

onkopedia

onkopedia leitlinien

# Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC)

## Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und  
Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

---

## **Herausgeber**

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.  
Alexanderplatz 1  
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Mathias Freund

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0  
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de  
www.dgho.de

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.dgho-onkopedia.de](http://www.dgho-onkopedia.de)

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Definition und Basisinformation</b> .....	<b>4</b>
1.1 Epidemiologie .....	4
1.2 Risikofaktoren .....	5
<b>2 Vorbeugung und Früherkennung</b> .....	<b>5</b>
2.1 Vorbeugung .....	5
2.2 Früherkennung .....	6
<b>3 Klinisches Bild</b> .....	<b>6</b>
<b>4 Diagnose</b> .....	<b>7</b>
4.1 Diagnostik.....	7
4.2 Klassifikation.....	9
4.2.1 Stadien.....	9
4.2.2 Histologie .....	12
4.3 Komorbidität .....	13
4.3.1 Klinische und funktionelle Operabilität .....	13
4.3.2 Geriatrisches Assessment.....	15
<b>5 Therapie</b> .....	<b>15</b>
5.1 Stadienabhängige Therapie .....	16
5.1.1 Stadium IA .....	16
5.1.2 Stadium IB .....	17
5.1.3 Stadium IIA und IIB .....	17
5.1.4 Stadium III - Übersicht .....	18
5.1.5 Operable Stadien IIIA: Stadium IIIA (T3 N1, T4N0, T4 N1) .....	18
5.1.6 Operable Stadien IIIA: Stadien IIIA 1 , IIIA 2 und IIIA 3 unilevel ( IIIA 3u )... 18	
5.1.7 Stadium IIIA 3 multilevel (( IIIA 3m ) .....	19
5.1.8 Stadium IIIA 4 , Stadium IIIB (alle T N3) .....	19
5.1.9 Pancoast-Tumor.....	20
5.1.10 Stadium IV - Übersicht .....	20
5.1.11 Stadium IV mit solitären Nebennieren- oder ZNS-Metastasen .....	20
5.1.12 Stadium IV mit multiplen Metastasen .....	21
5.1.12.1 Erstlinientherapie.....	22
5.1.12.2 Zweitlinientherapie .....	24
5.2 Therapieoptionen.....	24
5.2.1 Operation .....	24
5.2.1.1 Primärtumor.....	24
5.2.1.2 Lymphknoten .....	24
5.2.2 Strahlentherapie .....	25
5.2.3 Kombinierte Strahlenchemotherapie .....	25
5.2.4 Adjuvante Chemotherapie .....	26
5.2.5 Primäre Chemotherapie bei kurativer Intention (Induktionschemotherapie) .....	26
5.2.6 Substanzen (in alphabetischer Reihenfolge).....	27
5.2.7 Palliative Therapie - symptomorientiert.....	31
5.2.7.1 Bronchus- und Trachealstenose .....	32
5.2.7.2 Maligner Pleuraerguss.....	32
5.2.7.3 Knochenmetastasen .....	32
5.2.7.4 Hirnmetastasen .....	33
5.2.7.5 Isolierte Lebermetastasen.....	33
5.2.7.6 Isolierte Nebennierenmetastasen .....	33
<b>6 Rehabilitation</b> .....	<b>33</b>

<b>7 Nachsorge .....</b>	<b>34</b>
<b>8 Literatur.....</b>	<b>34</b>
<b>9 Aktive Studien.....</b>	<b>36</b>
<b>10 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle.....</b>	<b>36</b>
<b>11 Studienergebnisse .....</b>	<b>36</b>
<b>12 Zulassungsstatus.....</b>	<b>36</b>
<b>13 Links .....</b>	<b>36</b>
<b>14 Anschriften der Verfasser.....</b>	<b>37</b>
<b>15 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten .....</b>	<b>39</b>



# Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC)

Stand: Oktober 2012

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

## 1 Definition und Basisinformation

Lungenkarzinome sind primär in der Lunge entstandene, epitheliale Malignome. In Therapie-orientierten Leitlinien wird zwischen klein- und nichtkleinzelligen Karzinomen, bei den nichtkleinzelligen Karzinomen weiter nach histologischen und genetischen Parametern differenziert.

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

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

### 1.1 Epidemiologie

In Deutschland wird die Zahl der neu diagnostizierten Lungenkarzinom-Patienten auf 50.000 / Jahr geschätzt. Männer sind etwa 2,5 mal häufiger als Frauen betroffen. Im Jahre 2009 wurden in Österreich 4.239, in der Schweiz rund 3700 Neuerkrankungen registriert.

Die relative Mortalitätsrate liegt mit 80% sehr hoch. Lungenkrebs ist bei Männern die zweithäufigste Krebserkrankung und die häufigste Todesursache aller Krebserkrankungen. Bei Frauen ist Lungenkrebs die dritthäufigste Krebserkrankung und die zweithäufigste Todesursache aller Krebserkrankungen. Den Rauchgewohnheiten folgend, sinkt die Inzidenz bei den Männern seit Ende der 80er Jahre, bei den Frauen steigt sie kontinuierlich. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren [1-3].

Den Rauchgewohnheiten folgend sinkt die Inzidenz bei den Männern seit Ende der 80er Jahre, bei den Frauen steigt sie kontinuierlich.

## 1.2 Risikofaktoren

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

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

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

## 2 Vorbeugung und Früherkennung

### 2.1 Vorbeugung

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

- nicht rauchen
- Passivrauchen vermeiden
- berufliche Exposition gegenüber Risikostoffen vermeiden
- körperliche Aktivität
- erhöhter Konsum von Obst und Gemüse
- bauliche Maßnahmen zur Reduktion der Radonbelastung in Risikogebieten

Das Vermeiden von Rauchen ist die entscheidende Präventionsmaßnahme (WHO Framework Convention on Tobacco Control) [5]. Der erhöhte Konsum von Obst und Gemüse reduziert das Risiko für Lungenkrebs, besonders bei Rauchern [6]. Darüber hinaus gibt es zahlreiche weitere Studien zur Assoziation von Lungenkarzinomen und bestimmten Formen oder Bestandteilen der Ernährung. Die Ergebnisse sind jedoch nicht eindeutig genug für eine Empfehlung.

## 2.2 Früherkennung

Im deutschsprachigen europäischen Raum gibt es kein Früherkennungsprogramm für asymptomatische Personen (Screening). Screeningprogramme auf der Basis von Röntgenaufnahmen des Thorax und Sputumuntersuchungen sind nicht effektiv. Eine aktuelle US-amerikanische Studie zum Vergleich eines Niedrig-Dosis-Spiral CT (LD-CT) mit konventionellen Röntgenaufnahmen zeigte erstmals in einer Risikopopulation eine signifikante Senkung der Lungenkrebs-spezifischen Mortalität und auch der Gesamtmortalität, siehe Studienergebnisse Lungenkarzinom . Die Ergebnisse prospektiver europäischer Studien zum CT Screening bei Risikopersonen stehen aus. Screening mittels Niedrig-Dosis-Spiral CT auf individueller Basis ist eine Option bei Risikopersonen.

## 3 Klinisches Bild

Charakteristische Symptome sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Im frühen Stadium ist das Lungenkarzinom oft asymptomatisch. B Symptome und / oder Schmerzen sind oft Ausdruck fortgeschrittener Stadien.

*Tabelle 1: Symptome bei Patienten mit Lungenkarzinom*

Ursache	Symptom
<b>lokal tumorbedingt</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Husten</li><li>• Dyspnoe</li><li>• Thoraxschmerzen</li><li>• Hämoptysen</li><li>• blutig tingiertes Sputum beim Husten</li><li>• obere Einflusstauung (Vena cava superior Syndrom)</li><li>• Dysphagie</li><li>• Stridor</li><li>• Heiserkeit (Stimmbandparese bei Infiltration des N. recurrens)</li><li>• Armschwäche (Infiltration des Plexus brachialis)</li><li>• Horner Syndrom (Infiltration des Ganglion stellatum)</li></ul>
<b>metastasenbedingt</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Knochenschmerzen</li><li>• Schwindel, neurologische Ausfälle, Verwirrtheit, Krampfanfälle</li><li>• Lymphknotenschwellung (supraklavikulär)</li><li>• Ikterus</li></ul>



Tabelle 1: Symptome bei Patienten mit Lungenkarzinom

<b>allgemein</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gewichtsverlust</li> <li>• Fieber</li> <li>• Nachtschweiß</li> <li>• Schwäche</li> <li>• paraneoplastische Syndrome*             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ autoimmun (Kollagenosen)</li> <li>◦ endokrin</li> <li>◦ hämatologisch einschl. Gerinnung</li> <li>◦ kutan, z. B. Dermatomyositis</li> <li>◦ metabolisch, z. B. SIADH (Schwartz-Bartter-Syndrom) mit Hyponatriämie</li> <li>◦ neurologisch, z. B. Lambert-Eaton Syndrom, Anti-Hu-Syndrom</li> <li>◦ ossär, z. B. hypertrophe Osteoarthropathie (Pierre-Marie-Bamberger Syndrom)</li> <li>◦ renal</li> </ul> </li> </ul>
------------------	---

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

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

## 4 Diagnose

### 4.1 Diagnostik

Der erste Schritt ist die Bestätigung der klinischen und / oder bildgebenden Verdachtsdiagnose, s. Tabelle 2.

Tabelle 2: Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen\*

<b>Untersuchung</b>	<b>Empfehlung</b>
Röntgen Thorax in 2 Ebenen	
Labor	Blutbild, Elektrolyte, Nierenparameter, Leberparameter, LDH, Gerinnung
CT <sup>1</sup> Thorax / Oberbauch mit Kontrastmittel	Methode der ersten Wahl

Tabelle 2: Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen\*

MRT <sup>2</sup> Thorax / Oberbauch mit Kontrastmittel	Alternative zu CT <sup>1</sup> , falls CT nicht durchführbar
Bronchoskopie mit Biopsie <sup>3</sup>	bei bildgebendem Verdacht
transthorakale Biopsie	bei bildgebendem Verdacht und peripherem Rundherd

Legende: <sup>1</sup>CT - Computertomographie; <sup>2</sup>MRT - Magnetresonanztomographie; <sup>3</sup>Alternative bei peripheren Raumforderungen: Bürste, Nadel o. a.; \*siehe [7];

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

Tabelle 3: Ausbreitungsdiagnostik

Untersuchung	Anmerkung
Pleurapunktion	bei Pleuraerguss, ggf. Pleurabiopsie und Thorakoskopie
Sonographie Oberbauch	
PET-CT <sup>1</sup>	bei kurativem Therapiekonzept
EUS / EBUS <sup>2</sup> mit Biopsie	bei V. a. mediastinalen Lymphknotenbefall
Mediastinoskopie	Alternative zu EUS / EBUS <sup>2</sup>
MRT <sup>4</sup> Schädel	Methode der ersten Wahl zur Diagnostik zerebraler Metastasen

Tabelle 3: Ausbreitungsdiagnostik

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

Legende: <sup>1</sup>PET-CT - Positronenemissionstomographie mit Computertomographie; <sup>2</sup>EUS/EBUS - endobronchialer oder endoösophagealer Ultraschall mit Feinnadelbiopsie; <sup>3</sup>CT - Computertomographie; <sup>4</sup>MRT - Magnetresonanztomographie;

## 4.2 Klassifikation

### 4.2.1 Stadien

Die Klassifikation erfolgt auf der Basis der TNM und der UICC 7 Kriterien [8], siehe Tabellen 4 und 5, im Stadium IIIA N2 zusätzlich nach Robinson siehe Tabelle 6 [9].

Tabelle 4: Beschreibung der TNM Stadien nach IASLC Lung Cancer Staging Project\*

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

Tabelle 4: Beschreibung der TNM Stadien nach IASLC Lung Cancer Staging Project\*

T (Tumor)	Tis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma in situ</li> </ul>
	T1 <ul style="list-style-type: none"> <li>• T1a</li> <li>• T1b</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• größter Durchmesser &lt; 3cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ größter Durchmesser &lt; 2cm</li> <li>◦ größter Durchmesser &gt; 2 &lt; 3 cm</li> </ul> </li> </ul>
	T2 <ul style="list-style-type: none"> <li>• T2a</li> <li>• T2b</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• größter Durchmesser &gt; 3 &lt; 7 cm oder</li> <li>• Infiltration des Hauptbronchus oder</li> <li>• Infiltration der viszeralen Pleura oder</li> <li>• tumorbedingte partielle Atelektase               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ größter Durchmesser &gt; 3 &lt; 5 cm</li> <li>◦ größter Durchmesser &gt; 5 &lt; 7 cm</li> </ul> </li> </ul>
	T3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• größter Durchmesser &gt; 7 cm oder</li> <li>• Infiltration von Zwerchfell, N. phrenicus, mediastinaler Pleura oder parietalem Perikard</li> <li>• Tumor im Hauptbronchus &lt; 2 cm distal der Karina, aber ohne Beteiligung der Karina</li> <li>• Tumor-assoziierte komplette Atelektase oder obstruktive Pneumonie</li> <li>• zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen</li> </ul>
	T4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor jeder Größe mit Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Karina</li> <li>• zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen</li> </ul>
N (Lymphknoten)	N0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Lymphknotenmetastasen</li> </ul>
	N1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und / oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und / oder intrapulmonalen Lymphknoten</li> </ul>
	N2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metastase in ipsilateralen mediastinalen und / oder subkarinalen Lymphknoten</li> </ul>
	N3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraclaviculären Lymphknoten</li> </ul>

Tabelle 4: Beschreibung der TNM Stadien nach IASLC Lung Cancer Staging Project\*

M (Metastase)	M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>keine Fernmetastasen</li> </ul>
	M1 <ul style="list-style-type: none"> <li>M1a</li> <li>M1b</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fernmetastasen               <ul style="list-style-type: none"> <li>separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen</li> <li>Pleura mit knotigem Befall</li> <li>maligner Pleuraerguss</li> <li>maligner Perikarderguss</li> <li>Fernmetastasen</li> </ul> </li> </ul>

Legende: \*siehe [8]

Tabelle 5: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 7\*

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA	T1a/b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b T1a/b T2a	N0 N1 N1	M0 M0 M0
IIB	T2b T3	N1 N0	M0 M0
IIIA	T1a/b T2 a/b T3 T4	N2 N2 N1/2 N0/1	M0 M0 M0 M0
IIIB	T4 jedes T	N2 N3	M0 M0

Tabelle 5: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 7\*

IV	jedes T jedes T	jedes N jedes N	M1a M1b
----	--------------------	--------------------	------------

Legende: \*siehe [8]

Tabelle 6: Subklassifikation des Stadiums IIIA N2 (nach Robinson)\*

Stadium	Beschreibung
IIIA1	inzidentelle Lymphknotenmetastasen nach postoperativer Aufarbeitung im Präparat
IIIA2	intraoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation
IIIA3**	präoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer oder mehreren Lymphknotenstationen (PET, Mediastinoskopie, Biopsie)
IIIA4	ausgedehnte („bulky“) oder fixierte N2-Metastasen oder Metastasen in mehreren Lymphknotenstationen (mediastinale Lymphknoten > 2 - 3 cm) mit extrakapsulärer Infiltration; Befall mehrerer N2-Lymphknotenpositionen; Gruppen multipler befallener kleinerer (1 - 2 cm) Lymphknoten

Legende: \*siehe [9]; \*\* klinisch ist in diesem Stadium eine weitere Unterteilung in unilevel (U) und multilevel (M) sinnvoll

#### 4.2.2 Histologie

Die histologische Klassifikation nach WHO / IARC unterteilt die Karzinome in

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

Innerhalb dieser Gruppen werden unterschiedliche Kategorien mit Varianten differenziert [10]. Dies gilt vor allem für das Adenokarzinom, bei dem der lepidische Subtyp bis zur minimal-invasiven Form prognostisch relevant ist.

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

### 4.3 Komorbidität

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

#### 4.3.1 Klinische und funktionelle Operabilität

Wenn keine primären Kontraindikationen gegen eine Operation bestehen, sind vor allem die zu erwartende postoperative Lungenfunktion (s. Tabelle 7) und das perioperative kardiovaskuläre Risiko zu berücksichtigen (s. Tabelle 8). Ein differenzierter Algorithmus zur prätherapeutischen Fitness von Patienten mit Lungenkarzinom wurde von der European Respiratory Society (ERS) und der European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) erarbeitet [11].

Tabelle 7: Untersuchungen zur Lungenfunktion\*

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

Legende: <sup>1</sup>FEV<sub>1</sub> - forciertes expiratorisches 1-Sekunden-Volumen; <sup>2</sup>TLCO - CO-Transferfaktor (CO-Diffusionskapazität); \*siehe [6,11]

Tabelle 8: Klinische Prädiktoren eines erhöhten, perioperativen, kardiovaskulären Risikos (nach American College of Cardiology (ACC) und American Heart Association (AHA))\*

Risiko	Parameter

*Tabelle 8: Klinische Prädiktoren eines erhöhten, perioperativen, kardiovaskulären Risikos (nach American College of Cardiology (ACC) und American Heart Association (AHA))\**

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

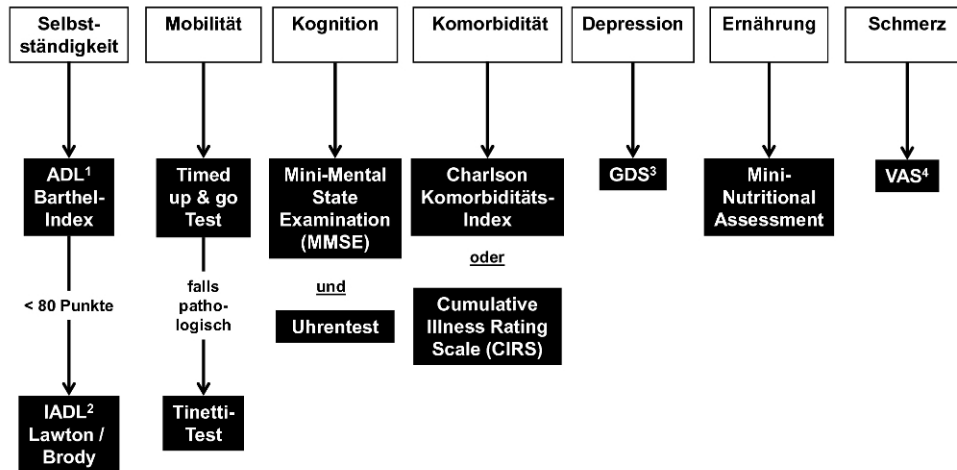
*Legende: \*siehe [12]*



### 4.3.2 Geriatrisches Assessment

Zur objektiven Erfassung des Allgemeinzustands wird die Verwendung von Instrumenten des Geriatrischen Assessment empfohlen, siehe Abbildung 1 und Wissensdatenbank Geriatrisches Assessment. Besonders geeignet sind Tests zur Objektivierung von Mobilität und Komorbidität. Die Indikation zur Durchführung weiterer Tests orientiert sich am klinischen Eindruck und an der geplanten Behandlung.

Abbildung 1: Tests für das Geriatrische Assessment



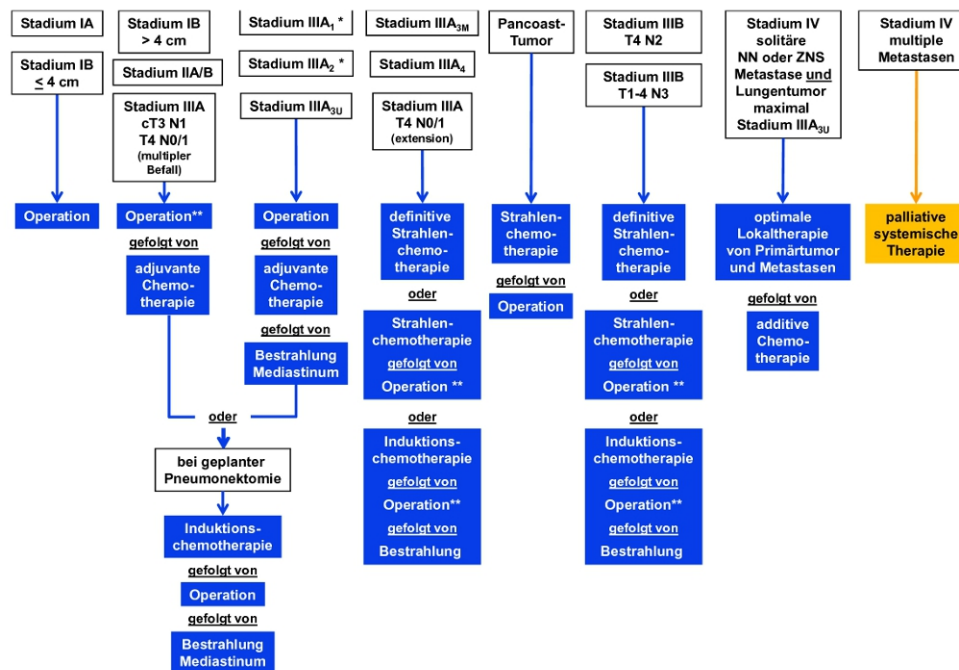
Legende: <sup>1</sup>ADL - Activity of Daily Living; <sup>2</sup>IADL - Instrumental Activities of Daily Living; <sup>3</sup>GDS - Geriatrische Depressionsskala; <sup>4</sup>VAS - Visuelle Analogskala;

## 5 Therapie

Die Behandlung erfolgt stadienabhängig [6, 13, 14], siehe Abbildung 2. Basis der ersten Therapieentscheidung ist die klinische Stadieneinteilung unter Berücksichtigung der lungenfunktionellen Reserve und Komorbiditäten. Nach einer Operation wird die weitere Therapie durch die Ergebnisse der pathologischen Untersuchungen, insbesondere der histologischen Differenzierung und des Lymphknotenstatus, bestimmt. Nach einer primären systemischen Behandlung mit oder ohne Bestrahlung wird das weitere Vorgehen durch das Ansprechen auf die Therapie bestimmt.

Aufgabe interdisziplinärer Tumorkonferenzen ist die kritische Abwägung der differenzialtherapeutischen Optionen als Basis der ärztlichen Empfehlung. Die umfassende Information des Patienten ist Voraussetzung für seine autonome Entscheidung. Ein Algorithmus für die Primärtherapie ist in Abbildung 2 dargestellt. Wenn immer möglich, sollen Patienten im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.

Abbildung 2: Algorithmus für die Primärtherapie



Legende: → kurative Therapie ; → palliative Therapie;

\* klinische Stadien;

\*\* individuelle Konzepte bei den Stadien IIIA cT3N1 und T4N0/1 in Abhängigkeit von den benachbarten, infiltrierten Strukturen (z. B. Wirbelkörper, Mediastinum, große Gefäße)

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

## 5.1 Stadienabhängige Therapie

### 5.1.1 Stadium IA

Die Operation ist die Therapie der Wahl, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Die postoperativen 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium IA bei 75-80% [8, 15]. Eine adjuvante Chemotherapie verbessert die 5-Jahresüberlebensrate nicht [16]. In der postoperativen Situation nach R0 Resektion hat die Strahlentherapie einen negativen Einfluss auf die Prognose und ist nicht indiziert. Die Strahlentherapie ist eine Alternative als primäre Therapie-maßnahme bei funktionell inoperablen Patienten. Mit stereotaktischen Methoden werden lokale Kontrollraten erzielt, die denen der Chirurgie gleichwertig sind..

In einer neuen Übersicht an 176 Patienten im Stadium I und schwerer COPD GOLD III-IV lag die 3-Jahres-Überlebensrate nach stereotaktischer Bestrahlung bei 43-70%. Ergebnisse prospektiv randomisierter Studien stehen aus.

### **5.1.2 Stadium IB**

Die Operation ist die Therapie der Wahl, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Die postoperativen 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium bei 55 - 60 % [8, 15, 17]. In der Metaanalyse führt die adjuvante Chemotherapie im Stadium IB zu einer Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate um absolut 1,8% [18].

Die aus den Daten abgeleiteten Empfehlungen verschiedener Leitlinien sind nicht einheitlich [6, 13, 14, 19]. Retrospektive Analysen deuten darauf hin, dass möglicherweise Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren (z. B. Tumorgröße  $\geq 4$  cm) in stärkerem Maße von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren. Diese zusätzlichen Parameter sind nicht prospektiv validiert.

Als individuelles Konzept kann Patienten im Stadium IB mit einer Tumorgröße  $> 4$ cm eine adjuvante Chemotherapie angeboten werden. In diesem Zusammenhang ist besonders auf potentielle Kontraindikationen und Komorbiditäten zu achten. Empfehlungen zur Durchführung der adjuvanten Chemotherapie finden sich in [Kapitel 5.2.4.](#) und in Medikamentöse Tumortherapie - Protokolle.

Eine Alternative zur adjuvanten ist die neoadjuvante Chemotherapie oder Induktionschemotherapie bei Patienten, die eine Tumorgröße  $> 4$  cm aufweisen, die Kandidaten für eine adjuvante Chemotherapie sind oder bei denen eine Pneumonektomie geplant ist, siehe Kapitel 5.2.5.

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

### **5.1.3 Stadium IIA und IIB**

Die Operation ist die Therapie der Wahl, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Die postoperativen 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium IIA zwischen 45 und 55%, für das Stadium IIB zwischen 35 und 45% [16, 17]. Nach einer R0 Resektion wird eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Sie führte in einer Metaanalyse von 34 Studien mit unterschiedlichen Chemotherapie-Protokollen zu einer Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate um 5% absolut [16]. In der Langzeit-Metaanalyse von mit Cisplatin / Vinorelbin behandelten Patienten der LACE Studie lag die 5-Jahresüberlebensrate um 11,6% höher als in der Kontrollgruppe [18].

Eine Alternative zur adjuvanten ist die neoadjuvante oder Induktionschemotherapie, siehe Kapitel 5.2.5.

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

#### **5.1.4 Stadium III - Übersicht**

Das Stadium III umfasst eine heterogene Gruppe von Patienten, siehe Tabelle 4. Die 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium IIIA zwischen 15 und 40%, für das Stadium IIIB zwischen 5 und 10% [16, 17]. Vor allem Ausmaß und Lokalisation der Lymphknotenmetastasen sind prognostisch relevant. Beim Lymphknotenstatus N2 des Stadiums IIIA ermöglicht die Subklassifikation nach Robinson eine am Rezidivrisiko adaptierte Therapie, siehe Tabelle 5.

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

Die Therapieempfehlungen für Patienten im klinischen Stadium T3 N1, T4 N0 und T 4 N0/1 entsprechen denen für das Stadium IIB. Die Operation ist die Therapie der Wahl, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. In der Regel sollten Patienten mit Infiltration von Thoraxwand (T3), Wirbelkörper, Trachea oder Bifurkation (T4 extension) zur Evaluation der Resektabilität einem erfahrenen Thoraxchirurgen vorgestellt werden. Bei Infiltration von Mediastinum oder Ösophagus (T4 extension) sind operative Verfahren eher zurückhaltend zu bewerten. Auch die Empfehlungen zum Vorgehen bei diesen Patienten soll in der interdisziplinären Konferenz besprochen werden. Bei einem Stadium T4 (multiple) mit Befall mehrerer ipsilateraler Lungenlappen sollte eine Operation erwogen werden.

Nach einer R0 Resektion wird eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Empfehlungen zur Durchführung der adjuvanten Chemotherapie finden sich in Kapitel 5.2.4. und in Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle.

Eine Alternative zur adjuvanten ist die neoadjuvante oder Induktionschemotherapie, siehe Kapitel 5.2.5.

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

#### **5.1.6 Operable Stadien IIIA: Stadien IIIA 1 , IIIA 2 und IIIA 3 unilevel (IIIA 3u )**

Bei Patienten in den Stadien IIIA 1 und IIIA 2 ist das Stadium N2 definitionsgemäß erst intraoperativ bzw. in der histologischen Aufarbeitung diagnostiziert worden. Bei diesen Patienten ist postoperativ eine adjuvante Chemotherapie indiziert. Sie führt in der Metaanalyse von unterschiedlich behandelten Patienten im Stadium IIIA zu einer Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate um 5% absolut [16], in der Langzeit-Analyse von mit Cisplatin / Vinorelbin adjuvant behandelten Patienten um 14,7% absolut [18]. In diese Gruppe gehören auch Patienten mit einem

Stadium IIIA3 N2 unilevel, d. h. Lymphknotenbefall an einer ipsilateral mediastinalen Lokalisation. Nach einer R0 Resektion wird eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Empfehlungen zur Durchführung der adjuvanten Chemotherapie finden sich in Kapitel 5.2.4. und in Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle.

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

Eine Alternative zur adjuvanten ist die neoadjuvante oder Induktionschemotherapie, siehe Kapitel 5.2.5.

Die Strahlenchemotherapie ist eine Alternative als primäre Therapiemaßnahme bei inoperablen Patienten, siehe [Kapitel 5.2.2.](#) .

### **5.1.7 Stadium IIIA 3 multilevel ((IIIA 3m )**

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

- definitive Strahlenchemotherapie. Diese Therapiemodalität wird international als Standard angesehen. Der Wert einer konsolidierenden Chemotherapie nach Strahlenchemotherapie wurde bisher nicht belegt, siehe Lungenkarzinom Studienergebnisse .
- primäre (neoadjuvante) Chemotherapie, gefolgt von Operation oder Bestrahlung. Die präoperative Chemotherapie führte in der Metaanalyse von 7 Studien zu einer Steigerung der 5-Jahresüberlebensrate um 6-7 % absolut gegenüber einer alleinigen Operation [20]. Ob eine anschließende Operation, eine Bestrahlung oder eine kombinierte Induktionschemo- und Strahlentherapie die beste Methode zur optimalen lokalen Tumorkontrolle ist, ist nicht geklärt. Diese Entscheidung wird wesentlich von der funktionellen Operabilität und dem Allgemeinzustand des Patienten bestimmt. Falls eine Operation durchgeführt wird, sollte sie als Lobektomie erfolgen. Die Pneumonektomie nach Induktionstherapie ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert.

### **5.1.8 Stadium IIIA 4 , Stadium IIIB (alle T N3)**

Empfohlen wird eine kombinierte Strahlenchemotherapie. Sie führte in der Metaanalyse von 9 Studien zu einer Steigerung der 2-Jahresüberlebensrate um 8% absolut gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie [21]. Bei der Strahlenchemotherapie ist die kombinierte Behandlung einer sequenziellen Applikation über-

legen. In Metaanalysen steigert sie die 2-Jahresüberlebensrate um 10% [21], die 5-Jahresüberlebensrate um 4,5% [22].

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

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

### **5.1.9 Pancoast-Tumor**

Pancoast-Tumore (engl. Synonym: Superior Sulcus Tumor) sind eine distinkte Entität [23]. Charakteristisches Merkmal sind die Folgen des lokalen Wachstums, ausgehend von der Lungenspitze, mit Infiltration neuraler (Plexus brachialis, Ganglion stellatum) und / oder ossärer Strukturen (Rippen, Wirbelkörper). Entscheidend für die Therapieplanung ist die optimale lokale Bildgebung mittels MRT Thorax. Sie ist die Basis zur Beurteilung der Operabilität, insbesondere die Beziehung zum Plexus brachialis, ggf. zu den Neuroforamina oder den Wirbelkörpern.

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

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

### **5.1.10 Stadium IV - Übersicht**

35 - 40 % der Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom werden im Stadium IV diagnostiziert. Bei der Mehrzahl der Patienten ist der Therapieanspruch palliativ [6, 14, 24, 25]. Ausnahme sind Patienten mit solitären Nebennieren- oder ZNS-Metastasen, bei denen ein kurativer Anspruch besteht.

### **5.1.11 Stadium IV mit solitären Nebennieren- oder ZNS-Metastasen**

Patienten mit einer solitären Nebennierenmetastase oder bis zu 3 solitären ZNS Metastasen, d. h. Patienten ohne extraadrenale bzw. extrazerebrale Metastasen,

kann ein Therapiekonzept mit einem kurativen Ansatz angeboten werden. Voraussetzung hierzu ist eine lokal kurativ zu behandelnde Erkrankung, d.h. eine lokale Tumorausdehnung bis maximal IIIA3U . Die Diagnostik soll mit einer adäquaten Bildgebung zum Ausschluss weiterer Metastasen erfolgen, siehe Tabelle 3. Die Patienten sollten einer optimalen lokalen Therapie der solitären Metastasen zugeführt werden. Das bedeutet

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

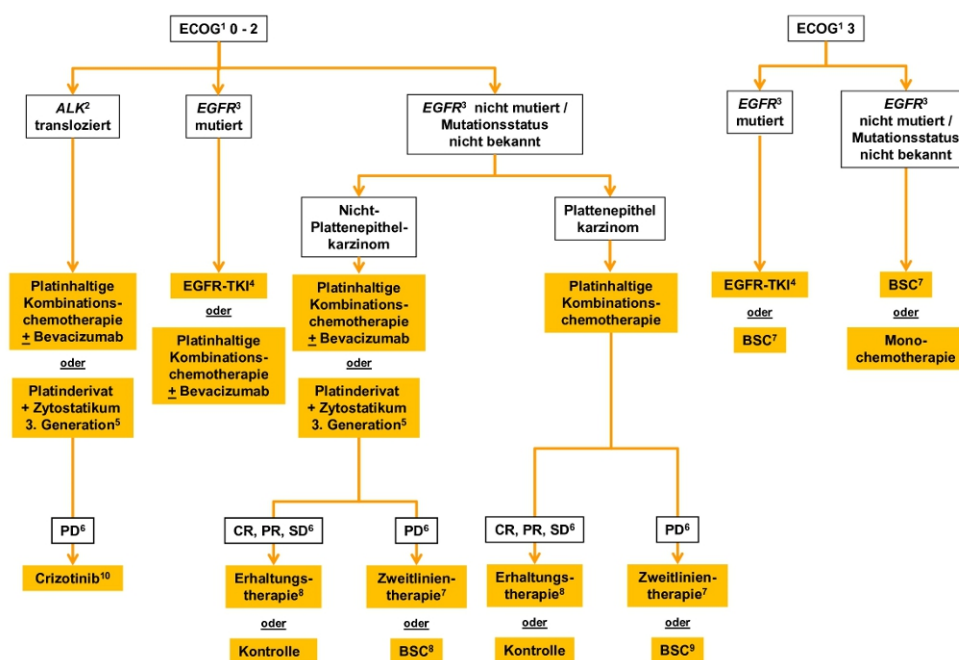
Die Applikation einer Chemotherapie in diesem Behandlungskonzept scheint Voraussetzung für eine langfristige Heilung zu sein, die Sequenz ist allerdings nicht prospektiv geprüft. Empfehlenswert ist die Applikation der Chemotherapie vor Operation des Lungentumors zur Evaluation des Ansprechens des Primärtumors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

#### **5.1.12 Stadium IV mit multiplen Metastasen**

Bei diesen Patienten ist das Therapieziel palliativ. Die mediane Überlebenszeit liegt zwischen 8 und 12 Monaten, bei Patienten mit *EGFR* Mutationen unter gezielter Therapie deutlich länger. Palliative Therapie beinhaltet die Behandlung körperlicher und psychischer Beschwerden. Sie erfolgt interdisziplinär. Die Diagnostik erfolgt Symptom- und Therapie-orientiert, s. Tabelle 2.

Über viele Jahre wurde die Chemotherapie bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ausschließlich nach klinischen Kriterien wie Komorbidität und Allgemeinzustand durchgeführt. In den letzten 5 Jahren zeichnet sich die Möglichkeit einer zusätzlichen Differenzierung auf der Basis histologischer und genetischer Marker ab. Ein Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in Abbildung 3 dargestellt.

Abbildung 3: Algorithmus für die palliative, medikamentöse Erstlinientherapie



Legende: <sup>1</sup>Eastern Cooperative Oncology Group - Klassifikation des Allgemeinzustandes; <sup>2</sup>ALK - Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase; <sup>3</sup>EGFR - Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; <sup>4</sup>EGFR-TKI - EGFR Tyrosinkinase-Inhibitoren; <sup>5</sup>Zytostatika 3. Generation - Gemcitabin, Taxane, Vinorelbin; <sup>6</sup>CR - komplette Remission, PR - partielle Remission, SD - stabile Erkrankung; <sup>7</sup>Erhaltungstherapie - Bevacizumab bei Nicht-Plattenepithelkarzinom und nach Vorbehandlung mit Bevacizumab; Erlotinib unabhängig von Histologie und Vorbehandlung; Pemetrexed bei Adenokarzinom und nach Vorbehandlung mit Pemetrexed; <sup>8</sup>Zweitlinientherapie siehe Kapitel 5.1.12.1.; <sup>9</sup>BSC - Best Supportive Care; <sup>10</sup>beachte Zulassungsstatus ;

Die Therapie richtet sich nach dem Allgemeinzustand, der Vorbehandlung, der Symptomatik, spezifischer Komorbidität und der Patientenpräferenz. Die Auswahl der Substanzen wird bestimmt durch die histologische Klassifikation des Tumors sowie durch molekularpathologische Alterationen (molekular-stratifizierte Therapie). Die Erhebung des EGFR-Mutationsstatus und des ALK-Translokationsstatus sollte möglichst bei allen Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom unabhängig vom Raucherstatus vor Beginn der Erstlinientherapie erfolgen.

### 5.1.12.1 Erstlinientherapie

Die Ergebnisse der randomisierten Studien lassen sich folgendermaßen zusammenfassen, siehe auch Lungenkarzinom Studienergebnisse :



- Palliative Chemotherapie führt zur Symptomlinderung und einer geringen, statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit.
- Gezielte Therapie bei den genetisch definierten Subgruppen mit EGFR-aktivierenden Mutationen oder *ALK* Translokationen führt zu hohen Remissionsraten und zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist noch nicht abschließend beurteilbar. Wegen der geringeren Nebenwirkungen, der höheren Symptomkontrolle und der verbesserten Lebensqualität wird die molekular-stratifizierte Therapie mit Inhibitoren der EGFR Tyrosinkinase (Erlotinib, Gefitinib) bei Patienten mit einer EGFR-aktivierenden Mutation empfohlen, siehe Lungenkarzinom Studienergebnisse .
- Bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinomen führt die Kombination von Cisplatin mit Pemetrexed im Vergleich zu Cisplatin / Gemcitabin oder eine Platinhaltige Zweierkombination mit Bevacizumab zu einer Steigerung der Remissionsraten, einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und in einigen Studien zu einer geringen, statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit. Bei einer Erstlinientherapie mit Bevacizumab kann dieser Antikörper bis zum Progress weitergeführt werden.
- Kombinationschemotherapie mit zwei Zytostatika ist wirksamer als Monotherapie in Bezug auf die Remissionsrate, die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit. Die Remissionsraten liegen zwischen 15 und 30 %, die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit zwischen 3 und 5 Monaten. Kombinationen sind mit einer höheren Therapie-assoziierten Morbidität und Mortalität belastet.
- Die meisten Erfahrungen liegen mit platinhaltigen Kombinationen vor. Mit Cisplatin werden signifikant höhere Remissionsraten als mit Carboplatin erreicht, in der Kombinationstherapie bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom auch eine längere Gesamtüberlebenszeit.
- Nicht-platinhaltige Kombinationen haben niedrigere Remissionsraten als platinhaltige Kombinationen, die Gesamtüberlebenszeiten sind gleich.
- Bei stabiler Erkrankung (Stable Disease) sollte die Erstlinientherapie nach 4 Zyklen beendet werden.
- Bei Ansprechen sollten Kombinationstherapien nach 4-6 Zyklen beendet werden.
- Nach Erstlinientherapie kann unmittelbar anschließend eine Erhaltungstherapie mit ausgewählten Einzelsubstanzen durchgeführt werden. In einigen randomisierten Studien wurde die Überlebenszeit im Vergleich zu Kontrollen signifikant verlängert. Optionen sind
  - Switch Erhaltungstherapie (Switch Maintenance) mit Pemetrexed oder Erlotinib, insbesondere bei Patienten mit stabiler Erkrankung (stable disease)
  - kontinuierliche Gabe (Continuous Maintenance): Pemetrexed oder Bevacizumab
- Eine Alternative ist die Einleitung einer Zweitlinientherapie bei Progress. Notwendig ist eine engmaschige Kontrolle, z. B. in 6 wöchigen Abständen, um frühzeitig einen Progress zu diagnostizieren.
- Bei älteren Patienten in gutem Allgemeinzustand sind die Ergebnisse einer Kombinationstherapie denen jüngerer Patienten gleich. Bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand wird eine Monotherapie oder eine rein Symptomorientierte Therapie empfohlen. Auch bei Patienten in reduziertem Allge-

meinzustand (Performance Score 2) kann eine Kombinationstherapie erwogen werden.

#### **5.1.12.2 Zweitlinientherapie**

Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand kann eine Zweitlinientherapie zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit führen. Wirksame Substanzen sind Docetaxel und Erlotinib, sowie Pemetrexed bei Nicht-Platteneithelkarzinom. Kombinationschemotherapie steigert die Remissionsraten, führt aber nicht zu einer Verlängerung der Überlebenszeit.

Bei Patienten mit ALK Mutationen führt die Zweitlinientherapie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Crizotinib zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, verglichen mit Docetaxel oder Pemetrexed, siehe Lungenkarzinom Studienergebnisse.

Patienten mit aktivierenden EGFR Mutationen sollten bei Resistenz gegen TKI eine Zweitlinienchemotherapie erhalten. Bei unklarem Befund kann auch eine erneute Biopsie zur Evaluation der Therapie-Resistenz erwogen werden.

### **5.2 Therapieoptionen**

#### **5.2.1 Operation**

##### **5.2.1.1 Primärtumor**

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

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

Bei zentraler Tumorlokalisation ist, selten, eine Pneumonektomie indiziert. Die Letalität nach Pneumonektomie ist zwei- bis dreifach höher als nach Lobektomie aufgrund des größeren Lungenparenchymverlustes und einer immanenten Rechtsherzbelastung. Eine Möglichkeit, auch bei zentralem Tumorwachstum eine radikale Resektion zu erzielen und die Pneumonektomie zu vermeiden, ist die Lobektomie mit Bronchus- und/oder Gefäßmanschettenresektion. Das operative Risiko entspricht in etwa dem einer einfachen Lobektomie.

##### **5.2.1.2 Lymphknoten**

Aufgabe einer Lymphknotenentfernung im Rahmen der Tumoroperation ist die Verbesserung der Prognose durch exakte Bestimmung des Tumorstadiums (N-

Status) als Grundlage der stadienadaptierten postoperativen Therapie. Je nach Ausmaß der Lymphknotenentfernung wird unterschieden:

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

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

### **5.2.2 Strahlentherapie**

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

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

Beim operierten Patienten ist eine Bestrahlung indiziert nach inkompletter Resektion. In der postoperativen Situation nach R0 Resektion bei N0 oder N1 Status hat sie einen negativen Einfluss auf die Prognose und ist nicht indiziert, siehe Lungenkarzinom Studienergebnisse. Bei N2 oder N3 Situation führt die postoperative Strahlentherapie zu einer Verbesserung der lokalen Kontrolle.

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

### **5.2.3 Kombinierte Strahlenchemotherapie**

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

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

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

#### **5.2.4 Adjuvante Chemotherapie**

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

- Adjuvante Chemotherapie führt zu einer signifikanten Steigerung der 5-Jahresüberlebensraten bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom der Stadien II - III nach einer R0 Resektion, sowie im Stadium IB bei Tumoren > 4 cm.
- Der Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie ist nicht auf bestimmte Altersgruppen beschränkt. Es liegen jedoch keine ausreichenden Daten für Patienten > 75 Jahre vor.
- Die adjuvante Chemotherapie sollte 4 - 8 Wochen nach der Operation beginnen. Ein Vorteil ist nur belegt, wenn die Chemotherapie innerhalb von 60 Tagen nach der Operation begonnen wird.
- Die adjuvante Chemotherapie sollte aus einer Cisplatin-haltigen Kombination bestehen. Der Wert von Carboplatin ist nicht ausreichend belegt.
- Die meisten Daten liegen für die Kombination von Cisplatin und Vinorelbin vor, gegeben über 4 Behandlungskurse. Abhängig von Komorbidität, Nebenwirkungen und Zulassungsstatus können andere Cisplatin-haltige Kombinationen gewählt werden, siehe Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle.
- Die applizierte Dosis ist prognostisch relevant. Die Dosierung von Cisplatin sollte kumulativ  $320 \text{ mg/m}^2$  erreichen.

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

Zwei randomisierte, im Jahr 1994 publizierte Studien suggerierten einen Überlebensvorteil für präoperative Chemotherapie bei Patienten im Stadium IIIA. Die Mehrzahl der nachfolgenden Studien mit größeren Patientenzahlen und auch in den klinischen Stadien I und II konnte den Effekt eines Downstaging, nicht aber den Überlebensvorteil bestätigen. Auch in Abwägung der zwischenzeitlich generierten Daten zur postoperativen Chemotherapie ist die präoperative Chemotherapie eine Option im Stadium IIIA 3 sowie in speziellen Fällen auch in den Stadien IB-III A 1-2 , siehe Abbildung 2. Bei Patienten in kurativ operablen Stadien, für die eine Pneumonektomie als kurative Maßnahme in der interdisziplinären prätherapeutischen Konferenz geplant wird, kann alternativ eine Induktions- anstelle einer postoperativ adjuvanten Chemotherapie erwogen werden. Argumente sind:

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

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

Effektive Kombinationen medikamentöser Tumorthherapie für die Induktionsmodalität sind

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

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

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

Medikamentöse Tumorthherapie wird beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom eingesetzt in der primären (neoadjuvanten) und der adjuvanten Situation, in Kombination mit Strahlentherapie und in der Palliation, siehe Abbildung 2. Weitere Informationen finden sich im Anhang Lungenkarzinom Zulassungsstatus .

#### Afatinib

Afatinib ist ein oraler Blocker der ErbB Tyrosinkinase. Er ist wirksam bei Patienten, die eine erworbene Resistenz gegen Erlotinib oder Gefitinib aufweisen, insbesondere auch bei einer T790M *EGFR* -Resistenz-Mutation. In einer kürzlich vorgestellten Studie wurde Afatinib bei Patienten mit Adenokarzinom und aktivierenden *EGFR* Mutationen in der Erstlinientherapie untersucht. Afatinib führte zu höheren Remissionsraten, einem längeren progressionsfreien Überleben und einer besseren Verträglichkeit als die Chemotherapie mit Cisplatin / Pemetrexed . Mit der Standarddosis tritt eine hohe Rate an gastrointestinalen Nebenwirkungen

gen auf. Wie auch bei anderen EGFR-TKIs muss man mit einem Hautexanthem gerechnet werden.

### Bevacizumab

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

### Carboplatin

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

### Cetuximab

Cetuximab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den EGF Rezeptor. Bei Patienten mit hoher EGFR Expression führte die Addition von Cetuximab zur Kombinationschemotherapie Cisplatin / Vinorelbin zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate und zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit um 1,2 Monate bei Patienten mit hoher Expression . Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde nicht verlängert. Eine Bestätigung der Ergebnisse in weiteren Studien steht aus. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3 / 4), die speziell in der Cetuximab - Chemotherapie - Kombination auftraten, waren febrile Neutropenie (22%), Akne (10%), Diarrhoe (4%), Infusionsreaktion (3%) und Sepsis (2%).

### Cisplatin

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

### Crizotinib

Translokationen mit Beteiligung des *ALK* Gens treten bei etwa 4% der Patienten mit NSCLC auf. Häufigster Translokationspartner ist EML4. Der Nachweis von *ALK* Translokationen ist assoziiert mit Nicht-Rauchen, Adenokarzinom, jüngerem Lebensalter und dem fehlenden Nachweis von aktivierenden *EGFR* Mutationen. Crizotinib ist ein oraler Inhibitor der Phosphorylierung von Tyrosinkinasen wie *ALK* oder *MET*. In zwei Phase I/II Studien mit insgesamt 255 Patienten lag die Remissionsrate bei 55%, die progressionsfreie Überlebenszeit bei 10-11 Monaten. Charakteristische Nebenwirkungen von Crizotinib sind Sehstörungen und Geschmacksveränderungen. Weiterhin wurden Erhöhung der Leberwerte und vereinzelt interstitielle Pneumonitiden beobachtet. Ergebnisse von Phase III Studien zum Vergleich von Crizotinib mit Kombinationschemotherapie stehen aus.

### Docetaxel

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

### Erlotinib

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

### Etoposid

Etoposid ist ein Topoisomerase II Inhibitor. Etoposid ist ein wirksamer, früher häufig eingesetzter Kombinationspartner von Cisplatin in der primären (neoa-

djuvanten), adjuvanten und in der palliativen Therapie, auch in der Strahlenchemotherapie. In den Studien zur adjuvanten Chemotherapie war es einer der am häufigsten gewählten Kombinationspartner von Cisplatin. In der palliativen Erstlinientherapie traten die folgenden schweren Nebenwirkungen (Grad 3/4) bei Cisplatin/Etoposid auf: Neutropenie (76%), Anämie (11%), Thrombozytopenie (8%) und Erbrechen (12%).

### Gefitinib

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

### Gemcitabin

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

### Ifosfamid

Ifosfamid gehört zu den Alkylanzien. Es wurde in frühen Studien in Kombination mit Cisplatin, auch als Dreifachkombination mit Mitomycin eingesetzt. Ifosfamid ist heute ein Reservemedikament. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) sind Hämatotoxizität, Nephrotoxizität, hämorrhagische Zystitis und Enzephalopathie.

### Mitomycin

Mitomycin ist ein zytostatisch wirkendes Antibiotikum. Es wurde in frühen Studien in Dreifachkombination mit Cisplatin und Ifosfamid oder einem Vincaalkaloid wie Vindesin eingesetzt. Mitomycin ist heute ein Reservemedikament, insbesondere bei Progress innerhalb des Bestrahlungsfeldes. Schwere Neben-



wirkung (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten auftraten, war Thrombozytopenie. Seltene kritische Komplikationen ist hämolytisch-urämisches Syndrom und Lungenfibrose.

### Paclitaxel

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

### Pemetrexed

Pemetrexed ist ein Inhibitor verschiedener Folsäure-abhängiger Enzyme. In der Erstlinientherapie von Patienten mit Adenokarzinom oder mit großzelligem Karzinom ist es ein wirksamerer Kombinationspartner von Cisplatin als Gemcitabin, siehe Studienergebnisse Lungenkarzinom . Bei Patienten mit Adenokarzinom, die unter einer Platin-haltigen Erstlinientherapie nicht progredient waren, führte eine intermittierende (switch maintenance) und eine kontinuierliche (continuous maintenance) Erhaltungstherapie mit Pemetrexed zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3 / 4), die in den Zulassungsstudien auftraten, waren: Fatigue (5 %), Neutropenie (3-5 %), Anämie (2-4 %), Infektionen / febrile Neutropenie (2 %), Thrombozytopenie (2 %) und Anorexie (2 %).

### Vinorelbin / Vinca-Alkaloide

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

## **5.2.7 Palliative Therapie - symptomorientiert**

Palliative Therapie beinhaltet die Behandlung körperlicher und psychischer Beschwerden. Sie erfolgt interdisziplinär. Die Notwendigkeit und die Möglichkei-

ten der Palliativtherapie sollen frühzeitig und umfassend mit allen Betroffenen besprochen werden. Die folgenden, spezifischen Symptome treten besonders häufig bei Patienten mit fortgeschrittenem Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom auf.

#### **5.2.7.1 Bronchus- und Trachealstenose**

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

Die Implantation eines endoluminalen Stents ist zur kurzfristigen Symptomlinderung geeignet.

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

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

#### **5.2.7.2 Maligner Pleuraerguss**

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

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

Basierend auf einer Metaanalyse von 36 randomisierten Studien mit insgesamt 1499 Patienten hat sich die thorakoskopische Talkumpleurodese als Standard etabliert [26]. Aktuellere Studien zeigen, dass auch andere Konzepte wie die Talkumapplikation über einen Katheter, die Instillation anderer chemischer Substanzen wie Iodverbindungen oder die langfristige Insertion getunnelter Pleuradrainagen (Indwelling Pleural Catheter) vergleichbare Resultate in der Symptomlinderung erzielen können. Ergebnisse großer randomisierter Studien zur Etablierung eines neuen Standards stehen aus.

#### **5.2.7.3 Knochenmetastasen**

Zur Therapie von Patienten mit Knochenmetastasen stehen lokale und systemische Maßnahmen zur Verfügung. Bei Schmerzsymptomatik oder Frakturgefährdung ist die Bestrahlung die Therapie der Wahl. Sie kann hypofraktioniert unter fortlaufender Systemtherapie erfolgen. Eine zusätzliche Option ist die operative Versorgung bei pathologischen Frakturen, instabilen Wirbelkörperfrakturen oder als Entlastung bei spinaler Kompression.

Systemische Maßnahmen sind die kausale Therapie und die Gabe von Knochenmodifizierenden Substanzen (Bisphosphonate, RANKL Antikörper). Knochenmodifizierende Substanzen können das Risiko von Skelett-Komplikationen bei ossärer Metastasierung solider Tumore reduzieren. In der Subgruppenanalyse einer multizentrischen Studie zum Vergleich von Zoledronat und Denosumab bei soliden Tumoren zeigten Patienten mit NSCLC unter Denosumab keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf Skelett-bezogene Ereignisse, aber eine signifikant längere Überlebenszeit [27].

Bisphosphonate sind zusätzlich indiziert bei Hyperkalzämie.

#### **5.2.7.4 Hirnmetastasen**

Erste Maßnahme bei symptomatischer Metastasierung ist die Gabe von Steroiden zur Reduktion des perifokalen Ödems. Bei isolierten, resektablen Hirnmetastasen werden die lokale chirurgische Therapie oder die gezielte lokale Bestrahlung (Gamma-Knife, Cyber-Knife, stereotaktische Bestrahlung) empfohlen. Bei Patienten mit  $\leq 3$  Hirnmetastasen besteht ein kurativer Therapieansatz in Kombination mit einer optimalen Lokalthherapie des Lungentumors, siehe Abbildung 2 und Kapitel 5.1.11.

#### **5.2.7.5 Isolierte Lebermetastasen**

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

#### **5.2.7.6 Isolierte Nebennierenmetastasen**

Patienten mit isolierten Nebennierenmetastasen sind eine distinkte Gruppe. Mit Resektion der Nebennierenmetastase sowie optimaler lokaler Therapie des Primärtumors besteht ein kurativer Ansatz, siehe Abbildung 2 und Kapitel 5.1.11. Der Nutzen einer lokoregionalen Therapie von Nebennierenmetastasen ist bei Lungenkarzinom-Patienten in retrospektiven Analysen nachgewiesen, Ergebnisse prospektiver Studien liegen nicht vor.

## **6 Rehabilitation**

Operation, Strahlentherapie, medikamentöse Tumorthherapie und Komorbidität können bei Patienten mit Nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom zu Therapiefolgestörungen unterschiedlichen Schweregrades führen. Sie können durch gezielte rehabilitative Maßnahmen im somatischen und psychosozialen Bereich gelindert werden.

Die Patienten sollen über die Möglichkeiten ambulanter und stationärer Rehabilitationsmaßnahmen sowie weiterer Ansprüche, die sich aus dem Sozialrecht ergeben, frühzeitig informiert werden. Hinsichtlich der Rehabilitationsklinik sollen die Wünsche der Patienten berücksichtigt werden (§9 SGB IX). Dennoch sollte eine

Empfehlung für eine Klinik mit onkologischem Schwerpunkt abgegeben werden, um einen optimalen Rehabilitationserfolg zu gewährleisten.

## 7 Nachsorge

Ziele der Nachsorge sind die frühzeitige Diagnose eines Rezidivs mit dem Ziel der Verlängerung der Überlebenszeit / Erhöhung der Heilungschance, die Erkennung von Nebenwirkungen der Therapie und Vorsorge. Bei Patienten mit Lungenkarzinom ist der Wert einer intensiven, strukturierten Nachsorge in Bezug auf eine Verlängerung der Überlebenszeit nicht gesichert.

Nach Abschluss der Primärtherapie werden die Messung der Lungenfunktion und eine adäquate Bildgebung empfohlen. Bei Patienten nach Strahlenchemotherapie soll die Überprüfung der Lungenfunktion bis zum Ende des Pneumonitis-Risikos fortgeführt werden.

Empfohlen wird in den ersten zwei Jahren eine Nachsorge in 3 bis 4 monatigen Intervallen, in den darauffolgenden Jahren im halbjährlichen Abstand. Die Nachsorge umfasst Anamnese, körperliche Untersuchung und Bildgebung.

Bei Patienten in einer palliativen Situation besteht in der Nachsorge nach medikamentöser Erstlinientherapie die Möglichkeit der frühzeitigen Einleitung einer Zweitlinientherapie bei Krankheitsprogress. Die S3 Leitlinie empfiehlt im Expertenkonsens die Verkürzung der dreimonatigen auf kürzere 6-8 wöchentliche Intervalle.

## 8 Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2005 - 2006, Häufigkeiten und Trends: Niere, 6. Auflage 2010; 80 - 83. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Atlas/Inzidenz/atlas.html>
2. Statistik Austria
3. [http://www.kinderkrebsregister.ch/fileadmin/KKR08/uploads/pdf/2011\\_BfS\\_Krebs\\_in\\_der\\_Schweiz\\_d.pdf](http://www.kinderkrebsregister.ch/fileadmin/KKR08/uploads/pdf/2011_BfS_Krebs_in_der_Schweiz_d.pdf)
4. <http://www.gesetze-im-internet.de/bkv/BJNR262300997.html>
5. <http://www.who.int/fctc/en/>
6. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2010, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007.html>
7. Spiro SG, Gould MK, Colice GL: Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. ACCP Evidenced-based clinical practice guidelines (2<sup>nd</sup> edition). Chest 143:149S-160S, 2007. DOI: 10.1378/chest.07-1358
8. Rami-Porta R, Bolejack V, Goldstraw P: The new tumor, node and metastasis staging system. Semin Respir Crit Care Med 32:44-51, 2011. DOI: 10.1055/s-0031-1272868

9. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner Jr H et al.: Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA. *Chest* 132:243S-265S, 2007. DOI: 10.1378/chest.07-1379
10. Travis WD: Pathology of Lung Cancer. *Clin Chest Med* 32:669-692, 2011. DOI: 10.1016/j.ccm.2011.08.005
11. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT et al.: ERS/ESTS guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 34:17-41, 2009. DOI: 10.1183/09031936.00184308
12. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM et al.: Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 100:1043-1049, 1999. DOI: 10.1161/01.CIR.100.10.1043
13. Crino L, Weder W, van Meerbeek J et al.: Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practical Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 21 S5:v103-v115, 2010. DOI: 10.1093/annonc/mdq207
14. Ettinger DS, Akerley W, Bepler G et al.: Non-small lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 8:740-801, 2010. PMID: 20679538
15. Mountain CF: Revisions in the International system for staging lung cancer. *Chest* 111:1710-1717, 1997. PMID: 9187198
16. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. *Lancet* 375:1267-1277, 2010. PMID: 20338627
17. Goldstraw P, Ball D, Jett JR et al.: Non-small-cell lung cancer. *Lancet* 378:1727-1740, 2011. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62101-0
18. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D et al.: Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer. Subgroup analysis of the lung adjuvant cisplatin evaluation. *J Thorac Oncol* 5:220-228, 2010. PMID: 20027124
19. Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG et al.: Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non small-cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol* 25:5506-5518, 2007. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.1226
20. Burdett S, Stewart L, Rydzewska L: Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD006157.pub2
21. O'Rourke N, Roqué i Figuls M, Farré Bernadó N et al.: Concurrent chemo-radiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD002140.pub3
22. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E et al.: Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 28: 2181-2190, 2010. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.2543
23. Rusch V: Management of Pancoast tumours. *Lancet Oncol* 7:995-1005, 2006. PMID: 17138221
24. Peters S, Adjei AA, Gridelli C et al.: Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 23:S7:vii56-vii64, 2012. DOI: 10.1093/annonc/mds226
25. Azzoli CG, Temin S, Aliff T et al.: 2011 Focused update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemo-

- therapy for stage IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 29:3825-3831, 2011. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.2774
26. Shaw PHS, Agharwal R: Pleurodesis for malignant pleural effusions. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2004, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD002916.pub2
  27. Henry DH, Costa L, Goldwasser F et al.: Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol 29: 1125-1132, 2011. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.3304

## **9 Aktive Studien**

## **10 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle**

Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle

## **11 Studienergebnisse**

Studienergebnisse Lungenkarzinom

## **12 Zulassungsstatus**

Anhang Zulassungsstatus Deutschland / Österreich

Anhang Zulassungsstatus Schweiz

## **13 Links**

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

## **14 Adressen der Verfasser**

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

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

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

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

### **Dr. med. Martin Früh**

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

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

Luzerner Kantonsspital  
Medizinische Onkologie  
CH-6000 Luzern  
Tel: 0041 41 2055860  
oliver.gautschi@luks.ch

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

Univ.-Klinik für Innere Medizin  
Anichstraße 35  
AT-6020 Innsbruck  
Tel: 0043 512 504-26310  
Wolfgang.Hilbe@i-med.ac.at

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

Thoraxklinik am  
Universitätsklinikum Heidelberg  
Chirurgische Abteilung  
Amalienstr. 5  
69126 Heidelberg  
Tel: 06221 396-1104  
hans.hoffmann@thoraxklinik-heidelberg.de

**Prof. Dr. med. Rudolf Maria Huber**

Klinikum der Universität München-Innenstadt  
Pneumologie  
Ziemssenstr. 1  
80336 München  
Tel: 089 5160-2590  
Fax: 089 5160-4905  
huber@med.uni-muenchen.de

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

Medizinische Universität Wien  
Universitätsklinik für Innere Medizin I  
Klinische Abteilung für Onkologie  
Währinger Gürtel 18-20  
AT-1090 Wien  
Tel: 0043 1 40400 4428  
robert.pirker@meduniwien.ac.at

**PD Dr. med. Christoph Pöttgen**

Universitätsklinikum Essen  
Westdeutsches Tumorzentrum  
Klinik für Strahlentherapie  
Hufelandstr. 55  
45147 Essen  
Tel: 0201 723-2056  
Christoph.Poettgen@uk-essen.de

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

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

Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg  
Internistische Onkologie der Thoraxtumoren  
Amalienstr. 5  
69126 Heidelberg  
Tel: 06221 396-400 oder -401  
Fax: 06221 396-402  
michael.thomas@med.uni-heidelberg.de



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

Klinik für Pneumologie und Beatmungsmedizin  
Interdisziplinäres Lungenzentrum  
Klinikum Bremen-Ost gGmbH  
Züricher Str. 40  
28235 Bremen  
Tel: 0421 4081800  
Fax: 0421 4082801  
dieter.ukena@klinikum-bremen-ost.de

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

Klinikum Kassel  
Medizinische Klinik IV  
Hämatologie/Onkologie/Immunologie  
Mönchebergstr. 41-43  
34125 Kassel  
Tel: 0561 980-3046  
Fax: 0561 980-6984  
mwolf@klinikum-kassel.de

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

Amb. Gesundheitszentrum d. Charité  
Campus Virchow-Klinikum  
Med. Klinik m.S. Hämatol. & Onkol.  
Augustenburger Platz 1  
13344 Berlin  
Tel: 030 450553219  
bernhard.woermann@charite.de

## **15 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten**

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