognosebesserung.

2.1.7 Mukoepidermoides Karzinom und Adenoidzystisches Karzinom (< 1%)

Diese Neoplasien sind identisch zu den typischerweise in den Speicheldrüsen vorkommenden Tumoren mit gleichem Namen. Ätiologisch besteht kein Zusammenhang mit Zigarettenrauchen. Diese Neoplasien entstehen bevorzugt in großen Bronchien. Sie leiten sich von Progenitorzellen der tracheobronchialen mukösen Drüsen ab.

Das Problem der histologischen Klassifikation maligner Lungentumoren besteht in der morphologischen Tumorpheterogenität, die in der Literatur in einer Häufigkeit zwischen 10 bis 45% angegeben wird. Deshalb muss die Klassifikation an einer kleinen Biopsie als nur bedingt aussagekräftig für den Gesamttumor angesehen werden. Auf Grund der unterschiedlichen Therapierbarkeit ist es für den Kliniker entscheidend, die Bronchialkarzinome in kleinzellig oder nicht-kleinzellig einzuteilen.

2.2 Tumorausdehnung und Stadieneinteilung

Die Tumorausdehnung wird nach dem TNM-System folgendermaßen festgelegt:

Primärtumor (T)

TX Primärtumor nicht beurteilbar oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei der Bronchiallavage, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar

T0 Kein Anhalt für Primärtumor

Tis Karzinoma in situ

T1 Tumor 3 cm oder kleiner in der größten Ausdehnung umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura und ohne Hinweis auf Befall proximal eines Lappenbronchus bei der Bronchoskopie, d. h. kein Befall des Hauptbronchus

T2 Tumor mit einem der folgenden Kennzeichen hinsichtlich Größe und/oder Ausbreitung:

- Tumor mehr als 3 cm in größter Ausdehnung
- Tumor mit Befall des Hauptbronchus, 2 cm oder weiter distal der Trachealbifurkation (Hauptkarina)
- Tumor infiltriert viszerale Pleura
- Assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilum, aber nicht der ganzen Lunge

T3 Tumor jeder Größe mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen:

- Brustwand (einschließlich Tumoren des Sulcus superior), Zwerchfell, mediastinale Pleura, parietales Perikard
- oder Tumor im Hauptbronchus weniger als 2 cm distal der Hauptkarina, aber Hauptkarina selbst nicht befallen
- oder Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung der ganzen Lunge

T4 Tumor jeder Größe mit Infiltration einer der folgenden Strukturen:

- Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Hauptkarina
- oder Tumor mit malignem Pleura- oder Perikarderguss oder mit Satellitenherden im gleichen Lungenlappen

Regionäre Lymphknoten (N)

NX Eine Aussage über die regionären Lymphknoten kann nicht getroffen werden

N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen nachweisbar

N1 Metastasen in ipsilateralen peribronchialen Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Hilumlymphknoten (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors)

N2 Metastasen in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten

N3 Metastasen in kontralateralen mediastinalen Lymphknoten, kontralateralen Hilum-Lymphknoten, ipsi- oder kontralateralen Skalenus-Lymphknoten oder supraclaviculären Lymphknoten

Fernmetastasen (M)

MX Keine Aussage über Fernmetastasen möglich

M0 Kein Nachweis von Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen vorhanden (Lungenherde ipsilateral in anderen Lungenlappen als der Primarius werden als M1 gewertet; Metastasen in nicht-regionären Lymphknoten sind als M1 zu werten)

Für das kleinzellige Bronchialkarzinom hat sich in der Historie und aus Gründen der Praktikabilität die Einteilung nach der WHO-Klassifikation in Limited und Extensive Disease etabliert. In der aktuellen Literatur setzt sich jedoch zunehmend häufiger die TNM-Klassifikation auch für das kleinzellige Bronchialkarzinom durch.

Folgende vereinfachte klinische Stadieneinteilung der UICC wird anhand der TNM-Klassifikation vorgenommen:

Okkultes Karzinom	TX	No	Mo	} Limited Disease
Stadium 0	Tis	No	Mo	
Stadium IA	T1	No	Mo	
Stadium IB	T2	No	Mo	
Stadium IIA	T1	N1	Mo	
Stadium IIB	T2	N1	Mo	
	T3	No	Mo	
Stadium IIIA	T1	N2	Mo	
	T2	N2	Mo	
	T3	N1, N2	Mo	
Stadium IIIB	jedes T	N3	Mo	} Extensive Disease
	T4	jedes N	Mo	
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1	

Eine Neufassung der Stadieneinteilung der UICC ist in Bearbeitung.

3 Diagnostik

3.1 Diagnostik bei Verdacht

Da die Symptomatik des Bronchialkarzinoms in den frühen Stadien meist unspezifisch ist und wegweisende Symptome häufig erst spät einsetzen, sollte auch bei geringem Verdacht eine konsequente Abklärung erfolgen. Auf der anderen Seite werden häufig Herde bei asymptomatischen Patienten z.B. in der CT entdeckt. Die diagnostischen Maßnahmen sollten daher mit dem Risikoprofil des Patienten abgestimmt werden. Neben Anamnese und klinischer Untersuchung werden folgende Schritte empfohlen:

Röntgenuntersuchungen in 2 Ebenen

Das konventionelle Röntgenbild in 2 Ebenen ist auf Grund der geringen Strahlenbelastung, der ubiquitären Verfügbarkeit und der geringen Kosten immer der erste Schritt in der Bildgebung bei Verdacht auf ein Bronchialkarzinom. Bei vorhandenem Risikoprofil (Rauchernamnese, obstruktive Lungenerkrankung, berufliche Schadstoffexposition) sollte auch bei unauffälligem Röntgenbefund eine weitere Diagnostik in Form einer CT des Thorax erfolgen.

CT Thorax

Auf Grund der hohen Sensitivität für periphere Tumoren ist bei negativem Befund ein Karzinom mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen, jedoch kann ein frühes zentrales Bronchialkarzinom im Einzelfall dem Nachweis in der CT entgehen. Bei positivem Herd-Befund und fehlender eindeutiger Kriterien für Gutartigkeit sollte eine bioptisch-histologische Sicherung erfolgen.

Bei Risikopatienten für eine Biopsie kann eine PET-CT weitere Hinweise für eine mögliche Malignität erbringen. Die dynamische, kontrastmittel-verstärkte MRT oder CT stellen hierzu eine Alternative dar.

Maßnahmen bei computertomographisch inzidentell erkannten kleinen Herdbefunden

Die Fleischner-Society gibt für solche Herde (< 8 mm) folgende Empfehlung heraus: Bei hohem Risiko (z.B. Raucheranamnese) für ein

Bronchialkarzinom sollten CT-Verlaufskontrollen entsprechend der Herdgröße im Abstand von 12 Monaten (≥ 5 mm), 6–12 Monaten (> 4 –6 mm) und 3–6 Monaten (> 6 –8 mm) durchgeführt werden. Bei geringem Risiko sollte bei Größe von 5–8 mm eine Verlaufskontrolle innerhalb von 6–12 Monaten erfolgen (MacMahon et al. 2005). Aus klinischer Sicht ist das Management solcher Herde auch individuellen Gesichtspunkten unterworfen.

3.2 Diagnostik zur Stadieneinteilung

Die moderne Therapie des Bronchialkarzinoms ist streng stadienadaptiert mit zum Teil unterschiedlichen multimodalen Konzepten. Der Erfolg der Therapie hängt auch von einem möglichst exakten Staging des Tumorgeschehens und ganz besonders des mediastinalen Lymphknotenstadiums ab.

Anamnese und klinische Untersuchung sind obligat. Besondere Beachtung verdienen der Lymphknotenstatus und die Symptome von Fernmetastasen.

Die **laborchemische Basisdiagnostik** umfasst die Bestimmung des Blutbildes, der Elektrolyte inkl. Ca, der Leber- und Nierenwerte sowie die Gerinnungsparameter. Die Ermittlung von Tumormarkern (NSE und ProGRP bei SCLC, CEA und CYFRA21–1 bei nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom) kann als Verlaufsparemeter einen Beitrag zur Therapieentscheidung leisten (Molina et al. 2005).

Das **Röntgenbild des Thorax** in zwei Ebenen (als Ausgangsbefund) und die **kontrastmittel-verstärkte CT** bilden die Basis des lokoregionären Stagings. Die CT sollte hierbei den Oberbauch (Leber und Nebennierenregion) mit abdecken (als Alternative: Sonographie).

Im Einzelfall kann die **MRT** zur Klärung einer tumorösen Infiltration angrenzender Strukturen (Gefäße, Peri- oder Myokard, Zwerchfell, Brustwand, Mediastinum) hilfreich sein. Isolierte Raumforderungen der Leber oder der Nebennieren, welche durch CT, Sonographie oder PET entdeckt wurden, müssen bei potentiell resektablem Tumor bioptisch geklärt werden.

Die Durchführung einer **Bronchoskopie** ist bei jedem Patienten mit Verdacht auf Bronchialkarzinom indiziert. Um die Bronchoskopie besser planen zu können, sollte die CT-Untersuchung des Thorax vor der Bronchoskopie durchgeführt werden. Bei zentralen Tumoren wer-

den Dignität, Ausdehnung und potentielle Resektionsgrenzen durch Probenentnahmen (Zangenbiopsie, Kryobiopsie, Bürstenzytologie oder Aspirationszytologie) bestimmt. Periphere, der direkten visuellen Kontrolle bei der Bronchoskopie nicht zugängliche Tumoren können unter Durchleuchtung oder mit Hilfe eines 3D-Navigationssystems biopsiert werden. Durch die zusätzliche Probenentnahme mittels Bürsten und Spülflüssigkeit kann die Sensitivität weiter erhöht werden.

Bei tumorverdächtigen Läsionen kann eine **CT-gesteuerte transthorakale Punktion** die Diagnose sichern, die jedoch nur bei positivem Befund aussagekräftig ist. Bei funktionell und onkologisch primär kurativ resektablem Befund ist die primäre Resektion eine sinnvolle Alternative, insbesondere bei peripheren Herden, die einer thorakoskopischen Resektion zugänglich sind.

Die **FDG-PET/CT** liefert die höchste Genauigkeit bei der nicht-invasiven Stadieneinteilung. Dies gilt insbesondere für den Lymphknotenstatus und für die Detektion von klinisch okkulten Fernmetastasen. Sie kann bei klinisch resektablem Tumor zum Einsatz kommen, wenn sich daraus begründet therapeutische Konsequenzen ableiten lassen. Probleme können allerdings beim Nachweis von Gehirnmastasen, bei der Erfassung des bronchiolo-alveolären Karzinoms, des Karzinoids oder eines malignen Pleuraergusses auftreten. Als Alternative bei bekanntem Karzinoidtumor steht die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie bzw. die Ga-68-DOTATOC-PET/CT zur Verfügung.

Die **FDG-PET** wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) als diagnostisches Verfahren beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom Ende 2005 bestätigt und ist Leistung der GKV für den stationären Bereich (Gemeinsamer Bundesausschuss 2006).

Die **Skelettszintigraphie** ist generell bei Patienten mit kurativem Therapieansatz und bei symptomatischen Patienten indiziert. Dies gilt auch, wenn eine FDG-PET durchgeführt wurde, falls das periphere Skelett hier nicht vollständig erfasst wird. Bei positivem Befund sollte eine Sicherung mittels Biopsie oder weiterführender Bildgebung erfolgen.

Eine **CT oder MRT des Schädels** ist bei Patienten mit kurativem Therapieansatz, ZNS-Symptomatik und bei Patienten im Stadium III indiziert, wenn eine aggressive Tumorthherapie vorgesehen ist.

Das **exakte Staging des Mediastinums** ist in der modernen Therapie

des Bronchialkarzinoms eine der Schlüsselstellen in der Diagnostik, da hier die Weichen für einen neoadjuvanten Therapieansatz gestellt werden.

Liegt ausschließlich eine Computertomographie ohne FDG-PET des Mediastinums vor, so ist mit Ausnahme eines Plattenepithelkarzinoms im Stadium cT1 NO MO ein invasives Staging mittels **Mediastinoskopie** sinnvoll. Die transbronchiale, ultraschallgesteuerte endoluminale Bronchoskopie (EBUS-FNA) oder Ösophagoskopie mit Feinnadelaspiration (EUS-FNA) oder transthorakale Feinnadelaspiration (TT-FNA) sind minimalinvasive Verfahren, die eine hohe Spezifität besitzen und bei positivem Befund ein N2- oder N3-Stadium bestätigen können. Auf Grund der geringen negativen prädiktiven Wertigkeit ist bei negativem Befund der EBUS-FNA oder/und EUS-FNA ein invasives Staging des Mediastinums empfehlenswert.

Liegt ein FDG-PET mit negativem Befund für das Mediastinum vor, so ist im Stadium I ein invasives Staging nicht notwendig. Bei zentralen Tumoren, PET positiven N1-Lymphknoten, niedrigem FDG-uptake des Primärtumors und Lymphknoten > 16 mm im CT sowie positivem FDG-PET-Befund des Mediastinums ist die zyto-histologische Bestätigung entweder mittels Mediastinoskopie, FNS, EUS-FNA oder EBUS-FNA sinnvoll. Die Mediastinoskopie hat dabei den Vorteil, dass mehr Lymphknotenstationen mit einer Untersuchung erreicht werden.

Besteht ein Pleuraerguss, ist dessen Genese abzuklären. Wenn die zytologische Untersuchung des Pleuraergusses nicht diagnostisch ist, empfiehlt sich eine Thorakoskopie zur definitiven Klärung.

Für das **funktionelle Staging** muss bei jedem Patienten mit Bronchialkarzinom eine Spirometrie, bei eingeschränkter Lungenfunktion gegebenenfalls eine Ganzkörperplethysmographie und eine arterielle Blutgasanalyse durchgeführt werden.

Bei lungenfunktionell erheblich eingeschränkten Patienten, die einem chirurgisch kurativen Eingriff zugeführt werden sollen, sollte zur genaueren Abschätzung des Operationsrisikos zusätzlich die **Bestimmung der CO-Diffusionskapazität**, eine **Spiroergometrie** und gegebenenfalls eine **Lungenperfusionsszintigraphie** durchgeführt werden.

Der in Abb. 1 dargestellte Algorithmus ermöglicht die Abschätzung der funktionellen Operabilität.

Besteht eine kardiale Anamnese (KHK, Vitien etc.) oder der Verdacht auf eine Herzerkrankung, muss vor jedem größeren thoraxchirurgi-

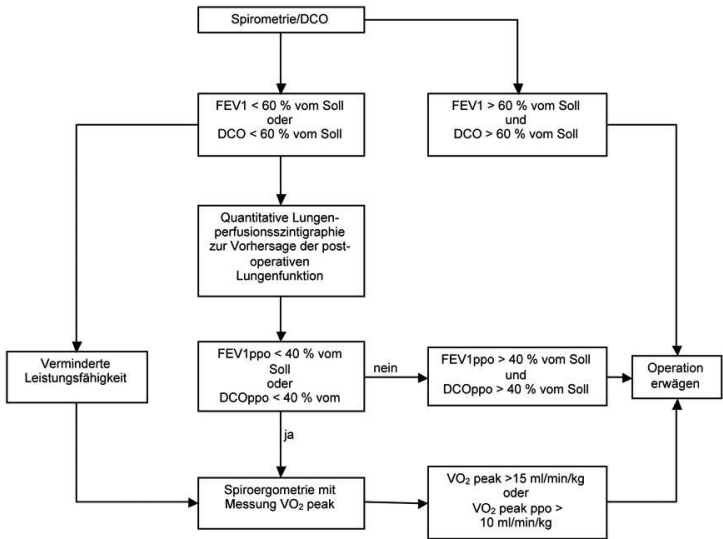


Abbildung 1: Algorithmus zur Beurteilung der funktionellen Operabilität [modifiziert nach ATS/ERS Task Force (Celli et al. 2004)]

schen Eingriff eine kardiologische Abklärung durchgeführt werden, die eine Echokardiographie, ein Belastungs-EKG und gegebenenfalls weitere technische Untersuchungen einschließt.

4 Therapie

4.1 Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

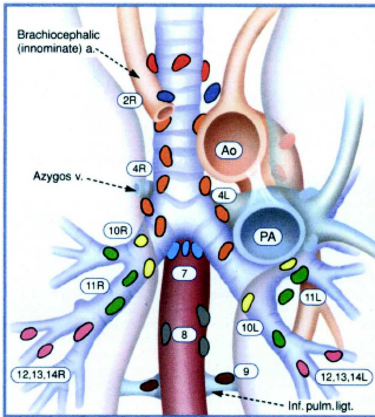
4.1.1 Chirurgische Therapie

Obwohl sich in der Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms in den letzten Jahren in vielen Stadien differenzierte multimodale Therapiekonzepte durchgesetzt haben, bleibt die komplette chirurgische Resektion beim funktionell und onkologisch operablen Karzinom der Stadien I – III das Ziel der Therapie. Auch bei lokal fortgeschrittenen Tumoren im Stadium III kann heute im Rahmen neoadjuvanter Therapiekonzepte und/oder erweiterter Resektionen bei selektierten Patienten mit dem Anspruch der Kuration oder einer deutlich verlängerten Überlebenszeit operiert werden.

Als onkologiegerechte Resektionen gelten ausschließlich anatomische Resektionen (Lobektomie, Bilobektomie, Pneumonektomie) mit kompletter ipsilateraler Lymphadenektomie. Diese beinhaltet die vollständige Entfernung der Lymphknotenstationen 2, 4, 7, 8 und 9 der rechten Seite sowie 4, 5, 6, 7, 8 und 9 der linken Seite unter Schonung des N. recurrens (siehe Abb. 2).

Keil- und Segmentresektionen sind nur bei deutlich erhöhtem funktionellem Operationsrisiko vertretbar und stellen in Anbetracht der erhöhten Lokalrezidivrate eingeschränkt radikale oder palliative Eingriffe dar. Infiltriert der Tumor angrenzende Lungenlappen, so sind diese möglichst komplett mit zu entfernen. Parenchym sparende Operationstechniken wie Manschettenresektionen am Bronchus und/oder an Pulmonalgefäßen sollten zur Vermeidung einer Pneumonektomie, wann immer möglich, eingesetzt werden. Bei Infiltration von Nachbarorganen wie Brustwand, Vorhof, Aorta, V. Cava, Wirbelkörper oder Plexus brachialis sind diese mit ausreichendem Sicherheitsabstand eventuell in interdisziplinärer Zusammenarbeit mit Kardio-, Neuro- oder orthopädischen Chirurgen zu reseziieren. Dies ist in erfahrenen Händen und bei vorhandener Infrastruktur auch nach neoadjuvanter Radio-/Chemoradiotherapie ohne wesentliche Erhöhung der Morbidität und Mortalität möglich. Wann immer möglich, sollte intraoperativ die Schnellschnittuntersuchung eingesetzt werden, insbesondere am Bronchusabsetzungsrand.

Das Therapiekonzept ist interdisziplinär von Thoraxchirurgen, Pneu-



Superior Mediastinal Nodes

- 1 Highest Mediastinal
- 2 Upper Paratracheal
- 3 Pre-vascular and Retrotracheal
- 4 Lower Paratracheal (including Azygos Nodes)

N₂ = single digit, ipsilateral

N₃ = single digit, contralateral or supraclavicular

Aortic Nodes

- 5 Subaortic (A-P window)
- 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)

Inferior Mediastinal Nodes

- 7 Subcarinal
- 8 Paraesophageal (below carina)
- 9 Pulmonary Ligament

N₁ Nodes

- 10 Hilar
- 11 Interlobar
- 12 Lobar
- 13 Segmental
- 14 Subsegmental

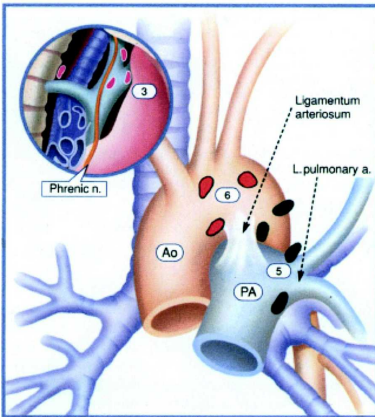


Abbildung 2: Regionale Lymphknotenstationen beim Bronchialkarzinom (Mountain et al. 1997)

(Anmerkung: Eine farbige Abbildung kann in der PDF-Version heruntergeladen werden unter: www.tumorzentrum-tuebingen.de, Link: Patientenversorgung.)

mologen, Onkologen und Radioonkologen festzulegen. Speziell die operative Therapie von neoadjuvant chemoradiotherapierten Patienten und erweiterte Resektionen, etwa mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, erfordern eine besondere Infrastruktur und Erfahrung.

4.1.2 Adjuvante Chemotherapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Die adjuvante Chemotherapie beim kurativ operierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom hat durch die Ergebnisse mehrerer Studien seit 2004 einen neuen Stellenwert erfahren. Zeigten frühere Untersuchungen einen nicht signifikanten Überlebensvorteil durch Chemotherapien von bis zu 4% nach 5 Jahren Beobachtung, wurden jetzt mehrere Studien publiziert, die jeweils einen signifikanten Überlebensvorteil von 4–15% nach 5 Jahren durch eine adjuvante Chemotherapie mit modernen Medikamentenkombinationen nachweisen (Strauss et al. 2006). Wenngleich diese Untersuchungen nicht in allen Punkten unumstritten sind, lassen sich doch folgende Punkte konstatieren:

1. Eine adjuvante Therapie ist im Stadium IA nicht indiziert. Ein Nutzen wurde hingegen in den Stadien II bis IIIA gesehen. Im Stadium IB ist der Nutzen fraglich.
2. Kombinationen aus Cisplatin mit einem der neueren, in fortgeschrittenen Krankheitsstadien effektiven Zytostatika (bisher untersucht: Vinorelbin, in Kombination mit Carboplatin auch Paclitaxel) sind wirksamer als Kombinationstherapien mit früher verwandten Substanzen. Sie verbessern sowohl die Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien wie auch des Gesamtüberlebens.
3. Die Wirksamkeit der adjuvanten Chemotherapie ist nicht für alle Stadien und nicht für alle Kombinationstherapien nachgewiesen. Cisplatin und Vinorelbin zeigen den größten Effekt im Stadium II, geringer auch im Stadium IIIA. Umstritten ist die Wirkung im Stadium IB. Neuere Daten aus einer Studie für die Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel im Stadium IB zeigten in der längerfristigen Beobachtung keinen Nutzen für das Gesamtüberleben mehr.
4. Die genannten Chemotherapieprotokolle, insbesondere mit Cisplatin, sind toxisch; in Studien mit Cisplatin beendeten nur ca. 60% der Patienten die komplette Therapie. „Fitte“ Patienten profi-

tieren mehr als Patienten mit deutlicher postoperativer oder Ko-Morbidität.

5. Außerhalb von Studien sollte die adjuvante Therapie analog zu einem der Studienprotokolle erfolgen. Der Ersatz z. B. von Cisplatin durch Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin ist von ungesicherter Effektivität.
6. Uracil-Tegafur (UFT) über 2 Jahre wurde bisher nur in Japan als wirksam zur Senkung des Rezidivrisikos geprüft; ein Wirksamkeitsnachweis außerhalb Japans fehlt. Für EGFR-Rezeptor-Tyrosinkinaseinhibitoren (Gefitinib, Erlotinib) fehlen ebenfalls noch Studienergebnisse in der adjuvanten Situation.
7. Die Therapiedauer sollte 4 Zyklen, also 12–16 Wochen betragen. Möglicherweise sind 3 Zyklen ausreichend, hierfür gibt es aber bislang keine Daten aus randomisierten Studien.
8. Eine zusätzliche Bestrahlung senkt beim RO-resezierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom die Überlebenswahrscheinlichkeit und sollte unterbleiben.

Auf Grund der obigen Überlegungen und der aktuellen Datenlage empfiehlt das Südwestdeutsche Tumorzentrum – CCC Tübingen folgendes Vorgehen in der Beratung und Therapie von Patienten mit komplett (RO) resezierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen im (pathologischen) Stadium IB bis III A:

1. Patienten in gutem Allgemeinzustand (WHO 0–1, in Einzelfällen auch WHO 2) und mit normaler (insbesondere kardialer und renaler) Organfunktion kann eine adjuvante Chemotherapie angeboten werden.
2. Im Stadium IB sollte die unsichere Datenlage mit den Patienten diskutiert werden. Bei Entscheidung für eine Therapie sollte diese mit 4 Zyklen Carboplatin (AUC 6) und Paclitaxel (175–200 mg/m²; in dieser Indikation derzeit nicht zugelassen) alle 3 Wochen erfolgen.
3. Im Stadium II und IIIA sollte die Therapie mit 4 Zyklen Cisplatin (100 mg/m² alle 4 Wochen, evtl. aufgeteilt auf je 50 mg/m² Tag 1 und 8) und Vinorelbin (25 mg/m² wöchentlich über 16 Wochen, Pausen oder Dosismodifikation bei Leukopenie) erfolgen.
4. Eine postoperative Strahlentherapie ist in der Regel nicht indiziert.

4.1.3 Stadienadaptierte Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Stadium I

Das Stadium I teilt sich auf in IA, T1 No Mo und IB, T2 No Mo. Die Resektion des Tumors nach den beschriebenen onkologischen Kriterien ist die Therapie der Wahl. Durch die alleinige operative Therapie kann im Stadium IA eine 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 70–80% erzielt werden. R1-Resektionen sind in diesen Stadien absolut zu vermeiden, hier sollte eine Nachresektion erfolgen. Ist diese nicht möglich oder wird sie vom Patienten abgelehnt, so ist eine postoperative (lokale) Radiatio indiziert.

Eine adjuvante Chemo- oder Radiotherapie ist im Stadium IA nicht empfehlenswert.

Im Stadium IB ist die Datenlage gegenwärtig unklar. Es existieren Hinweise, dass bei größeren Tumoren (> 5 cm maximaler Durchmesser) durch eine adjuvante Chemotherapie ein Überlebensvorteil möglich ist (Ginsberg et al. 1995, Strauß et al. 2006). Diese sollte jedoch nicht generell durchgeführt, sondern auf Grund der derzeit unsicheren Datenlage individuell mit dem Patienten abgesprochen werden. Bei Patienten mit funktionellen Kontraindikationen für eine kurative, onkologiegerechte, operative Therapie kann eine (thorakoskopische) limitierte Resektion durchgeführt werden. Dies geschieht zu Lasten einer geringeren 5-Jahres-Überlebensrate von nur noch ca. 59% und einer um 75% höheren Rate an Lokalrezidiven.

Bei Patienten, für die eine operative Therapie nicht in Frage kommt oder die eine Operation ablehnen, ist gegenwärtig die alleinige Radiotherapie in kurativer Intention die Standardtherapie. Dabei sollten mindestens 60 Gy, besser 70 Gy in 6–7 Wochen mit einer Fraktionierung von $5 \times 1,8$ Gy bis $5 \times 2,0$ Gy pro Woche verabreicht werden. Eine Bestrahlung des Mediastinums erfolgt nicht. Mit dieser Therapie kann eine 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 25% erreicht werden.

Die Radiofrequenzablation von Lungentumoren ist ein experimentelles Verfahren und in seiner Wirksamkeit noch unzureichend evaluiert. 5-Jahres-Überlebensraten können derzeit nicht angegeben werden. Die Radiofrequenzablation sollte deshalb ausschließlich unter Studienbedingungen eingesetzt werden.

Stadium II

Im Stadium II hat der Tumor bereits erste Metastasen im Bereich der intralobären (12,13,14) oder hilären Lymphknotenstationen (10,11) gesetzt (T1 N1 M0 oder T2 N1 M0) (siehe Abb. 2). Die Therapie der Wahl ist auch hier, wie im Stadium I, die primäre onkologiegerechte Resektion des Tumors mit ipsilateraler Lymphadenektomie. Für R1-Resektionen gelten dieselben Prinzipien wie in Stadium I.

Eine adjuvante Radiotherapie bringt nach derzeitigem Kenntnisstand keine Überlebensvorteile und wird nicht empfohlen.

Der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie im Stadium IIA und IIB gilt als nachgewiesen und gehört mittlerweile zum Standardverfahren in dieser Gruppe. Eine neoadjuvante Therapie kann derzeit nicht empfohlen werden.

Zum gleichen klinischen Stadium zählen auch Tumoren, die benachbarte Strukturen direkt infiltriert haben (T3 N0 M0). Therapie der Wahl ist die Resektion unter Mitnahme der befallenen Anteile von Zwerchfell, Perikard und Brustwand mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand von mindestens 5 cm bzw. einer nicht-infiltrierten Rippe nach kranial und kaudal bei Befall der Brustwand. Eine neoadjuvante Radio-Chemotherapie kann hier nicht empfohlen werden. Ist eine R0-Resektion nicht möglich, so sollten intraoperativ Brachykatheter platziert werden. Stellt sich die R1-Resektion erst postoperativ dar, ist eine adjuvante Strahlentherapie sinnvoll, wenn keine sekundäre R0-Resektion möglich ist.

Eine Sonderstellung nehmen Tumoren des Sulcus superior ein. Die Tumoren des Lungenapex mit Infiltration der Brustwand im Bereich der 1. bis 3. Rippe sind definitionsgemäß mit einem der Pancoast-Symptome vergesellschaftet (Schulter-Arm-Schmerz, obere Einflussstauung, Horner-Syndrom, Parästhesien am Unterarm). Bei diesen Tumoren sollte zur Verbesserung der Radikalität und Resektabilität immer eine neoadjuvante Radiotherapie oder Chemoradiotherapie mit einer Strahlendosis von mindestens 45 Gy vorgenommen werden. Die Operation erfolgt dann nach Abklingen der akuten Strahlenreaktion unter Mitnahme der primär befallenen Rippen und Dissektion des Plexus brachialis und der A. und V. subklavia.

Stadium III

Die nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome im Stadium III sind lokoregionär fortgeschritten ohne Fernmetastasen. Die Gruppe ist sehr heterogen und stellt differenzialtherapeutisch die komplexeste der Bronchialkarzinome dar. Auf Grund der raschen Fortentwicklung in allen drei Therapiemodalitäten und zahlreicher, z.T. widersprüchlicher Studien ist hier vieles im Fluss. Die nachfolgenden Empfehlungen müssen vor diesem Hintergrund gesehen werden. Grundsätzlich ist aber festzuhalten, dass durch die Fortschritte der interdisziplinären Kooperation bei vielen Patienten in diesem Stadium eine operative Therapieoption besteht. Bei der heterogenen Datenlage sollten die Patienten im Stadium III soweit als möglich im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.

Stadium IIIA

Zwei Punkte sind für das therapeutische Vorgehen entscheidend: 1. besteht eine funktionelle Operabilität und 2. besteht ein N2-Status insbesondere mit ausgeprägter Lymphknotenmetastasierung (bulky disease).

Funktionell operable Patienten bis zum Stadium T3 N1 sollten einer chirurgischen Therapie zugeführt werden im Verein mit einer Chemotherapie oder Radiochemotherapie. Es ist unklar, ob in diesem Kontext neoadjuvante oder adjuvante Protokolle vorzusehen sind. Im N2-Stadium, insbesondere bei bulky disease, sind neoadjuvante Protokolle im Interesse eines Downstagings vorzuziehen. Auch hier ist noch unklar, ob eine kombinierte Radiochemotherapie Vorteile gegenüber einer rein neoadjuvanten Chemotherapie besitzt. Ob ein N2-Status vorliegt, sollte insbesondere bei entsprechendem Verdacht im CT bzw. PET-CT durch Mediastenoskopie überprüft werden.

Sowohl adjuvante als auch neoadjuvante Chemotherapie-Protokolle werden durchweg mit einer Kombinationstherapie durchgeführt, die Cisplatin einschließt. Weiterhin ist im Falle einer R1- oder R2-Resektion oder bei bulky disease eine Radiatio der entsprechenden Bereiche vorteilhaft, wobei hervorgehoben werden muss, dass bei inkompletter Resektion die Prognose als deutlich schlechter anzusehen ist. Patienten mit kompletten pathologischen Remissionen und

RO-Resektionen haben dagegen eine relativ gute Prognose mit 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 20% und 50%. Die chirurgische Therapie nach neoadjuvanter Vorbehandlung ist in jedem Fall technisch komplexer und erfordert eine umfangreiche Erfahrung.

Ein Sonderfall liegt bei Tumoren mit Infiltration der Brustwand vor, insbesondere im apikalen Bereich (Pancoast-Tumoren) im Stadium IIB (T₃ N₀) bzw. IIIA (T₃ N₁). Hier ist der Nutzen einer neoadjuvanten Radiotherapie gesichert, wobei der Nutzen der zusätzlichen neoadjuvanten Chemotherapie nicht gesichert ist.

Patienten, die funktionell nicht operabel sind oder die eine chirurgische Therapie ablehnen, sollten einer primären Radiotherapie mit 60–70 Gy und bei befriedigendem Allgemeinzustand einer Radiochemotherapie zugeführt werden.

Stadium IIIB

Hier sind drei Untergruppen zu entscheiden, bei denen sich das Vorgehen erheblich unterscheidet. **T4-Tumoren** sind heute oft gut resektabel. Die Vena cava superior und supraaortale Äste sind häufig bei Einsatz einfacher gefäßchirurgischer Techniken ersetzbar, Infiltrationen der Aorta, der zentralen Pulmonalarterie oder der Vorhöfe können oft mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine reseziert werden. Bei Befall von Wirbelkörpern ist im Rahmen interdisziplinärer Operationen ebenfalls eine komplette Resektion möglich. Nach wie vor problematisch und nahezu prohibitiv im Hinblick auf eine Resektion ist allerdings eine Infiltration des Ösophagus. Bei allen diesen Eingriffen ist eine detaillierte, auf die individuelle Problematik zugeschnittene präoperative Diagnostik und eine Abwägung des Allgemeinzustandes gegenüber dem operativen Trauma zwingend erforderlich.

Bei Patienten mit **N3-Lymphknotenstatus und Befall der supraklavikulären Lymphknoten** ist eine chirurgische Therapie nicht sinnvoll. Dagegen wurde bei selektierten Patienten mit **intrathorakalem N3-Lymphknotenstatus** nach neoadjuvanter Therapie mit Remission im Bereich der Lymphknoten und kompletter Resektion ein 5-Jahres-Überleben von 20–30% beschrieben. Erscheint eine Resektion technisch nicht möglich, ist bei diesen Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne Nachweis eines malignen Pleuraergusses eine definitive Radiochemotherapie indiziert. Patienten mit malignem Pleuraerguss

in diesem Stadium werden wie Patienten nach dem Stadium IV behandelt.

Primäre kombinierte Radiochemotherapie

Patienten in sehr reduziertem Allgemeinzustand (Karnofsky-Performance-Status $\geq 50\%$) haben eine äußerst schlechte Prognose und sollten nur in palliativer Intention oder mit best supportive care behandelt werden. Bei besserem Allgemeinzustand (ECOG Performance-Status 0 und 1) ist eine Bestrahlung kombiniert mit einer Chemotherapie indiziert, wobei letztere vor, während oder nach der Bestrahlung appliziert werden kann. Ziel einer Kombinationstherapie ist es, die Effektivität der Radiatio zu steigern und durch Abtötung okkultter Mikrometastasen die Inzidenz von Fernmetastasen zu senken. Auch hier sollten Chemotherapie-Schemata prinzipiell Cisplatin enthalten (Le Chevalier et al. 1991, Morton et al. 1991, Dillman et al. 1990, Schaake-Koning et al. 1992, Cakir et al. 2004, Furuse et al. 1999, Curran 2003).

Kombinierte Radiochemotherapie-Protokolle sind nach mehreren Studien der isolierten Radiotherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens überlegen (Sause et al. 2000, Dillman et al. 1996, Le Chevalier et al. 1991, Arriagada 1997, Brodin et al. 1996). Simultane Radiochemotherapie bringt tendenziell bessere Ergebnisse als die sequentiell durchgeführte Radiochemotherapie.

Die optimale Dosierung und das optimale Timing von Cisplatin zusätzlich zur Radiatio sind allerdings weiter ebenso unklar wie die Frage, ob die Kombination einer weiteren Substanz wie Etoposid, Taxan oder Vinorelbin zusätzlich zu Cisplatin zur Verbesserung der Ergebnisse führt (Eberhardt et al. 2006).

Zur Bestrahlungsplanung sollten moderne konformelle 3D-CT-geplante Techniken eingesetzt werden. Das Zielvolumen erster Ordnung, Primärtumor und befallene Lymphknoten, müssen mit einem entsprechenden Sicherheitssaum mit mindestens 60 Gy bestrahlt werden, während in Regionen mit potentiell subklinischer lymphogener Aussaat 50 Gy ausreichen. Dosislimitierendes Organ ist in der Regel die Lunge. Durch das lokale Tumorstadium bedingte Symptome können bei vielen Patienten effektiv palliativ bestrahlt werden, wobei die erforderlichen Gesamtdosen zwischen 30 und 50 Gy liegen. Bei Patienten in deutlich reduziertem Allgemeinzustand kommen

auch hypofraktionierte Bestrahlungskonzepte mit erhöhten Einzeldosen in Frage. Die obere Einflusstauung wird als Notfall angesehen und bedarf einer unverzüglichen Radiatio der Mediastinum.

Stadium IV

Das Stadium IV ist durch das Vorhandensein von Fernmetastasen definiert, was bei der Hälfte der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits der Fall ist. In den seltenen Fällen einer solitären Nebennieren- oder Hirnmetastase kann eine Resektion der Metastase und des Primarius sinnvoll sein, wenn ein begrenztes Stadium des Primarius vorliegt (T1–3, NO–1). Nach der Resektion von Hirnmetastasen sollte eine zusätzliche Ganzhirnbestrahlung erfolgen. Patienten mit einer solchen Konstellation sollten in einem Zentrum vorgestellt werden. Bei Patienten mit einer solitären Lungenmetastase sollte die Therapie so geplant werden, als lägen zwei primäre Lungentumoren vor.

In der großen Mehrzahl der Fälle liegt allerdings eine disseminierte Metastasierung vor, in der eine Systemtherapie im Vordergrund steht.

Bei lokalen Symptomen, ausgehend vom Primarius oder von Metastasen, kann eine palliative Strahlentherapie geprüft werden. Einen hohen Stellenwert besitzt die Radiotherapie insbesondere bei Metastasen im Bereich des Skeletts und des Gehirns.

Der palliative Effekt dauert im Median ca. 4–8 Monate. Bei statikgefährdenden Knochenherden tritt eine Rekalzifizierung mit verbesserter Belastbarkeit frühestens 6 Wochen nach Bestrahlung ein. Dagegen ist eine Linderung der Schmerzsymptomatik meist bereits gegen Ende der Bestrahlungsserie zu beobachten.

Unter alleiniger supportiver Therapie weisen Patienten mit metastasiertem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom eine mittlere Überlebenszeit von vier bis fünf Monaten auf mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von ca. 10%. Mehrere Metaanalysen zeigen, dass durch eine palliative Chemotherapie eine Verlängerung des mittleren Überlebens um durchschnittlich ca. drei Monate und eine 1-Jahres-Überlebensrate von 20–30% erreicht werden kann. Daneben ist ein positiver Effekt einer Chemotherapie auf die Lebensqualität bei der Mehrzahl der behandelten Patienten als gesichert anzusehen. Wich-

tigster Prognosefaktor in diesem Stadium ist der Karnofsky-Performance-Status.

4.1.4 Chemotherapie

First-line-Therapie

Für Patienten mit gutem und mittlerem Allgemeinzustand (ECOG 0 und 1, fakultativ 2) gilt eine Platin-haltige Kombinations-Chemotherapie als erste Wahl. Cisplatin bzw. Carboplatin können beispielsweise mit Paclitaxel, Docetaxel, Vinorelbin und Gemcitabin kombiniert werden. Ein generell zu empfehlendes, den anderen Kombinationen überlegenes Regime ist bislang nicht etabliert. Lediglich in einer Studie, die Cisplatin und Docetaxel mit Cisplatin und Vinorelbin verglich, war ein geringer Überlebensvorteil für die Docetaxel-Kombination festgestellt worden (mittlere Überlebenszeit 11,3 versus 10,1 Monate). Auf dem ASCO 2007 wurde eine randomisierte Phase-III-Studie vorgestellt, in der die Kombination von Pemetrexed + Carboplatin vs. Gemcitabin + Carboplatin getestet wurde. Die Effizienz dieser beiden Kombinationschemotherapieregimes war gleich, tendenziell fand sich ein geringeres Nebenwirkungs-niveau in der Kombination Pemetrexed + Carboplatin (Grønberg et al. 2007).

Wegen des günstigeren Toxizitätsprofils liegt es nahe, Carboplatin anstelle von Cisplatin einzusetzen. Nach Metaanalysen ist von einem mäßigen, aber signifikanten Survival-Benefit unter Cisplatin-haltigen Kombinations-Chemotherapien gegenüber Carboplatin von ca. 5 Wochen auszugehen. Diesem möglichen Vorteil ist die Toxizität gegenüberzustellen.

Einige Studien liegen vor zur Frage, ob Platin ein unverzichtbarer Bestandteil der Chemotherapie sein muss. Für die Kombinationen Gemcitabin/Docetaxel, Gemcitabin/Paclitaxel, Gemcitabin/Vinorelbin und Paclitaxel/Vinorelbin wurden keine signifikant unterlegenen Ergebnisse bezüglich Ansprechen und Überleben im Vergleich zu Platin-haltigen Kombinationen ermittelt. Unter der Kombination von Gemcitabin und Vinorelbin wurde im Vergleich zu Platin-haltigen Kombinationen weniger Toxizität beobachtet. Platin-freie Kombinationen stellen also insbesondere bei Patienten mit relativen Kontraindikationen für Cisplatin bzw. Carboplatin eine Alternative dar.

Auf dem Amerikanischen Krebskongress 2005 wurde eine große Pha-

se-III-Studie der ECOG-Studiengruppe vorgestellt (E4599), die eine Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel verglich mit der gleichen Chemotherapie plus Bevacizumab, einem VEGF-Antikörper (Sandler et al. 2006). Nachdem in vorhergehenden Phase-II-Studien bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen mehrere tödliche Lungenblutungen unter Bevacizumab aufgetreten waren, wurden Patienten mit Hämoptysen in der Anamnese, mit Hirnmetastasen bzw. mit Plattenepithelkarzinom ausgeschlossen. Es zeigten sich signifikante Unterschiede zugunsten der Bevacizumab-Kombination im Ansprechen – bei allerdings vergleichsweise schlechtem Outcome des Standardarmes – (Response-Rate 27% versus 10%) sowie dem progressionsfreien Überleben und dem Gesamtüberleben (12,5 Monate gegenüber 10,2 Monate). Unter Bevacizumab traten mehr Blutungen auf (4,1% versus 1%, darunter 5 durch Lungenblutungen hervorgerufene Todesfälle). In einer in Europa durchgeführten Studie, die auf dem ASCO 2007 vorgestellt wurde, zeigen die Daten eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (Manegold et al. 2007).

Bei älteren Patienten (biologisch > 70 Jahre) und Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand (ECOG \geq 2) ist eine Monochemotherapie zu bevorzugen. Eingesetzt werden können beispielsweise Docetaxel, Vinorelbin und Gemcitabin.

Die palliative Chemotherapie sollte auf 4–6 Zyklen beschränkt werden, eine Erhaltungstherapie ist nicht etabliert.

Second-line-Therapie

In einer randomisierten Studie wurde für Docetaxel gegenüber Best Supportive Care bei Patienten mit Progress nach Platin-haltiger Primärtherapie ein signifikanter Überlebensvorteil gezeigt (mittlere Überlebenszeit 7 Monate gegenüber 4,6 Monate). Pemetrexed war in einer randomisierten Studie äquieffektiv zu Docetaxel, zeigte aber ein günstigeres Nebenwirkungsprofil. Wöchentliches Docetaxel zeigte sich in einer randomisierten Studie gleich wirksam wie dreiwöchentliche Gaben bei weniger Hämatotoxizität.

Die Mehrzahl der nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome exprimiert EGF-Rezeptor. Für den Inhibitor der EGF-Rezeptor-Tyrosinkinase Erlotinib wurde in einer im Jahr 2005 publizierten Arbeit eine Überlebensverlängerung gegenüber Best Supportive Care bei Patienten nach einer oder zwei Chemotherapien nachgewiesen (6,7 Monate

gegenüber 4,7 Monate). Die Substanz ist gut verträglich, nur 5% brachen die orale Therapie auf Grund von Nebenwirkungen ab. Die wichtigsten Toxizitäten sind Exantheme (76%, 9% \geq Grad III) und Diarrhöen (6% Grad \geq III). Weibliche Patienten, Patienten mit Adenokarzinomen und insbesondere Nichtraucher sprechen besser auf eine Erlotinib-Therapie an. Die bereits erfolgte Zulassung des Präparates ist nicht auf Patienten mit nachgewiesener EGF-Rezeptor-Positivität beschränkt.

Zusammenfassung

Für jüngere Patienten mit ordentlichem Allgemeinzustand ist eine Platin-haltige Kombinations-Chemotherapie, evtl. in Kombination mit Bevacizumab (keine Hämoptysen in der Anamnese, keine Hirnmetastasen, kein Plattenepithelkarzinom), als Therapie der ersten Wahl anzusehen. Als Second-Line-Therapie kommen eine Monotherapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Gemcitabin in Betracht, sofern sie noch nicht in der First-Line-Behandlung eingesetzt wurden. Erweitert wurde das therapeutische Repertoire aktuell durch den Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib, der im Rezidiv nach und im Progress unter Chemotherapie eingesetzt werden kann.

4.2 Kleinzelliges Bronchialkarzinom

4.2.1 Allgemeines

Kleinzellige Bronchialkarzinome weisen eine sehr rasche Proliferation und eine frühe Metastasierung auf. So ist auch beim Vorliegen einer klinisch noch begrenzten Erkrankung bereits eine Mikrometastasierung in verschiedenen Organen anzunehmen. Entsprechend sind die Ergebnisse rein lokaler Maßnahmen in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit schlecht. Kleinzellige Bronchialkarzinome sind deshalb immer eine Indikation zu einer systemischen Chemotherapie, die in Abhängigkeit von der Ausbreitung des Tumors durch eine Radiotherapie und/oder chirurgische Therapie ergänzt wird.

Vor allem in den Stadien I und II hat die komplette Resektion nach vorangegangener Chemotherapie ähnliche Langzeitergebnisse wie nicht-kleinzellige Karzinome. Wird ein vorher nicht diagnostiziertes kleinzelliges Karzinom primär komplett reseziert, so ist die Chemo-

therapie anzuschließen. Die Prognose verschlechtert sich hierdurch nicht. Für die chirurgische Behandlung gelten dieselben Regeln wie beim nicht-kleinzelligen Karzinom (siehe Kapitel 4.1.1).

4.2.2 Stadiengerechte Therapie

Die Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms richtet sich nach dem Tumorstadium. Hierzu wird häufig die Einteilung in Limited Disease und Extensive Disease herangezogen (siehe Kapitel 2.2).

Limited Disease (Stadium IA – IIIB nach UICC)

Im Stadium I oder II (T1–2, N0–1) besteht prinzipiell ein kurativer Therapieansatz.

Außerhalb von Studien sind als Standard 4 Zyklen eines Polychemotherapieprogrammes anzusehen (bis zum Erreichen einer kompletten Remission). Standardkombinationen sind antrazyklinhaltige Schemata in Kombination mit Alkylantien oder eine platinhaltige Therapie mit Etoposid. Eingesetzt in der Primärtherapie wird zunehmend die Kombination von Cisplatin oder Carboplatin und Etoposid. Dabei werden etwas unterschiedliche Dosierungen eingesetzt. Das Ersetzen von Cisplatin durch Carboplatin hat den Vorteil einer verminderten Nephrotoxizität, was aber durch eine evtl. vermehrte Hämatotoxizität erkaufte wird. Als gleichwertig mit jedoch etwas ungünstigerem Toxizitätsprofil insbesondere bei gleichzeitiger Radiatio ist ein antrazyklinhaltiges Schema, z. B. die Kombination von Adriamycin, Cyclophosphamid und Vincristin (siehe Kapitel 7.3.1, Tabelle 2) anzusehen. Eine Kombination von Cisplatin mit Irinotecan hatte in einer japanischen Studie eine signifikante Verbesserung des Überlebens gegenüber PE gezeigt (Noda et al. 2002). Dies konnte in einer multizentrischen, multinationalen Studie mit über 300 Patienten nicht bestätigt werden, das Überleben war bei unterschiedlichen Toxizitäten nicht verschieden (Hanna et al. 2005).

Objektive Remissionen werden durch eine Polychemotherapie bei 70–95% der Patienten erreicht, darunter 30–50% komplette Remissionen.

Die kumulative Dosis und die Dosisintensität scheinen beim kleinzelligen Bronchialkarzinom von Bedeutung zu sein. Deshalb sollte eine

Dosisreduktion oder Intervallverlängerung nach Möglichkeit vermieden werden.

Multidrug-Schemata können bei ausgewählten Patienten die Überlebenszeiten verlängern (mit dem Preis der hohen Toxizität). Sonstige Modifikationen (Dosissteigerungen, Intervallverkürzungen, CSF-Einsatz, Hochdosistherapien) sind ohne sicheren Einfluss auf die Prognose.

Unter der Chemotherapie sollten regelmässige Zwischenuntersuchungen zur Kontrolle des Therapieansprechens mindestens alle 2 Zyklen durchgeführt werden. Ist kein Therapieansprechen zu dokumentieren, so sollte sofort auf ein alternatives Chemotherapier regime gewechselt werden. Bei einem rezidierten oder primär resistenten kleinzelligen Bronchialkarzinom führt eine Second-Line-Therapie zu einem besseren Überleben als Best Supportive Care alleine. Die Wirksamkeit einer Monotherapie mit Topotecan in der Second-Line-Therapie ist belegt (Ardizoni et al. 1997, von Pawel et al. 1999, Huber et al. 2006, O'Brian et al. 2006).

Von einer operativen Therapie profitieren insbesondere Patienten im Stadium T1–2 N0. Erfolgt die Operation primär, so werden 2–4 Zyklen einer adjuvanten Polychemotherapie empfohlen. Nach R1-Resektion und bei nachgewiesenem pN1 wird eine konsolidierende Bestrahlung empfohlen.

Eine Integration der Strahlentherapie in das Therapiekonzept kann das 2- und 3-Jahres-Überleben verbessern. Dabei scheint die simultane Strahlentherapie (Gabe zum 1. oder 2. Zyklus Chemotherapie) im Vergleich zur sequentiellen oder alternierenden Radio-Chemotherapie die Therapieergebnisse zu verbessern, allerdings auf Kosten einer höheren Toxizität. Die Toxizität ist bei Einsatz von Platin mit Etoposid gegenüber antrazyklinhaltigen Kombinationen vermindert. Eine Studie hat bei Einsatz einer hyperfraktionierten gegenüber einer konventionellen Strahlentherapie eine signifikante Verbesserung des 5-Jahres-Überlebens gezeigt, diese ist allerdings organisatorisch schwierig durchführbar.

Bei Patienten in Vollremission wird bei Limited Disease eine prophylaktische Schädelbestrahlung bis 30 Gy durchgeführt, da sie das Risiko von Hirnmetastasen signifikant reduziert und das Überleben zu verbessern scheint.

Extensive Disease (Stadium IV nach UICC)

Bei Patienten im Stadium IV erfolgt – bei ausreichendem Allgemeinzustand – ebenfalls eine Polychemotherapie (siehe Kapitel 4.2.2.1).

Eine Bestrahlung erfolgt gegebenenfalls lokal mit palliativer Zielsetzung (z. B. Knochenmetastasen mit Statikgefährdung).

Auch im Stadium Extensive Disease ist das Ansprechen nach jedem Chemotherapiezyklus zu überprüfen und bei fehlendem Ansprechen auf ein Alternativregime umzustellen. Bei Erreichen einer Vollremission wird die Therapie beendet.

Nach neuesten Daten profitieren auch Patienten mit ED-SCLC von einer prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung hinsichtlich des Hirnmetastasen-freien Überlebens und des medianen Gesamtüberlebens, wenn sie auf die initiale Chemotherapie ansprechen (Slotman et al. 2007). Daher wird bei PR oder CR nach palliativer First-Line-Chemotherapie eine prophylaktische Ganzhirn-Bestrahlung z.B. mit einer Zielvolumendosis von 5×2 Gy bis 30 Gy empfohlen.

4.2.3 Sonderfälle

Vorliegen einer Atelektase

Behandlung wie bei Limited Disease bzw. Extensive Disease, eine sofortige Bestrahlung ist meist nicht erforderlich, da die Chemotherapie in der Regel schnell wirkt.

Obere Einflusstauung

Behandlung in der Regel wie bei Extensive Disease. Eine Notfallbestrahlung ist meist nicht erforderlich. Evtl. Besprechung im Einzelfall.

Vorliegen von Hirnmetastasen

Sofortige zerebrale Bestrahlung mit 36 Gy (12×3 Gy). Zusätzlich Dexamethason 4×8 mg täglich für etwa 3 Tage, dann je nach Rückbildung der klinischen Symptomatik schrittweise Dosisreduktion.

Wenn möglich, sollte die systemische Therapie während der zerebralen Bestrahlung beginnen. Sind Hirnmetastasen die ausschließliche extrathorakale Manifestation, wird die Behandlung wie bei Limited Disease weitergeführt einschließlich Bestrahlung der Primärtumoregion.

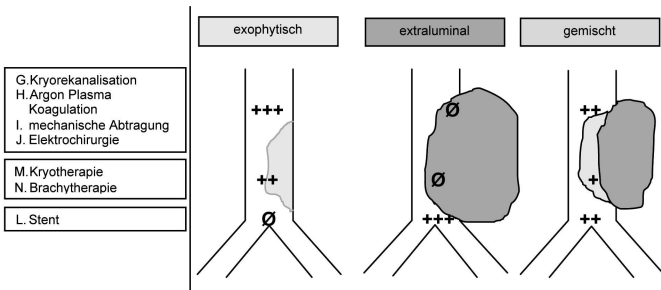


Abbildung 3: Schematische Darstellung verschiedener Arten der Atemwegs-einengung und die jeweilige Wertigkeit interventioneller Verfahren (modifiziert nach Vergnon 2006)

Palliative lokale Therapiemaßnahmen werden analog dem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom durchgeführt.

4.3 Interventionelle Bronchologie bei tumorbedingter Einengung der Atemwege

Ziel der interventionellen Bronchologie ist die Wiederherstellung beziehungsweise Aufrechterhaltung der Durchgängigkeit der Atemwege. Durch Stenosierungen oder Verschlüsse der Atemwege kann es zu Dyspnoe und poststenotischen Infektionen kommen. Moderne interventionelle bronchologische Verfahren ermöglichen es oft, die Beschwerden dieser Patienten rasch zu lindern und die Lebensqualität deutlich zu verbessern. Einengungen der Atemwege können durch endoluminales Tumorstadium, durch Tumorkompression von außen oder durch deren Kombinationen verursacht werden (Abb. 3). Voraussetzung für die Behandlung trachealer oder bronchialer Einengungen ist die Verfügbarkeit der verschiedenen Methoden, um die Patienten mit dem jeweils optimalen Verfahren behandeln zu können. Exophytische Tumoren können endobronchial durch Kryorekanalisation (Abtragung des Gewebes während der Bronchoskopie), Argon Plasma Koagulation, mechanische Entfernung, elektrochirurgische Verfahren oder Laser sofort abgetragen werden. Diese Verfahren können wiederholt eingesetzt werden. Die Kryotherapie (Induktion einer Tumornekrose durch Kälte ohne Tumorabtragung) und die Bra-

chytherapie (endobronchiale kleinvolumige Strahlentherapie in Afterloadingtechnik) haben einen verzögerten Effekt. Die Implantation von Stents ist das Therapieverfahren der Wahl bei einer Tumorkompression von außen. Gelegentlich ist die (zusätzliche) Dilatation mit einem Ballonkatheter erforderlich.

In jedem Falle ist nach einer bronchialen Intervention zu prüfen, ob durch zusätzliche Maßnahmen wie Bestrahlung oder Chemotherapie ein Rezidiv bzw. das Fortschreiten der Tumorerkrankung verhindert oder verzögert werden kann.

5 Nachsorge

Nach kurativer Resektion ist eine regelmäßige Nachsorge die Voraussetzung dafür, frühzeitig behandelbare Tumorrezidive und Metastasen zu erfassen.

Eine Verlängerung des Überlebens durch eine strukturierte Nachsorge konnte bislang allerdings nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 1	Diagnostische Maßnahmen während der Nachsorge
Intervalle	<ul style="list-style-type: none"> • Nach 6 Wochen • 3-monatlich im 1.–3. Jahr • 6-monatlich im 4.–5. Jahr • Jährlich ab dem 6. Jahr
Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> • Allgemeinbefinden, Appetit, Schluckstörungen, Schmerzen, Husten, Auswurf, Hämoptysen, • Heiserkeit, Atemnot
Körperliche Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphknoten, Einflusstauung • Herz-Lunge • Leber • Skelett
Labor	<ul style="list-style-type: none"> • BSG, Hb, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten • Alkalische Phosphatase • Gamma-GT, LDH • (In Ausnahmefällen: CEA, NSE, bei Erhöhung vor Therapie)
Röntgen	<ul style="list-style-type: none"> • Thorax in 2 Ebenen, CT Thorax nach 3 Monaten, dann bei Bedarf
Lungenfunktion	<ul style="list-style-type: none"> • Nach 3 Monaten, dann bei Symptomen
Oberbauchsonographie	<ul style="list-style-type: none"> • 6-monatlich im 1.–3. Jahr, danach jährlich
Skelettszintigraphie	<ul style="list-style-type: none"> • Nur bei Symptomen
CT Schädel	<ul style="list-style-type: none"> • Nur bei Symptomen
Bronchoskopie	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Zustand nach bronchoplastischen Eingriffen, Pneumonektomien, Rezidivverdacht

Bei Patienten, die im Rahmen von Studien behandelt werden, muss die Nachsorge gemäß dem jeweiligen Studienprotokoll durchgeführt werden.

6 Psychoonkologische Aspekte und Hilfen

6.1 Zur psychischen Situation von Bronchialkarzinom-Patienten

Um die mit einer Tumorerkrankung einhergehenden psychischen und sozialen Belastungen bewältigen zu können, sind viele Patienten auf Unterstützung angewiesen. Meist reicht die Begleitung durch Angehörige und Freunde sowie durch die behandelnden Ärzte und Pflegenden aus. Wenn aber die seelischen und sozialen Belastungen größer sind als die vorhandenen Bewältigungsressourcen, kann eine professionelle psychoonkologische Begleitung notwendig werden.

Die Unterstützung bei der Krankheitsverarbeitung ist eine zentrale Aufgabe der Psychoonkologie (Wickert 2005). Patienten mit einem Bronchialkarzinom müssen im Verlauf ihrer Erkrankung eine Vielzahl von seelischen und sozialen Belastungen bewältigen: Die Diagnose der Krebserkrankung stellt prinzipiell schon eine hohe, anhaltende Belastung dar. Die betroffenen Patienten sind mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung konfrontiert, deren Ausgang ungewiss ist und die eine radikale, häufig langwierige und nebenwirkungsreiche Behandlung erforderlich macht. Zu dem Schock durch die Diagnose und den begleitenden negativen Assoziationen kommen eine Reihe weiterer Belastungsfaktoren: Die Suche nach Erklärungen führt zu subjektiven (häufig psychologischen) Krankheitstheorien, die mit Schuldgefühlen oder Strafphantasien einhergehen können „was habe ich falsch gemacht?“. Insbesondere Raucher können dieser Thematik kaum aus dem Wege gehen. Die körperlichen Symptome der Krankheit (Husten/Bronchitis, Schmerzen, Hämoptyse, Atemnot, allgemeiner Kräfteverfall etc.) werden häufig als existenziell bedrohlich und beängstigend empfunden. Zusätzlich beeinträchtigen die oft gravierenden Therapienebenwirkungen oder -folgen (z. B. die Lungenfunktionseinschränkung nach Pneumonektomie) die Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität. Angesichts der statistisch gesehen schlechten Prognose leiden viele Patienten verständlicherweise unter kaum beherrschbaren Ängsten vor Krankheitsprogredienz. Darüber hinaus treten gelegentlich Probleme im beruflichen und sozialen Umfeld auf, z. B. Verlust der Arbeitsstelle oder unsensible Reaktionen

aus dem Bekanntenkreis. Und schließlich kann es zu Störungen in der Kommunikation mit nahen Angehörigen kommen, die unter Umständen selbst extrem belastet und überfordert sind. Die Wahrhaftigkeit gegenüber den eigenen Kindern kann ebenfalls zu einem Problem werden.

Beeinträchtigungen der Befindlichkeit (ängstliche und/oder depressive Phasen), vegetative Beschwerden (z. B. Nervosität, Anspannung, Schlafstörungen) und Partnerprobleme sind nicht selten die Folge dieser sich häufig addierenden Belastungsfaktoren. Ob diese Befindlichkeitsstörungen vorübergehender Natur sind oder in klinisch relevante psychische Störungen oder psychosomatische Störungsbilder münden, hängt vor allem von den persönlichen Verarbeitungsressourcen des Patienten ab. Dazu gehören z. B. die erfolgreiche Bewältigungserfahrung früherer (Krankheits-)Krisen und die soziale Unterstützung durch den Partner sowie Angehörige oder Freunde. Auch eine funktionierende Arzt-Patient-Beziehung ist ein wichtiger stabilisierender Faktor.

Patienten, die auf Grund fehlender Bewältigungsressourcen dauerhaft mit der Verarbeitung ihrer Krankheitssituation überfordert sind, entwickeln nicht selten relevante psychische Störungen (z. B. akute Belastungsreaktionen, Anpassungsstörungen, schwere Depressionen und Angststörungen, gelegentlich auch posttraumatische Belastungsstörungen), die unbedingt behandlungsbedürftig sind. Laut aktuellem Forschungsstand ist bei ca. 20–35% aller Krebspatienten mit psychischer Komorbidität zu rechnen (Keller 2001, Mehnert et al. 2006). Hartnäckige funktionelle Beschwerden ohne eindeutige somatische Ursachen können auf eine psychosomatische Problematik hinweisen. Falls erste Symptome die Entstehung solcher Störungen anzeigen, sollte der behandelnde Arzt daran denken, den Kontakt zu einem Psychoonkologischen Dienst herzustellen. Frühzeitig einsetzende fachkompetente Hilfe kann einer Chronifizierung vorbeugen. Vor allem bei einem fortgeschrittenen Tumorleiden, für das keine Heilung mehr möglich ist, sollte die palliative Behandlung auch eine psychoonkologische Betreuung beinhalten.

Im Hinblick auf die vielfältigen psychosozialen Belastungen und Probleme von Tumorpatienten hat die Psychoonkologie ein breites Spektrum von Interventionen entwickelt. Das Spektrum reicht von der Informationsvermittlung über Beratung und supportive Begleitung

von Tumorpatienten bis zur Krisenintervention, spezifischen symptomorientierten Verfahren und verschiedenen Abstufungen der Psychotherapie. Daneben haben die Angehörigenberatung und die Familientherapie sowie kunst- und bewegungstherapeutische Verfahren und eine Reihe von speziellen Interventionen für das Gruppensetting ihren Stellenwert (Wickert 2005).

Metaanalysen bescheinigen heute einer Vielzahl von psychoonkologischen Interventionen im Hinblick auf Verringerung von emotionalem Stress, Verbesserung der Krankheitsverarbeitung, der psychischen Befindlichkeit (Reduktion von Angst und Depression) und der Lebensqualität hohe Wirksamkeit auf Level I und II nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin (Weis 2003).

6.2 Psychoonkologische und psychosoziale Hilfsangebote für Bronchialkarzinom-Patienten

6.2.1 Psychoonkologischer Dienst und Psychosoziale Krebsberatungsstelle des Südwestdeutschen Tumorzentrums – CCC Tübingen

Der **Psychoonkologische Dienst** des Tumorzentrums bietet Tumorpatienten während ihrer Behandlung am Universitätsklinikum Tübingen Beratung, supportive Begleitung und gegebenenfalls psychotherapeutische Unterstützung bei der Krankheitsbewältigung und Krisenintervention an. Auch nachsorgenden Ärzten, die eine fragliche Störung der Krankheitsverarbeitung bei ihren Patienten abklären möchten, dient der Psychoonkologische Dienst als Ansprechpartner. In die Betreuung werden die Angehörigen, soweit dies möglich ist, einbezogen. Termine können telefonisch unter 07071/29-87033 vereinbart werden.

Patienten in der Nachsorge (und deren Angehörige) können Rat und Hilfe bei der ambulanten **Psychosozialen Krebsberatungsstelle** des Tumorzentrums finden. Das Leistungsspektrum umfasst Information, Beratung, Krisenintervention, Kurzzeitpsychotherapie, supportive Maßnahmen, Paar- und Familientherapie sowie verschiedene Gruppenangebote. Unter 07071/29-87033 können Patienten vormittags telefonisch Termine vereinbaren. (Weitere Informationen zu bei-

den Diensten unter: www.tumorzentrum-tuebingen.de, Link: Patientenversorgung.)

6.2.2 Sozialrechtliche Hilfen

Während der stationären Behandlung informieren die Sozialdienste der einzelnen Krankenhäuser über sozialrechtliche Fragestellungen: Jeder Tumorpatient hat Anspruch auf eine Anschlussheilbehandlung. Eine kompetente Beratung über Rehabilitationsmaßnahmen und -einrichtungen ist daher obligatorisch. Auch Informationen über berufliche Wiedereingliederung, finanzielle Unterstützungsmöglichkeiten, Haushaltshilfen und ambulante Pflegeeinrichtungen werden in der Regel grundsätzlich angeboten.

6.2.3 Tübinger Projekt: Häusliche Betreuung Schwerkranker

Für die Lebenszufriedenheit vieler Schwerst- und Sterbendkranker ist es wichtig, dass sie in ihrer gewohnten Umgebung versorgt werden können. Das Tübinger Projekt: Häusliche Betreuung Schwerkranker, das vom Südwestdeutschen Tumorzentrum – CCC Tübingen mitgetragen wird, hilft dabei. Es bereitet die Entlassung und die Betreuung zu Hause organisatorisch vor und gewährleistet eine kompetente pflegerische, psychosoziale und schmerztherapeutische Versorgung. Das Angebot ist aus Kapazitätsgründen auf den Landkreis Tübingen beschränkt. Klinik- und Hausärzte können Anfragen an die Pflegedienstleitung des Dienstes richten, Tel. 07071/206-111.

6.2.4 Andere Palliativ-Einrichtungen

Die ambulanten Tübinger Hospizdienste e.V. (Tel.: 07071/760949) begleiten Sterbende zuhause und geben ihnen menschlichen Halt und Nähe. Stationäre Pflege und Betreuung für sterbende Patienten (unter Einbeziehung der Angehörigen) übernimmt das Hospiz Veronika in Eningen bei Reutlingen (Tel.: 07121/8201380). Weitere Informationen über Einrichtungen zur Betreuung Schwerst- und Sterbendkranker finden sich im „Hospiz- und Palliativführer“ unter www.hospiznet.de sowie unter www.hospize.de. Dieser Führer kann

auch bestellt werden über Mundipharma: Stichwort „Hospiz- und Palliativführer“ unter E-Mail: mundipharma@mundipharma.de oder Tel. 0800/8551111 bzw. Fax: 06431/701-292.

6.2.5 Selbsthilfe

Die Selbsthilfe ergänzt die Arbeit des professionellen Versorgungssystems auf der emotionalen und seelischen Ebene. Das Gespräch und der Austausch über die gemeinsame Krankheit und daraus folgender Alltagsprobleme und Lebensfragen, aber auch eine lebendige Geselligkeit in den Gruppen sind für die Betroffenen in ihrer Krankheitsbewältigung sehr wertvoll. Selbsthilfegruppen verfügen über praktisches Wissen im Umgang mit Hilfeleistungen, das sie weitergeben können.

Spezielle Selbsthilfegruppen für an Lungenkrebs Erkrankte gibt es zum Zeitpunkt der Drucklegung in der Region nicht. Eine Reihe von nicht spezialisierten Selbsthilfegruppen für Krebskranke bieten aber Hilfestellung an. Entsprechende Angebote können bei der Geschäftsstelle sowie auf den Internetseiten des Südwestdeutschen Tumorzentrums – CCC Tübingen (www.tumorzentrum-tuebingen.de, Link: Links und Adressen) in Erfahrung gebrachte werden. Weitere Auskünfte über regionale und überregionale Ansprechpartner erhalten Sie über den telefonischen Krebsberatungsdienst (KID) in Heidelberg, Telefon: 0800-4203040 (www.krebsinformation.de), den Krebsverband Baden-Württemberg e. V., Telefon: 0711/848-10770 (www.krebsverband-bw.de) sowie die Krebsgesellschaften und -verbände der Länder.

Eine bundesweite Online-Selbsthilfegruppe für an Lungenkrebs Erkrankte ist im Internet unter www.selbsthilfe-lungenkrebs.de zu finden.

7 Anhang

7.1 Radiotherapie

- Konventionell fraktionierte Strahlenbehandlung mit $5 \times 2,0$ Gy pro Woche bis 60 Gy (bei Kontraindikation zur kombinierten Radio-Chemotherapie) (Perez et al. 1987)
- Hyperfraktionierte-akzelerierte Strahlentherapie nach CHART Protokoll [$3 \times 1,6$ Gy/Tag (Intervall ≥ 6 h) bis 54 Gy in 12 Tagen] (Saunders et al. 1996)

7.2 Radio-Chemotherapie des inoperablen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (ausgewählte Protokolle)

- Simultane Radiochemotherapie bei älteren Patienten oder Patienten mit mäßig eingeschränktem Allgemeinzustand (WHO $\leq 2^\circ$):
- Täglich 6 mg/m² Cisplatin i. v. d1–5, Woche 1+2, 5+6, beginnend an Tag 1 einer konventionellen Strahlentherapie (60 Gy/5 \times 2 Gy pro Woche). Weniger effektiv, jedoch ebenso möglich: Cisplatin 20 mg/m² i. v. 1 \times /Woche (Woche 1–6) (modifiziert nach Schaake-Koning et al. 1992)
- Simultane Radiochemotherapie neoadjuvant oder definitiv bei gutem Allgemeinzustand (WHO 0–1^o, evtl. auch 2^o):
 - a) Cisplatin 20 mg/m² i. v. d1–4 sowie d29–33, Vinorelbin 12,5 mg/m² d1, 8, 15, 29, 36, 43 beginnend an Tag 1 einer konventionellen Strahlentherapie (60–70 Gy/5 \times 2 Gy pro Woche) (analog zu Semrau et al. 2003)
 - b) Cisplatin 50 mg/m² d1, 8 und Etoposid 50 mg/m² d1–5, Wdh. Tag 29, 4 Zyklen, beginnend an Tag 1 einer konventionellen Strahlentherapie (60–70 Gy/5 \times 2 Gy pro Woche) (analog SWOG-Schema, z. B. Albain et al. 2002)
 - c) Paclitaxel 50 mg/m² und Carboplatin AUC 2 wöchentlich, beginnend an Tag 1 einer konventionellen Strahlentherapie (60–70 Gy/5 \times 2 Gy pro Woche) (analog Choy et al. 1998)

7.3 Chemotherapie-Protokolle

7.3.1 Kleinzelliges Bronchialkarzinom

Tabelle 2 Chemotherapie-Protokolle beim kleinzelligen Bronchialkarzinom		
Carboplatin/Etoposid		
Carboplatin	AUC 5	d1
Etoposid	120 mg/m ² i.v.	d1, 2, 3
(alternativ Etoposid	200 mg/m ² p. o.	d2 + 3)
Wiederholung: Tag 22		
PE (Cisplatin/Etoposid) (Wolf et al. 1987, Noda et al. 2002, Hanna et al. 2005)		
Cisplatin	60–80 mg/m ² i.v.	d1
Etoposid	100–150 mg/m ² i.v.	d1–3
Wiederholung: Tag 22		
ACO		
Adriamycin	50 mg/m ² i.v.	d1
Vincristin	1,5 mg/m ² (max. 2 mg)	d1
Cyclophosphamid	1.000 mg/m ² i.v.	d1
Wiederholung: Tag 22		
IP (Irinotecan/Cisplatin) (Hanna et al. 2005)		
Cisplatin	30 mg/m ² i.v.	d1 + 8
Irinotecan	65 mg/m ² i.v.	d1 + 8
Wiederholung Tag 22		
Topotecan-Monotherapie		
Topotecan	1,5 mg/m ²	d1–5
Wiederholung Tag 22		

7.3.2 Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Tabelle 3 Chemotherapie-Protokolle beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom		
Carboplatin/Paclitaxel		
Carboplatin	AUC 5	d1
Paclitaxel	175 mg/m ²	d1
Wiederholung: Tag 22		
Carboplatin/Gemcitabin		
Carboplatin	AUC 5	d1
Gemcitabin	1.250 mg/m ² i.v.	d1, 8
Wiederholung: Tag 29		
Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab		
Carboplatin	AUC 6	d1
Paclitaxel	200 mg/m ²	d1
Bevacizumab	15 mg/kg	d1
Wiederholung: Tag 22		

Carboplatin/Vinorelbin		
Carboplatin	AUC 5	d1
Vinorelbin	25 mg/m ²	d1, 8, 15
Wiederholung: Tag 29		
Cisplatin/Docetaxel		
Cisplatin	75 mg/m ²	d1
Docetaxel	75 mg/m ²	d1
Wiederholung: Tag 22		
Cisplatin/Gemcitabin		
Cisplatin	70 mg/m ²	d1
Gemcitabin	1000 mg/m ²	d1, 8, 15
Wiederholung: Tag 29		
Gemcitabin/Vinorelbin		
Gemcitabin	1000 mg/m ²	d1, 8
Vinorelbin	25 mg/m ²	d1, 8
Wiederholung: Tag 22		
Docetaxel-Monotherapie		
Docetaxel	75 mg/m ²	d1
Wiederholung Tag 22		
Vinorelbin-Monotherapie		
Vinorelbin	30 mg/m ²	d1, 8, 15
Wiederholung Tag 29		
Gemcitabin-Monotherapie		
Gemcitabin	1000 mg/m ²	d1, 8, 15
Wiederholung Tag 29		
Pemetrexed-Monotherapie		
Pemetrexed	500 mg/m ²	d1
Begleittherapie mit Vitamin B12 und Folsäure		
Wiederholung Tag 22		
Erlotinib-Monotherapie		
Erlotinib	150 mg absolut p. o.	bis zum Progress

7.4 Aktuelle Studien

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

a) Inoperables Stadium IIIA (N2) und IIIB, Ziel: sekundäre OP

Phase III-Studie (ESPATÜ-Studie) mit neoadjuvanter Induktionschemotherapie (3 Zyklen Cisplatin/Paclitaxel) mit nachfolgender Radiochemotherapie mit Cisplatin/Vinorelbin. Sekundär operable Patienten werden nachfolgend randomisiert zwischen sekundärer OP versus kleinvolumiger Komplettierung der Radiochemotherapie.

**b) Inoperables Stadium IIIA (N2) und IIIB, definitive
Radiochemotherapie ohne nachfolgende OP**

Phase III-Studie (GILT-1) mit simultaner Radiochemotherapie (2 Zyklen Cisplatin/Vinorelbin) mit nachfolgender Randomisierung: Konsolidierungstherapie (2 Zyklen Cisplatin/Vinorelbin) versus alleinige symptomatische Therapie.

8 Literatur

Einführung und Epidemiologie

- Boffetta P, Agudo A, Ahrens W et al. (1998) Multicenter case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe. *J Natl Cancer Inst* 90:1440–1450
- Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM et al. (2005) Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. *Lung Cancer* 47:9–15
- Henschke CI (2005) CT Screening for Lung Cancer: Update 2005. *Surg Oncol Clin N Am* 14:761–776
- International Early Lung Cancer Action Program (2006) Landmark Study Reveals That Lung Cancer 10-Year Survival Dramatically Improves With Annual CT Screening and Prompt Treatment. Online-Publikation: <http://www.ielcap.org/ielcap/tenyear102506.htm>
- Robert-Koch-Institut: Krebsinzidenzschätzungen für Deutschland bis 2000. Online-Publikation: <http://www.rki.de>
- The International Early Lung Cancer Action Program Investigators (2006) Survival of Patients with Stage I Lung Cancer Detected on CT Screening. *N Engl J Med* 355:1763–1771

Pathologie

- Travis WS, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC (Hrsg.) (2004) World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press: Lyon

Diagnostik

- Celli BR, MacNee W, Agusti A et al. (2004) Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 23:932–946
- Erasmus JJ, Truong MT, Munden RF (2005) CT, MR, and PET imaging in staging of non-small-cell lung cancer. *Semin Roentgenol* 40:126–142
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2006) Abschlussbericht des Gemeinsamen Bundesausschusses nach §91 Abs.7 SGB V „Krankenhausbehandlung“ – Methode. Positronenemissionstomographie. Online-Publikation: <http://www.g-ba.de/informationen/abschlussberichte>
- MacMahon H, Austin JHM, Gamsu G et al. (2005) Guidelines for Management of Small pulmonary Nodules Detected on CT Scans: A Statement from the Fleischner Society. *Radiology* 237:395–400

Molina R, Auge JM, Filella X et al. (2005) Pro-gastrin-releasing peptide (proGRP) in patients with benign and malignant diseases: comparison with CEA, SCC, CYFRA 21-1 and NSE in patients with lung cancer. *Anticancer Res* 25:1773-1778

Therapie

Nach Redaktionsschluss wurde eine neue Studie zu Pemetrexed (Alimta®) bekannt. Die entsprechende Literatur ist mit einem Sternchen () gekennzeichnet.*

- Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT et al. (2002) Concurrent Cisplatin, Etoposide, and Chest Radiotherapy In Pathologic Stage IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer: A Southwest Oncology Group Phase II Study, SWOG 9019. *J Clin Oncol* 16:3454-60
- Albes JM, Lietzenmayer R, Schott U et al. (1999) Improvement of Non-Small-Cell Lung Cancer Staging by Means of Positron Emission Tomography. *Thorac Cardiovasc Surg* 47:42-47
- American Society of Clinical Oncology (1997) Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 15:2996-3018
- Ardizzoni A, Hansen H, Dombernowsky P et al. (1997) Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer: A phase II study in patients with refractory and sensitive disease. *J Clin Oncol* 15:2090-2096
- Arriagada R (1997) Optimizing chemotherapy and radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 11:461-472
- Bains MS (1991) Surgical Treatment of Lung Cancer. *Chest* 100:826-837
- Brodin O, Nou E, Mercke C et al. (1996) Comparison of induction chemotherapy before radiotherapy with radiotherapy only in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the lung. The Swedish Lung Cancer Study Group. *Eur J Cancer.* 32A:1893-1900
- Brugger W, Dierkesmann R, Toomes H et al. for the Limited Disease Lung Cancer Study Group (1998) Multicenter Randomized Phase III Study Evaluating the Role of High-Dose Chemotherapy and Peripheral Blood Progenitor Cell Support in Patients with Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. *Onkologie* 21 (suppl 2):12-14
- Bunn PA Jr, van Zandwijk N, Pastorino U et al. (1994) European School of Oncology: First Euro-American Forum on Lung Cancer Treatment. *Eur J Cancer* 30A:710-713
- Bunn PA Jr, Carney DN (1997) Overview of chemotherapy for small cell lung cancer. *Semin Oncol* 24:S7, 69-74
- Burdett S, Parmar MKB, Stewart LA et al. (1998) Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 352 (9124):257-263

- Cakir S, Egehan I (2004) A randomised clinical trial of radiotherapy plus Cisplatin versus radiotherapy alone in stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 43:309–316
- Choy H, Akerley W, Safran H et al. (1998) Multiinstitutional phase II trial of paclitaxel and carboplatin and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 16:3316–1322
- Clifton CF, Dresler CM (1997) Regional Lymph Node Classification for Lung Cancer Staging. *Chest* 111:1718–1723
- Cox JD, Byhardt RW, Komaki R (1983) The role of radiotherapy in squamous, large cell, and adenocarcinoma of the lung. *Semin Oncol* 10:81–94
- Curran WJ Jr (2003) Evolving chemoradiation treatment strategies for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Oncology (Williston Park)* 17 (12 Suppl 13):7–14
- Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ et al. (1990) A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 323:940–945
- Dillman RO, Herndon J, Seagren SL et al. (1996) Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 88:1210–1215
- Douillard J, Rosell R, DeLena M et al. (2005) Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage I–III) non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): Final results after 70-month median follow-up. On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association. *J Clin Oncol* 23 (16 S): abstract 7013
- Eberhardt W, Pöttgen C, Stuschke M (2006) Chemoradiation paradigm for the treatment of lung cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 3:188–199
- Emami B, Graham MV (1997) Lung. In: Perez A, Brady LW (Hrsg.) *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Lippincott, Philadelphia, 1181–1220
- *Fachinformation Alimta*. Online-Publikation: <http://www.bronchialkarzinom2008.de/pdf/alimtafachinfo.pdf>
- Friedel G, Linder A, Weigang S et al. (1995) The surgical treatment of stage III (N2). In: Carpagnano F, De Lena M (Hrsg.) *Recent advances in lung cancer*. Masson, Milano, 119 ff
- Friedel G, Linder A, Toomes H (1998) Oncological aspects and palliative treatments in malignant diseases. In: Manncke K, Rossin DR (Hrsg.) *Minimal access thoracic surgery*. Chapman & Hall, 217–230
- Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M et al. (1999) Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and Cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17:2692–2699
- Ginsberg RJ, Kris MG, Armstrong JG (1993) Cancer in the Lung. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (Hrsg.) *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 4th Edition, J B Lippincott Co., Philadelphia, 673–723

- Ginsberg RJ, Rubinstein LV (1995) Randomized Trial of Lobectomy Versus Limited Resection for T1 NO Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 60: 615–622
- Grønberg BH, Bremnes R, Aasebø et al. (2007) Pemetrexed + carboplatin versus gemcitabine + carboplatin in the treatment for stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. ASCO Annual Meeting Proceedings Part I Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement):7517
- Hanna N, Shephaerd FA, Fossella FV et al. (2004) Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 22:1589–1597
- Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C et al. (2006) Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 24: 2038–2043
- Huber RM, Reck M, Gosse H et al. (2006) Efficacy of a toxicity-adjusted topotecan therapy in recurrent small cell lung cancer. *Eur Respir J* 27:1183–1189. Epub 2006 Feb 15.
- Ihde DC (1992) Chemotherapy of Lung Cancer. *N Engl J Med* 327:1434–1441
- Ihde DC, Pass HI, Glatstein EJ (1993) Small Cell Lung Cancer. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (Hrsg.) *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 4th Edition, J B Lippincott Co., Philadelphia, 723–758
- Jacobson MJ, LoCicero J (1991) Endobronchial Treatment of Lung Carcinoma. *Chest* 100:837–841
- Johnson DH (1993) Recent Developments in Chemotherapy Treatment of Small-Cell Lung Cancer. *Semin Oncol* 20:315–325
- Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E et al. (1991) Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst.* 83:416–423
- Manegold C, von Pawel J, Zatloukal P et al. (2007) Randomised, double-blind multicentre phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small lung cancer (NSCLC):BO 17704. *Journal of Clinical Oncology*, ASCO Annual Meeting Proceedings Part I Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement):LBA 7514
- Meek AG (1991) Primary, Adjuvant, and Palliative Radiation Therapy. *Chest* 100:841–845
- Morton RF, Jett JR, McGinnis WL et al. (1991) Thoracic radiation therapy alone compared with combined chemoradiotherapy for locally unresectable non-small cell lung cancer. A randomized, phase III trial. *Ann Intern Med* 115:681–686
- Mountain CF (1997) Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 111:1710- 1717

- Mountain CF, Dresler CM (1997) Regional Lymph Node Classification for Lung Cancer Staging: *Chest* 111:1718–1723
- Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M et al. (2002) Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small cell lung cancer. *N Engl J Med* 346:85–91
- O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H et al. (2006) Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 24:5441–5447
- Perez CA, Pajak TF, Rubin et al. (1987) Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 59:1874–81
- Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG et al. (2004) American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 22:330–353
- Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC et al. (1992) A Meta-Analysis of Thoracic Radiotherapy for Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 327:1618–1624
- Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C et al. (1994) A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 330:153–158
- Roth JA, Fossella F, Komaki R et al. (1994) A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 86:673–80
- Sandler A, Gray R, Perry MC et al. (2006) Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 355:2542–2550
- Saunders MI, Dische S, Barrett A et al. (1996) Randomised multicentre trials of CHART vs conventional radiotherapy in head and neck and non-small-cell lung cancer: An interim report. CHART Steering Committee. *Br J Cancer* 73:1455–1462
- Sause W, Kolesar P, Taylor SIV et al. (2000) Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 117:358–364
- *Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J et al. (2008) Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 26:3543–3551
- Schaake-Koning C, van-den-Bogaert W, Dalesio O et al. (1992) Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 326:524–30
- Schiller JH, Cleary J, Johnson D (1997) Lung Cancer: Review of the ECOG Experience. *Oncology* 54:353–362
- Schiller JH, Harrington B, Belani CP et al. (2002) Comparison of four chemothe-

- rapy regimes for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 346:92–98
- Semrau S, Bier A, Thierbach U et al. (2003) Concurrent radiochemotherapy with vinorelbin plus cisplatin or carboplatin in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) and an increased risk of treatment complications. *Strahlenther Onkol* 179:823–31
- Shanafelt TD, Loprinzi C, Mark R et al. (2004) Are chemotherapy response rates related to treatment-induced survival prolongations in patients with advanced cancer? *J Clin Oncol* 22:1966–1974
- Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R et al. (2000) Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 18:2095–2103
- Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciulenu T et al. (2005) Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 353:123–132
- Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G et al. for the EORTC Radiation Oncology Group and Lung Cancer Group (2007) Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 357:664–672
- Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA et al. (2006) Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Update of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. *J Clin Oncol* 24 (18 S):abstract 7007
- The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group (2004) Cisplatin based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 350:351–360
- Toomes H, Linder A, Friedel G, Hürtgen M (1998) Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen beim sogenannten Lungenrundherd. In: Drings P, Vogt-Moykopf I (Hrsg.) *Thoraxtumoren*, Springer-Verlag, Berlin, 270–276
- Vergnon JM, Huber RM, Moghissi K (2006) Place of cryotherapy, brachytherapy and photodynamic therapy in therapeutic bronchoscopy of lung cancers. *Eur Respir J* 28:200–218
- von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA et al. (1999) Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17:658–667
- Winton T, Livingston R, Johnson D et al. (2005) Vinorelbine plus cisplatin vs. Observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 352:2589–2597

Psychoonkologie

- Keller, M (2001) Effekte psychosozialer Interventionen auf Lebensqualität und Krankheitsverlauf von Krebspatienten. *Stand des Wissens. Onkologie* 7:133–142

- Mehnert A, Lehmann C, Koch U (2006) Prävalenz und Diagnostik psychischer Störungen in der Onkologie. *Der Onkologe* 12:18–25
- Weis, J (2003) Die Bedeutung der Psychoonkologie in der Supportivtherapie. *Onkologie* 9:539–543
- Wickert M (2005) Psychoonkologie. In: Bokemeyer C (Hrsg.) *Aktuelles zur Verbesserung der Lebensqualität in der Onkologie*. UNI-MED Verlag, 68–78

Anhang

- Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT et al. (2002) Concurrent Cisplatin, Etoposide, and Chest Radiotherapy In Pathologic Stage IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer: A Southwest Oncology Group Phase II Study, SWOG 9019. *J Clin Oncol* 16: 3454–3460
- Choy H, Akerley W, Safran H et al. (1998) Multiinstitutional phase II trial of paclitaxel and carboplatin and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 16:3316–3322
- Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C et al. (2006) Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 24: 2038–2043
- Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M et al. (2002) Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small cell lung cancer. *N Engl J Med* 346:85–91
- Perez CA, Pajak TF, Rubin P et al. (1987) Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 59:1874–1881
- Saunders MI, Dische S, Barrett et al. (1996) Randomised multicentre trials of CHART vs conventional radiotherapy in head and neck and non-small-cell lung cancer: An interim report. CHART Steering Committee. *Br J Cancer* 73: 1455–1462
- Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O et al. (1992) Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 326:524–530
- Semrau S, Bier A, Thierbach U et al. (2003) Concurrent radiochemotherapy with vinorelbin plus cisplatin or carboplatin in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) and an increased risk of treatment complications. *Strahlenther Onkol* 179:823–831
- Wolf M, Havemann K, Holle R et al. (1987) Cisplatin/etoposide versus ifosfamide/etoposide combination chemotherapy in small-cell lung cancer: a multicenter German randomized trial. *J Clin Oncol* 5:1880–1889

9 Mitglieder der Projektgruppe

- Prof. Dr. med. Hermann Aebert, Universitätsklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Tübingen (Sprecher der Projektgruppe)
- Dr. med. Ulrich Abele, Paracelsus-Krankenhaus Ruit, Abt. für Innere Medizin, Ostfildern-Ruit
- Dr. med. Spiros Anargirou, Kreisklinik Hechingen, Chirurgische Abteilung, Hechingen, vormals: Zollernalbklinikum GgmbH, Chirurgische Abteilung, Albstadt
- Dr. med. Robert Eckert, Onkologische Schwerpunktpraxis, Wendlingen, vormals: Städtische Kliniken, Klinik für Innere Medizin, FB Gastroenterologie, Esslingen
- PD Dr. med. G. Friedel, Klinik Schillerhöhe, Abt. Thoraxchirurgie, Gerlingen
- Prof. Dr. med. Michael Geißler, Klinikum Esslingen, Abt. Gastroenterologie und Allg. Innere Medizin, Esslingen
- Dr. med. Joachim Glockner, Marienhospital, Zentrum für Innere Medizin II, Schwerpunkt Pneumologie, Stuttgart
- Dr. med. Alexander Golf, Klinikum Stuttgart – Bürgerhospital, Medizinische Klinik I, Stuttgart
- Prof. Dr. med. Jörg T. Hartmann, Medizinische Universitätsklinik, Abt. Innere Medizin II, Tübingen
- Dr. med. Thomas Hehr, Marienhospital Stuttgart, Klinik für Strahlentherapie und Palliativmedizin, vormals: Universitätsklinik für Radioonkologie, Abteilung Radioonkologie, Tübingen
- Dr. med. Jürgen Hetzel, Medizinische Universitätsklinik, Abt. Innere Medizin II, Tübingen
- Dr. med. Bernhard Honervogt, Zollernalbklinikum GgmbH, Chirurgische Abteilung, Albstadt
- Prof. Dr. med. Florian Liewald, Klinikum Esslingen, Abteilung für Gefäßchirurgie, Esslingen
- Dr. med. Axel Ohmenhäuser, Klinikverbund Südwest/Klinikum Böblingen, Medizinische Klinik, Böblingen
- Dr. med. Jürgen Schäfer, Radiologische Universitätsklinik, Abt. Radiologische Diagnostik, Tübingen
- Dr. med. Henry Simon, Paracelsus-Krankenhaus Ruit, Klinik für Radiotherapie und Onkologie, Ostfildern-Ruit
- Dr. med. Martin Sökler, Medizinische Universitätsklinik, Abt. Innere Medizin II, Tübingen
- Dr. med. Volker Steger, Klinik Schillerhöhe, Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie, Gerlingen
- Dr. med. Frank Vogel, Katharinenhospital, Strahlenklinik, Stuttgart
- Dr. med. Tobias Walker, Universitätsklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Tübingen

Prof. Dr. med. Manfred Wehrmann, Gemeinschaftspraxis für Histologie und Zytologie, Nürtingen, vormals: Pathologisches Institut der Universität Tübingen
PD Dr. med. Martin Weinmann, Universitätsklinik für Radioonkologie, Tübingen
Dipl.-Psych. Martin Wickert, Südwestdeutsches Tumorzentrum, Psychoonkologischer Dienst, Tübingen
Dr. med. Ralf Zarth, Zollernalbklinikum GmbH, Zentralanästhesie – Schmerztherapie, Albstadt