

Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC)

Leitlinie

C34.90

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. Michael Hallek

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.onkopedia.com

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

1 Zusammenfassung	3
2 Grundlagen	3
2.1 Definition und Basisinformationen	3
2.2 Epidemiologie	3
2.4 Risikofaktoren	4
3 Vorbeugung und Früherkennung	4
3.1 Vorbeugung	4
3.2 Früherkennung	4
4 Klinisches Bild	4
5 Diagnose	5
5.2 Diagnostik	5
5.2.1 Erstdiagnose	5
5.3 Klassifikation	6
5.3.1 Stadien	6
5.6 Allgemeinzustand und Komorbidität	8
6 Therapie	9
6.1 Therapiestruktur	9
6.1.1 Erstlinientherapie	9
6.1.1.1 Very Limited Disease (VLD)	10
6.1.1.2 Limited Disease (LD)	10
6.1.1.3 Extensive Disease (ED)	11
6.1.1.3.1 Medikamentöse Tumorthherapie (ED)	11
6.1.1.3.2 Lokale Therapiemaßnahmen (ED)	13
6.1.2 Zweitlinientherapie	14
6.1.2.1 Limited Disease (LD) - Zweitlinientherapie	14
6.1.2.2 Extensive Disease (ED) - Zweitlinientherapie	15
6.1.2.3 Zielgerichtete medikamentöse Therapie	15
6.2 Therapieoptionen	16
6.2.1 Operation	16
6.2.2 Strahlentherapie	17
6.2.2.1 Thorax	17
6.2.2.2 Prophylaktische Schädelbestrahlung	18
6.2.2.3 Symptom-orientierte Bestrahlung	18
6.2.3 Medikamentöse Tumorthherapie	18
6.2.3.1 Substanzen (in alphabetischer Reihenfolge)	19
6.2.3.1.1 Bendamustin	19
6.2.3.1.2 Carboplatin	19

6.2.3.1.3 Cisplatin.....	19
6.2.3.1.4 Cyclophosphamid	19
6.2.3.1.5 Doxorubicin.....	19
6.2.3.1.6 Etoposid.....	20
6.2.3.1.7 Irinotecan.....	20
6.2.3.1.8 Paclitaxel.....	20
6.2.3.1.9 Topotecan	20
6.2.3.1.10 Vinca-Alkaloide	20
6.2.4 Palliative Therapie - symptomorientiert.....	20
6.2.4.1 Knochenmetastasen	21
6.2.4.2 Hirnmetastasen	21
7 Rehabilitation.....	21
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	21
8.2 Nachsorge.....	21
9 Literatur (nach Erstellung der Konsensversion).....	22
11 Therapieprotokolle	23
12 Studienergebnisse.....	23
13 Zulassungsstatus	23
14 Links.....	23
15 Anschriften der Autoren.....	24
16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten.....	26

Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC)

C34.90

Stand: April 2017

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Martin Wolf, Wilfried Eberhardt, Martin Früh, Oliver Gautschi, Frank Griesinger, Wolfgang Hilbe, Hans Hoffmann, Rudolf Maria Huber, Robert Pirker, Christoph Pöttgen, Ron Pritzkeleit, Martin Sebastian, Michael Thomas, Dieter Ukena, Jürgen Wolf, Bernhard Wörmann
Autoren früherer Versionen: Jan Stöhlmacher

1 Zusammenfassung

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

Kleinzellige Lungenkarzinome (SCLC – Small Cell Lung Cancer) machen etwa 12-15% der Lungenkarzinome aus. In Deutschland erkranken jährlich ca. 7.000 – 8.000 Personen. Die Erkrankung ist charakterisiert durch eine hohe Zellteilungsrate und rasche Wachstumsprogredienz. Diese biologischen Attribute begründen die hohe Chemo- und Strahlentherapiesensibilität des Tumors in der Primärbehandlung. Andererseits führen sie auch zu einer frühzeitigen Disseminierung und hohen Rezidivraten. In den Stadien Very Limited Disease und Limited Disease besteht ein kurativer Therapieanspruch. Die Therapie ist multimodal mit Einbeziehung von Operation, medikamentöser Tumortherapie und Bestrahlung.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

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

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

Die folgenden Aussagen zur Epidemiologie, zu Risikofaktoren, zur Vorbeugung und zur Früherkennung beziehen sich auf alle Formen des Lungenkarzinoms. Thema der weiteren Abschnitte dieser Leitlinie sind die primären, kleinzelligen Lungenkarzinome (engl.: Small Cell Lung Cancer (SCLC)). Als Erstbeschreibung des kleinzelligen Lungenkarzinoms gelten die Beobachtungen bei Arbeitern der Schneeberger Gruben im Erzgebirge [1].

2.2 Epidemiologie

Die Inzidenz des kleinzelligen Lungenkarzinoms beträgt bei Männern ca. 15/100.000 bei Frauen ca. 7/100.000 [2]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei über 70 Jahren. Die Inzidenz ist in den letzten 20 Jahren langsam zurückgegangen.

2.4 Risikofaktoren

Hauptrisikofaktor ist das Rauchen. Weitere Aussagen zu Risikofaktoren von Lungenkarzinomen finden sich in [Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig \(NSCLC\)](#).

3 Vorbeugung und Früherkennung

3.1 Vorbeugung

Die allgemeinen Empfehlungen zur Vorbeugung beziehen sich auf die bisher identifizierten Risikofaktoren und den privaten Lebensstil, siehe [Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig \(NSCLC\)](#). Das Vermeiden von Rauchen ist die entscheidende Präventionsmaßnahme (WHO Framework Convention on Tobacco Control) [3]. Der erhöhte Konsum von Obst und Gemüse reduziert das Risiko für Lungenkrebs, besonders bei Rauchern [4].

3.2 Früherkennung

Für das kleinzellige Lungenkarzinom gibt es in Europa keine anerkannte Früherkennung im Sinne von nationalen Screeningprogrammen, siehe [Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig \(NSCLC\)](#). In der Schweiz bietet die Schweizerische Unfallversicherungsanstalt (SUVA) Versicherten mit beruflicher Asbest-Exposition ein Screening-Programm nach Vorgabe der NLST-Kriterien an.

4 Klinisches Bild

Die klinischen Symptome von Patienten mit SCLC unterscheiden sich nicht grundsätzlich von denen der Patienten mit NSCLC, siehe [Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig \(NSCLC\)](#). Typisch sind die Entstehung in den zentralen Atemwegen und die kurze Anamnese mit tumorbedingten Symptomen wie Dyspnoe, Husten oder Zeichen der oberen Einflusstauung. Eine Besonderheit des kleinzelligen Lungenkarzinoms ist das häufige Auftreten paraneoplastischer Syndrome, am häufigsten mit endokrinen Krankheitsbildern. [Tabelle 1](#) zeigt die Häufigkeit und die Verteilung von paraneoplastischen Syndromen bei Patienten mit Lungenkarzinom. Leitsymptom des SIADH ist die Hyponatriämie, beim ACTH Syndrom ist das charakteristische klinische Cushing Bild aufgrund der klinisch kurzen Entwicklungszeit oft nicht vollständig entwickelt. Das Lambert Eaton Syndrom zeigt sich klinisch durch eine Schwäche der Muskulatur mit Dysarthrie, Schluckstörungen und proximalen Extremitätenparesen. Antikörper-Untersuchung (Anti-Hu (ANNA-1, Anti-Neuronal Antibody Type 1), Anti-Ri (ANNA-2, Anti-Neuronal Antibody Type 2), Anti-CRMP5, Anti-Ma1, Anti-Ampiphysin u. a. [5]) können den klinischen Verdacht auf ein neurologisches paraneoplastisches Syndrom bestätigen.

Tabelle 1: Paraneoplastische Syndrome bei Patienten mit Lungenkarzinom [6]

Syndrom	SCLC (% der Patienten)	NSCLC (% der Patienten)
SIADH	10	< 0,1
Cushing (ACTH)	2-4	< 0,1
Lambert Eaton	1	<0,1
andere Neuropathien	bis 5	< 0,1
Trommelschlegelfinger	< 1	5
Osteoarthropathie	< 1	5
Hyperkalzämie	< 1	bis 10

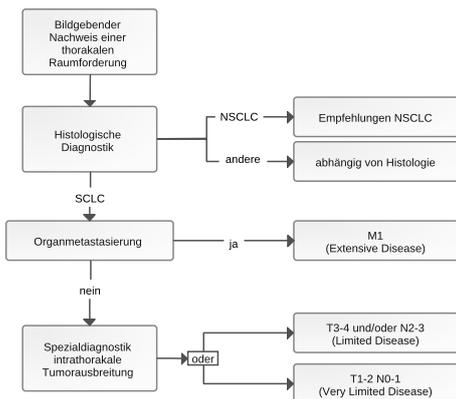
5 Diagnose

5.2 Diagnostik

5.2.1 Erstdiagnose

Der erste Schritt ist die Bestätigung der klinischen und/oder bildgebenden Verdachtsdiagnose, siehe [Abbildung 1](#).

Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus bei SCLC



Legende:

¹NSCLC – Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; SCLC – Kleinzelliges Lungenkarzinom;

Die Diagnostik sollte bis zum Nachweis/Ausschluss einer Metastasierung und bei fehlender Metastasierung bis zur Klärung der TNM Kriterien vorangetrieben werden, siehe [Tabelle 2](#).

Tabelle 2: Diagnostik bei Lungentumorverdacht

Untersuchung	Empfehlung
Stufe 1 Bildgebender Nachweis einer thorakalen Raumforderung	
Röntgen Thorax Übersicht in 2 Ebenen	
Labor	Blutbild, Elektrolyte, Harnsäure, Nierenparameter, Leberparameter, LDH, Gerinnung, evtl. NSE
CT ¹ Thorax / Oberbauch mit KM ⁶	Methode der ersten Wahl
MRT ² Thorax / Oberbauch mit KM ⁶	Alternative zu CT ¹
Stufe 2 Histologische oder zytologische Sicherung	
Bronchoskopie mit Biopsie ³	bei bildgebendem Verdacht
transthorakale Biopsie, Mediastinoskopie, Thorakoskopie	bei negativer Bronchoskopie ggf. Alternative zur Histologiegewinnung
Stufe 3 Ausschluss einer Organmetastasierung	
CT Abdomen oder MRT Abdomen	alternativ Sonographie Oberbauch bei zweifelsfreiem Nachweis einer abdominellen Metastasierung alternativ PET-CT, insbesondere bei kurativem Ansatz
MRT Schädel	alternativ CT Schädel bei zweifelsfreiem Nachweis einer intrazerebralen Metastasierung
Knochenszintigraphie	alternativ PET-CT, insbesondere bei kurativem Ansatz

Stufe 4 Feststellung der intrathorakalen Tumorausbreitung	
PET-CT ⁴	bei lokal bestrahlbarem oder resezierbarem Tumor zum Ausschluss einer Fernmetastasierung (Alternative zu CT/MRT Abdomen und Knochenszintigraphie; PET positive Befunden sollten histo- oder zytologisch gesichert werden, wenn sie das Behandlungskonzept ändern)
EUS / EBUS ⁵ mit Biopsie	bei potenziell resezierbarem Tumor mit bildgebender Vergrößerung von N2 Lymphknoten (kein bulk) zum Nachweis / Ausschluss eines mediastinalen Lymphknotenbefalls
Mediastinoskopie	bei potenziell resezierbarem Tumor mit bildgebender Vergrößerung von N2 Lymphknoten (kein bulk) zum Nachweis / Ausschluss eines mediastinalen Lymphknotenbefalls insbesondere bei negativem EUS / EBUS
Pleurapunktion	bei fehlender Organmetastasierung zum Nachweis / Ausschluss eines malignen Pleuraergusses
Thorakoskopie	bei fehlender Organmetastasierung zum Nachweis einer Pleuritis carcinomatosa bei Pleuraerguss und negativer Pleurapunktion

Legende:

¹ CT - Computertomographie; ² MRT - Magnetresonanztomographie; ³ Alternative bei peripheren Raumforderungen: Bürste, Nadel o. a.; ⁴ PET-CT - Positronenemissionstomographie mit Computertomographie; ⁵ EBUS - endobronchialer oder endoösophagealer Ultraschall mit Feinnadelbiopsie; ⁶ KM - Kontrastmittel

Durch die PET-CT Untersuchung werden Patienten in einem signifikanten Prozentsatz aus einem Stadium LD nach ED hochgestuft. In 8 Untersuchungen mit insgesamt 138 LD SCLC Patienten änderte sich das Stadium zu ED in 29 Fällen, also durchschnittlich in 20% der Patienten [7]. Dies rechtfertigt die Durchführung des PET-CT vor geplanter kurativer Therapie mittels simultaner Chemostrahlentherapie oder Operation [4, 8].

5.3 Klassifikation

5.3.1 Stadien

Die Klassifikation erfolgte bis zum 31. 12. 2016 auf der Basis der TNM und der UICC7 Kriterien [9]. Ab dem 1. 1. 2017 ist die neue Stadieneinteilung nach IASLC/UICC8 gültig [10]. Die Klassifikation wurde aufgrund von Daten von fast 100.000 Patienten überarbeitet, davon 5.002 Patienten mit SCLC. Ergebnisse wurden Ende 2015/Anfang 2016 vorgestellt, siehe auch [Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig \(NSCLC\)](#). Formal traten sie am 1. 1. 2017 unter der Mitarbeit von IASLC/AJCC und UICC in Kraft treten. Die Beschreibung der TNM Stadien ist in [Tabelle 3](#) zusammengefasst.

Tabelle 3: Beschreibung der TNM Stadien nach IASLC Lung Cancer Staging Project [10]

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
T (Tumor)	Tis	Carcinoma in situ
	T1 T1a(mi) T1a T1b T1c	größter Durchmesser < 3cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt Minimal invasives Adenokarzinom größter Durchmesser < oder = 1cm größter Durchmesser > 1 oder < oder = 2 cm größter Durchmesser > 2 oder < oder = 3 cm
	T2 T2a T2b	größter Durchmesser > 3 aber < oder = 5 cm oder Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina aber ohne direkte Invasion der Carina Infiltration der viszeralen Pleura oder tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
		größter Durchmesser > 3 < oder = 4 cm größter Durchmesser > 4 < oder = 5 cm
	T3	größter Durchmesser > 5 aber < oder = 7 cm Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus, <u>oder</u> parietales Perikard zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
	T4	größter Durchmesser > 7cm oder <u>mit</u> direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Karina zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
N (Lymphknoten)	N0	keine Lymphknotenmetastasen
	N1	Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und / oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und / oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
	N2	Metastase in ipsilateralen mediastinalen und / oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten
M (Metastase)	M0	keine Fernmetastasen
	M1 M1a	Fernmetastasen separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen Pleura mit knotigem Befall maligner Pleuraerguss maligner Perikarderguss
	M1b M1c	isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ mehrere Fernmetastasen (>1) in einem oder mehreren Organen

Die überarbeitete Stadieneinteilung erfolgt auf der Basis der TNM und der UICC 8 Kriterien [10], siehe [Tabelle 4](#). Zwischen der Stadieneinteilung beim SCLC und NSCLC ist aufgrund der Analysen der IASLC ein minimaler Unterschied zu konstatieren: so wird aktuell beim SCLC noch die alte Einteilung aus UICC 7 in M1a und M1b beibehalten. Für eine bereits jetzt durchzuführende Unterscheidung in IVA und IVB waren die Daten aufgrund zu kleiner Patientenzahlen in den Subgruppen noch nicht aussagekräftig genug.

Tabelle 4: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 8 [10]

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
		N1	M0

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
	T3 T4 T4	N0 N1	M0 M0
IIIB	T1a-b T2 a-b T3 T4	N3 N3 N2 N2	M0 M0 M0 M0
IIIC	T3 T4	N3 N3	M0 M0
IV	jedes T jedes T	jedes N jedes N	M1a M1b

Zur Klassifikation wurde über viele Jahrzehnte die im Jahre 1957 von der Veterans Administration Lung Study entwickelte Unterteilung in Limited und Extensive Disease verwandt [9], siehe [Tabelle 5](#).

Tabelle 5: Klassifikation der Veterans Administration Lung Study

Stadium	Beschreibung
Limited Disease (LD)	auf den initialen Hemithorax begrenzter Tumor mit oder ohne ipsi- oder kontralaterale mediastinale oder supraclaviculare Lymphknotenmetastasen* und mit oder ohne ipsilateralen Pleuraerguß unabhängig vom zytologischen Ergebnis*
Extensive Disease (ED)	jede Ausbreitung über „Limited Disease“ hinaus

Legende:

* supraclaviculäre Lymphknoten und zytologisch maligner Pleuraerguß werden von einigen Gruppen auch dem Stadium Extensive Disease zugerechnet.

Diese Einteilung orientiert sich primär an der Durchführbarkeit einer Strahlentherapie. Als LD wird eine Tumorausdehnung definiert, die mittels eines tolerablen Strahlenfeldes vollständig erfasst und bestrahlt werden kann. Eine Ergänzung stellt die Unterteilung des Stadiums „Limited Disease“ in eine Gruppe „Very Limited Disease“ (VLD) ohne Nachweis einer mediastinalen Lymphknotenbeteiligung und in eine LD Gruppe mit mediastinaler Lymphknotenbeteiligung dar.

Obwohl die Einteilung der VA für klinische Belange meistens ausreichend ist, wird zur Vereinheitlichung der Stadienfestlegung und aufgrund der genaueren prognostischen Aussagekraft heute die differenzierte Klassifikation auf der Basis der TNM und der UICC Kriterien [10] empfohlen, siehe oben. Die Zuordnung von TNM Merkmalen zur Klassifikation der Veterans Administration Lung Study ist in [Tabelle 6](#) zusammengefasst.

Tabelle 6: Zuordnung von TNM Merkmalen zur Klassifikation der Veterans Administration Lung Study [9]

Stadien der Veterans Administration Lung Study	Zuordnung zur TNM Klassifikation
Very Limited Disease	T1-2 N0-1
Limited Disease	T3-4 und / oder N2-3
Extensive Disease	M1

5.6 Allgemeinzustand und Komorbidität

Die Therapieoptionen werden bei Patienten mit Lungenkarzinom oft durch reduzierten Allgemeinzustand sowie kardiovaskuläre, pulmonale oder andere, auch altersbedingte Komorbidität eingeschränkt. Dies betrifft sowohl die kurative als auch die palliative Therapie. Parameter zur Beurteilung der Operabilität finden sich in [Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig \(NSCLC\)](#).

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

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

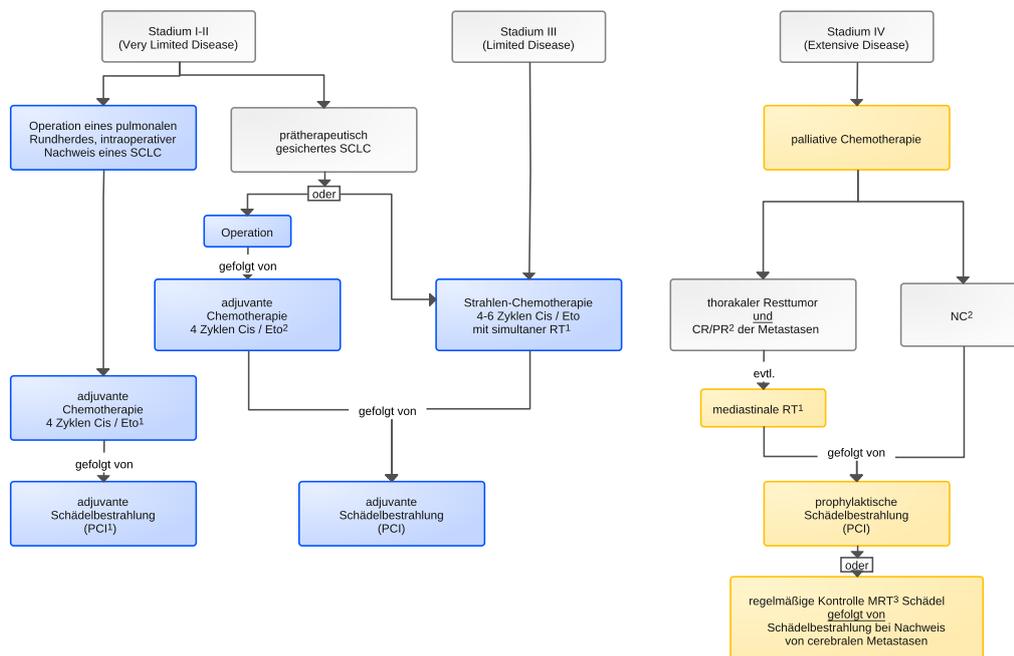
6.1.1 Erstlinientherapie

Die Therapieempfehlungen orientieren sich weiterhin an der Einteilung in Very Limited, Limited und Extensive Disease. Diese Einteilung war die Basis der Standard-definierenden Studien.

Wirksamste Behandlungsform beim kleinzelligen Lungenkarzinom ist die medikamentöse Tumorthherapie (Chemotherapie). In Kombination mit Operation oder Bestrahlung besteht bei Limited Disease ein kurativer, bei Extensive Disease ein palliativer Anspruch [4, 11].

Ein Algorithmus für die Primärtherapie ist in [Abbildung 2](#) dargestellt. Wenn immer möglich, sollen Patienten im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.

Abbildung 2: Therapiestruktur für das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC)



Legende:

— kurative Intention; — palliative Intention;

¹ Therapieoptionen: BSC – Best Supportive Care, Cis – Cisplatin, Eto – Etoposid, PCI – Prophylactic Cranial Irradiation; RT – Bestrahlung (Radiotherapie);

² CR – komplette Remission, NC – keine Änderung, PR – partielle Remission

³ Magnetresonanztomographie

6.1.1.1 Very Limited Disease (VLD)

Im Stadium VLD werden etwa nur 5% der Patienten mit SCLC diagnostiziert. Zumeist handelt es sich um Patienten, die mit dem Befund eines peripheren Rundherdes operiert werden und die Histologie das Vorliegen eines SCLC zeigt. In der Datenbankanalyse der National Cancer Database der USA wurden 1574 Patienten erfasst und ausgewertet, die nach einer solchen Resektion auf verschiedene Weise weiterbehandelt worden sind [12]. Die höchsten 5-Jahres-Überlebensraten hatten Patienten nach adjuvanter Chemotherapie (52%) und zusätzlich prophylaktischer Schädelbestrahlung (PCI) (knapp 70%). Die mediastinale Nachbestrahlung erbrachte keinen weiteren Überlebensvorteil. Aufgrund der retrospektiven Daten können nach operativer Resektion eine adjuvante Chemotherapie mit 4 Zyklen Cisplatin/Etoposid und eine PCI empfohlen werden.

Wird ein SCLC im Stadium VLD über klassische Diagnostik vor Einleitung einer Therapie nachgewiesen, so stehen als Therapieoptionen die kombinierte simultane Strahlenchemotherapie oder die primäre chirurgische Resektion, gefolgt von adjuvanter Chemotherapie, zur Verfügung. Bei Einsatz einer kombinierten Chemostrahlentherapie sollten die Patienten 4-6 Zyklen einer Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid und eine möglichst frühzeitig beginnende simultane Strahlentherapie (Details siehe Abschnitt 6. 1. 2.) mit entweder 45 Gy in hyperfraktionierter Technik oder mindestens 60 Gy bei konventioneller Fraktionierung erhalten. Bei primärer Operation sollten adjuvant 4 Zyklen Cisplatin und Etoposid appliziert werden. Bei beiden Therapiemöglichkeiten sollte anschließend eine prophylaktische Schädelbestrahlung appliziert werden.

Leider liegen keine stadienbezogenen, randomisierten Vergleiche zwischen diesen beiden Therapiemodalitäten vor. Zwei ältere randomisierte Studien haben Patienten nach alleiniger neoadjuvanter Chemotherapie zwischen einer Operation mit anschließender Radiotherapie oder einer alleinigen Radiotherapie randomisiert. Weder in der Studie von Lad et al noch in der Studie von Reck et al konnte dabei bei 146 bzw. 69 randomisierten Patienten ein Unterschied zwischen den Armen festgestellt werden. In Fallserien und Phase II Studien wurde für eine solche neoadjuvante Therapiestrategie bei Patienten mit N0 5-Jahres-Überlebensraten von 50-70% und für Patienten mit N1 zwischen 35-40% beobachtet.

6.1.1.2 Limited Disease (LD)

Etwa ein Drittel der Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom befindet sich bei Erstdiagnose im Stadium Limited Disease. Hier besteht ein kurativer Therapieanspruch. Standard ist die simultane kombinierte Strahlenchemotherapie. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen zwischen 20 und 30%. Wirksamste Chemotherapie ist die Kombination von Cisplatin und Etoposid über 4-6 Zyklen. Eine sequentielle konsolidierende Strahlentherapie erhöht die 5-Jahresüberlebensrate um ca. 5%, eine simultane Strahlentherapie um ca.10%. Die Strahlentherapie sollte spätestens mit Beginn des dritten Zyklus begonnen werden, siehe auch [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#). Mögliche Strahlentherapieoptionen sind eine hyperfraktionierte, akzelerierte Strahlentherapie mit 2 x täglich 1,5 Gy bis zu einer Gesamtherddosis von 45 Gy oder eine konventionell fraktionierte, einmal tägliche Radiotherapie mit 1,8 bis 2,0 Gy ED und einer Gesamtherddosis von bis zu 60 Gy. Der randomisierte Vergleich dieser beiden Möglichkeiten erbrachte in der CONVERT-Studie keinen signifikanten Unterschied, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#).

Eine prophylaktische Bestrahlung des Schädels reduziert das Risiko für das Auftreten von Hirnmetastasen von 40 % bei nichtbestrahlten Patienten auf unter 10% bei schädelbestrahlten Patienten und verbessert die 5-Jahresüberlebensrate um absolut 5%.

Für Patienten in höherem Alter über 75 Jahre oder bei deutlich eingeschränkten Allgemeinzustand kann eine primäre Chemotherapie mit Carboplatin und Etoposid und ggf. eine nachfolgende konsolidierende Strahlentherapie eine Therapieoption sein.

In den Stadien VLD und LD ist bei adjuvanter Therapie nach Operation sowie bei einer simultanen Chemo-Radiotherapie die Verwendung von Cisplatin und Etoposid weltweiter Standard [13]. Cisplatin/Etoposid kann ohne Dosis Einschränkung parallel zur Radiotherapie mit tolerablem Nebenwirkungsprofil eingesetzt werden. Cisplatin besitzt im Gegensatz zu Carboplatin eine gut belegte strahlensensibilisierende Wirkung.

Carboplatinhaltige Protokolle sind adjuvant und im Rahmen von simultanen Chemostrahlentherapiekonzepten nicht ausreichend geprüft und sollten daher hier nur bei eindeutigen Kontraindikationen gegenüber Cisplatin zum Einsatz kommen.

Eine mögliche Therapieoption ist auch die Durchführung einer simultanen hyperfraktionierten Chemostrahlentherapie mit Cisplatin/Etoposid im ersten Zyklus und parallel RT mit 2x1,5 pro Tag ab dem ersten Behandlungstag bis zu einer Gesamtdosis (GHD) von 45 Gy und Wechsel auf die Kombination Cisplatin/irinotecan für die weiteren drei alleinigen Chemotherapiezyklen. Dieses Vorgehen ist dem Standardvorgehen mit Fortsetzung von Cisplatin/Etoposid gleichwertig [14].

Auf die Gabe anthrazyklinhaltiger Protokolle sollte im Rahmen der simultanen Chemostrahlentherapie aufgrund der schlechteren Wirksamkeit und der höheren Toxizität verzichtet werden. Ebenso werden Konzepte mit Dosisintensivierung außerhalb von Studien nicht empfohlen.

Die Verwendung einer alleinigen Chemotherapie mit nachfolgender Bestrahlung ist einem simultanen Chemostrahlentherapiekonzept unterlegen und sollte nur im Rahmen individueller Therapiekonzepte zum Einsatz kommen.

6.1.1.3 Extensive Disease (ED)

60 - 70% der Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom befinden sich bei Erstdiagnose im Stadium Extensive Disease. Standard ist die medikamentöse Tumorthherapie. Sie wird in palliativer Intention durchgeführt und vermag neben einer Symptomkontrolle und damit einer Lebensqualitätsverbesserung eine deutliche Verlängerung des Überlebens zu erreichen. Die mediane Überlebenszeit der ED Patienten beträgt ca. 9-12 Monate, die 2-Jahresüberlebensrate 5-10%, ein 5-Jahresüberleben wird nur in Ausnahmefällen erreicht.

6.1.1.3.1 Medikamentöse Tumorthherapie (ED)

Ein Algorithmus für die medikamentöse Tumorthherapie ist in [Abbildung 3](#) dargestellt.

- Polychemotherapie mit Addition von Ifosfamid und Antrazyklinen zu Platin/Etoposid erhöht die Remissionsrate und verlängert gering die Überlebenszeit, ist aber mit deutlich höherer Toxizität verbunden. Diese Kombinationstherapien haben sich in Deutschland nicht durchgesetzt.
- Auch die alternierende Gabe unterschiedlicher Kombinationstherapien verbessert die Überlebenszeit nicht, verglichen mit einer sequenziellen Therapie.
- Erhaltungstherapie mit Zytostatika oder anderen Substanzen verlängert die Überlebenszeit nicht [15]
- Das Ansprechen auf die Chemotherapie kann nach 2 Therapiezyklen beurteilt werden. Bei Ansprechen sollte die Therapie über insgesamt 4-6 Zyklen durchgeführt werden.
- Bei fehlendem Ansprechen auf die Erstlinientherapie ist die Prognose sehr ungünstig. Es kann ein frühzeitiger Wechsel auf eine Zweitlinientherapie erfolgen. Empfohlen wird der Einschluss in klinische Studien zu innovativen Therapiekonzepten.
- Bei älteren Patienten in gutem Allgemeinzustand sind die Ergebnisse einer Kombinationstherapie denen jüngerer Patienten gleich. Bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand aufgrund signifikanter Komorbidität wird eine rein Symptom-orientierte Therapie oder eine Monotherapie empfohlen.
- Wichtiger negativer prognostischer Faktor ist die Erhöhung der LDH.
- Zu Beginn der Chemotherapie kann ein Tumorlyse-Syndrom auftreten oder verstärkt werden.

6.1.1.3.2 Lokale Therapiemaßnahmen (ED)

Eine thorakale Nachbestrahlung bei Patienten ohne Progress nach der Erstlinientherapie hat in einer randomisierten EORTC-Studie [16] nicht zu einer signifikanten Verbesserung im primären Studienendpunkt Gesamtüberlebenszeit (Hazard 0,84; $p=0,066$), aber zu einer Erhöhung der 2-Jahresüberlebensrate von 3% auf 13% geführt, siehe [Studienergebnisse Lungenkarzinom](#). Profitiert von der Nachbestrahlung hatten insbesondere Patienten im Alter unter 70 Jahre mit thorakalem Resttumor und Frauen.

Zur prophylaktischen Schädelbestrahlung bei Extensive Disease liegen unterschiedliche Studienverfahren vor. In der EORTC Studie bei Patienten nach der Erstlinientherapie und ohne klinische Zeichen einer Hirnmetastasierung führte eine PCI gegenüber Beobachtung zu Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,68; Median 1,3 Monate), siehe [Studienergebnisse Lungenkarzinom](#). Allerdings wurden in dieser Studie keine Schädel MRT-Kontrollen durchgeführt und eine Schädelbestrahlung im Kontrollarm nur bei Auftreten von klinischen Symptomen eines ZNS Befalls eingeleitet. Eine Zweitlinienchemotherapie erhielten nur 45% der Patienten im Nicht-PCI-Arm vs. 68% im PCI-Arm, Angaben zur Häufigkeit einer Schädelbestrahlung im Kontrollarm fehlen.

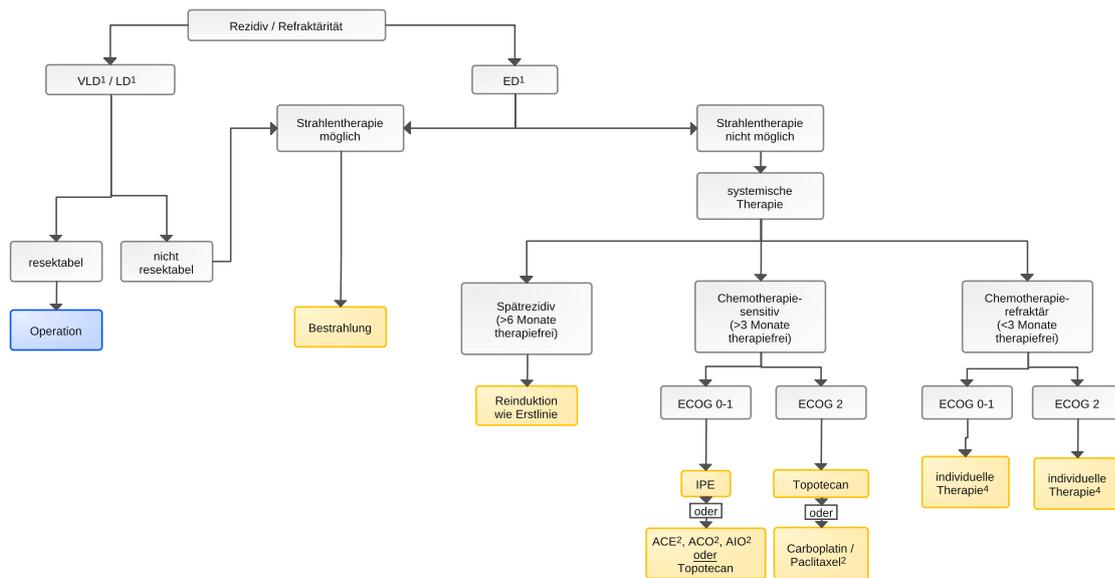
Eine randomisierte japanische Studie hat nur Patienten ohne MRT-basierten Nachweis von Hirnmetastasen eingeschlossen. Hier erfolgte alle 3 Monate eine MRT Schädel-Untersuchung im Kontrollarm und die Einleitung einer Schädel Bestrahlung bei bildgebendem Nachweis von Hirnmetastasen. In dieser Studie haben 89% der Nicht-PCI Patienten eine Zweitlinienchemotherapie erhalten und von 51 Patienten mit neu aufgetretenen Hirnmetastasen wurden 81% mit Radiotherapie oder Operation behandelt. In dieser Studie war ein Überlebensnachteil durch die PCI zu beobachten mit einem Median von 10 vs. 15 Monaten und einem 1-Jahresüberleben von 43% vs. 55%, siehe [Studienergebnisse Lungenkarzinom](#)

Die prophylaktische Bestrahlung des Schädels sollte daher bei Patienten mit Extensive Disease nur dann durchgeführt werden, wenn keine regelmäßigen MRT Kontrollen des Schädels durchgeführt werden.

6.1.2 Zweitlinientherapie

Die Indikation und Auswahl einer Zweitlinientherapie richtet sich nach Stadium, Allgemeinzustand und Komorbidität, der Vortherapie und dem Zeitpunkt des erneutes Progresses bzw. der therapiefreien Zeit. Der Algorithmus ist in **Abbildung 4** dargestellt.

Abbildung 4: Algorithmus für die Rezidivtherapie des SCLC



Legende:

— kurative Intention; — palliative Intention;

¹ Tumorstadien: ED – Extensive Disease, LD – Limited Disease, VLD – Very Limited Disease,

² Therapieschemata: ACO – Doxorubicin/Epirubicin, Cyclophosphamid, Vincristin; ACE – Doxorubicin/Epirubicin, Cyclophosphamid, Etoposid; AIO – Doxorubicin/Epirubicin, Ifosfamid, Vincristin; CarboPlatin / Paclitaxel, z. B. wöchentlich; ICE: Ifosfamid, Cyclophosphamid, Etoposid;

³ bei Spätrezidiv, >6 Monate nach Therapieende;

⁴ individuelle Therapieoptionen bei refraktären Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1):

ACO – Doxorubicin/Epirubicin, Cyclophosphamid, Vincristin

AIO – Doxorubicin/Epirubicin, Ifosfamid, Vincristin

ACE – Doxorubicin/Epirubicin, Cyclophosphamid

Carbo/Pac – Carboplatin / Paclitaxel wöchentlich

IPE: Ifosfamid, Cisplatin, Etoposid

Topotecan Monotherapie

⁴ individuelle Therapieoptionen bei refraktären Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (ECOG 2):

BSC – Best Supportive Care

Topotecan Monotherapie

Carbo/Pac – Carboplatin / Paclitaxel wöchentlich

6.1.2.1 Limited Disease (LD) - Zweitlinientherapie

Bei Persistenz bzw. lokaler Progression des Primärtumors nach Chemostrahlentherapie kann im Einzelfall eine operative Resektion des Primärtumors erwogen werden. Zuvor sollte mittels PET-CT ein Multi-Level N2 oder ein N3 Befall ausgeschlossen werden, ebenso mittels MRT Schädel eine cerebrale Metastasierung. Auf eine geplante Pneumektomie sollte verzichtet werden.

Erreicht ein Patient nach Primärtherapie eine komplette Remission und rezidiert mit einer solidären Nebennieren- oder Hirnmetastase, sollte die Indikation zu einer lokalen Therapie geprüft werden. Ob eine postoperative systemische Chemotherapie die Prognose verbessert, ist unklar. Bei einer therapiefreien Zeit von über 6 Monaten ist eine erneute Chemotherapie zu erwägen.

In Falle einer solitären Hirnmetastase nach PCI sollte die Möglichkeit der stereotaktischen Bestrahlung geprüft werden. Zum Wert einer anschließenden, erneuten Chemotherapie liegen keine Daten randomisierter Studien vor. Sind lokale Therapiemaßnahmen nicht möglich, steht die Option einer medikamentösen Zweitlinienchemotherapie offen (siehe Kapitel [6.1.2.2](#).)

6.1.2.2 Extensive Disease (ED) - Zweitlinientherapie

Bei disseminierter Progression bzw. Rezidiv besteht bei Patienten im ECOG Stadium 0-2 und im krankheitsbedingten ECOG Stadium 3 die Indikation zu einer systemischen Zweitlinientherapie. Sie führt zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit [17]. Je nach Zeitpunkt der erneuten Progression kann zwischen einem sensitiven Progress mit Therapiefreiheit von über 90 Tagen und einem refraktärem Progress mit Therapiefreiheit unter 90 Tagen unterschieden werden. Je später der Progress bzw. das Rezidiv auftritt, desto effektiver ist die Zweitlinientherapie und umso länger der zu erzielende Überlebensgewinn.

Medikamente mit nachgewiesener Wirksamkeit in der Zweitlinie sind Topotecan, Irinotecan, Paclitaxel, Ifosfamid, Bendamustin und Anthrazykline einschließlich Amrubicin. Als gering oder nicht wirksam können Pemetrexed, Gemcitabin und Vinorelbin sowie Temozolamid und Vinflunin eingestuft werden.

Randomisiert geprüft ist Topotecan versus Best Supportive Care. Topotecan führte zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit von 14 auf 26 Wochen. Der Vorteil war sowohl bei sensitivem wie auch bei refraktärem Rezidiv zu beobachten, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#). Die orale und die intravenöse Applikation von Topotecan sind gleichwertig. Topotecan ist randomisiert gegen das ACO Protokoll wie auch gegen die Einzelsubstanzen Amrubicin und Cabazitaxel geprüft worden. Die Wirksamkeit war gegenüber ACO und Amrubicin vergleichbar, gegenüber Cabazitaxel besser.

In der Studie von Goto et al. wurde Topotecan als Monotherapie gegen eine Kombinationstherapie aus Cisplatin, Etoposid und Irinotecan bei Patienten mit sensitivem Rezidiv getestet. Die Kombination war verlängerte das mediane Überleben von 12 auf 18 Monate, allerdings ohne Erhöhung bzw. ohne Erreichen eines Langzeitüberlebens über 3 Jahre hinaus, und mit einer deutlich höheren Toxizität, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#).

Bei PS 0-1 Patienten mit hohem Therapiewunsch ist daher der Einsatz einer nochmaligen Kombinationsbehandlung in der Zweitlinie unter Abwägung der Therapieziele und der Therapieassoziierten Toxizität gerechtfertigt. Als Platin-haltige Kombinationen kommen Cisplatin mit Irinotecan oder Topotecan, aber auch Carboplatin mit Paclitaxel in Betracht. Als platinfreie Kombinationen bieten sich ACO bzw. AIO (Adriamycin, Ifosfamid, Vincristin) oder ACE (Adriamycin, Cyclophosphamid, Etoposid) an. Bei beschränktem Allgemeinzustand oder bewusstem Verzicht auf eine erneute Kombinationstherapie ist Topotecan als Monotherapie der zugelassene Standard (Cave Myelosuppression). Eine Alternative ist eine wöchentliche Paclitaxelbehandlung.

Sollte eine Progression erst nach einer therapiefreien Zeit von mehr als 6 Monaten auftreten, so kann auch das Erstlinienschema noch einmal eingesetzt werden.

Bei reduziertem Allgemeinzustand kann auch eine orale Etoposid- oder Trofosfamidgabe eine Krankheitsstabilisierung erreichen.

6.1.2.3 Zielgerichtete medikamentöse Therapie

Antiangiogenetisch wirkende Substanzen sind in der Erst- wie in Zweitlinie geprüft worden. Thalidomid konnte in Erstlinie in einer großen randomisierten Studie keinen Überlebensvorteil

erreichen, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#). In Erstlinie sind auch Vandetanib und Bevacizumab randomisiert in Kombination mit Platin/Etoposid geprüft ohne signifikante Überlebensverlängerung. In second line ist Aflibercept in Kombination mit Topotecan gegen Topotecan getestet und konnte zwar eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens aber keine Gesamtüberlebenszeitverlängerung erreichen. Antiangiogenetisch wirkende Substanzen sind daher weder in Erst- noch in Zweitlinie indiziert.

Weitere negative randomisierte Phase II Studien liegen zu mTOR-Inhibitoren, HDAC-Inhibitoren und BCL-2 Antisense-Substanzen vor.

Immuntherapeutische Ansätze rücken aktuell wieder verstärkt in das Interesse. Eine ältere randomisierte Studie hatte bei Limited Disease mit einer Immunisierung mit dem antiidiotypischen Antikörper BEC-2 keinen Vorteil erreichen können. Eine große randomisierte Studie mit dem CTLA-4 Antikörper Ipilimumab in Addition zur Chemotherapie bei Extensive Disease verlief ebenfalls negativ, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#).

In Phase II Studien ist hingegen eine Wirksamkeit von PD-1 Antikörpern bei SCLC nachgewiesen worden. So erreichte Pembrolizumab bei 7 von 20 Patienten mit einem PD-1 positiven SCLC eine Remission. Nivolumab alleine führte zu einem Ansprechen bei 10 von 98 (10%) SCLC ohne vorherige PD-1 Testung, mit der Kombination aus Nivolumab 3 mg/kg und Ipilimumab 1 mg/kg sprachen 14 von 61 Patienten (23%) an. Kontrollierte Studien zu den Monotherapien und der Kombination werden zurzeit durchgeführt. Die Kombination aus Nivolumab 1 mg/kg und Ipilimumab 3 mg/kg wird in einer Phase III-Studie getestet.

In Phase II getestet ist Rovalpituzumab-Tesirine, ein Antikörperkonjugat mit einer chemotherapeutisch wirksamen Substanz und einem Antikörper gegen Delta-Like-Protein3. DLL-3 ist aberrant auf ca. 80% der kleinzelligen Lungenkarzinome exprimiert und wird durch einen neuroendokrinen Transkriptionsfaktor induziert. Rova-T erreichte bei 61 Patienten mit rezidiviertem SCLC eine Remissionsrate von 34 % und eine no change Rate von 31 %. Somit haben zwei Drittel der Patienten von dieser Therapie profitiert. Sie ist zurzeit nicht zugelassen und wird in weiteren Studien geprüft.

6.2 Therapieoptionen

6.2.1 Operation

Wird die Operation in Unkenntnis der Histologie zur Entfernung eines peripheren Rundherdes durchgeführt und ergibt die histologische Aufarbeitung ein SCLC, so sollten diese Patienten postoperativ eine adjuvante Chemotherapie und bei LD eine PCI erhalten, siehe [Abbildung 2](#). Bei Patienten mit Stadium I (VLD) kann eine PCI erwogen werden. Auf eine postoperative mediastinale Bestrahlung sollte bei Patienten im Stadium pN0 verzichtet werden, nachdem retrospektive Untersuchungen Hinweise auf einen negativen Effekt beim Langzeitüberleben ergeben haben [18].

Bei Patienten mit präoperativ diagnostiziertem SCLC und Very Limited Disease, vor allem bei N0 Patienten, ist die Resektion mit adjuvanter Chemotherapie eine Alternative zur Strahlentherapie [19]. Die Resektion sollte nach dem gleichen Standard wie bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom erfolgen. Nach Lobektomie im Stadium pT1/2 werden 5-Jahresüberlebensraten von 53% und ein medianes Überleben von 65 Monaten erreicht [20].

Vor einer Operation sind der bestmögliche Ausschluss einer Fernmetastasierung und eine sorgfältige Untersuchung der mediastinalen Lymphknoten erforderlich. Patienten mit prätherapeutisch nachgewiesenem N2 oder N3 Befall sollten primär nicht operiert werden. Bei Patienten im Stadium N1 wird der Stellenwert der Operation kontrovers diskutiert. Der Ausschluss des mediastinalen Lymphknotenbefalls sollte mittels PET-CT, EUS/EBUS oder Mediastinoskopie erfolgen.

Ziel der Operation ist die R0 Resektion. Empfohlen wird eine Lobektomie. Eine Pneumektomie sollte bei SCLC vermieden werden. Postoperativ sollten eine adjuvante Chemotherapie und bei LD eine PCI erfolgen.

Auch ein neoadjuvantes Vorgehen ist in der VLD Gruppe gerechtfertigt. Einen Stellenwert hat die Operation hier insbesondere dann, wenn nach simultaner Chemostrahlentherapie noch ein Resttumor vorhanden ist und kein mediastinaler Lymphknotenbefall nachweisbar ist. Auch hier sollte eine Pneumektomie vermieden werden.

Die lokale Therapie einer solitären Nebennierenmetastase ist eine Option insbesondere für diejenigen Patienten, die nach kombinierter Chemostrahlentherapie eine komplette Remission erreichen und die im weiteren Verlauf nach längerer therapiefreier Zeit eine solitäre Nebennierenmetastase als Rezidivlokalisierung erleiden.

6.2.2 Strahlentherapie

6.2.2.1 Thorax

Bestrahlung ist eine effektive Therapie beim kleinzelligen Lungenkarzinom [21]. Im Stadium VLD nach einer primären Operation und einer adjuvanten Chemotherapie zeigen Registerdaten der National Cancer Data Base keinen Vorteil für eine konsolidierende Mediastinalbestrahlung. Sie sollte bei N0 und N1 nicht durchgeführt werden, bei N2 kann im Einzelfall darüber diskutiert werden. Kontrollierte Studien hierzu sind nicht verfügbar.

Bei Patienten mit LD und bei VLD mit Verzicht auf eine Operation wird die Bestrahlung in Kombination mit der Chemotherapie eingesetzt [22].

Die Chemotherapie sollte, wenn immer möglich, aus Cisplatin und Etoposid bestehen. Carboplatin ist im Rahmen einer Chemostrahlentherapie weniger wirksam bzw. ungenügend geprüft. Die simultane Durchführung von Chemo- und Strahlentherapie führt zu 5-Jahresüberlebensraten von 20-30% und stellt somit eine potentiell kurative Therapie dar. Gegenüber der konsekutiven Therapie wird die 5-Jahresüberlebensrate um ca. 5%-10% erhöht. Bei simultaner Gabe ist ein frühzeitiger Start der Bestrahlung anzustreben, wobei die Bestrahlung spätestens mit Beginn des 3. Zyklus starten sollte. Damit wird sichergestellt, dass zwei komplette Zyklen Cisplatin/Etoposid parallel zur Strahlentherapie appliziert werden, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#). Der frühe Beginn der Strahlentherapie ist mit einer höheren Neutropenie-Rate assoziiert. Es ist unbedingt darauf zu achten, dass bei frühem Einsatz der simultanen Chemostrahlentherapie keine Dosisreduktionen oder gar Therapieabbrüche durchgeführt werden. Eine nicht protokollgemäße Therapiedurchführung verschlechtert die Ergebnisse. Daher kommt einer optimalen supportiven Therapie im Rahmen simultaner Chemostrahlentherapieprotokolle eine große Bedeutung zu.

Bei konventioneller Fraktionierung mit täglichen Einzeldosen von 1,8-2,0 Gy wird eine Gesamtdosis der Strahlentherapie von 60-66 Gy empfohlen. Eine Hyperfraktionierung mit 2x täglicher Gabe von 1,5 Gy war in einer randomisierten Studie einer konventionellen Fraktionierung bei gleicher Gesamtdosis von 45 Gy überlegen. Die biologisch effektive Dosis ist bei den beiden Therapieansätzen jedoch deutlich unterschiedlich. Der Vergleich einer hyperfraktionierten Strahlentherapie mit 2 x täglich 1,5 Gy bis zu einer Gesamtdosis (GHD) von 45 Gy versus konventionell fraktionierte Strahlentherapie mit täglichen Einzeldosen von 1,8 Gy bis zu einer GHD von 66 Gy zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Beide Therapieverfahren sind angemessen.

Bei Patienten mit ED kann nach Abschluss der Chemotherapie bei Remission bzw. fehlender Progression der Fernmetastasierung eine Primärtumorbestrahlung erwogen werden. Sie trägt

zur besseren Lokalkontrolle bei und war in einer randomisierten Studie auch mit einer höheren 2-Jahresüberlebensrate vergesellschaftet. Profitiert von der Thoraxbestrahlung haben insbesondere Patienten mit einem thorakalen Resttumor sowie Patienten im Alter unter 70 Jahren. Zudem war der Vorteil auf Frauen begrenzt. Die Indikation zur Primärtumorbestrahlung bei Extensive Disease ist daher individuell zu stellen. Die empfohlene Dosierung beträgt 10 x 3 Gy.

6.2.2.2 Prophylaktische Schädelbestrahlung

Die prophylaktische Schädelbestrahlung führt zu einer signifikanten Senkung der Hirnmetastasierung als Rezidivlokalisierung. Im Stadium LD wird diese von ca. 40% auf 10% gesenkt. Die PCI führt hier auch zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens und zu einer Erhöhung der 5-Jahresüberlebensrate um 5%. In einer Metaanalyse von 7 Studien mit 987 Limited-Disease-Patienten lag die Überlebensrate nach 3 Jahren bei 20,7% verglichen mit 15,3% im Kontrollarm, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#). Mögliche Bestrahlungsschemata sind

- 20 Gy in 5-8 Fraktionen
- 24 Gy in 12 Fraktionen
- 25 Gy in 10 Fraktionen
- 30 Gy in 10-15 Fraktionen

Eine randomisierte Studie zum Vergleich einer PCI Dosis von 25 Gy in 10 Fraktionen gegenüber einer Dosis von 36 Gy in 18 Fraktionen zeigte bei 760 Patienten eine Senkung der Hirnrezidivrate durch die höhere Dosierung von 30 % auf 24 %, war aber mit einer eher ungünstigeren Überlebenskurve vergesellschaftet. Erstaunlicherweise war die intrathorakale Rezidivrate in der Gruppe mit der höheren PCI Dosis erhöht. Dosen über 30 Gy stellen daher kein übliches Vorgehen dar, sie sind zudem mit einem höheren Risiko für ZNS Toxizitäten verbunden einschließlich kognitiver Defizite. Diese sind bei kleineren Einzeldosen und niedrigerer Gesamtherddosis weniger ausgeprägt.

Bei Patienten mit Extensive Disease, die auf eine Induktionschemotherapie angesprochen hatten, liegen divergierende Studienergebnisse zur PCI vor. Die rein über die klinische Symptomatik gesteuerte Studie der EORTC zeigte eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 5,4 auf 6,7 Monate, die MRT gesteuerte Studie aus Korea eine signifikanten Überlebensnachteil von 10 vs. 15 Monaten, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#). In der klinisch gesteuerten Studie der EORTC war die Rate der Patienten mit einer Zweitlinienchemotherapie im Nicht-PCI-Arm mit 45% deutlich niedriger als im PCI Arm mit 69%. Dies könnte zum Überlebensvorteil für die PCI in dieser Studie beigetragen haben. In der MRT-gesteuerten, japanischen Studie lag die Rate der Zweitlinientherapien in beiden Armen zwischen 80 und 90%, auch waren die Gesamtüberlebenszeiten deutlich günstiger. Eine PCI bei ED kann eine Option zu sein, wenn keine regelmäßigen MRT Schädel Kontrollen durchgeführt werden.

6.2.2.3 Symptom-orientierte Bestrahlung

Die lokale Bestrahlung ist eine wirksame Therapie zur Symptomlinderung, z. B. bei multiplen Hirnmetastasen oder bei symptomatischen Knochenmetastasen.

6.2.3 Medikamentöse Tumorthherapie

Chemotherapie ist die Basis der Therapie bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom. Sie kommt in jedem Stadium der Erkrankung zum Einsatz, siehe [Abbildung 2](#) und [Abbildung 3](#).

6.2.3.1 Substanzen (in alphabetischer Reihenfolge)

6.2.3.1.1 Bendamustin

Bendamustin gehört zu den Stickstoff-Lost-Derivaten. Es ist eine alkylierende Substanz und hat gleichzeitig Eigenschaften eines Purin-Antimetaboliten. In Phase-II-Studien bei vorbehandelten Patienten mit SCLC wurden Remissionsraten von 30-40% mit einem progressionsfreien Überleben von 4 Monaten erzielt. Nebenwirkungen von Bendamustin im CTCAE Grad 3/4 sind Neutropenie, Anämie und Fatigue. Sie können Dosisanpassungen erforderlich machen.

6.2.3.1.2 Carboplatin

Carboplatin ist ein Platinderivat. Es hat ein günstigeres Nebenwirkungsspektrum als Cisplatin. Im Stadium ED sind die Remissionsraten denen unter Cisplatin gleich, die Überlebensraten sind wahrscheinlich aber nicht unterschiedlich, Kapitel [6.1.1.3.1](#) und [Studienergebnisse Lungenkarzinom](#). Spezifische schwere Nebenwirkung ist die Hämatotoxizität mit Thrombozytopenie, Anämie und Neutropenie. Übelkeit, Erbrechen und Neurotoxizität treten auf, sind aber geringer ausgeprägt als unter Cisplatin. Carboplatin wird intravenös appliziert.

6.2.3.1.3 Cisplatin

Platinderivate gehören zu den wirksamsten Einzelsubstanzen. Die Kombination von Cisplatin und Etoposid ist im Stadium VLD und LD das weltweite Standardprotokoll und bei Patienten im Stadium ED mit Carboplatin / Etoposid das am häufigsten eingesetzte Regime. Spezifische schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) sind Übelkeit und Erbrechen, Nephrotoxizität, Polyneuropathie, Ototoxizität, Hämatotoxizität, Elektrolytverschiebungen, Kardiotoxizität und Diarrhoe. Cisplatin wird intravenös appliziert.

6.2.3.1.4 Cyclophosphamid

Cyclophosphamid wird vor allem in Kombination mit Anthrazyklinen eingesetzt, siehe Doxorubicin.

6.2.3.1.5 Doxorubicin

Anthrazyklinhaltige Regime sind bei ED eine Alternative in der Erstlinientherapie bei Kontraindikationen gegen platinhaltige Kombinationen. Sie werden häufig auch als Zweitlinienbehandlung eingesetzt. In Studien getestet wurden Doxorubicin und Epirubicin. Die Anthrazykline werden in Kombination mit Cyclophosphamid plus Etoposid oder Vincristin eingesetzt (ACE bzw. ACO), siehe [Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle](#). Die Remissionsraten der Erstlinientherapie liegen bei 50-60%, der Zweitlinientherapie bei 20%. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) der Kombinationstherapie, die bei mehr 5% der Patienten in randomisierten Studien auftraten, sind vor allem hämatologisch: Neutropenie (52-87%), febrile Neutropenie (5-10%), Anämie (5-15%), Thrombozytopenie (1-20%). Doxorubicin wird intravenös appliziert.

6.2.3.1.6 Etoposid

Etoposid ist ein Topoisomerase II Inhibitor. Etoposid ist Standard in der Kombinationstherapie mit Cisplatin. Bei Patienten mit Extensive Disease liegen die Remissionsraten der Kombinationstherapie bei 60-70%. Orale Monotherapie mit Etoposid ist weniger effektiv als eine intravenöse Kombinationstherapie. In der palliativen Erstlinientherapie traten die folgenden schweren Nebenwirkungen (Grad 3/4) bei Cisplatin/Etoposid auf: Neutropenie (68-76%), Anämie (11-12%), Thrombozytopenie (8-15%), Übelkeit / Erbrechen (11-12%), %, Fatigue (11%) und Anorexie (5%). Etoposid kann intravenös oder oral appliziert werden.

6.2.3.1.7 Irinotecan

Irinotecan ist ein Topoisomerase I Inhibitor. In Kombination mit Cisplatin werden in der Erstlinientherapie Remissionsraten von 60-70% erzielt, die Überlebensraten sind der Kombination Cisplatin / Etoposid vergleichbar. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten in dieser Kombinationstherapie auftreten, sind Neutropenie (34%), febrile Neutropenie (5%), Diarrhoe (19%), Übelkeit/Erbrechen (14%), Fatigue (14%), Anorexie (13%), Dyspnoe (8%) und Anämie (5%). Irinotecan wird intravenös appliziert.

6.2.3.1.8 Paclitaxel

Paclitaxel gehört zu den Taxanen. Taxane sind wirksame Arzneimittel im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium. Sie werden in Kombination mit Platinderivaten oder als Monotherapie eingesetzt. Nebenwirkungen sind Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Übelkeit/Erbrechen, Diarrhoe, Nephrotoxizität, Neuropathie und Fatigue. Weitere Nebenwirkungen sind Ödeme, Alopezie, Onychodystrophie und allergische Reaktionen. Paclitaxel wird intravenös appliziert.

6.2.3.1.9 Topotecan

Topotecan ist ein Topoisomerase I Inhibitor. Er kann intravenös oder oral appliziert werden. Topotecan ist eine Standardsubstanz in der Zweitlinientherapie. Hier werden Remissionsraten von 20% erzielt. In Kombination mit Cisplatin ist Topotecan auch in der Erstlinientherapie wirksam und erzielt vergleichbare Überlebenszeiten wie Cisplatin / Etoposid. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten in dieser Kombinationstherapie auftreten, sind Neutropenie (33-88%), Anämie (25-31%), Thrombozytopenie (7-43%), Fatigue (8%) und Dyspnoe (10%). Topotecan kann intravenös oder oral appliziert werden.

6.2.3.1.10 Vinca-Alkaloide

Vinca-Alkaloide, am häufigsten Vincristin, werden vor allem in Kombination mit Anthrazyklinen eingesetzt, siehe Doxorubicin.

6.2.4 Palliative Therapie - symptomorientiert

Palliative Therapie beinhaltet die Behandlung körperlicher und psychischer Beschwerden. Sie erfolgt interdisziplinär. Die Notwendigkeit und die Möglichkeiten der Palliativtherapie sollen

frühzeitig und umfassend mit allen Betroffenen besprochen werden. Die folgenden, spezifischen Symptome treten besonders häufig bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom auf.

6.2.4.1 Knochenmetastasen

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

Systemische Maßnahmen sind die kausale Therapie und die Gabe von Knochen-modifizierenden Substanzen (Bisphosphonate, RANKL Antikörper). Knochen-modifizierende Substanzen können das Risiko von Skelett-Komplikationen bei ossärer Metastasierung solider Tumore reduzieren. Ergebnisse prospektiv randomisierter Studien bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom liegen nicht vor.

Bisphosphonate sind indiziert bei Hyperkalzämie.

6.2.4.2 Hirnmetastasen

Erste Maßnahme bei symptomatischer Metastasierung ist die Gabe von Steroiden zur Reduktion des perifokalen Ödems. Therapie der Wahl ist die Ganzhirnbestrahlung. Sie sollte als Ganzhirnbestrahlung durchgeführt werden, da bei den meisten Patienten multiple cerebrale Metastasen vorliegen. In Einzelfällen kann bei nach Ganzhirnbestrahlung persistierenden oder wieder progredienten isolierten, resektablen Hirnmetastasen die lokale chirurgische Therapie oder die gezielte lokale Bestrahlung (Gamma-Knife, Cyber-Knife, stereotaktische Bestrahlung) diskutiert werden.

7 Rehabilitation

Medikamentöse Tumorthherapie, Operation, Strahlentherapie und Komorbidität können bei Patienten mit 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.

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

8.2 Nachsorge

Ziele der Nachsorge sind die frühzeitige Diagnose eines Rezidivs mit dem Ziel der Verlängerung der Überlebenszeit, die frühzeitige Diagnostik einer Zweitneoplasie, die Erkennung von Nebenwirkungen der Therapie und Vorsorge. Dies betrifft Patienten in den lokalisierten Stadien. Eine strukturierte Nachsorge kann sich an den Empfehlungen für das NSCLC orientieren, siehe [Tabelle 7](#).

Tabelle 7: Strukturierte Nachsorge nach kurativer Therapie

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

Legende:

(X) nach Strahlentherapie;

9 Literatur (nach Erstellung der Konsensversion)

1. Härting FH, Hesse W: Der Lungenkrebs, die Bergkrankheit in den Schneeberger Gruben. Vierteljahresschrift Gerichtliche Medizin und Öffentliches Sanitätswesen, 1879
2. 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>
3. <http://www.who.int/fctc/en/>
4. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2010, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007.html>
5. S1-Leitlinie: Paraneoplastische neurologische Syndrome, 2016. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-064.html>
6. Van Meerbeeck JP, Fennell DA, de Ruyscher DKM: Small-cell lung cancer. Lancet 378:1741-1755, 2011. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60165-7
7. Thomson D, Hulse P, Lorigan P et al.: The role of positron emission tomography in management of small-cell lung cancer. Lung Cancer 72:121-126, 2011. DOI:10.1016/j.lungcan.2011.03.013
8. Goldstraw P, ed. IASLC staging handbook in thoracic oncology, 1st Edition. Orange Park, FL; Editorial Rx Press, 2009.
9. 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
10. Nicholson A, Chansky K, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol 11:300-311, 2016. DOI:10.1016/j.jtho.2015.10.008
11. Früh M, De Ruyscher D, Popat S et al.: Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practical Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 21 S6:vi99-v105, 2013. DOI: 10.1093/annonc/mdt178
12. Yang CF, Chan DY, Speicher PJ et al.: Role of Adjuvant Therapy in a Population-Based Cohort of Patients With Early-Stage Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 34:1057-1064, 2016. DOI:10.1200/JCO.2015.63.8171
13. Amarasena IU, Walters JAE, Wood-Baker R et al.: Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015. DOI:10.1002/14651858.CD006849.pub3.
14. Kubota K, Hida T, Ishikura S et al.: Etoposide and cisplatin versus irinotecan and cisplatin in patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with etoposide and cisplatin plus concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy (JCOG0202): a

- randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 15:106-113, 2014. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70511-4
15. Rossi A, Garassino MC, Cinquini M et al.: Maintenance or consolidation therapy in small-cell lung cancer: review and meta-analysis. *Lung Cancer* 70:119-128, 2010. DOI:10.1016/j.lungcan.2010.02.001
 16. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO et al.: Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 385:36-42, 2015. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61085-0
 17. Pelayo Alvarez M, Gallego Rubio Ó, Bonfill Cosp X et al.: Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009. DOI:10.1002/14651858.CD001990.pub2.
 18. Wong AT, Rineer J, Schwartz D, Schreiber D: Assessing the Impact of Postoperative Radiation Therapy for Completely Resected Limited-Stage Small Cell Lung Cancer Using the National Cancer Database. *J Thorac Oncol* 11:242-248, 2016. DOI:10.1016/j.jtho.2015.10.011
 19. Lim E, Belcher E, Yap YK et al.: The role of surgery in the treatment of limited disease small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 3: 1267-1271, 2008. DOI:18978561
 20. Schreiber D, Rineer J, Weedon J et al.: Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated? *Cancer* 116:1350-1357, 2010. DOI:10.1002/cncr.24853
 21. Stinchcombe TE, Gore E: Limited-stage small cell lung cancer: Current chemoradiotherapy treatment paradigms. *The Oncologist* 15:187-195, 2010. DOI:10.1634/theoncologist.2009-0298
 22. Pijls-Johannesma M, De Ruyscher DKM, Lambin P et al.: Early versus late chest radiotherapy in patients with limited-stage small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systemic Reviews*, 2010. DOI:10.1002/14651858.CD004700.pub2.

11 Therapieprotokolle

- [Lungenkarzinom - medikamentöse Tumorthherapie](#)

12 Studienergebnisse

- [Lungenkarzinom - Studienergebnisse \(randomisierte Phase II Studien, Phase III Studien, Metaanalysen\)](#)

13 Zulassungsstatus

- [Lungenkarzinom - Zulassungsstatus von Arzneimitteln](#)

14 Links

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

15 Anschriften der Autoren

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

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-due.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. Frank Griesinger

Pius Hospital Oldenburg
Universitätsklinik Innere Medizin-Onkologie
Klinik für Hämatologie und Onkologie
Georgenstr. 12
26121 Oldenburg
Tel: 0441 2291611
Fax: 0441 2291607
frank.griesinger@pius-hospital.de

Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Hilbe

Wilhelminenspital Wien
1. Medizinische Abteilung
Zentrum für Onkologie und Hämatologie und Palliativstation
Montleartstr. 37
A-1160 Wien
Tel: 0043 1 49150-2101
Fax: 0043 1 49150-2109
wolfgang.hilbe@wienkav.at

Prof. Dr. med. Hans Hoffmann

Thoraxklinik am
Universitätsklinikum Heidelberg
Chirurgische Abteilung
Amalienstr. 5
69126 Heidelberg
Tel: 06221 396-1104
hans.hoffmann@med.uni-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
A-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

Dr. Ron Pritzkeleit

Institut für Krebs Epidemiologie
Krebsregister Schleswig-Holstein
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
Tel: 0451 500-5446
ron.pritzkeleit@krebsregister-sh.de

Dr. med. Martin Sebastian

Universitätsklinik Frankfurt
Medizinische Klinik II
Bereich Hämatologie/Onkologie
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt / Main
Tel: 069 63016-217
Fax: 069 63016-089
martin.sebastian@kgu.de

Prof. Dr. med. Michael Thomas

Thoraxklinik-Heidelberg gGmbH
Röntgenstr. 1
69126 Heidelberg
Tel: 06221 396-1301
Fax: 06221 396-1302
michael.thomas@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Dieter Ukena

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

Prof. Dr. med. Jürgen Wolf

Universitätsklinik Köln
Centrum für Integrierte Onkologie
Kerpener Str. 62
50937 Köln
Tel: 0221 478-89050
Fax: 0221 478-89051
juergen.wolf@uk-koeln.de

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann

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

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

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