Empfehlungen zur Diagnostik,
Therapie und Nachsorge

MANUAL



Tumoren der Lunge und des Mediastinums

12. Auflage 2020

R.M. Huber (Hg.)
für die Projektgruppe
Tumoren der Lunge
und des Mediastinums

ZUCKSCHWERDT

TUMORZENTRUM MÜNCHEN | TZM

Tumorzentrum München
an den Medizinischen Fakultäten der
Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität

CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE
CANCER CENTER

CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE CANCER CENTER

Tumoren der Lunge und des Mediastinums

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

MANUAL

Tumorzentrum München

an den Medizinischen Fakultäten
der Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Weitere in dieser Reihe erschienene Manuale:

- Endokrine Tumoren
- Ernährung in der Onkologie
- Gastrointestinale Tumoren
- Hirntumoren und spinale Tumoren
- Knochentumoren und Weichteilsarkome
- Kopf-Hals-Malignome
- Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien
- Maligne Lymphome
- Maligne Melanome
- Maligne Ovarialtumoren
- Malignome des Corpus uteri
- Mammakarzinome
- Multiples Myelom
- Psychoonkologie
- Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie
- Urogenitale Tumoren
- Vulvakarzinom
- Zervixkarzinom

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

MANUAL

Tumoren der Lunge und des Mediastinums

Bandherausgeber:
Prof. Dr. med. R. M. Huber
Sektion Pneumologie Innenstadt und Thorakale Onkologie
Medizinische Klinik V
Campus Innenstadt, LMU München
Lungentumorzentrum München
Ziemssenstraße 1D-80336 München

für die Projektgruppe
Tumoren der Lunge und des Mediastinums

12. überarbeitete Auflage 2020

Herausgeber:
Tumorzentrum München
Geschäftsstelle
Pettenkoferstraße 8a
D-80336 München
Telefon (089) 4400-522 38
Telefax (089) 4400-547 87
E-Mail TZMuenchen@med.uni-muenchen.de
Internet http://www.tumorzentrum-muenchen.de



Zuckschwerdt Verlag
München

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Im Internet sind auf der Seite
http://www.tumorzentrum-muenchen.de
folgende Manuale für die Mitglieder des Tumorzentrums abrufbar:

- Endokrine Tumoren
- Ernährung in der Onkologie
- Gastrointestinale Tumoren
- Hirntumoren und spinale Tumoren
- Knochentumoren und Weichteilsarkome
- Kopf-Hals-Malignome
- Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien
- Maligne Lymphome
- Maligne Melanome
- Maligne Ovarialtumoren
- Malignome des Corpus uteri
- Mammakarzinome
- Multiples Myelom
- Psychoonkologie
  Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie
- Tumoren der Lunge und des Mediastinums
- Urogenitale Tumoren
- Vulvakarzinom
- Zervixkarzinom

Weitere Informationen auch bei:
http://www.krebsinfo.de

Impressum

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie. Detaillierte bibliografische Daten sind unter http://dnb.d-nb.de abrufbar.

ISBN 978-3-86371-330-0

© **2020 W. Zuckschwerdt Verlag GmbH München**
Alle Rechte vorbehalten. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechts ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Umschlagabbildung:
© Sebastian Kaulitzki - shutterstock.com

Wichtiger Hinweis:
Autoren und Verlag haben große Sorgfalt darauf verwandt, dass dieses Buch dem Wissensstand bei seiner Fertigstellung entspricht. Für diagnostische oder therapeutische Empfehlungen sowie Angaben zu Dosierungen und Applikationsformen kann dennoch keine Gewähr übernommen werden. Die Nutzer dieses Buches haben Indikationen zu diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen sowie zur Wahl des Vorgehens für jeden Einzelfall selbst abzuwägen. Sie sind zu sorgfältiger Prüfung von Herstellerinformationen (z.B. Beipackzettel) und zur Konsultation von Spezialisten angehalten. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr. Autoren und Verlag bitten alle Nutzer, ihnen auffallende Ungenauigkeiten mitzuteilen. Eine Haftung der Autoren, des Verlages oder ihrer Beauftragten für Personen-, Sach- oder Vermögensschäden ist ausgeschlossen.

Sollte diese Publikation Links auf Websites Dritter enthalten, übernehmen wir für deren Inhalte keine Haftung, da wir uns diese nicht zu eigen machen, sondern lediglich auf deren Stand zum Zeitpunkt der Erstveröffentlichung verweisen.

Warenzeichen werden nicht immer kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Druck und Bindung:
grafik + druck GmbH München
Printed in Germany

Dieses Buch ist auch als E-Book erhältlich.

Vorwort

Forschung und konsequente, gut geplante Studientätigkeit machen weiter Sinn

Mit der 12. Auflage haben wir das Manual des Tumorzentrums München zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge bei Tumoren der Lunge und des Mediastinums erneut aktualisiert.

Seit der letzten Auflage von 2017 ist die **molekulare Diagnostik und Therapie** fester Bestandteil unseres Handelns beim nicht-Plattenepithel-nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom geworden. Bei den nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen mit EGFR-Mutation verfügen wir im klinischen Alltag bereits über fünf EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren aus drei Generationen, bei den ALK-Fusionen sind es ebenfalls fünf Substanzen mit unterschiedlichen Profilen. Ebenso können B-RAF V600E-Mutationen sowie ROS1-, RET- und NTRK-Fusionen spezifisch behandelt werden.

Die Therapie mit **Immun-Checkpoint-Inhibitoren** ist in der Erstlinientherapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms ohne Treibermutationen angekommen. Es liegen von randomisierten Phase-III-Studien positive Daten bzgl. Überleben und Progressions-freiem Überleben vor. Dies gilt für die Monotherapie beim NSCLC bei hoher PD-L1-Expression mit Pembrolizumab, für die Kombination von Chemotherapie (und VEGF-Inhibition) und PD-1-/PD-L1-Inhibition für Pembrolizumab oder Atezolizumab beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und für die Kombination von Chemotherapie und Atezolizumab oder Durvalumab beim kleinzelligen Lungenkarzinom. Aber auch die Konsolidierung mit Durvalumab nach simultaner Radiochemotherapie ist beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit PD-L1-Expression eine etablierte Therapie.

Es ergeben sich dadurch auch **neue Fragen**. Bei den *Tumoren mit Treibermutationen bzw. -Fusionen*: Wie kann ich die beste Therapie-Sequenz bei Tumoren mit Treibermutationen und -Fusionen finden? Was mache ich mit Ko-Mutationen und seltenen Mutationsformen bei den Treibermutationen/-fusionen? Wie diagnostiziere ich bei diesen Patienten in der Nachsorge und im Rezidiv? Für die Therapie mit *Immun-Checkpoint-Inhibitoren*: Wann ist eine reine Immun-Checkpoint-Inhibition ausreichend? Wann besteht eine erhöhte Gefahr einer Hyperprogression? Wie erkenne ich früh genug Nebenwirkungen der Immun-Checkpoint-Inhibition? Was mache ich im Rezidiv nach Immun-Checkpoint-Inhibition? Gibt es ggf. eine bessere Sequenz? Wie integriere ich die Immun-Checkpoint-Inhibition am besten in die Therapie der lokal beschränkten Tumoren?

Für die **Früherkennung von Lungenkarzinomen** liegen inzwischen nach mehreren negativen Ergebnissen auch positive europäische Daten vor. Hier müssen wir und die Gesellschaft einen Handlungsweg finden, wie diese Erkenntnisse in unserem Gesundheitswesen in die Praxis umgesetzt und auch noch verbessert werden können.

Bei den **weiteren thorakalen Tumoren** haben wir kaum Fortschritt zu verzeichnen und benötigen dringend Wissen aus Grundlagen- und translationaler Forschung sowie dem weltweiten Zusammentragen und Analysieren der klinischen und biologischen Daten.

Natürlich sind wir vor allem bei den seltenen Treibermutationen auf Phase-I/II-Daten und Daten aus der klinischen Erfahrung und Anwendung angewiesen. Auch Daten aus anderen Entitäten können beim individuellen Patienten hilfreich sein. Wir wissen aber auch, dass diagnostische Tests falsch positiv sein können und Phase-I/II- sowie Register-Daten uns in falscher Sicherheit wiegen können. Deshalb sollten wir uns weiter intensiv bemühen, möglichst in **gut geplanten, ggf. globalen Phase-III-Studien** das Wissen abzusichern und zu erweitern oder auch zu revidieren. Dass letzteres durchaus nötig ist, wurde schon oft genug gezeigt. In der jetzigen Situation nimmt der Bedarf an ausreichend diskutierter und abgewogen bewerteter Darstellung der komplexen Thematik zu.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Wir hoffen, mit der neuen Auflage des Tumormanuals diesen Bedürfnissen gerecht zu werden und von den Basisdaten bis zu den aktuellen Entwicklungen einen ausgewogenen Überblick zu geben. Das vorliegende Manual ist erneut das Resultat der Zusammenarbeit der verschiedenen Disziplinen und Institutionen im Münchener Tumorzentrum. Daher möchten wir nicht nur den Autoren der einzelnen Kapitel, sondern auch allen aktiven Mitgliedern unserer Projektgruppe danken, die durch ihre Fragen, Anregungen und Korrekturvorschläge entscheidend zur Überarbeitung und Aktualisierung der Kapitel beigetragen haben.

Wie auch bei den vorhergehenden Auflagen möchten wir den Mitarbeitern des Zuckschwerdt-Verlages für das Verständnis für unsere Zeitnöte und die rasche und schöne Gestaltung des vorliegenden Buches danken. Bei der Realisation leisteten erneut einige pharmazeutische Firmen entscheidende finanzielle Beiträge, für die wir uns im Namen des Tumorzentrums München ebenfalls sehr herzlich bedanken möchten.

Wir hoffen, dass auch diese 12. Auflage unserer Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Tumoren der Lunge und des Mediastinums wieder gleichermaßen großen Anklang bei Ärzten in Klinik und Praxis finden wird und dazu beiträgt, unsere gemeinsamen Patienten möglichst kompetent, rational und effektiv zu behandeln und zu betreuen.

München, im Januar 2020

Rudolf Huber

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Inhalt

Vorwort

Ätiologie des Lungenkarzinoms
W. Gesierich *1*

Epidemiologie des Lungenkarzinoms
M. Schmidt, G. Schubert-Fritschle, J. Engel *7*
Epidemiologische Kenngrößen: Internationale und nationale Daten 7
Inzidenz und Mortalität im zeitlichen Verlauf 8
Klinische Daten aus dem Tumorregister München (TRM) 12
Daten zum Krankheitsverlauf aus dem Tumorregister München 16
Überlebenszeitanalysen aus dem Tumorregister München 17
Neuroendokrine Tumoren (NET) 20
Kooperation mit dem Tumorregister München und Zugang über Internet 21

Diagnostik des Lungenkarzinoms
A. Tufman, H. Leuchte, W. von Wulffen, J. Behr, R.M. Huber, C. Neurohr, U.G. Müller-Lisse, K. Scheidhauer, H. Winter *23*
Leitsätze 23
Basisdiagnostik bei Verdacht auf Lungenkarzinom 24
Anamnese 24
Basis-Laboruntersuchung 28
Bildgebende Verfahren 28
Sputumzytologie 33
Bronchoskopie 33
Vorgehen bei anhaltend fehlender histologischer Klärung 35
Diagnostik spezieller Befunde 37
Peripherer solitärer Lungenrundherd (Abbildung 1) 37
Multiple pulmonale Rundherde 40
Pancoast-Tumor 41
Isolierte Nebennierenrindenvergrößerungen 41
Dokumentation der Tumorbefunde 41
Stadieneinteilung (Staging) 41
Ausbreitungsdiagnostik des Primärtumors (T-Staging) 42
Suche nach Lymphknotenmetastasen (N-Staging) 43
Suche nach Fernmetastasen (M-Staging) 46
Optimaler Einsatz der verfügbaren Methoden zum Tumorstaging 50
Klinische TNM-Klassifikation 52
T-Deskriptor [90] 52
M-Deskriptor [91] 52
Operabilität 54
Kriterien der Operabilität 54
Kriterien der Inoperabilität in kurativer Absicht (palliative OP möglich) 54
Technische Inoperabilität 55
Funktionelle Voraussetzungen zur Lungen(teil)-resektion 55

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Vorgehen bei funktionell grenzwertiger Operabilität ... 60
Molekularpathologie ... 60
Posttherapeutisches Follow-up und Tumornachsorge ... 60

Immunologische Diagnostik, Tumormarker und Liquid Biopsies
R. Lamerz, S. Holdenrieder, R.M. Huber ... *65*

Spezielle Tumormarker beim Lungenkarzinom ... 65
CYFRA 21-1 ... 65
Neuronenspezifische Enolase (NSE) ... 66
ProGRP ... 67
Karzinoembryonales Antigen (CEA) ... 67
Squamous cell carcinoma antigen (SCCA) ... 68
Chromogranin A ... 68
Vergleich der beim Lungenkarzinom empfohlenen Tumormarker ... 68
Differenzialdiagnose ... 68
Prognose ... 71
Verlaufsbeobachtung ... 71
Tumormarkerbestimmungen in Pleuraflüssigkeiten ... 75
Zusammenfassung ... 75
Ergänzende neuere Untersuchungen ... 76
Liquid Biopsy ... 77

Paraneoplastische Syndrome
R. Lamerz, S. Holdenrieder, R.M. Huber ... *81*

Endokrinologische PNS ... 83
Neurologische PNS ... 85
Hämatologische PNS ... 87
Dermatologische und skelettale PNS ... 87
Renale PNS ... 88

Pathomorphologie der Lungenkarzinome
J. Neumann, E. Stacher-Priehse ... *90*

Plattenepithelkarzinom ... 91
Definition ... 91
Lokalisation und Makroskopie ... 92
Histologie ... 92
Immunhistochemie ... 93
Differenzialdiagnose ... 93
Prognosefaktoren ... 94
Adenokarzinom ... 94
Definition ... 94
Lokalisation und Makroskopie ... 94
Histologie ... 95
Immunhistochemie ... 96
Differenzialdiagnose ... 96
Prognosefaktoren ... 97
Adenosquamöses Karzinom ... 98
Sarkomatoides Karzinom ... 98

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Konzept der neuroendokrinen Tumoren der Lunge ... 98
Karzinoidtumoren ... 101
Definition ... 101
Lokalisation und Makroskopie ... 101
Histologie ... 101
Immunhistochemie ... 101
Differenzialdiagnose ... 102
Prognosefaktoren ... 102
Kleinzelliges Karzinom ... 102
Definition ... 102
Lokalisation und Makroskopie ... 102
Histologie ... 103
Immunhistochemie ... 103
Differenzialdiagnose ... 103
Prognosefaktoren ... 104
Großzelliges neuroendokrines Karzinom ... 104
Definition ... 104
Lokalisation und Makroskopie ... 104
Histologie ... 104
Differenzialdiagnose ... 104
Diffuse idiopathische pulmonale neuroendokrine Zellhyperplasie ... 105
Großzelliges Karzinom ... 105
Definition ... 105
Lokalisation und Makroskopie ... 105
Histologie ... 105
Differenzialdiagnose ... 106
Andere und unklassifizierte Karzinome ... 106
Lungentumoren vom Speicheldrüsentyp ... 107
Präinvasive Läsionen ... 107
Plattenepitheldysplasie und Carcinoma in situ ... 107
Atypische adenomatöse Hyperplasie ... 108
TNM-Klassifikation ... 110

Molekularbiologie und Genetik der Lungenkarzinome
R.M. Huber, A. Jung, K. Kahnert, J. Neumann, A. Tufman ... *114*

Wesentliche Eigenschaften einer Tumorzelle ... 114
Karzinogenese der Lungenkarzinome ... 114
Häufig betroffene Mechanismen ... 116
TP53-Mutationen – Tumorsuppression ... 116
Retinoblastoma-Signalweg – Zellzykluskontrolle ... 116
LOH 3p – Tumorsuppression und Aktivierung von Wachstumssignalwegen ... 117
Genetische Unterschiede bei den einzelnen Lungenkarzinomformen ... 118
Adenokarzinome ... 118
Neuroendokrine Tumoren ... 120
Plattenepithelkarzinome ... 120
Biomarker und prädiktive/prognostische Faktoren ... 120
Kleinzellige Karzinome ... 120
Plattenepithelkarzinome ... 121
Adenokarzinome ... 121

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Großzellige Karzinome ... 121
Prädiktive Faktoren für die Chemotherapie ... 122
Prädiktive Faktoren für biologische Substanzen ... 122
Prädiktive Faktoren für die Immuntherapie ... 123
Zusammenfassung ... 123

Das frühe Lungenkarzinom: Definition, Screening, Diagnose, Therapie
W. Gesierich, H. Hautmann, U.G. Müller-Lisse, F. Gamarra, H. Hoffmann ... *127*

Definition ... 127
Karzinogenese des zentralen Frühkarzinoms ... 127
Sputumzytologie, Biomarker ... 128
Radiologisches Screening ... 130
Bronchoskopische Verfahren ... 132
Therapie ... 133
Was ist neu? ... 133

Therapieplan für das Lungenkarzinom
R.M. Huber, G. Habl, A. Schalhorn, A. Tufman ... *137*

Kleinzelliges Lungenkarzinom ... 137
Stadium I und II mit peripher gelegenem Tumor ... 137
Stadien I und II mit zentralem Sitz bzw. fehlender Operabilität, IIIA, IIIB ... 138
Stadium IV ... 138
Nichtansprechen und Rezidiv ... 139
Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom ... 140
Stadium IA ... 140
Stadium IB ... 140
Stadium II ... 140
Stadium IIIA ... 140
Stadium IIIB ... 141
Stadium IV ... 141
Solitäre Metastasen ... 142
Hirnmetastasen ... 143
Erhaltungs- und Konsolidierungstherapie ... 143
Nichtansprechen und Rezidiv ... 143
Palliative Therapie ... 144

Chirurgische Therapie des Lungenkarzinoms
R. Hatz, J. Bodner, M. Lindner, H.H. Hoffmann, C. Schneider ... *146*

Einschätzung der funktionellen Operabilität ... 146
Tumorstaging ... 147
Zugangs- und Resektionstechniken ... 148
Bedeutung der systematischen mediastinalen und hilären Lymphadenektomie ... 149
Chirurgische Therapie des NSCLC im Stadium I/II ... 150
Stellenwert der minimalinvasiven videothorakoskopisch assistierten „VATS"-Lobektomie ... 151
Stellenwert der Segmentresektion, der „wide excision" und der atypischen Resektion ... 152
Operative Therapie des NSCLC-Stadiums IIIA/IIIB ... 152

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Operative Therapie beim SCLC ... 153
Pancoast-Tumoren ... 154
T4N0/1M0-Tumoren ... 155
Stadium IIIA mit mediastinalen Lymphknotenmetastasen (N2) ... 156
Chirurgisches Vorgehen bei Satellitentumoren im selben Lungenlappen ... 157
Chirurgisches Vorgehen bei synchronem pulmonalem Zweittumor ... 157
Chirurgisches Vorgehen bei metachronem pulmonalem Zweittumor ... 158
Chirurgisches Vorgehen bei isolierter Hirnmetastase ... 158
Chirurgisches Vorgehen bei isolierten Nebennierenmetastasen ... 159
Chirurgisches Vorgehen bei älteren Patienten (octogenarians) ... 159
Perioperative Letalität und Komplikationen ... 160
Palliative Eingriffe ... 161

Chirurgie von Lungenmetastasen
C. Schneider, M. Lindner, R. Hatz ... *165*

Diagnostik ... 165
Funktionelle Diagnostik ... 166
Zugangswege ... 167
Operationstechnik ... 168
Bedeutung der systematischen mediastinalen und hilären Lymphknotendissektion ... 168
Prognosefaktoren ... 169
Spezielle Aspekte verschiedener Primärtumoren ... 169
Malignes Melanom ... 169
Keimzelltumoren ... 170
Nierenzellkarzinom ... 170
Kolon- und Rektumkarzinom ... 171
Schilddrüsenkarzinom ... 171
Ovarialkarzinom, Zervix- und Endometriumkarzinom ... 172
Mammakarzinom ... 172
Karzinome im HNO-Bereich ... 172
Weichgewebssarkome ... 173

Strahlentherapie
O. Roengvoraphoj, M. Dantes, L. Käsmann, J. Taugner, H. Specht, S. Münch, C. Eze, F. Manapov *176*

Technische Aspekte ... 176
Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) ... 178
Definitive Radiotherapie ... 178
Adjuvante bzw. postoperative Radiotherapie ... 185
Stadium IV ... 185
Kleinzelliges Lungenkarzinom (small cell lung cancer, SCLC) ... 186
Lokal fortgeschrittenes Stadium (I–IIIA/B/C (TNM 8), vormals Limited Disease) ... 186
Metastasiertes Stadium (Stadium IV nach TNM 8, vormals Extensive Disease) ... 187
Prophylaktische Ganzhirnbestrahlung (PCI) ... 188

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Systemische Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC)
R.M. Huber, T. Duell, D. Kauffmann, F. Schneller, A. Tufman *193*

Monochemotherapie 193
Aktuelle Entwicklungen 195
Zielgerichtete Therapien und Immuntherapie 197
Kombinationschemotherapie 200
Wahl der Therapie 203
Dauer der systemischen Therapie 205
Nichtansprechen und Rezidiv 206
Prognosekriterien und Überleben mit der Chemotherapie 207
Stellung der systemischen Therapie im Gesamtkonzept beim kleinzelligen Lungenkarzinom 209
Chirurgie im Stadium I–III 209
Thorakale Bestrahlung (siehe auch Kapitel zur multimodalen Therapie) 210
Prophylaktische Schädelbestrahlung (PCI) 210
Weitere Indikationen zur Strahlentherapie 211

Systemische Therapie des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)
R.M. Huber, A. Tufman, A. Schalhorn, N. Reinmuth, F. Schneller *216*

Monochemotherapie 216
Neuere Substanzen 217
Kombinations-Chemotherapie in der Erstlinie 222
Neuere Kombinationen 222
Therapie im Rezidiv und bei Progression 226
Erhaltungstherapie 228
Datenlage 228
Offene Fragen zur Erhaltungstherapie 229
„Targeted" Therapien beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) 230
Wachstumssignale der Tumorzelle 230
Erstlinienkombinationstherapie ohne aktivierende Mutation 231
Monotherapie im Rezidiv (molekular unselektiert) 232
EGFR-Inhibition bei aktivierender Mutation 233
Angiogenese-Inhibition 239
Immuntherapie beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) 241
PD-1-Inhibitoren im Rezidiv des NSCLC 242
PD-1-Inhibitoren im Stadium IV des NSCLC–Erstlinientherapie 243
Weitere Entwicklungen bei den Immun-Checkpoint-Inhibitoren 245
Welche systemische Therapie wann? 245
Erstlinientherapie 245
Rezidivtherapie 248

Immuntherapie des Lungenkarzinoms
R.M. Huber, R. Hatz, H. Hautmann, D. Rüttinger, A. Tufman *259*

Unspezifische Immunmodulatoren 259
Immun-Checkpoint-Inhibitoren 260
CTLA-4-Inhibition 260
PD-1- und PD-L1-Inhibition 260

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Weitere Antikörperbasierte Therapien ... 263
Therapeutische Vakzinierung ... 264
Impfstrategien mit autologen oder allogenen Tumorzellen ... 264
GVAX® ... 266
Allogene Tumorzellen und TGF-β Antisense ... 266
Lymphopenie-Induktion vor therapeutischer Vakzinierung ... 266
Peptidvakzinierung ... 267
MUC 1 ... 267
MAGE-3 ... 268
Impfung mit Dendritischen Zellen (DC) ... 268
Weitere Ansätze zur therapeutischen Vakzinierung beim NSCLC/SCLC ... 268
Spezifische und unspezifische, zelluläre Immuntherapie ... 269
Schlussfolgerung ... 270

Multimodale Therapie des Lungenkarzinoms
R.M. Huber, H. Hoffmann, A. Schalhorn, H. Specht, A. Tufman ... *273*

Multimodale Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms ... 273
Lokal begrenzte Stadien (Stadien I–IIIB) ... 273
Metastasiertes kleinzelliges Lungenkarzinom (Stadium IV) ... 274
Multimodale Therapie der nichtkleinzelligen Lungenkarzinome ... 275
Lokal begrenzte Stadien (Stadien I–IIIC) ... 275
Adjuvante Therapie nach Operation eines nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms ... 276
Multimodale Therapie des operablen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium IIIA und IIIB ... 277
Therapie des lokal fortgeschrittenen inoperablen Lungenkarzinoms (Stadium IIIB/C und inoperables Stadium IIIA) ... 281
Oligometastasiertes nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (OMD NSCLC) ... 283

Neuroendokrine Tumoren der Lunge
T. Duell, F. Gamarra, M. Lindner, F. Manapov, A. Morresi-Hauf, K. Scheidhauer ... *288*

Abgrenzung und Terminologie ... 288
Klassifikation und Häufigkeit ... 288
Typische und atypische Karzinoidtumoren der Lunge ... 289
Karzinoide–Epidemiologie, klinische Symptomatik und prognostische Faktoren ... 289
Diagnostik von Karzinoidtumoren ... 291
Therapie von Karzinoidtumoren ... 293
Großzellige neuroendokrine Karzinome (LCNEC) der Lunge ... 296
Klassifizierung der großzelligen Lungenkarzinome ... 296
Epidemiologie, klinische Symptomatik und Prognose des LCNEC ... 297
Therapie des LCNEC ... 298
Gemischte neuroendokrine Tumoren ... 299
Nomenklatur und Häufigkeit der neuroendokrinen Mischtumoren ... 299
Therapiestrategie bei neuroendokrinen Mischtumoren ... 299
Präinvasive neuroendokrine Läsionen und andere neuroendokrine pulmonale Zellproliferationen ... 300

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Tumoren des Mediastinums
R.M. Huber, A. Schalhorn, U.G. Müller-Lisse, J. Neumann, H.M. Specht, Ch. Schneider *304*

Pathologie 304
Anatomische Einteilung des Mediastinums 304
Tumorverteilung im Mediastinum 305
Thymustumoren 305
Lymphome 310
Keimzelltumoren 311
Mesenchymale Tumoren 312
Andere Tumoren 312
Tumorähnliche Läsionen 313
Diagnostik 317
Bildgebende Verfahren 318
Klinik, Laborchemie und invasive Diagnostik 321
Bronchoskopische transbronchiale Feinnadelbiopsie 322
Transösophageale ultraschallgesteuerte Feinnadelbiopsie 323
Mediastinoskopie 323
VATS 324
Therapie 325
Lymphome 326
Mediastinale Keimzelltumoren 327
Epitheliale Thymustumoren 330
Neurogene Mediastinaltumoren 335
Intrathorakale Struma 335

Pleuratumoren und maligne Mesotheliome
F. Gamarra, U. Grützner, R. M. Huber, M. Karthaus, M. Lindner, U. Mueller-Lisse, F. Manapov, J. Neumann, A. Schalhorn, Ch. Schneider, E. Stacher-Priehse *339*

Das maligne Pleuramesotheliom 339
Einführung 339
Pathologie der Pleuratumore 339
Klinische Manifestation 347
Bildgebung 347
Histologische Sicherung 348
Tumormarker 349
Staging und Prognosefaktoren 349
Chirurgische Therapie 351
Strahlentherapie 353
Medikamentöse Therapie beim MPM 353
Therapieplan und multimodale Konzepte beim Pleuramesotheliom 355
Andere primäre Pleuratumoren 356
Sekundäre Pleuratumoren 357
Das peritoneale Mesotheliom 357
Klinisches Bild und Diagnostik 357
Therapie 358

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Palliative Therapie
G.S. Zimmermann, H. Hautmann, St. Münch, F. Gamarra, R.M. Huber, M. Karthaus, M. Lindner, A. Tufman ... *364*

Lokalrezidiv/lokoregionäre Rezidive ... 364
Lasertherapie, Argonplasmakoagulation (APC), Elektrokauterisierung, Kryotherapie ... 366
Indikation ... 366
Komplikationen ... 367
Dilatation, Stentimplantation ... 368
Ballondilatation ... 368
Stentimplantation ... 369
Endoluminale Kleinraumbestrahlung (Afterloading- bzw. Brachytherapie) ... 370
Metastasen ... 371
Knochenmetastasen ... 371
Weichteilmetastasen ... 375
Thoraxwandmetastasen ... 375
Solitäre Lungenmetastase/neuer Rundherd nach kurativer Resektion ... 376
Hirnmetastasen ... 377
Meningeosis carcinomatosa ... 380
Palliative systemische Therapie ... 382
Obere Einflussstauung ... 382
Pulmonale Blutungen, Hämoptysen ... 384
Maligner Pleuraerguss ... 385
Diagnostik und Entlastungspunktion ... 385
Pleurodese ... 385
Durchführung der Pleurodese ... 386
Pleuraverweilkatheter ... 387
Hyperkalzämie ... 388
Hustenreiz ... 389
Atemnot ... 389
Schmerztherapie ... 391
Inappetenz und Kachexie ... 395

Berufliche Risikofaktoren, Berufskrankheit, arbeitsmedizinische Begutachtung
D. Nowak, R.M. Huber ... *396*

Einführung, Zielsetzung ... 396
Arbeitsbedingte Faktoren beim Lungenkarzinom: Attributabler Anteil ... 396
Interaktionen karzinogener Noxen ... 397
Klassifikation beruflicher Karzinogene allgemein ... 398
Lungenkarzinome als Berufskrankheiten – welche Nummern der BK-Liste kommen infrage? 401
Lungenkarzinome als Berufskrankheiten: Das BK-Geschehen in Zahlen ... 403
Arbeitsanamnese bei Karzinompatienten – wozu? ... 404
Was ist bei einer BK-Verdachtsmeldung zu beachten? Was ist „begründeter Verdacht"? ... 406
Begutachtung: Welche Sparte? ... 406
Begutachtung von Lungenkarzinomen im Recht der Gesetzlichen Krankenversicherung ... 408
Begutachtung von Lungenkarzinomen im Berufskrankheitenrecht ... 408
Lungenkrebs (und Eierstockkrebs) bei Asbeststaubexposition (BK 4104) – siehe ergänzend auch BK 4114 ... 409
Pleuramesotheliom, Peritonealmesotheliom, Perikardmesotheliom (BK 4105) ... 410
Lungenkrebs bei Quarzstaubexposition (BK 4101, BK 4112) ... 410

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Lungenkrebs bei ionisierender Strahlung (BK 2402) 411
Lungenkrebs bei Exposition gegenüber Dichlordimethylether (BK 1310) 411
Lungenkrebs (oder Kehlkopfkrebs) durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von mindestens 100 Benzo[a]pyren-Jahren [(µg/m^3) x Jahre] (BK 4113) 412
Lungenkrebs bei Exposition gegenüber Passivrauch 414
Lungenkrebs bei Exposition gegenüber Dieselmotoremissionen 414
Synkanzerogenese von Asbestfaserstaub und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (BK 4114) 415
Bemessung der Minderung der Erwerbsfähigkeit bei Lungenkrebs im BK-Recht 415
Begutachtung von Lungenkarzinomen im Gesetzlichen Rentenrecht 416
Begutachtung von Lungenkarzinomen im Sozialen Entschädigungsrecht 416
Begutachtung von Lungenkarzinomen im Schwerbehindertenrecht 416
Anhang 418
Anhang Tabelle A 419
Anhang Tabelle B 420

Nachsorge bei malignen Lungentumoren
R.M. Huber, A. Tufman *426*
Früherkennung und Behandlung von Lokalrezidiven und Metastasen sowie von Folgeschäden der Therapie 426
Rehabilitation 430
Behandlung von therapiebedingten Beschwerden 430
Trainingsprogramme 431
Allgemeine Information zur Krebserkrankung 431
Spezielle Information zu krankheitsspezifischen Fragen 432
Psychosoziale Betreuung 433
Psychische Betreuung und Hilfe bei der Krankheitsverarbeitung 433
Sozialmedizinische und berufliche Rehabilitation 433
Rehabilitationsmaßnahmen 434
Stationäre onkologische Rehabilitation 434
Ambulante Rehabilitation 435
Selbsthilfe 435
Palliative Maßnahmen 436
Dokumentation 436
Führung des Nachsorgekalenders 436

Autoren und Mitglieder der Projektgruppe 438

Krebsberatungsstellen – Adressen im Großraum München 446

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Ätiologie des Lungenkarzinoms

W. Gesierich

Schlagwörter

Lungenkrebsrisiko • aktives Rauchen • Passivrauchen • Ernährungsgewohnheiten • COPD • Lungenfibrose • Feinstaub • solide und fossile Brennstoffe • Radon • Dieselabgase

aktives Rauchen ist Hauptursache

Hauptursache des Lungenkarzinoms aller histologischen Subtypen ist mit circa 85 % das *aktive Rauchen* [1]. Zigarettenrauch enthält viele potenzielle Karzinogene wie polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH), aromatische Amine und N-Nitrosamine [2]. Diese Substanzen können kovalent an DNA binden. Werden die entstehenden DNA-Addukte nicht durch DNA-Reparaturmechanismen entfernt, können permanente Mutationen entstehen, die über die Modulation von Onkogenen und Tumorsuppressorgenen schließlich in unkontrollierte Proliferation und Karzinogenese münden [3]. Der Teer-, Nikotin- und Kohlenmonoxidgehalt von Zigarettenrauch ist über die letzten Jahrzehnte in den meisten Ländern deutlich gefallen, ohne dass dies das Krebsrisiko verringert hätte. Die sogenannte „leichte" Zigarette wird sogar mit der zunehmenden Inzidenz des Adenokarzinoms in Verbindung gebracht: Um den Nikotinbedarf zu befriedigen, werden diese Zigaretten intensiver geraucht, mit einer höheren Zahl an Zügen pro Minute und tieferer Inhalation. Dadurch kommen die Karzinogene mit Bronchien höherer Ordnung in der Lungenperipherie in Kontakt, dem Entstehungsort von Adenokarzinomen [4, 5].

Klare Dosisabhängigkeit vom Zigarettenkonsum

Beim lebenslangen Raucher erhöht sich das Lungenkrebsrisiko im Vergleich zum Nichtraucher um den Faktor 24 [6]. Zwischen Lungenkrebsrisiko und Zigarettenkonsum besteht eine klare Dosisabhängigkeit. Die Ergebnisse epidemiologischer Studien lassen sich wie folgt zusammenfassen [7]:

- Die Dauer des Rauchens ist der wichtigste Einflussfaktor: je früher man beginnt und je länger man raucht, umso höher ist das Risiko.
- Das Risiko steigt auch proportional zur Anzahl gerauchter Zigaretten.
- Ein Rauchstopp senkt das Risiko. Je früher man mit dem Rauchen aufhört, umso größer ist der Nutzen. Das Niveau des Nichtrauchers wird jedoch auch nach einer Karenz von über 30 Jahren nicht erreicht.
- Der karzinogene Effekt des Rauchens ist für Männer und Frauen vergleichbar.

Die Prävalenz des aktiven Rauchens in der deutschen Erwachsenenbevölkerung im Alter zwischen 25 und 74 Jahren beträgt 37,6 % für Männer und 28,2 % für Frauen, wobei etwa die Hälfte der rauchenden Männer und circa ein Drittel der rauchenden Frauen einen Konsum von mehr als 20 Zigaretten pro Tag angeben [8, 9]. Eine besonders hohe Prävalenz findet sich bei jungen Erwachsenen in Ostdeutschland und bei Bewohnern von Großstädten [9]. Nach den Ergebnissen des Jugendgesundheitssurveys rauchen derzeit in der Gruppe der 11–17-Jährigen 20,5 % der Jungen und 20,3 % der Mädchen. Die Verbreitung des Rauchens nimmt im Altersgang deutlich zu, bei den 17-jährigen Jungen und Mädchen rauchen über 40 %. Das Einstiegsalter in den Tabakkonsum liegt im Durchschnitt bei 14,2 Jahren [10].

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.01

In der Europäischen Union ist Deutschland unter den Ländern mit dem höchsten Tabakkonsum [11]. Präventionsmaßnahmen wie Nichtraucherschutzgesetze, Restriktionen in der Werbung und erhöhte Tabaksteuern zeigen möglicherweise bereits positive Effekte. So konnte in einer epidemiologischen Studie in Vorpommern zwischen zwei Bevölkerungsstichproben aus den Jahren 1997–2001 und 2008–2012 ein Rückgang der Prävalenz des Tabakkonsums von 32,9 % auf 29,7 % festgestellt werden. Dieser Trend war bei Männern (38,6 % auf 34,3 %) etwas stärker ausgeprägt als bei Frauen (27,5 % auf 25,3 %) [12].

Passivrauchen hängt mit Karzinomauftreten zusammen

Auch der Zusammenhang zwischen *Passivrauchexposition* und dem Auftreten eines Lungenkarzinoms ist ausreichend belegt, epidemiologische Studien zeigen auch hier für verschiedene Situationen eine dosisabhängige Beziehung. Eine längere, häusliche Passivrauchexposition in Kindheit und Jugend kann zu einer Verdoppelung des Lungenkrebsrisikos führen [13, 14]. Nichtraucher, die mit einem rauchenden Partner leben, haben ein um 24–27 % erhöhtes Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken, entsprechend einer Odds Ratio von 1,24–1,27 [15, 16]. Berufliche Tätigkeit im Gaststättengewerbe kann zu einer besonders hohen Exposition führen. Nichtraucher können hier nach 40-jähriger Tätigkeit im Vergleich zu Nichtexponierten ein bis zu 10-fach erhöhtes Risiko haben [17].

Neben der Passivrauchexposition gibt es eine Vielzahl an möglichen Risikofaktoren, die zum Auftreten von Lungenkrebs bei Nichtrauchern beitragen können [18]. Auf eine Rolle *genetischer Faktoren* deuten epidemiologische Studien hin, die ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko für Verwandte 1. Grades von Nichtrauchern mit einem Lungenkarzinom zeigen [19]. Infrage kommen Gene, die in Absorption, Stoffwechsel und Akkumulation von tabakspezifischen und anderen Karzinogenen im Lungengewebe involviert sind [20, 21], DNA-Reparaturgene [22] sowie Zellzyklusgene [2]. Trotz einer Vielzahl von Assoziationsstudien wird die genetische Basis für ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko aber noch ungenügend verstanden.

Ernährungsgewohnheiten wird eine hohe Bedeutung in der Kanzerogenese beigemessen [23]. Auch für das Lungenkarzinom wird ein protektiver Effekt einer Ernährung reich an Obst und Gemüse vermutet [24, 25]. Wichtige chemoprotektive Pflanzeninhaltsstoffe sind dabei Isothiocyanate [26] und Flavonoide [27]. Botanische Arten mit besonders schützender Wirkung sind möglicherweise Kreuzblütler (Kohl und Brokkoli) [26], Rosaceae (Äpfel, Pfirsiche und Erdbeeren), Convolvulaceae (Süßkartoffeln) und Umbelliferae (Karotten) [28]. Demgegenüber scheinen rotes Fleisch, gesättigtes Fett, sowie Salami und gesalzene und geräucherte Fleischprodukte das Lungenkrebsrisiko zu erhöhen [29–31].

Assoziation des Lungenkarzinoms mit COPD

Eine Assoziation des Lungenkarzinoms mit *chronischen Lungenerkrankungen* wird beschrieben, wobei die stärkste Assoziation mit der COPD besteht [32, 33]. Tabakrauch ist die gemeinsame Noxe für beide Erkrankungen, es gibt aber Hinweise darauf, dass die Atemwegsobstruktion im Rahmen der COPD einen Einfluss auf die Pathogenese des Lungenkarzinoms hat und einen unabhängigen Risikofaktor darstellt. In einer aktuellen Studie wurden 301 Raucher mit einem Lungenkarzinom mit einem vergleichbaren Kollektiv von 301 Rauchern ohne ein Lungenkarzinom verglichen. Das Kollektiv mit einem Lungenkarzinom hatte eine 6-fach erhöhte Prävalenz einer COPD ≥ Grad 2 nach GOLD (50 % versus 8 %) [34]. Ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko unabhängig vom Raucherstatus besteht außerdem beim α1-Antitrypsinmangel [35] und bei der idiopathischen Lungenfibrose [36]. Auch die HIV-Infektion wird mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko in Verbindung gebracht. In einem Kollektiv von 2086 i. v.-Drogenabhängigen hatte die Untergruppe der HIV-Infizierten unabhängig vom Raucherstatus ein erhöhtes Risiko mit

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.01

einer Hazard Ratio von 3,6, an einem Lungenkarzinom zu erkranken [37]. Mögliche Erklärungen sind eine Koinfektion mit onkogenen Viren (HHV8, HPV, EBV), ein direkter Effekt des HI-Virus [38] und die Konsequenzen der langfristigen Immunsuppression [2].

Verwendung solider Brennstoffe erhöht Krebsrisiko

Die regelmäßige Verwendung *solider Brennstoffe* wie *Holz* und *Kohle* zum Heizen und Kochen in Innenräumen geht mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko einher. In einer gepoolten Analyse von 7 Studien zeigten regelmäßige Nutzer von Kohle eine Odds Ratio von 1,64 und Holznutzer eine Odds Ratio von 1,21 für die Entwicklung eines Lungenkarzinoms verglichen mit Nutzern nicht solider Brennstoffe

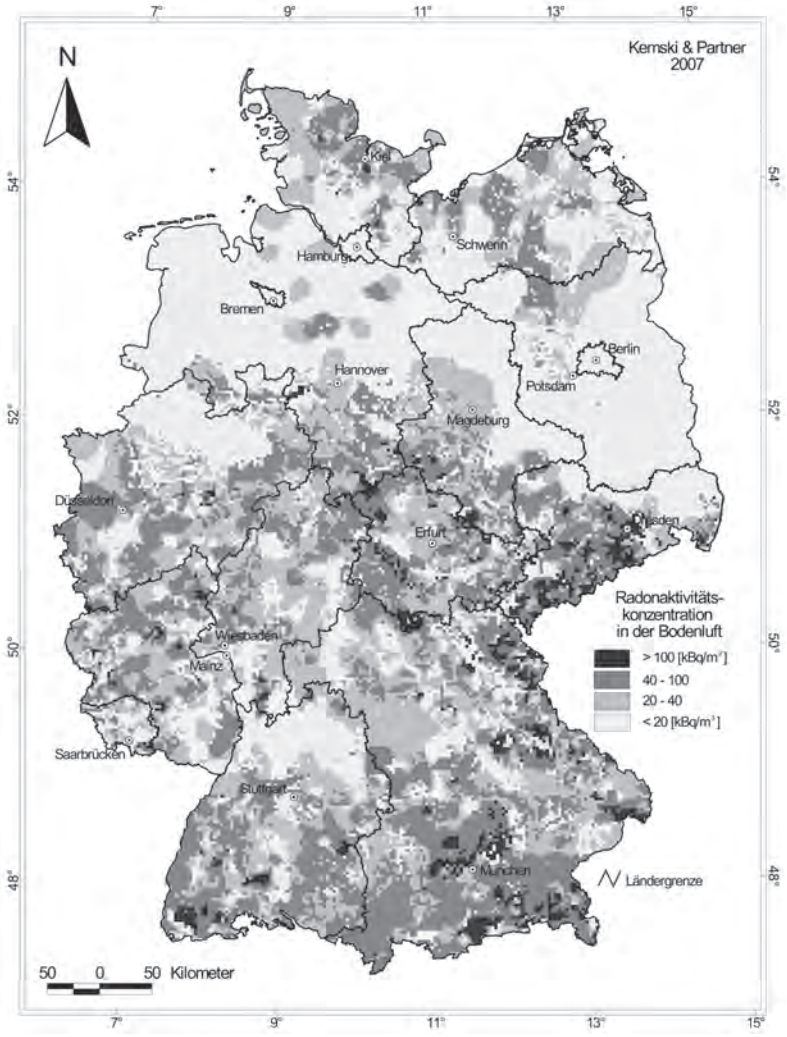


Abbildung 1 Übersicht über die Radonkonzentration in der Bodenluft in 1 m Tiefe auf der Datenbasis von 2007. Dies ist eine Karte für Planungszwecke. Die Datenbasis reicht nicht für detaillierte Aussagen über kleinräumige Gebiete oder für Prognosen der Belastung von Einzelhäusern aus. Erläuterungen in [47]. Mit freundlicher Genehmigung Dr. Joachim Kemski www.radon-info.de.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.01

(Gas, Öl, Elektrizität). Eine besondere Bedeutung hat dieses Phänomen für den asiatischen Raum. In dieser Region lag die Odds Ratio für Kohlenutzer in der Analyse bei 4,93 [39].

Feinstaub aus Abgasen ist ein Risikofaktor

Ein weiterer Risikofaktor für das Lungenkarzinom ist der *Feinstaub aus der Verbrennung fossiler Brennstoffe*, insbesondere aus Dieselabgasen mit kanzerogenen Bestandteilen wie Benzol, Formaldehyd und 1,3-Butadien [2]. Studien zur beruflichen Exposition mit Dieselabgasen, insbesondere in der Kraftfahrzeugindustrie, zeigen ein relatives Risiko von 1,47 [40]. Zwischen der Exposition gegenüber lungengängigem Schwebstaub mit Partikeln unter 2,5 µm und der Sterblichkeit an Lungenkrebs besteht ein linearer Zusammenhang. Jede Erhöhung der Feinstaubkonzentration um 10 µg/m^3 erhöht die Sterblichkeit um 8 % [41]. Aufgrund dieser Daten schätzt ein Gutachten im Auftrag des Umweltbundesamtes die Zahl der Todesfälle durch ein Lungenkarzinom aufgrund von Kfz-Abgasen aus Dieselfahrzeugen auf etwa 1100 bis 2200 pro Jahr [42].

Darüber hinaus gilt als gesichert, dass zwischen der Entstehung von Tumoren des Atemtraktes und der *beruflichen Exposition* gegenüber folgenden Stoffen ein Kausalzusammenhang besteht: Asbest, Arsen, Chrom-6-Verbindungen, Dichlordiethylsulfid, Haloether, ionisierende Strahlen, Kokereirohgase, Nickelmetall, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe und Quarzstaub. Stoffe und Stoffgruppen, die als sicher bzw. wahrscheinlich humankanzerogen eingestuft sind, werden nach deutscher Einstufung (Kanzerogenitätsklassen 1 und 2 der DFG-Senatskommission) beziehungsweise nach der IARC-Einstufung (Klasse 1 und 2A) gelistet. Die Zunahme der anerkannten berufsbedingten Krebserkrankungen ist vor allem auf Spätfolgen einer Exposition gegenüber Asbest in der frühen zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts und auf Lungenkrebserkrankungen durch Radon im Rahmen des Uranbergbaus in Ostdeutschland [43] zurückzuführen. Für die meisten der genannten beruflich bedingten Karzinogene gilt dagegen, dass das Karzinomrisiko in den letzten Jahren durch Arbeitsschutzmaßnahmen deutlich reduziert wurde und daher zahlenmäßig eine untergeordnete Rolle spielt [44]. Rauchgewohnheiten stellen im Zusammenhang mit beruflichen Karzinogenen nicht nur konkurrierende Risikofaktoren dar, sondern führen bei Einwirkung von Radon, Asbest und Arsen zu einer überadditiven Gefährdung [17].

Radioaktives Radon ist ein Umweltrisikofaktor

Ein wichtiger berufs- und umweltbezogener Risikofaktor ist schließlich das radioaktive Edelgas *Radon*. Es kann als einziges gasförmiges Element der Uran-Radium-Zerfallsreihe im Rahmen des natürlichen Zerfalls in die Atemluft gelangen. In ungünstigen Fällen reichert es sich in Wohnungen an und fördert die Entstehung von Lungenkarzinomen. Die europaweite Analyse der Daten von über 7148 Lungenkrebspatienten und 14 208 Vergleichspersonen unterstützt die Annahme eines linearen Zusammenhangs zwischen Radonkonzentrationen in Wohnungen und dem Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken [45]. Abbildung 1 zeigt eine Übersicht über die Radonkonzentration in der Bodenluft der Bundesrepublik Deutschland in 1 m Tiefe auf der Datenbasis von September 2007. Radon wird für etwa 9 % der gesamten Lungenkrebsmortalitätsrate in Europa verantwortlich gemacht. Eine Erhöhung der Radonkonzentration um 100 Bq/m^3 führt zu einem Anstieg des Lungenkarzinomrisikos um etwa 16 %. Das Risiko, durch Radon ein Lungenkarzinom zu entwickeln, ist allerdings bei Rauchern 25-mal höher als bei Nichtrauchern [46].

Erklärung zu Interessenkonflikten

Der Autor gibt keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.01

Literatur

1 Parrott S, Godfrey C, Raw M et al (1998) Guidance for commissioners on the cost effectiveness of smoking cessation interventions. Health educational authority. Thorax 53(Suppl 5 Pt 2): S1–38
2 Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA (2011) Lung cancer: Epidemiology, etiology, and prevention. Clin Chest Med 32: 605–644
3 Akopyan G, Bonavida B (2006) Understanding tobacco smoke carcinogen NNK and lung tumorigenesis. Int J Oncol 29: 745–752
4 Wynder EL, Hoffmann D (1994) Smoking and lung cancer: Scientific challenges and opportunities. Cancer Res 54: 5284–5295
5 Gray N (2006) The consequences of the unregulated cigarette. Tob Control 15: 405–408
6 Simonato L, Agudo A, Ahrens W et al (2001) Lung cancer and cigarette smoking in europe: An update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. Int J Cancer 91: 876–887
7 (IARC) IAfRoC (2004) Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 83. Tobacco smoke and involuntary smoking. Lyon, World Health Organization
8 Lampert T, Burger M (2004) Rauchergewohnheiten in Deutschland – Ergebnisse eines telefonischen Bundesgesundheitssurveys 2003. Gesundheitswesen 66: 511–517
9 Völzke H, Neuhauser H, Moebus S et al (2006) Rauchen: Regionale Unterschiede in Deutschland. Deutsches Ärzteblatt 103: A2784–2790
10 Kurth B-M (2007) Der Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KiGGS): Ein Überblick über Planung, Durchführung und Ergebnisse unter Berücksichtigung von Aspekten eines Qualitätsmanagements. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 50: 533–546
11 Tonnesen P, Carrozzi L, Fagerstrom KO et al (2007) Smoking cessation in patients with respiratory diseases: A high priority, integral component of therapy. Eur Respir J 29: 390–417
12 Volzke H, Ittermann T, Schmidt CO et al (2015) Prevalence trends in lifestyle-related risk factors. Dtsch Arztebl Int 112: 185–192
13 Janerich DT, Thompson WD, Varela LR et al 1990) Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. N Engl J Med 323: 632–636
14 Vineis P, Hoek G, Krzyzanowski M et al (2007) Lung cancers attributable to environmental tobacco smoke and air pollution in non-smokers in different european countries: A prospective study. Environ Health 6: 7
15 Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ (1997) The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. BMJ 315: 980–988
16 Taylor R, Najafi F, Dobson A (2007) Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: Effects of study type and continent. Int J Epidemiol 36: 1048–1059
17 Repace JL, Lowrey AH (1993) An enforceable indoor air quality standard for environmental tobacco smoke in the workplace. Risk Anal 13: 463–475
18 Yang P (2011) Lung cancer in never smokers. Semin Respir Crit Care Med 32: 10–21
19 Gorlova OY, Weng SF, Zhang Y et al (2007) Aggregation of cancer among relatives of never-smoking lung cancer patients. Int J Cancer 121: 111–118
20 Le ML, Guo C, Benhamou S et al (2003) Pooled analysis of the cyp1a1 exon 7 polymorphism and lung cancer (united states). Cancer Causes Control 14: 339–346
21 Ye Z, Song H, Higgins JP et al (2006) Five glutathione s-transferase gene variants in 23,452 cases of lung cancer and 30,397 controls: Meta-analysis of 130 studies. PLoS Med 3: e91
22 Spitz MR, Wei Q, Dong Q et al (2003) Genetic susceptibility to lung cancer: The role of DNA damage and repair. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 12: 689–698
23 Willett WC, Trichopoulos D (1996) Nutrition and cancer: A summary of the evidence. Cancer Causes Control 7: 178–180
24 Voorrips LE, Goldbohm RA, Verhoeven DT et al (2000) Vegetable and fruit consumption and lung cancer risk in the netherlands cohort study on diet and cancer. Cancer Causes Control 11: 101–115
25 Fontham ET (1990) Protective dietary factors and lung cancer. Int J Epidemiol 19(Suppl 1): S32–S42
26 Brennan P, Hsu CC, Moullan N et al (2005) Effect of cruciferous vegetables on lung cancer in patients stratified by genetic status: A mendelian randomisation approach. Lancet 366: 1558–1560
27 Mursu J, Nurmi T, Tuomainen TP et al (2008) Intake of flavonoids and risk of cancer in Finnish men: The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. Int J Cancer 123: 660–663
28 Wright ME, Park Y, Subar AF et al (2008) Intakes of fruit, vegetables, and specific botanical groups in relation to lung cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study. Am J Epidemiol 168: 1024–1034
29 Alavanja MC, Brownson RC, Benichou J (1996) Estimating the effect of dietary fat on the risk of lung cancer in nonsmoking women. Lung Cancer 14(Suppl 1): S63–S748
30 Alavanja MC, Field RW, Sinha R et al (2001) Lung cancer risk and red meat consumption among Iowa women. Lung Cancer 34: 37–46
31 Hecht SS (1997) Approaches to cancer prevention based on an understanding of n-nitrosamine carcinogenesis. Proc Soc Exp Biol Med 216: 181–191
32 Turner MC, Chen Y, Krewski D et al (2007) Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. Am J Respir Crit Care Med 176: 285–290
33 Loganathan RS, Stover DE, Shi W et al (2006) Prevalence of COPD in women compared to men around the time of diagnosis of primary lung cancer. Chest 129: 1305–1312
34 Young RP, Hopkins RJ, Christmas T et al (2009) COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. Eur Respir J 34: 380–386
35 Yang P, Sun Z, Krowka MJ et al (2008) Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.01

pulmonary disease, and lung cancer risk. Arch Intern Med 168: 1097–1103
36 Hubbard R, Venn A, Lewis S et al (2000) Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. Am J Respir Crit Care Med 161: 5–8
37 Kirk GD, Merlo C, O'Driscoll P et al (2007) HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking. Clin Infect Dis 45: 103–110
38 El-Solh A, Kumar NM, Nair MP et al (1997) An RGD containing peptide from HIV-1 Tat-(65–80) modulates protooncogene expression in human bronchoalveolar carcinoma cell line, A549. Immunol Invest 26: 351–370
39 Hosgood HD 3rd, Boffetta P, Greenland S et al (2010) In-home coal and wood use and lung cancer risk: A pooled analysis of the International Lung Cancer Consortium. Environ Health Perspect 118: 1743–1747
40 Lipsett M, Campleman S (1999) Occupational exposure to diesel exhaust and lung cancer: A meta-analysis. Am J Public Health 89: 1009–1017
41 Pope CA, III, Burnett RT, Thun MJ et al (2002) Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. JAMA 287: 1132–1141
42 Wichmann E (2003) Abschätzung positiver gesundheitlicher Auswirkungen durch den Einsatz von Partikelfiltern bei Dieselfahrzeugen in Deutschland. Gutachten im Auftrag des Umweltbundesamtes Berlin. www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/publikation/long/2352.pdf
43 Grosche B, Kreuzer M, Kreisheimer M et al (2006) Lung cancer risk among german male uranium miners: A cohort study, 1946–1998. Br J Cancer 95: 1280–1287
44 Popp W, Brüning T, Straif K (2003) Krebserkrankungen durch den Beruf. Dtsch Arztebl 100: A35–40
45 Samet JM, Eradze GR (2000) Radon and lung cancer risk: Taking stock at the millenium. Environ Health Perspect 108(Suppl 4): 635–641
46 Baysson H, Tirmarche M, Tymen G et al (2004) Indoor radon and lung cancer in france. Epidemiology 15: 709–716
47 Kemski J SA, Stegemann R (1999) Geogene Faktoren der Strahlenexposition unter besonderer Berücksichtigung des Radonpotentials. Schriftenreihe Reaktorsicherheit und Naturschutz. BMU-1999-534, Bonn

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.01

Epidemiologie des Lungenkarzinoms

M. Schmidt, G. Schubert-Fritschle, J. Engel

Schlagwörter

• Inzidenz • Mortalität • Prognosefaktoren • Überleben • Progression

Epidemiologische Kenngrößen: Internationale und nationale Daten

Weltweit werden derzeit jährlich ca. 2,1 Mio. Neuerkrankungen an Lungenkarzinom (ICD-10: C33–C34) registriert [1]. Hierbei sind die höchsten Inzidenzraten bei den Männern in Teilen von Südosteuropa zu beobachten (geschätzte Inzidenz nach Weltstandard 2018: Ungarn: 77,4, Serbien: 71,6, Türkei: 70,6; zum Vergleich Nordamerika: 39,1 je 100 000) [2]. Bei den Frauen werden die höchsten Inzidenzen in osteuropäischen und nordeuropäischen Ländern ausgewiesen (geschätzte Inzidenz nach Weltstandard 2018: Ungarn: 41,4, Dänemark: 36,3, Niederlande: 32,7, Serbien: 30,9). Mit Abstand die niedrigsten Erkrankungszahlen mit teilweise weniger als 1 Diagnose je 100 000 finden sich bei beiden Geschlechtern in Mittel- und Westafrika. In Tabelle 2 sind weitere Erkrankungs- und Sterbehäufigkeiten im weltweiten Vergleich dargestellt.

Lungenkarzinom bei Männern zweithäufigster Tumor

In Deutschland ist das Lungenkarzinom mit einer rohen Inzidenz von 87,1 je 100 000 bei Männern nach dem Prostatakarzinom die zweithäufigste und mit einer rohen Inzidenz von 46,7 bei den Frauen nach dem Mamma- sowie dem kolorektalen Karzinom die dritthäufigste Tumorerkrankung (Jahr 2014; Europastandard: 57,3 bzw. 29,0 je 100 000; 13,9 % bzw. 8,5 % aller Krebsneuerkrankungen) [3]. Bei den tumorbedingten Todesfällen steht das Lungenkarzinom bei den Männern mit 74,5 je 100 000 (rohe Mortalität) an erster Stelle, während es bei den Frauen mit 37,6 auf dem zweiten Platz hinter dem Mammakarzinom rangiert (Jahr 2014; Europastandard: 47,6 bzw. 21,7 je 100 000; 24,4 % bzw. 15,3 % aller Krebstodesfälle). Von allen Todesursachen nimmt bei Männern das Lungenkarzinom den zweiten, bei Frauen den siebten Platz ein [4, 5].

Ein Mortalitäts-Inzidenz-Index (M/I-Index) von 0,81 bei den Männern und 0,85 bei den Frauen belegt die schlechte Prognose des Tumors. Bis zu 90 % aller Lungenkrebserkrankungen werden auf das aktive Rauchen zurückgeführt. Das Lebenszeitrisiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken, wird für männliche Nichtraucher mit 1,3 % und für weibliche Nichtraucher mit 1,4 %, dagegen für männliche Raucher mit 17,2 % und für weibliche Raucher mit 11,6 % angegeben [6]. Basierend auf den populationsbezogenen Inzidenzdaten des Tumorregisters München (TRM) beträgt das Lebenszeitrisiko insgesamt (unabhängig vom Raucherstatus) für die Erkrankung an einem Lungenkarzinom (Diagnosezeitraum 2014 bis 2016) 4,5 % bei Männern (95 %-CI: 4,3–4,7 %) und 3,3 % bei Frauen (95 %-CI: 3,2–3,5 %) [7]. Zum Vergleich beläuft sich das Lebenszeitrisiko für ein kolorektales Karzinom auf m/w = 4,8/3,9 % und für ein Mammakarzinom bei Frauen auf 12,2 %. Männer sind zum Zeitpunkt der Diagnose im Median 69,3 Jahre alt (Q1–Q3: 54,9–82,0), Frauen 69,1 Jahre (Q1–Q3: 52,8–

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.02

83,6) (Abbildung 1). Die altersspezifische Inzidenz erreicht bei beiden Geschlechtern in der Altersklasse 80–84 Jahre ihren Gipfel. Weitere epidemiologische Kenngrößen können der Tabelle 2 entnommen werden.

Inzidenz und Mortalität im zeitlichen Verlauf

Lungenkarzinominzidenz bei Männern rückläufig

Derzeit werden in Deutschland Zahlen zu Krebsneuerkrankungen ab dem Jahr 1999 ausgewiesen [3]. Demnach ist die Inzidenz des Lungenkarzinoms bei den Männern in Deutschland als Folge des geänderten Rauchverhaltens rückläufig [8], wobei dieser Trend in den USA bereits seit den 1980er-Jahren zu beobachten ist (Abbildung 2) [9]. Dagegen steigt die Inzidenz bei den Frauen in Deutschland in Konsequenz des vermehrten Zigarettenkonsums besonders bei den jüngeren Frauen nach wie vor an, während in den USA die Neuerkrankungen nach einer länger dauernden Plateauphase ab 2007 zurückgehen.

Tabelle 1 Inzidenz- und Mortalitätsraten (ASR(W) = altersstandardisierte Rate nach Weltstandard), das Verhältnis von Männern zu Frauen (M/F) sowie der Mortalitäts-Inzidenz(M/I)-Index im weltweiten Vergleich, getrennt nach Geschlecht und absteigend sortiert nach Inzidenzraten bei den Männern, als Auszug aus GLOBOCAN 2018 [1]. In der oberen Hälfte der Tabelle befinden sich die Länder mit Spitzenwerten bei der Inzidenz des Lungenkarzinoms, darunter folgen größere Regionen weltweit. Aufgrund der unterschiedlichen Qualität der Krebsregistrierung sind die Zahlen teilweise kritisch zu betrachten.

Population	Inzidenz			Mortalität			M/I-Index	
	Männer	Frauen	M/F	Männer	Frauen	M/F	Männer	Frauen
	ASR (W)	ASR (W)		ASR (W)	ASR (W)			
Ungarn	77,4	41,4	1,9	62,9	30,9	2,0	0,81	0,75
Serbien	71,6	30,9	2,3	61,1	21,9	2,8	0,85	0,71
Türkei	70,6	9,8	7,2	68,6	9,5	7,2	0,97	0,97
Griechenland	67,8	16,4	4,1	54,6	12,0	4,6	0,81	0,73
Bosnien-Herzegowina	62,4	13,5	4,6	53,8	11,0	4,9	0,86	0,81
Armenien	58,5	8,5	6,9	54,5	7,8	7,0	0,93	0,92
Nordmazedonien	55,7	14,3	3,9	45,8	10,2	4,5	0,82	0,71
Weißrussland	54,5	5,7	9,6	38,3	3,3	11,6	0,70	0,58
Slowakei	54,3	13,2	4,1	38,2	11,3	3,4	0,70	0,86
China	47,8	22,8	2,1	43,4	19,0	2,3	0,91	0,83
Westeuropa	43,3	25,7	1,7	33,5	17,0	2,0	0,77	0,66

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.02

Tabelle 1 Inzidenz- und Mortalitätsraten (ASR(W) = altersstandardisierte Rate nach Weltstandard), das Verhältnis von Männern zu Frauen (M/F) sowie der Mortalitäts-Inzidenz(M/I)-Index im weltweiten Vergleich, getrennt nach Geschlecht und absteigend sortiert nach Inzidenzraten bei den Männern, als Auszug aus GLOBOCAN 2018 [1]. In der oberen Hälfte der Tabelle befinden sich die Länder mit Spitzenwerten bei der Inzidenz des Lungenkarzinoms, darunter folgen größere Regionen weltweit. Aufgrund der unterschiedlichen Qualität der Krebsregistrierung sind die Zahlen teilweise kritisch zu betrachten.

Südeuropa	43,1	15,7	2,7	36,1	11,5	3,1	0,84	0,73
Japan	41,4	15,6	2,7	26,5	7,8	3,4	0,64	0,50
Deutschland	41,0	27,4	1,5	31,8	17,0	1,9	0,78	0,62
Nordamerika	39,1	30,7	1,3	25,8	19,4	1,3	0,66	0,63
Nordeuropa	34,0	26,9	1,3	25,1	18,1	1,4	0,74	0,67
Asien	32,3	13,9	2,3	28,7	11,3	2,5	0,89	0,81
Australien	28,4	24,0	1,2	20,0	14,3	1,4	0,70	0,60
Südamerika	16,8	10,2	1,6	15,7	9,0	1,7	0,93	0,88
Afrika	8,5	2,8	3,0	8,3	2,6	3,2	0,98	0,93

Seit 1990 sinkt bei Männern die Mortalitätsrate

Die Mortalität fällt bei den Männern in Deutschland seit 1990 deutlich ab, während sich die jährlichen Raten bei den Frauen kontinuierlich ohne erkennbaren Trendwechsel erhöhen (Abbildung 3). Der Vergleich der Mortalität mit den USA zeigt ebenfalls seit Jahrzehnten einen Abfall bei den Männern, während sich bei den Frauen nach langjährigen stabilen Raten mittlerweile ein Abwärtstrend abzeichnet.

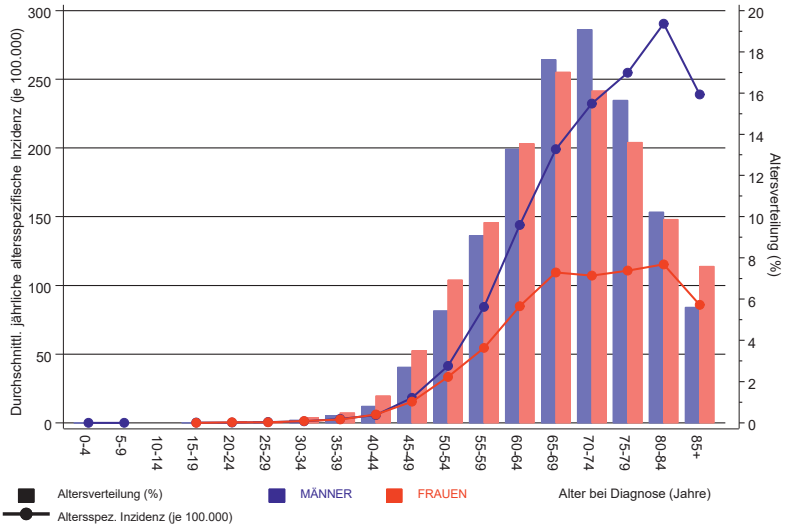


Abbildung 1 Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz beim Lungenkarzinom aus den Diagnosejahrgängen 2007 bis 2016 für Männer (n = 14 684, blau) und Frauen (n = 9 187, rot) einschl. DCO-Fälle.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.02

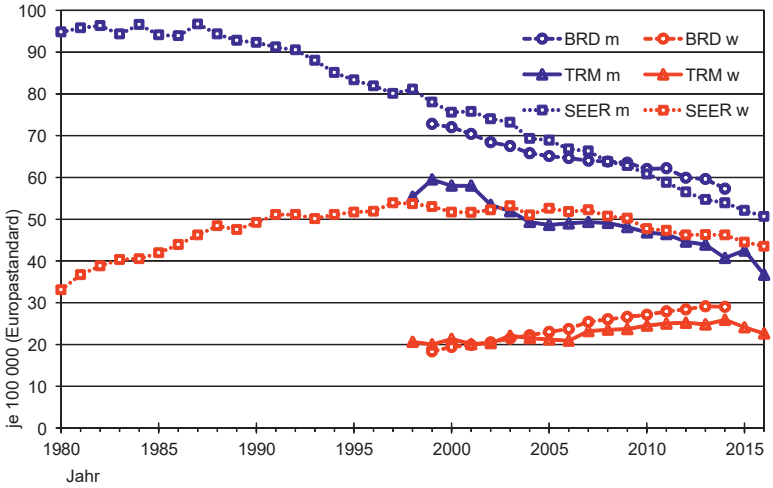


Abbildung 2 *Trends von Inzidenzraten beim Lungenkarzinom, altersstandardisiert nach Europastandard im Einzugsgebiet des TRM ab 1998 (Dreieck) [7], geschätzt für Deutschland ab 1999 (Kreis) [8] und in den USA ab 1980 (SEER, Whites; Viereck) [9], getrennt nach Geschlecht (Männer blau, Frauen rot).*

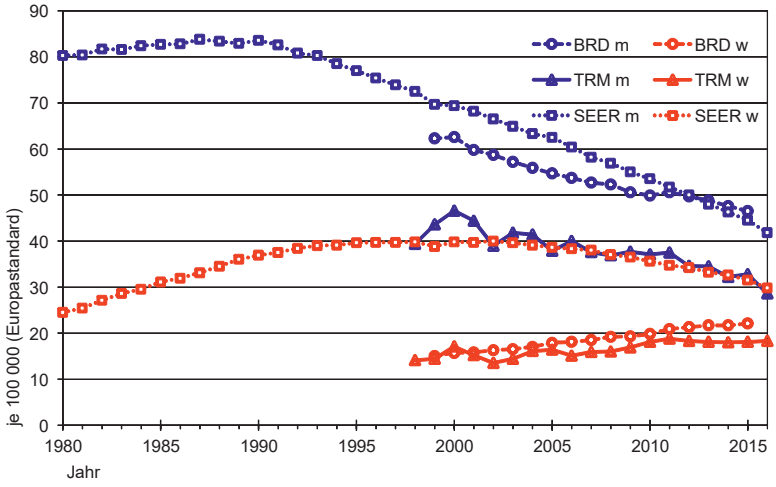


Abbildung 3 *Trends von Mortalitätsraten beim Lungenkarzinom, altersstandardisiert nach Europastandard im Einzugsgebiet des TRM ab 1998 (Dreieck) [7], geschätzt für Deutschland ab 1999 (Kreis) [8] und in den USA ab 1980 (SEER, Whites; Viereck) [9], getrennt nach Geschlecht (Männer blau, Frauen rot).*
Auch innerhalb Deutschlands ist eine hohe Variabilität bzgl. Inzidenz und Mortalität zu beobachten [4]. So liegt unter den deutschen Bundesländern bei Männern Sachsen-Anhalt mit einer Mortalitätsrate (Jahr 2017, Europastandard) von 57,2 je 100 000 an der Spitze, bei Frauen weist Hamburg mit 31,8 die höchste Rate auf. Die niedrigste Sterblichkeit findet sich bei Männern mit 32,3 in Baden-Württemberg (hier Frauen: 17,5), bei Frauen mit 12,3 in Sachsen.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.02

Im Einzugsgebiet des Tumorregisters München (TRM) sind Inzidenz und Mortalität des Lungenkarzinoms bei den Männern deutlich niedriger als im Bundesgebiet (Tabelle 2) [7], wobei beide Parameter ebenso deutlich abfallen. Bei den Frauen sind die Inzidenz- und Mortalitätsraten des TRM praktisch identisch mit den bundesrepublikanischen Zahlen. Die Erkrankungszahlen aus dem Tumorregister München sind auch im Standardwerk „Cancer Incidence in Five Continents" der IARC im internationalen Vergleich einzusehen [10].

Tabelle 2 Epidemiologische Basiszahlen für das Lungenkarzinom getrennt nach Geschlecht.

Parameter	Quelle	Einheit	Kennzahlen	
			Männer	Frauen
Neuerkrankungen	BRD 2014[1]	n	34.560	19.280
Anteil an Krebsneuerkrankungen	BRD 2014[1]	%	13,9	8,5
Rohe Inzidenz	BRD 2014[1] TRM 2014[2]	je 100 000 je 100 000	87,1 58,0	46,7 39,1
Inzidenz ASR (E)	BRD 2014[1] TRM 2014[2]	je 100 000 je 100 000	57,3 40,7	29,0 25,9
Inzidenz ASR (W)	BRD 2014[1] TRM 2014[2]	je 100 000 je 100 000	38,7 27,4	20,3 18,2
Lebenszeitrisiko (life table method)	BRD 2014[1] TRM 2014–2016[2] SEER 2014–2016[3]	% % %	6,8 4,5 6,7	3,6 3,3 6,4
Erkrankungsalter Median Median 10 %-/90 %-Perzentil	BRD 2014[1] TRM[2] TRM[2]	Jahre Jahre Jahre	70 69,3 54,9/82,0	69 69,1 52,8/83,6
Sterbealter[5] Median	BRD 2014[1]	Jahre	72	71
Median	TRM[2]	Jahre	70,8	70,9
2-/5-Jahres-Überlebensrate, beobachtet	TRM 1998–2016[2] SEER 2000–2016[3]	% %	24,3/12,4 24,0/12,6	29,8/15,0 31,3/18,1
2-/5-Jahres-Überlebensrate, relativ	TRM 1998–2016[2] SEER 2000–2016[3]	% %	25,6/14,1 25,7/15,1	30,7/16,2 33,1/20,7
Mediane Überlebenszeit (tumorabhängiger Tod)	TRM[2]	Monate	7,3	8,6
Sterbefälle an Lungenkarzinom	BRD 2014[4]	n	29.560	15.524

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.02

Tabelle 2 Epidemiologische Basiszahlen für das Lungenkarzinom getrennt nach Geschlecht.

Parameter	Quelle	Einheit	Kennzahlen	
			Männer	Frauen
Anteil an tumorbedingter Mortalität	BRD 2014[4]	%	24,4	15,3
Rohe Mortalität	BRD 2014[4]	je 100 000	74,5	37,6
	TRM 2014[2]	je 100 000	46,4	28,7
Mortalität ASR (E)	BRD 2014[4]	je 100 000	47,6	21,7
	TRM 2014[2]	je 100 000	32,2	18,0
Mortalität ASR (W)	BRD 2014[4]	je 100 000	31,5	14,9
	TRM 2014[2]	je 100 000	21,4	12,3

[1] Inzidenzzahlen der Bundesrepublik Deutschland [3]; ASR = altersstandardisierte Rate nach altem Europastandard (E) bzw. Weltstandard (W)
[2] Tumorregister München [7]
[3] Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, USA [9]
[4] Mortalitätszahlen der Bundesrepublik Deutschland [5]
[5] Analyse der Todesbescheinigungen aus der Region München [7]

Klinische Daten aus dem Tumorregister München (TRM)

Lungenkarzinominzidenz bei Männern rückläufig

Die Auswertung der diagnostischen und therapeutischen Parameter aus dem Datenbestand des TRM zeigt die Heterogenität dieser Tumorerkrankung. Während das Verhältnis von kleinzelligem (SCLC) zu nichtkleinzelligem (NSCLC) Lungenkarzinom bei beiden Geschlechtern etwa 1 zu 4 beträgt (Tabelle 3), ist die Häufung der Plattenepithelkarzinome bei den Männern mit 29,5 % vs. 13,7 % bei den Frauen deutlich erkennbar (die neuroendokrinen Tumoren sind hier mit aufgeführt, siehe Kapitel „Neuroendokrine Tumoren der Lunge"). Bei den weiblichen Patienten dominieren hingegen die Adenokarzinome mit 49,9 % vs. 36,3 % bei Männern. Das mediane Erkrankungsalter ist für Männer und Frauen mit adenosquamösem Karzinom am höchsten (69,2 bzw. 69,8 Jahre). Auffällig niedriger liegt das mediane Erkrankungsalter bei Patienten mit einem Karzinoid, sowohl bei den Männern (59,2 Jahre) als auch bei den Frauen (62,2 Jahre).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.02

Tabelle 3 Verteilung der Histologie beim Lungenkarzinom mit Altersmedian für Diagnosejahrgänge ab 1998, getrennt nach Geschlecht, nach den Daten des TRM. Nicht enthalten sind Sarkome und Lymphome in der Lunge. Die Tabelle zeigt die prozentuale Verteilung der unterschiedlichen histologischen Typen innerhalb der Geschlechter.

Histologie	Männer			Frauen		
	n	%	Alter (Median)	n	%	Alter (Median)
Kleinzellig	2971	19,1	66,2	1743	19,8	65,8
Plattenepithel	4588	29,5	68,6	1203	13,7	69,4
Adeno	5643	36,3	66,6	4395	49,9	66,2
Adenosquamös	138	0,9	69,2	77	0,9	69,8
Nichtkleinzellig	905	5,8	66,6	461	5,2	64,7
Großzellig	381	2,4	64,6	201	2,3	63,3
Großzellig neuro-endokrin (NET)	166	1,1	66,7	96	1,1	65,1
Karzinoid (NET)	203	1,3	59,2	300	3,4	62,2
Sonstige	399	2,6	67,8	233	2,6	68,5
Multipel	160	1,0	66,1	95	1,1	63,7
Gesamt	15554	100,0	67,1	8804	100,0	66,3

Tabelle 4 Altersmedian, Anteil Männer und prozentuale Verteilung der N-Kategorie, der primären Metastasierung sowie des histopathologischen Gradings nach T-Kategorie beim kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC, n = 3964), beim Plattenepithelkarzinom (n = 5037) und beim Adenokarzinom (n = 9216) für Patienten des Tumorregisters München ab 1998. Die TNM-Kategorien sind als „best-of"-Generierung aus dem klinischen und postoperativen Staging definiert. Die mit „Gesamt" bezeichnete Zeile bezieht sich auf Patienten mit dokumentierter T-Kategorie, während in der Zeile „Alle Pat." alle Fälle in der jeweiligen histologischen Untergruppe mit gültigen, primären Angaben zu Lymphknotenstatus, Metastasierung oder Grading aufgeführt sind.

T-Kat.	%	Alter (Median) Jahre	Anteil Männer %	N0 %	N+ %	NX %	M0 %	M1 %	MX %	G1/2 %	G3/4 %	GX %
SCLC (n = 3964)												
1	6,1	66,2	60,4	22,5	71,7	5,8	55,4	41,3	3,3	12,9	72,6	14,5
2	19,4	65,2	64,2	10,9	82,2	6,9	39,3	54,9	5,7	2,7	88,0	9,3
3	12,4	64,7	60,4	6,7	87,0	6,3	34,5	61,7	3,9	4,3	90,2	5,4
4	29,3	65,0	59,7	5,9	86,6	7,6	29,4	65,9	4,7	1,7	84,7	13,5
Gesamt	67,1	65,2	61,2	9,0	84,0	7,0	35,6	59,7	4,7	3,7	85,3	11,0
Alle Pat.	100,0	65,7	62,6	8,4	84,1	7,6	25,7	70,6	3,6	3,3	89,3	7,4

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.02

Tabelle 4 Altersmedian, Anteil Männer und prozentuale Verteilung der N-Kategorie, der primären Metastasierung sowie des histopathologischen Gradings nach T-Kategorie beim kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC, n = 3964), beim Plattenepithelkarzinom (n = 5037) und beim Adenokarzinom (n = 9216) für Patienten des Tumorregisters München ab 1998. Die TNM-Kategorien sind als „best-of"-Generierung aus dem klinischen und postoperativen Staging definiert. Die mit „Gesamt" bezeichnete Zeile bezieht sich auf Patienten mit dokumentierter T-Kategorie, während in der Zeile „Alle Pat." alle Fälle in der jeweiligen histologischen Untergruppe mit gültigen, primären Angaben zu Lymphknotenstatus, Metastasierung oder Grading aufgeführt sind.

T-Kat.	%	Alter (Median) Jahre	Anteil Männer %	N0 %	N+ %	NX %	M0 %	M1 %	MX %	G1/2 %	G3/4 %	GX %
Plattenepithelkarzinom (n = 5037)												
1	11,1	68,9	75,8	61,2		4,1	80,9	11,3	7,9	54,9	43,9	1,1
2	36,3	68,2	81,7	37,2	57,1	5,7	72,1	20,7	7,2	48,1	50,1	1,8
3	18,9	68,7	78,7	23,2	69,0	7,9	61,4	30,5	8,1	44,5	53,4	2,1
4	24,5	67,1	78,4	14,9	74,8	10,4	54,0	38,8	7,2	45,9	51,4	2,6
Gesamt	90,8	68,0	79,5	31,2	61,6	7,2	66,1	26,5	7,5	47,8	50,2	2,0
Alle Pat.	100,0	68,1	79,3	30,7	61,9	7,4	61,4	31,6	7,1	47,3	50,8	1,9
Adenokarzinom (n = 9216)												
1	15,2	65,5	53,8	56,0	39,7	4,4	63,8	30,4	5,8	60,1	38,8	1,1
2	30,4	65,9	55,2	30,9	62,8	6,3	49,6	44,6	5,9	50,0	47,3	2,7
3	13,0	66,1	56,8	20,1	73,6	6,4	38,9	56,5	4,6	38,4	60,0	1,6
4	21,7	65,9	58,0	13,9	75,9	10,2	24,7	70,9	4,4	38,1	58,9	3,1
Gesamt	80,2	65,8	55,9	29,3	63,7	7,0	43,8	50,9	5,2	47,8	49,9	2,2
Alle Pat.	100,0	66,1	56,1	28,1	64,1	7,8	35,8	59,9	4,4	45,1	52,9	2,0

pathologisches und klinisches Staging

In Tabelle 4 sind die Kenngrößen aus dem pathologischen und klinischen Staging mit den Angaben zu den TNM-Kategorien und zum histopathologischen Grading sowie zum Alter und zum Geschlechtsverhältnis für die drei häufigsten Histologieformen (SCLC: n = 3964, Plattenepithelkarzinom: n = 5037, Adenokarzinom: n = 9216) gegenübergestellt. Auffällig ist der große Anteil von primär lymphknotenpositiven (N+) und fernmetastasierten (M1) Patienten bei allen Histologien, wobei das kleinzellige Lungenkarzinom die Spitzenposition einnimmt (N+/M1 beim SCLC: 84,1/70,6 %, Plattenepithelkarzinom: 61,9/31,6 %, Adenokarzinom: 64,1/59,9 %). Unter den Patienten mit einem NX- bzw. MX-Staging befindet sich ein hoher Anteil an Personen in fortgeschrittenem Stadium mit ähnlich infauster Prognose wie N+/M1. Die Wahrscheinlichkeit des primären Befalls regionärer Lymphknoten und anderer Organe korreliert deutlich mit der Tumorgröße.

Ein weiteres Kriterium für die Dignität des Lungenkarzinoms ist das histopathologische Grading. Aufgrund des unterschiedlichen diagnostischen und therapeutischen Vorgehens ist es allerdings nur für einen Teil der Patienten verfügbar (Angaben zum Grading in der vorliegenden Auswertung: SCLC: 22,3 %, Plattenepithelkarzinom: 69,5 %, Adenokarzinom: 67,9 %). Beim kleinzelligen Lungenkarzinom (Mischtumoren mit kleinzelligem Anteil wurden als kleinzelliges Karzinom

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.02

Tabelle 5 Primäre therapeutische Versorgung beim kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC, n = 3875), beim Plattenepithelkarzinom (n = 4974) und beim Adenokarzinom (n = 9144) nach TNM-Stadium als „best-of"-Generierung aus dem klinischen bzw. postoperativen Staging für Patienten des Tumorregisters München ab 1998 (Op. = Operation, Chem. = Chemotherapie, Rad. = Bestrahlung, jeweils in Prozent).

T	N	M	SCLC				Plattenepithelkarzinom				Adenokarzinom			
			n = 3875				n = 4974				n = 9144			
			n	Op.	Chem.	Rad.	n	Op.	Chem.	Rad.	n	Op.	Chem.	Rad.
				%	%	%		%	%	%		%	%	%
1	0	0	43	60,5	69,8	41,9	301	83,4	4,3	14,0	620	92,1	3,1	7,4
2	0	0	47	59,6	89,4	36,2	571	76,4	11,6	18,0	641	86,7	8,1	10,1
3	0	0	16	12,5	81,3	50,0	175	68,6	19,4	28,0	159	75,5	28,3	23,3
4	0	0	21	0,0	76,2	28,6	128	34,4	37,5	39,1	112	48,2	38,4	17,9
	1	0	97	29,9	76,3	42,3	624	78,4	30,3	22,8	441	84,8	36,1	15,9
	2	0	369	13,6	88,1	60,4	730	41,6	46,4	44,2	789	61,9	53,0	40,6
	3	0	337	4,7	89,3	50,1	359	11,1	59,9	36,2	398	12,1	65,3	33,2
	X	0	58	10,3	84,5	43,1	156	14,1	34,0	38,5	99	29,3	31,3	25,3
		1	2746	8,7	74,8	34,2	1576	17,1	54,4	34,3	5486	20,3	56,0	38,7
		X	141	13,5	61,7	26,2	354	44,4	26,0	17,8	399	59,1	27,8	14,8

gewertet) befinden sich nahezu alle Patienten (96,7 %) im Stadium G3/4 bzw. GX[1], bei den übrigen Histologien sind etwa die Hälfte der Tumoren schlecht differenziert bzw. entdifferenziert (Plattenepithelkarzinom: 52,7 %, Adenokarzinom: 54,9 %).

Stadiumstratifizierte therapeutische Versorgung

Die unterschiedliche therapeutische Versorgung (Operation, Chemotherapie, Bestrahlung) von Patienten mit ab 1998 diagnostiziertem Lungenkarzinom ist in Tabelle 5 für die drei häufigsten Histologieformen (SCLC: n = 3875, Plattenepithelkarzinom: n = 4974, Adenokarzinom: n = 9144) stratifiziert nach Erkrankungsstadium in drei Kategorien (lokale Ausbreitung: T1–4N0M0, Befall regionärer Lymphknoten: N1–3M0 bzw. NXM0 und Fernmetastasierung: M1 bzw. MX) dargestellt. Während beim kleinzelligen Lungenkarzinom Chemotherapie und Bestrahlung im Vordergrund stehen und nur in niedrigen Stadien operativ vorgegangen wird, ist beim Plattenepithelkarzinom und beim Adenokarzinom in prognostisch günstigen Stadien der chirurgische Eingriff das Mittel der Wahl, wobei dieser durch Chemotherapie und Bestrahlung ersetzt bzw. ergänzt wird, je fortgeschrittener hier die Erkrankung bei Diagnose ist.

1 In der WHO-Klassifikation wird zum Grading von kleinzelligen Lungenkarzinomen ausgeführt: „The tumour is by definition high grade, thus grading is inappropriate." [11]. Das Grading nach G4 würde der Einordnung nach high grade entsprechen. Die Beibehaltung von G4 oder „high grade" ist sinnvoll, um auf die hohe maligne Potenz dieses Tumors hinzuweisen [12].

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.02

Tabelle 6 Metastasierungsmuster beim Lungenkarzinom für primär metastasierte Patienten (M1) und bei sekundärer Metastasierung nach M0-Staging, getrennt für Kleinzeller (SCLC) und Nichtkleinzeller (NSCLC).

Metastasen-lokalisation	SCLC		NSCLC	
	primär (M1)	sekundär	primär (M1)	sekundär
	n = 2277	n = 640	n = 6645	n = 2339
	%	%	%	%
Lunge/Pleura	6,7	8,3	21,9	21,7
Leber	19,7	9,8	3,9	5,4
Knochen	6,2	5,9	12,0	12,4
ZNS	11,9	43,1	11,8	25,5
Haut	0,3	0,7	0,3	1,0
Nebenniere	4,0	3,2	3,7	2,2
Fernlymphknoten	2,4	4,7	2,4	5,5
Andere Organe	1,9	2,8	1,8	4,4
Multipel	47,0	21,7	42,3	22,0

Daten zum Krankheitsverlauf aus dem Tumorregister München

unterschiedliche Metastasierungsmuster

Im Rahmen eines suffizienten Nachsorgemanagements ist die frühzeitige Erkennung von Rezidiven wichtig. Die unterschiedlich zu erwartenden Metastasierungsmuster für primär und sekundär Metastasierte getrennt nach SCLC und NSCLC sind in Tabelle 6 dargestellt, wobei bei M0-Patienten die erste Filialisierung im Follow-up und bei primär metastasierten Patienten nur die M1-Befunde gewertet werden. Auffällig ist der hohe Prozentsatz multipler Metastasenlokalisationen bei M1-Patienten (SCLC: 47,0 %, NSCLC: 42,3 %). Daneben dominieren im Follow-up sekundäre ZNS-Metastasen mit 43,1 % bei SCLC- und 25,5 % bei den NSCLC-Patienten. Auch Lebermetastasen, vor allem beim SCLC, und Metastasen in Lunge/Pleura und Knochen beim NSCLC kommen gehäuft vor. Das Survival ab Metastasierung ist wie erwartet schlecht, die mediane Überlebenszeit beträgt nach einem Metastasenrezidiv zwischen 4 Monaten für einen multiplen Befall und 11 Monaten für Lungen- oder Nebennierenfiliae (Abbildung 4).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.02

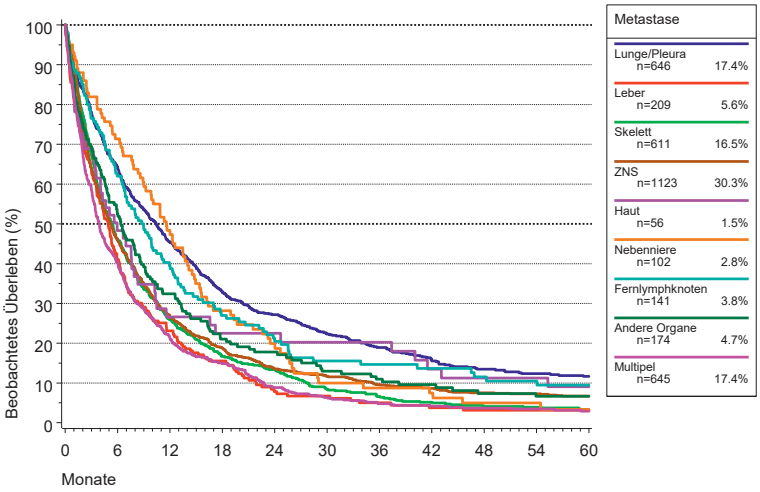


Abbildung 4 Beobachtetes Überleben ab sekundärer Metastasierung beim Lungenkarzinom für verschiedene Metastasenlokalisationen (n = 3707).

Überlebenszeitanalysen aus dem Tumorregister München

Prognose und relatives Survival

Das Lungenkarzinom ist nicht nur aus diagnostischer und therapeutischer Sicht als eine heterogene Tumorentität zu betrachten. So unterscheidet sich die Prognose eines SCLC nicht unerheblich von der eines NSCLC. Dies wird beispielsweise in der Darstellung des relativen Survivals deutlich, bei dem durch Herausrechnen der Mortalität der Normalbevölkerung das tumorspezifische Überleben geschätzt wird. Nach den Ergebnissen des TRM beträgt das relative Survival nach 5 Jahren für 2000 bis 2010 diagnostizierte Patienten mit SCLC 5,6 % und mit NSCLC 16,1 %, nach 10 Jahren sind über 95 % der SCLC- und ca. 90 % der NSCLC-Patienten dieser Kohorte tumorbedingt verstorben (Abbildung 5). Diese Daten sind weitgehend mit internationalen Statistiken konform. Wie in den USA ist im Vergleich der zwei dargestellten Diagnosezeiträume beim NSCLC eine geringfügige Verbesserung der Prognose im Langzeit-Follow-up der Lungenkarzinompatienten erkennbar, auch wenn andere Subkollektive einen Survival-Benefit aus diagnostischen oder therapeutischen Innovationen erfahren mögen.

Wie bei anderen Tumoren ist die Lebenserwartung nach Diagnose eines Lungenkarzinoms stark abhängig vom Stadium zum Zeitpunkt der Diagnose, wie auch die Analysen des TRM für Patienten ab 1998 zeigen (Abbildung 6). Deutlich ist die infauste Prognose von primär fernmetastasierten Patienten (M1), von denen ca. 90 % nach zwei Jahren tumorbedingt verstorben sind, wobei 76,0 % der SCLC- und 57,4 % der NSCLC-Patienten im Stadium UICC IV diagnostiziert werden. Im Stadium UICC III sind etwa 70 % aller Lungenkarzinompatienten nach 2 Jahren verstorben. Im Stadium UICC I und II zeigen sich erhebliche Unterschiede zwischen SCLC und NSCLC. So erreichen NSCLC-Patienten im Stadium UICC I nach 5 Jahren ein relatives Survival von 61,7 % im Vergleich zu SCLC-Patienten mit 30,6 % (UICC II: 40,8 % bzw. 18,9 %), wobei unter 5 % der Kleinzeller und ca. 20 % der Nichtkleinzeller in diesem Stadium diagnostiziert werden. Im Vergleich zu Patientenkohor-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.02

ten vor 1998 zeigt sich ein bemerkenswerter Stadien-Shift in Richtung der schlechteren Stadien, der als Effekt des Diagnostikfortschritts interpretiert werden kann.

unterschiedliche Metastasierungsmuster

Beim Lungenkarzinom wird derzeit eine Vielzahl somatischer Mutationen und genomischer Rearrangements bezüglich ihrer prognostischen bzw. prädiktiven Bedeutung untersucht. So profitieren Patienten mit aktivierenden Mutationen in EGFR von der Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren. Nach den Daten des Tumorregisters München zeigt sich eine erhebliche Steigerung der medianen beobachteten Überlebenszeit bei EGFR-positiven Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC von 11,8 auf 19,3 Monate (Abbildung 7). Aufgrund der Bildung von Resistenzen sinkt allerdings die Überlebenswahrscheinlichkeit im späteren Verlauf drastisch und beträgt in beiden Patientengruppen nach 5 Jahren unter 10 Prozent. Dieses Ergebnis ist nahezu deckungsgleich mit der einschlägigen Publikation von *Fukuoka* et al. [13].

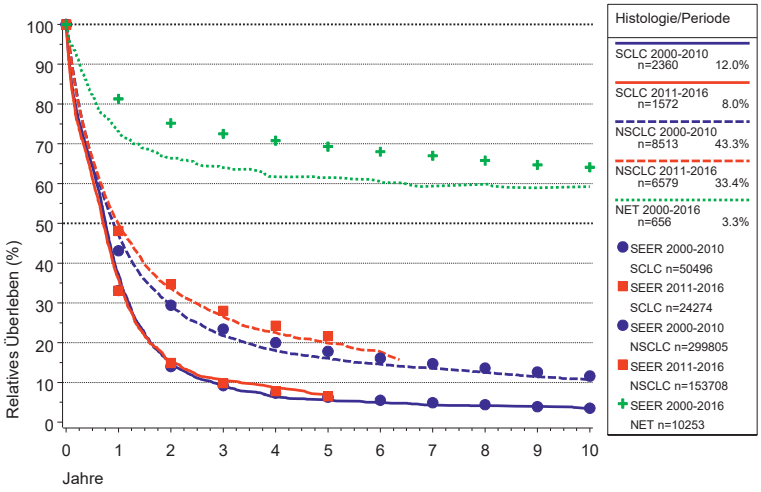


Abbildung 5. Relatives Überleben beim Lungenkarzinom (n = 19 680) nach kleinzelliger (SCLC, durchgezogene Linie) und nichtkleinzelliger (NSCLC, gestrichelte Linie) Histologie für die Jahrgänge 2000 bis 2010 (blau) und 2011 bis 2016 (rot) aus den Daten des Tumorregisters München. Zum Vergleich die Survival-Ergebnisse von SEER/USA (2000–2010: Kreis, 2011–2016: Viereck). Zusätzlich eingezeichnet ist das relative Überleben für Patienten mit neuroendokrinen Tumoren für die Jahrgänge 2000 bis 2016 nach den TRM-Daten (grün gepunktete Linie, siehe Kapitel „Neuroendokrine Tumoren der Lunge"), wieder im Vergleich mit SEER-Ergebnissen (Plus-Symbol).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.02

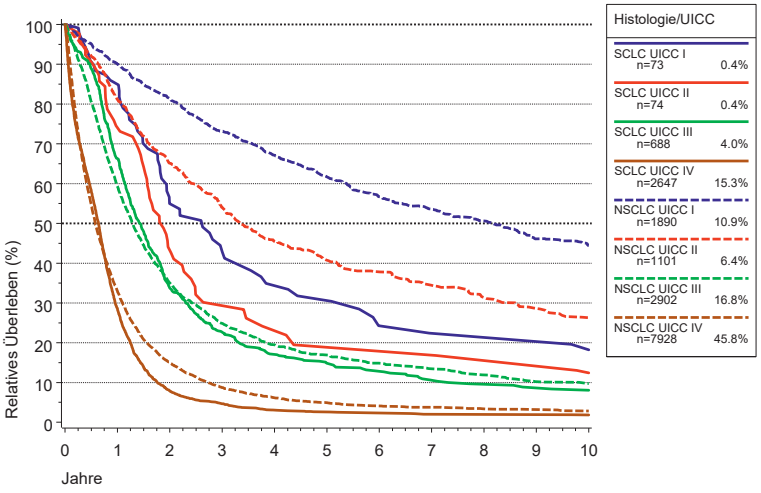


Abbildung 6. Relatives Überleben beim Lungenkarzinom (n = 17 303) nach kleinzelliger (SCLC, durchgezogene Linie) und nichtkleinzelliger (NSCLC, gestrichelte Linie) Histologie sowie nach UICC-Stadium (UICC I: blau, UICC II: rot, UICC III: grün, UICC IV: braun) für Patienten ab 1998. Bei der Generierung des UICC-Stadiums sind Patienten mit nicht zuordenbarem TNM-Staging ausgeschlossen.

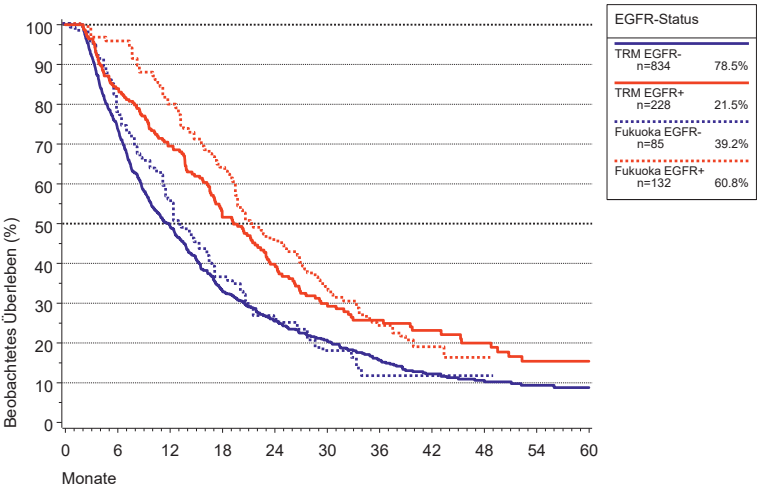


Abbildung 7. Beobachtetes Überleben bei NSCLC-Patienten im UICC-Stadium IV mit Angabe des EGFR-Mutationsstatus ab Diagnosedatum 2010 aus dem TRM (n = 1062).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.02

Neuroendokrine Tumoren (NET)

NET zeigen relativ gute Prognose

Neuroendokrine Tumoren sind Neoplasien, die ihren Ursprung aus dem Neuroektoderm nehmen und aufgrund ihrer häufig niedrigen oder intermediären Malignität durch ein langsames Wachstum sowie eine relativ gute Prognose charakterisiert sind. Im Folgenden sind nach WHO-Klassifikation das typische Karzinoid (TC, ICD-O 8240/3, G1), das atypische Karzinoid (AC, ICD-O 8249/3, G2) und das großzellige neuroendokrine Karzinom (LCNEC, ICD-O 8013/3, G3) berücksichtigt [11], wobei die letztgenannte Histologieform auch zur Kategorie der großzelligen Karzinome gezählt wird und in die vorliegenden Statistiken doppelt eingeht. Das ebenfalls zu der Gruppe der neuroendokrinen Tumoren gehörige kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC, ICD-O 8041/3, G3) wird bei den Lungenkarzinomen abgehandelt und ist hier aus der Betrachtung ausgeklammert. Die offizielle Zuordnung verschiedener Histologiesubtypen zu einem NET wurde im Lauf der Zeit immer wieder revidiert und kann international unterschiedlich sein.

Die neuroendokrinen Tumoren der Lunge treten mit einer rohen Inzidenz von 1 bis 2 je 100 000 pro Jahr bei beiden Geschlechtern auf [14]. Länderübergreifende Vergleiche belegen einen teilweise seit Jahrzehnten kontinuierlichen Anstieg der Inzidenz von NET [14], wobei als mögliche Ursachen der Einsatz moderner diagnostischer Instrumente und die Entwicklung spezifischer neuroendokriner Tumormarker diskutiert werden, was eine Umtypisierung bewirkt hat [15]. Beim großzelligen neuroendokrinen Karzinom besteht ein deutlicher Bezug zum Tabakkonsum, während bei den Karzinoiden eine Korrelation mit Rauchen umstritten ist [16]. Lungentumoren beinhalten 2–5 % Karzinoide mit einem Anteil an typischen Karzinoiden von 80–90 % und bis zu 3 % großzellige neuroendokrine Karzinome [17] (Tabelle 3). Lungenkarzinoide sind mit 59 % gehäuft in der rechten Lunge zu finden und verteilen sich zu 10 % auf Hauptbronchien, zu 75 % auf Lappenbronchien und 15 % wachsen peripher [18]; wobei typische Karzinoide eher zentral lokalisiert sind, während die atypische Form mehr peripher und mit einer größeren Tumormasse zu finden ist [19]. Frauen sind von Karzinoiden mit ca. 60 % etwas häufiger betroffen als Männer [20], dagegen werden LCNEC bei Männern bis zu viermal häufiger beobachtet [21] (TRM: 64,0 % [7]) als bei Frauen. Karzinoidpatienten sind mit einem mittleren Alter von ca. 60 Jahren fast eine Dekade jünger als andere Lungenkarzinomerkrankte [20], das Alter bei Diagnose eines LCNEC wird mit 64 Jahren angegeben [21].

Die Prognose der Patienten mit neuroendokrinen Tumoren ist vergleichsweise günstig. So liegt nach den Daten des TRM das relative 5-Jahres-Survival für diese Gruppe mit einem Diagnosedatum ab 2000 bei 61,5 % (Abbildung 5) und damit etwas unterhalb der Ergebnisse von SEER, das für dasselbe Intervall eine Rate von 69,3 % ausweist [9]. International wird von einer kontinuierlichen Verschlechterung des Survivals bei NET-Patienten berichtet [14], die zumindest zum Teil in Zusammenhang mit der zunehmenden Einbeziehung prognostisch ungünstiger Untergruppen stehen dürfte. Dabei ist die Prognose der einzelnen NET-Histologien sehr unterschiedlich. Für Patienten mit typischem Karzinoid wird ein 5-Jahres-Survival von > 87 % erwartet, bei dem aggressiveren atypischen Karzinoid sinkt die Rate auf 60 % und beim großzelligen neuroendokrinen Karzinom wird das 5-Jahres-Überleben auf 15 % bis 57 % [22] beziffert.

Prognose der NET-Histologien sehr unterschiedlich

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.02

Kooperation mit dem Tumorregister München und Zugang über Internet

- Onkologische Dokumentationsbögen können (per Telefon, Fax oder Post) bezogen werden unter:
  Dokumentationsstelle des TRM
  IBE/Klinikum Großhadern
  Marchioninistraße 15
  81377 München
  Tel.: 089 4400-74756 oder 089 4400-74750
  Fax: 089 4400-74753
  E-Mail: tumor@ibe.med.uni-muenchen.de
- Nachsorgekalender können bezogen werden bei:
  Bayerische Landesärztekammer
  Mühlbaurstraße 16
  81677 München
  Tel.: 089 4147-209

- Unter der Internetadresse: http://www.tumorregister-muenchen.de sind Daten zur Inzidenz und Mortalität sowie tumorspezifische Auswertungen mit Basisstatistiken, Überlebensanalysen und speziellen Auswertungen auch online verfügbar. Hier finden sich auch weitere Informationen über das Tumorregister München.
- Für die geschlossene Benutzergruppe der am Tumorregister München mitwirkenden Versorgungsträger (Kliniken und Ärzte) besteht ein passwortgeschützter Online-Zugang zu ausführlichen epidemiologischen und klinikspezifischen Auswertungen.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.02

Literatur

1 Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. https://gco.iarc.fr/today. Letzter Zugriff: 15.10.2019.

2 WHO Regional Office for Europe. European Health for All explorer (HFA-DB). https://gateway.euro.who.int/en/hfa-explorer. Letzter Zugriff: 15.10.2019

3 Robert Koch-Institut (Hrsg), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) (2017) Krebs in Deutschland 2013/2014. Robert Koch-Institut, Berlin. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html

4 Robert Koch-Institut (Hrsg) (2019) Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Robert Koch-Institut, Berlin. http://www.gbe-bund.de

5 Statistisches Bundesamt (Destatis) (2019) Todesursachen 2017. https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html. Letzter Zugriff: 15.10.2019

6 Villeneuve PJ, Mao Y (1994) Lifetime probability of developing lung cancer, by smoking status, Canada. Can J Public Health 85(6): 385–388

7 Tumorregister München (TRM) (2019) Inzidenz- und Mortalitätstabellen sowie tumorspezifische Auswertungen für die Region Oberbayern. http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/epi.php. Letzter Zugriff: 15.10.2019

8 Robert Koch-Institut (RKI) (2016) Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD): Datenbankabfrage, Stand 19.12.2017 http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. Letzter Zugriff: 15.10.2019

9 Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program SEER*Stat Database: Incidence – SEER 9 Regs Research Data, Nov 2018 Sub (1975–2016) National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released April 2019, based on the November 2018 submission. http://www.seer.cancer.gov

10 Bray F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Zanetti R and Ferlay J, editors (2017). Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI (electronic version). Lyon: International Agency for Research on Cancer. http://ci5.iarc.fr

11 Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK et al (Hrsg) (2004) World Health Organization. Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press 10

12 Wittekind C (2017) TNM: Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage. Wiley-VCH, Weinheim 2017

13 Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S et al (2011) Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). J Clin Oncol 29(21): 2866–2874

14 Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M et al (2008) Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. Cancer 113(10): 2655–2664

15 Luke C, Price T, Townsend A et al (2010) Epidemiology of neuroendocrine cancers in an Australian population. Cancer Causes Control 21(6): 931–938

16 Gustafsson BI, Kidd M, Chan A et al (2008) Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. Cancer 113(1): 5–21

17 Rekhtman N (2010) Neuroendocrine tumors of the lung: an update. Arch Pathol Lab Med 134(11): 1628–1638

18 Davila DG, Dunn WF, Tazelaar HD et al (1993) Bronchial carcinoid tumors. Mayo Clin Proc 68(8): 795–803

19 Marty-Ané CH, Costes V, Pujol JL et al (1995) Carcinoid tumors of the lung: do atypical features require aggressive management? Ann Thorac Surg 59(1): 78–83

20 Modlin IM, Lye KD, Kidd M (2003) A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. Cancer 97(4): 934–959

21 Veronesi G, Morandi U, Alloisio M et al (2006) Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a retrospective analysis of 144 surgical cases. Lung Cancer 53(1): 111–115

22 Iyoda A, Hiroshima K, Nakatani Y et al (2007) Pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: its place in the spectrum of pulmonary carcinoma. Ann Thorac Surg 84(2): 702–707

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.02

Diagnostik des Lungenkarzinoms

A. Tufman, H. Leuchte, W. von Wulffen, J. Behr, R.M. Huber, C. Neurohr, U.G. Müller-Lisse, K. Scheidhauer, H. Winter

Schlagwörter

Anamnese • ECOG-/WHO-Performancestatus • Karnofsky-Index • paraneoplastisches Syndrom • Labordiagnostik • Bildgebung • PET-CT • MRT • Sputumzytologie • Bronchoskopie

Leitsätze

Die Prognose des Patienten und das therapeutische Konzept hängen beim Lungenkarzinom wesentlich vom histologischen Typ, Molekularpathologie und von der Tumorausdehnung ab. Primäres Ziel der Diagnostik des Lungenkarzinoms ist es daher, diese Komponenten exakt und effizient zu bestimmen.

Eine potenziell kurative Operation ist beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom je nach Patientenauswahl und Stadium in ca. 15–30 % durchführbar. Aufgabe der Diagnostik des Lungenkarzinoms ist es daher, operable Patienten effizient zu identifizieren und alle Patienten der bestmöglichen Therapie zuzuführen.

Die Wahl der diagnostischen Methoden für das Lungenkarzinom hängt ab vom erwarteten Tumortyp (i. e. kleinzelliges oder nichtkleinzelliges Lungenkarzinom), von der Größe und der Lokalisation des Primärtumors, vom Vorhandensein von Metastasen und vom klinischen Gesamtzustand des Patienten. Die Wahl der diagnostischen Maßnahmen orientiert sich prinzipiell an den therapeutischen Optionen und sollte interdisziplinär abgestimmt werden.

Beweisend für ein Lungenkarzinom sind stets nur positive histologische oder zytologische Befunde.

definitive Abklärung solitärer Rundherde

Solitäre Lungenrundherde, die eine gewisse Größe überschritten haben, bedürfen einer definitiven Abklärung, sofern sich bei Nachweis eines Tumors therapeutische Konsequenzen ergeben (zu Details siehe Abschnitt „Peripherer solitärer Lungenrundherd").

Durch die neue Verfügbarkeit von „targeted" Therapieoptionen und Checkpointinhibitoren ist es erforderlich, die Tumorklassifikation exakt durchzuführen (NSCLC ist nicht ausreichend!) und zumindest die der Adenokarzinome durch Subtypisierung und die Mutationsanalyse zu verfeinern, damit für den individuellen Patienten die optimale Therapie gewählt werden kann.

Neben der Diagnostik zur Klärung von Art und Ausdehnung des Tumors muss auch die Komorbidität des Patienten in Hinblick auf das gewählte Therapiekonzept adäquat erfasst werden. Im Fall eines operativen Verfahrens umfasst dies insbesondere die Sicherstellung der allgemeinen, kardiovaskulären und pulmonalen funktionellen Operabilität.

Literatur [23, 46, 60, 61, 80]

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

Basisdiagnostik bei Verdacht auf Lungenkarzinom

Der klinische Verdacht auf ein Lungenkarzinom gründet sich zumeist auf einer pathologischen Röntgenthorax- oder CT-Thoraxuntersuchung und/oder auf lokalen oder systemischen Symptomen, die vom Tumor hervorgerufen werden. Etwa 90 % der Lungenkarzinompatienten weisen bei Diagnosestellung klinische Symptome auf, die direkt oder indirekt auf den Tumor zurückzuführen sind (Tabelle 1).
Die Basisdiagnostik umfasst dementsprechend Anamnese, klinische Untersuchung, Laboruntersuchungen sowie bildgebende Verfahren und Untersuchungen aus histologischem und zytologischem Material des Tumors.

Basisdiagnostik des Lungenkarzinoms [82]:

Anamnese, klinische Untersuchung
Laboruntersuchungen
Röntgen Thorax (p. a. und seitlich)
Spiral-CT Thorax (inkl. Oberbauchregion bis inkl. Nebennieren)
Bronchoskopie
Sonografie Abdomen

Anamnese

Risikofaktoren

berufliche Schadstoffexposition

Zu berücksichtigen sind eine familiäre Karzinombelastung, berufliche Schadstoffexposition (wichtig auch für die Anerkennung als Berufskrankheit!), wie z. B. Asbest, Arsenverbindungen, Chrom, Nickel etc. (siehe hierzu Kapitel „Berufliche Risikofaktoren, Berufskrankheit, arbeitsmedizinische Begutachtung"), sowie persönli-

Tabelle 1 *Häufigkeit von Initialsymptomen bei Patienten mit Lungenkarzinom [82].*

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

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

che Risikofaktoren (insbesondere inhalatives Zigarettenrauchen, Malignom in der Eigenanamnese).

Symptome

Die bei Erstvorstellung eines Patienten mit Lungenkarzinom genannten Symptome (Tabelle 1) sind mit abnehmender Häufigkeit Husten, Dyspnoe, Brustschmerzen, Gewichtsverlust, supraklavikuläre Lymphknotenschwellungen, Hämoptysen, Knochenschmerzen, Heiserkeit und Schluckbeschwerden. Die Ausprägung und die Dauer der Symptome sind hierbei von prognostischer Bedeutung.

Vorerkrankungen

Die Wahl des Therapieverfahrens wird durch die Komorbidität des Patienten wesentlich beeinflusst. So können Organinsuffizienzen – Herz, Lunge, Leber, Niere, Knochenmark – sowohl die operativen als auch die chemo- und radiotherapeutischen Optionen erheblich einschränken.

Lebensqualität und Krankheitseinstellung

Die bisherige Lebensqualität des Patienten und die Einstellung zu seiner Krankheit müssen bei allen Therapieentscheidungen berücksichtigt werden, weil sie den Erfolg des gewählten Therapieansatzes wesentlich beeinflussen. Eine Dokumentation in geeigneter Form sollte erfolgen. Es ist sinnvoll, die aktuelle klinische Situation des Patienten mithilfe standardisierter Beurteilungssysteme (ECOG oder Karnofsky) zu erfassen (Tabelle 2).

Tabelle 2 Standardisierte Erfassung von Allgemeinzustand und Leistungsfähigkeit [82].

ECOG-/WHO-Performancestatus (PS)	Grad	Karnofsky	Index (%)
Normale, uneingeschränkte körperliche Aktivität	0	normale Aktivität, keine Beschwerden, kein Hinweis auf Tumorleiden	100
Mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität und Arbeitsfähigkeit, nicht bettlägerig	1	geringfügig verminderte Aktivität und Belastbarkeit normale Aktivität nur mit Anstrengung, deutlich verringerte Aktivität	90 80
Arbeitsunfähig, meist selbstständige Lebensführung, wachsendes Ausmaß an Pflege und Unterstützung notwendig, weniger als 50 % bettlägerig	2	unfähig zu normaler Aktivität, versorgt sich selbstständig gelegentliche Hilfe, versorgt sich weitgehend selbst	70 60

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

Tabelle 2 Standardisierte Erfassung von Allgemeinzustand und Leistungsfähigkeit [82].

ECOG-/WHO-Performancestatus (PS)	Grad	Karnofsky	Index (%)
Weitgehend unfähig, sich selbst zu versorgen, kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung notwendig, rasche Progredienz des Leidens, mehr als 50 % bettlägerig	3	ständige Unterstützung und Pflege, häufige ärztliche Hilfe erforderlich überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe erforderlich	50 40
100 % bettlägerig, völlig pflegebedürftig	4	dauernd bettlägerig, geschulte Pflegekraft notwendig schwerkrank, Hospitalisierung, aktiv supportive Therapie moribund	30 20 10

Klinische Untersuchung

Pleuraerguss

Die klinische Untersuchung umfasst den somatischen Status unter besonderer Berücksichtigung der Thoraxorgane sowie der Lymphknotenstationen supraklavikulär, zervikal und axillär. Besonders zu achten ist auf Hinweise für das Vorliegen eines Pleuraergusses, einer Atelektase, einer Pneumonie, einer Einflussstauung, einer Rekurrensparese, einer Phrenikusparese, eines Horner-Syndroms, einer respiratorischen Insuffizienz oder einer Herzinsuffizienz.

Hinweise für paraneoplastische Syndrome

Bereits bei der Erstuntersuchung sollten auch Hinweise auf eine Paraneoplasie erfasst werden (siehe hierzu Kapitel „Paraneoplastische Syndrome"). Zu denken ist an neuromuskuläre Erkrankungen (z. B. Lambert-Eaton-Syndrom, periphere Polyneuropathie u. a.), ossäre Veränderungen (hypertrophe Osteoarthropathie), Hautmanifestation (Dermatomyositis, Acanthosis nigricans, Erythema gyratum repens u. a.), endokrinologische Erkrankungen (z. B. Cushing-Syndrom, Syndrom der inadäquaten Adiuretinsekretion (SIADH), Hyperkalzämie u. a.), angiologische Befunde (z. B. Venenthrombosen oder oberflächliche Thrombophlebitiden) sowie Kachexie und Anämie. Eine Übersicht paraneoplastischer Syndrome bei Lungenkarzinom zeigt Tabelle 3.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

Tabelle 3 *Paraneoplastische Syndrome bei Lungenkarzinom [82].*

Endokrine Syndrome	Hämatologische Syndrome
Syndrom der inadäquaten ADH-Produktion (SIADH)	chronische Anämie
Cushing-Syndrom	Leukozytose mit Eosinophilie
Hyperkalzämie	leukämoide Reaktion
Hyperkalzitoninämie	Erythrozytose
Gynäkomastie	Thrombozytose, Thrombopenie
Hypoglykämie	mikroangioplastische hämolytische Anämie
Hyperthyreoidismus	autoimmunhämolytische Anämie
	Koagulopathie
	Thrombophlebitis
Neurologische Syndrome	Dermatologische Syndrome
Subakute sensorische Neuropathie	Erythema gyratum repens
Mononeuritis multiplex	Erythema multiforme
Intestinale Pseudoobstruktion	Tylosis
Lambert-Eaton-myasthenisches-Syndrom (LEMS)	Erythroderma
Myasthenia gravis	Sweet-Syndrom
Enzephalomyelitis	Acanthosis nigricans
Nekrotisierende Myelopathie	nekrolytisches migrierendes Erythem
Tumorassoziierte Retinopathie	exfoliative Dermatitis
Guillain-Barré-Syndrom	Pruritus und Urtikaria
Limbische Enzephalopathie	
Opsoklonus-Myoklonus	
Subakute Myelopathie	
Skelettale Syndrome	Renale Syndrome
Hypertrophe Osteoarthropathie (Marie-Bamberger-Syndrom)	Glomerulonephritis
Trommelschlägelfinger	nephrotisches Syndrom
Metabolische Syndrome	Kollagenose – vaskulitische Syndrome
Laktatazidose	Dermatomyositis
Hypourikämie	Polymyositis
	Vaskulitis
	systemischer Lupus erythematodes (LE)

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

Basis-Laboruntersuchung

Tumormarker CYFRA 21-1, CEA, NSE und ProGRP

Zur Basisdiagnostik gehören die Bestimmung der Elektrolyte einschließlich Natrium (Hyponatriämie?), Kalzium (Hyperkalzämie?), Leber- und Nierenwerte sowie Blutgerinnung und Blutbild einschließlich Thrombozyten. Die hämostaseologischen Befunde dienen auch zur Vorbereitung der invasiven Diagnostik. LDH und AP können Hinweise auf einen erhöhten Zellumsatz bzw. Knochenmetastasen geben. Die Tumormarker – CYFRA 21-1, CEA, NSE und ProGRP – dienen als Ausgangspunkt für die Verlaufsbeurteilung und insbesondere zur Erfassung der Therapieeffizienz (siehe hierzu Kapitel „Immunologische Diagnostik und Tumormarker"). Tumormarker können nur in Ausnahmefällen zur Diagnosestellung mit heran gezogen werden, insbesondere dann, wenn eine zytologische oder histologische Diagnose mit vertretbarem Aufwand und Risiko nicht gestellt werden kann. In der Regel erfolgt die Bestimmung der Tumormarker erst nach einer zytologischen oder histologischen Sicherung des Karzinoms. Ausnahmsweise, wenn ein zytologischer oder histologischer Tumornachweis nicht gelingt und aufgrund der Bildgebung ein dringender Tumorverdacht besteht, können Tumormarker zur weiteren Erhärtung der Diagnose herangezogen werden.

Empfehlungen: Initiale Evaluation [82]:

Bei Patienten mit vermutetem oder nachgewiesenem Lungenkarzinom soll eine sorgfältige klinische Evaluation inkl. Anamnese und körperlicher Untersuchung durchgeführt werden (Empfehlungsgrad A).
Ein Patient mit Lungenkarzinom und einem paraneoplastischen Syndrom soll aufgrund der Symptome nicht von einem potenziell kurativen Therapieansatz ausgeschlossen werden (Empfehlungsgrad A).

Bildgebende Verfahren

Thoraxröntgenaufnahmen

Röntgenthoraxaufnahme in 2 Ebenen

Die Röntgenthoraxaufnahme in 2 Ebenen stellt nach wie vor die Grundlage der bildgebenden Diagnostik dar. Als technische Neuerung hat sich die digitale Direktradiografie mit Festkörperdetektoren gegenüber alternativen Verfahren (z. B. Speicherfoliensystemen oder Selen-Trommeldetektoren) als qualitativ überlegen und dosissparend im klinischen Alltag etabliert. Trotz dieser technischen Verbesserungen bleibt festzuhalten, dass ein normaler Röntgenbefund einen zentralen Lungen- und vor allem einen Mediastinaltumor nicht ausschließt. Problematisch bleiben weiterhin Tumoren bei parakardialer, retrokardialer oder zwerchfellnaher Lokalisation. Dennoch ist die Röntgenthoraxaufnahme in 2 Ebenen fester Bestandteil der Diagnostik und kann in vielen Fällen den Tumorverdacht erhärten oder einen Ausgangspunkt für weitere bildgebende Diagnostik liefern.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

Thoraxsonografie

Die transthorakale Sonografie erfolgt mittels (3,5- bis) 5-MHz-Konvexsonde, 7,5-(10-)MHz-Linearschallsonde oder 3,5- bis 5-MHz-Sektorschallsonde. Empfehlenswerte Zusatzeinrichtungen sind eine Farbduplexeinrichtung (CFM-Doppler, Power-Mode) und harmonic imaging sowie eine Einrichtung für sonografiegesteuerte Eingriffe (typischerweise 5 MHz). Die Thoraxsonografie dient in erster Linie der Abklärung thoraxwandnaher Prozesse bzw. der Lokalisation und Quantifizierung von Ergüssen. Sie besitzt bei der Abklärung einer lokalen Thoraxwandinfiltration einen hohen prädiktiven Wert. Die Limitationen ergeben sich durch Schallauslöschung an knöchernen und lufthaltigen Strukturen sowie durch die begrenzte Eindringtiefe und Auflösung.

Mithilfe der transthorakalen Sonografie lässt sich die Thoraxwand mit Haut-, Unterhautgewebe, Interkostalmuskulatur sowie Interkostalgefäßen und knöchernen Strukturen darstellen. Darüber hinaus können Lymphknoten supraklavikulär, zervikal und axillär lokalisiert und vermessen werden. Transjugulär lassen sich Teile des oberen Mediastinums mit Aortenbogen und supraaortalen Ästen sowie Arteria und Vena subclavia darstellen. Sie erlaubt außerdem eine Beurteilung der Pleura parietalis, des Pleuraspalts, der Pleura visceralis sowie subpleuraler Lungenbläschen. Mittels Ultraschall lassen sich überdies Morphologie und Funktion von Herz und Zwerchfell feststellen.

Lokalisation und Vermessung von Lymphknoten

Die Domäne der transthorakalen Sonografie ist die Diagnostik von liquiden, soliden, verkalkten, abgekapselten oder infiltrativen Raumforderungen der Thoraxwand sowie die Darstellung von entzündlichen, verkalkten oder neoplastischen Veränderungen der Pleura parietalis oder visceralis, einschließlich des Nachweises und der quantitativen wie qualitativen Beurteilung von Pleuraergüssen (echofrei, echoreich, frei auslaufend oder septiert). Darüber hinaus kann die transthorakale Sonografie differenzialdiagnostische Hinweise bei radiologisch nachgewiesenen peripheren Rundherden liefern, z. B. Nachweis von Atelektasen, pneumonischen Infiltraten, Abszessen oder Tumoren sowie durch die Gewinnung von zytologischen oder histologischen Präparaten mittels sonografiegesteuerter Punktion. Interventionelle Verfahren mittels transthorakaler Sonografie umfassen die diagnostische und therapeutische Punktion von Pleura- und Perikardergüssen sowie die Feinnadelpunktion von Tumoren der Thoraxwand, der Pleura und der Lungenperipherie mittels Punktionsschallsonde.

Die Vorteile der Thoraxsonografie liegen insbesondere in ihrer universellen Einsetzbarkeit als „bedside"-Technik, in ihrer Vielseitigkeit und Nichtinvasivität, insbesondere in der Ergänzung anderer bildgebender Verfahren. Aufgrund fehlender großangelegter Studien erreicht der Einsatz der transthorakalen Sonografie zur Primärdiagnostik des Lungenkarzinoms nur den Evidenzgrad III und den Empfehlungsgrad D.

Bedsite-Technik

Thorax-Computertomografie (Thorax-CT)

Nach der Röntgenaufnahme des Thorax in 2 Ebenen stellt die Thorax-CT gegenwärtig die wichtigste radiologische Methode zur weiteren bildgebenden Abklärung pulmonaler und mediastinaler Raumforderungen dar. Form, Lage und Größe pulmonaler und mediastinaler Raumforderungen sowie deren Lagebeziehung zu Bronchien, Blutgefäßen, Pleura visceralis, Pleura mediastinalis und Pleura parietalis, zu den Lappenspalten, zur Lungenspitze, zum Zwerchfell und zu zwerchfellna-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

hen Organen sowie zum Skelett können ebenso überlagerungsfrei dargestellt werden wie Lymphknoten und perikardiale Umschlagfalten im Mediastinum und in den Lungenhili.

Durch intravenöse Injektion iodhaltiger Röntgenkontrastmittel wird die Unterscheidung von Blutgefäßen einschließlich des Herzens und anderen anatomischen Strukturen im Thorax deutlich erleichtert.

Insbesondere seit Einführung der CT-Durchleuchtung (synonym: CT-Fluoroskopie) ist die CT hervorragend geeignet, perkutane transthorakale Punktionen für diagnostische und therapeutische Zwecke zu steuern.

Mehrzeilen-CT

Als technische Neuerung in der CT entwickelt sich die seit 1998 verfügbare Mehrzeilen-CT (synonym: Mehrschicht-CT, Multislice-CT, Multidetektor-CT, Multidetector-row CT, MSCT, MDCT) stetig weiter. Dabei ermöglichen primäre, axiale Schichtrekonstruktionen im Sub-Millimeter-Bereich sekundäre Bildreformatierungen in jeder beliebigen Ebene einerseits sowie virtuell dreidimensionale Darstellungen thorakaler Strukturen, wie z. B. bei der virtuellen Bronchoskopie, andererseits. Außerdem erleichtern Bilddaten mit gleichbleibend hoher Auflösung in allen 3 Raumrichtungen rechnerunterstützte Auswertungen, zum Beispiel die Messung von Tumorvolumina. Durch große Detektorbreite (bei aktuellen 64-Zeilen-CTs bis ca. 4 cm) einerseits und kurze Rotationszeiten von Röntgenröhre und Detektoren (bei aktuellen CTs bis unter 0,5 s) andererseits kann die Untersuchungsdauer bei der Thorax-CT – in Abhängigkeit von Körpergröße des Patienten und CT-Tischvorschub pro Röhrenrotation (Pitch) – auf deutlich unter 10 Sekunden verkürzt werden. Damit ist es möglich, auch sehr kurzatmige Patienten ohne Atmungsartefakt mittels Thorax-CT zu untersuchen. Die individuelle Röntgenstrahlendosis für den einzelnen Patienten kann inzwischen bei gleicher Bildqualität deutlich verringert werden, und zwar mithilfe moderner, verbesserter technischer Verfahren für die Dosisverteilung während der CT-Aufnahme (Dosismodulation; die genaue Arbeitsweise ist herstellerabhängig, bei allen Verfahren wird jedoch die Röntgenstrahlendosis an die individuelle Körperbeschaffenheit des einzelnen Patienten angepasst) und für die Bildrekonstruktion aus den aufgezeichneten Bilddatensätzen (iterative Bildrekonstruktion; die genaue Arbeitsweise ist herstellerabhängig, bei allen Verfahren werden jedoch Annahmen über die Verteilung der physikalischen Dichteunterschiede im untersuchten Gewebe zur Grundlage mathematischer Modelle für die Grauwertverteilung zwischen benachbarten Bildpunkten gemacht; dadurch kann das Bildrauschen im Rohdatensatz im Nachhinein mathematisch verringert werden oder, umgekehrt angewendet, ein durch Dosisreduktion bei der CT-Aufnahme erhöhtes Bildrauschen nachträglich in gewissem Maße mathematisch wieder ausgeglichen werden).

Niedrigdosis-CT

Mit der Niedrigdosis-CT (synonym: Low-dose-CT, Niedrigdosis-Spiral-CT, low-dose helical CT) der Lunge steht seit 1999 ein zunehmend genutztes Werkzeug zur Beurteilung des Lungenparenchyms und der luftgefüllten Alveolarräume der Lunge sowie der Bronchien zur Verfügung. Durch Verringerung des Röhrenstroms kann die Dosisexposition bei der Thorax-CT auf bis zu ein Zehntel des Standardwertes eines CT-Untersuchungsgerätes verringert werden, ohne dass wesentliche anatomische Information über die Lunge verloren geht. Zu beachten ist allerdings, dass bei solch niedrigen Dosiswerten eine differenzierte Beurteilung mediastinaler Strukturen meistens nicht mehr möglich ist. Da die Niedrigdosis-CT nur auf die differenzierte Darstellung von Lungenparenchym und luftgefüllten Räumen abzielt, wird sie im Allgemeinen nativ, d. h. ohne intravenöse Injektion von Röntgenkontrastmittel, durchgeführt. Die Niedrigdosis-CT ist in verschiedenen wissen-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

schaftlichen Studien zum Screening auf Lungentumoren eingesetzt worden. Bei bereits bestehendem Verdacht auf ein Lungen- oder Bronchialkarzinom oder zum Staging bei bekanntem Malignom sollte bis auf Weiteres aufgrund der Einschränkungen der Niedrigdosis-CT jedoch die Standarddosis-CT mit i. v. KM-Gabe bevorzugt werden.

High-Resolution-CT

Bei der High-Resolution-CT (HR-CT oder HRCT) der Lunge handelt es sich ursprünglich um ein Verfahren zur räumlich hoch auflösenden Darstellung des Lungenparenchyms. Dabei werden an verschiedenen Stellen des Thorax jeweils auf 0,5–1,5 mm Schichtbreite kollimierte Einzelschichtbilder aufgezeichnet. Sinn und Zweck der HRCT ist die überlagerungsfreie und von Partialvolumeneffekten weitgehend unbeeinträchtigte Darstellung des Lungenparenchyms. Da die HRCT – je nach Vorgehensweise bei der Untersuchung – in den meisten Fällen so angefertigt wird, dass nur alle 10–20 mm entlang der Körperlängsachse eine jeweils auf 0,5–1,5 mm Schichtbreite kollimierte Aufnahme erstellt wird, in einzelnen Fällen sogar insgesamt nur 3 einzelne Schichten, z. B. auf Höhe der Trachealkarina sowie jeweils 50 mm darüber und darunter, eignet sich die HRCT im ursprünglichen Sinne nicht für die Abklärung von Tumorerkrankungen der Lunge. Aufgrund der unvollständigen Abbildung des Lungenparenchyms wäre nämlich zu erwarten, dass die HRCT kleine Raumforderungen der Lunge unter Umständen gar nicht erfasst und die tatsächliche Ausdehnung großer Raumforderungen falsch einschätzen könnte. Infolge der unvollständigen Abtastung des Thorax bei der ursprünglichen HRCT ist die mit der Untersuchung verbundene Dosisexposition deutlich geringer als bei vollständiger Abtastung des Thorax.

64-Zeilen-Mehrzeilen-CT-Untersuchungsgeräte

Moderne 16-, 40- und 64-Zeilen-Mehrzeilen-CT-Untersuchungsgeräte bieten Standardkollimationen von unter 1 mm (meistens 0,625 mm) an. Damit sind primäre Bildrekonstruktionen mit Schichtbreiten unter 1 mm auch in der axialen (transversalen oder horizontalen) Ebene möglich, die wenigstens theoretisch die räumliche Auflösung der ursprünglichen HRCT erreichen. Auch wenn HRCT-artige CT-Darstellungen der Lunge heute auf der Grundlage von Mehrzeilen-CT-Aufnahmen in verschiedenen Bildebenen möglich sind, sollte der Begriff „HRCT" im strengen Sinne auf die ursprüngliche, inkrementale Lungendarstellung mit besonders eng kollimierten Einzelschichtaufnahmen beschränkt bleiben.

Positronenemissionstomografie mit Computertomografie (PET/CT)

CT-Untersuchungen des Thorax (oder des gesamten Körpers) bei Verdacht auf oder zum Staging von Lungen- und Bronchialkarzinomen dienen auch als Verfahren zur morphologischen Korrelation von Bildaufnahmen aus der Positronenemissionstomografie (PET). Gegenwärtig sind neue PET-Untersuchungsgeräte für den klinischen Einsatz fast ausschließlich mit CT-Untersuchungsgeräten zu gemeinsamen PET/CT-Untersuchungsgeräten zusammengefasst. Dabei kann eine diagnostische CT in gleicher Sitzung mit einer 18F-FDG-PET aufgenommen und beurteilt werden. Technische Unterschiede mit möglichem Einfluss auf die Bildqualität der CT ergeben sich nur insofern, als die CT-Aufnahmen bei der PET/CT in Atemmittellage, also ohne Atemanhalt, angefertigt werden. Während dies vorteilhaft für die Bildfusion mit den PET-Aufnahmen ist, welche aufgrund der deutlich langsameren Datenaufnahme nur ohne Atemanhalt aufgezeichnet werden können, wirkt es sich auf die diagnostische Darstellung insbesondere des Lungenparenchyms eher nachteilig aus. Zusätzlich zu den logistischen Vorteilen der gemeinsamen PET/CT-Untersuchung können die so erhobenen, synoptischen Befunde neben der Mor-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

phologie und Größenbeurteilung auch Faktoren wie Tumorstoffwechsel und -vitalität einbeziehen – was insbesondere bei Fragen zum Therapieansprechen eine deutlich verbesserte diagnostische Genauigkeit gewährleisten kann. Eine PET/CT kann sowohl eine Reduktion vitalen Tumorgewebes innerhalb einer Raumforderung bei neoadjuvanter Behandlung darstellen und der OP- oder Bestrahlungsplanung zugänglich machen, als auch ein Ansprechen einer palliativen Chemotherapie früher als die CT nachweisen.

Literatur [2, 14, 18, 21, 22, 28, 30, 33, 47, 54, 58, 67, 68, 71, 78, 82]

PET/CT

Die integrierte funktionelle und anatomische Bildgebung mit PET/CT hat den Diagnosealgorithmus bei Patienten mit potenziell operablem Lungenkarzinom verändert. Aufgrund des Nachweises bislang unbekannter Fernmetastasen können überflüssige, in kurativer Zielsetzung durchgeführte Operationen vermieden werden, aufgrund des genaueren Lymphknotenstagings kann die Zahl von Mediastinoskopien vermindert werden. Die Wirtschaftlichkeit der PET/CT-Diagnostik wurde kürzlich vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgestellt und das Verfahren in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung aufgenommen. Als zweckmäßig und wirtschaftlich erachtet wurde insbesondere der Einsatz der PET/CT zur Bestimmung des initialen Tumorstadiums des Lungenkarzinoms, zum Nachweis eines Rezidivs und zur Charakterisierung solitärer Lungenrundherde. In der interdisziplinären S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom nimmt daher die PET/CT in der Diagnostik, präoperativen Abklärung und Nachsorge zumindest des NSCLC eine zentrale Rolle ein.

Thorax-Magnetresonanztomografie (Thorax-MRT)

Die Magnetresonanztomografie (MRT, synonym: Kernspintomografie) kann – neben der Sonografie (synonym: Ultraschalluntersuchung) – als einziges radiologisches Verfahren Bilder des menschlichen Körpers ohne Verwendung ionisierender Strahlen erzeugen. Die Voraussetzungen dafür sind Gewebe bzw. Organe, die eine ausreichend hohe Dichte an Atomkernen mit ungeraden Protonen- und/oder Neutronenzahlen aufweisen. In der Praxis werden die magnetischen Momente von Wasserstoffkernen zur Bildgebung genutzt. Nach Ausrichtung der Kerne in einem starken äußeren Magnetfeld und zusätzlichem Einstrahlen von Energie in Form von elektromagnetischen Hochfrequenzwellen werden die aus dem Gewebe als elektromagnetische Hochfrequenzwellen zurückkehrenden Kernspinrelaxationen (Magnetresonanz, MR, T1-Spin-Gitter- und T2-Spin-Spin-Relaxation) aufgenommen und nach verschiedenen Gewichtungen ausgelesen (z. B. T1- und T2-Gewichtung).

elektromagnetische Hochfrequenzwellen

Die Gewebestruktur und die Lagebeziehung der Lunge stellen die MR-Bildgebung aber vor erhebliche Schwierigkeiten, die sich auf drei hauptsächliche Probleme zurückführen lassen:

1. Der Hauptbestandteil der Lungen ist Luft. Die Anzahl der zum MR-Signal beitragenden Atomkerne ist daher so gering, dass Luft in der MRT kein Signal gibt. Die geringe Menge an signalgebendem Gewebe führt zu einem niedrigen Signal-zu-Rausch-Verhältnis im MR-Bild.
2. Die vielen Grenzflächen zwischen Luft in den Alveolarräumen bzw. in den luftleitenden Strukturen und dem Lungen- und Bronchialparenchym führen zu lokalen Inhomogenitäten im Magnetfeld mit signifikanten, die Bildgebung er-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

heblich störenden Suszeptibilitätsartefakten. Die Folgen sind unscharfe Abbildung der Lungenstrukturen und schlechte Bildqualität.
3. Die Bildqualität wird zudem durch die physiologischen Bewegungen im Thorax beeinträchtigt, im Einzelnen durch Atmung, Herz- und Gefäßpulsationen, aber auch durch mehr oder weniger willkürliche Bewegungen des Patienten. Durch technische Fortschritte konnten in den letzten Jahren gerade diese Einschränkungen der MRT verringert werden (z. B. Atemanhaltetechniken, respiratorisches Gating, größere Anzahl an Akquisitionen, neue MR-Aufnahmespulen mit der Möglichkeit der parallelen Bildgebung, Fettsättigung und EKG-Triggerung).

respiratorisches Gating

Für einen sinnvollen diagnostischen Einsatz der MRT ist es wichtig, dass der Anwender die Vor- und Nachteile des Verfahrens kennt, gerade auch im Hinblick auf die mittlerweile als Standardmethode anerkannte Computertomografie (CT, siehe oben). Eine Steigerung der Spezifität muss sich aus einer verbesserten morphologischen Information und Gewebecharakterisierung ergeben, eine Steigerung der Sensitivität aus einer verbesserten räumlichen Auflösung. Dies alles dient letztlich einem exakteren Staging des Lungentumors gemäß dem TNM-System.
Literatur [1, 8, 9, 19, 23, 26, 27, 34, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 51, 55, 56, 57, 60, 64, 65, 69, 70, 72, 76, 79, 82]

Sputumzytologie

Die Sputumzytologie stellt eine nichtinvasive diagnostische Methode dar, die das Vorliegen eines malignen Tumors sichern kann. Bei Patienten mit zentraler Raumforderung, mit oder ohne Hämoptysen, kann die Sputumzytologie eine sinnvolle primärdiagnostische Maßnahme darstellen, insbesondere wenn ein Programm zur Gewinnung, Weiterverarbeitung und Interpretation der Sputumproben etabliert ist (Evidenzklasse IIb, Grad der Empfehlung B). Existieren die genannten Voraussetzungen, so stellt die Sputumzytologie auch bei peripheren Lungenläsionen ein potenziell erfolgversprechendes diagnostisches Verfahren zum Nachweis eines Lungenkarzinoms dar, allerdings müssen bei negativem Befund weitere diagnostische Maßnahmen eingeleitet werden (Evidenzklasse IIb, Grad der Empfehlung B). Liegt ein definitiver Tumornachweis in einer Sputumprobe vor, so müssen zunächst Tumoren im HNO-Bereich sowie im Gastrointestinaltrakt differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden. Aufgrund der höheren Irrtumswahrscheinlichkeit hinsichtlich der Tumorklassifikation eines Lungenkarzinoms mittels Zytologie im Vergleich zur Histologie und der daraus resultierenden, relevanten therapeutischen Konsequenzen sollte in der Regel jedoch eine histologische Diagnosesicherung in jedem Fall angestrebt werden. Die Sputumzytologie bleibt im Wesentlichen den Patienten mit hohem Komorbiditätsindex vorbehalten.

histologische Diagnosesicherung

Bronchoskopie

Primär wird in der Regel die flexible Bronchoskopie eingesetzt. Sie kann unter Lokalanästhesie und leichter Sedierung sicher und gefahrlos durchgeführt werden, wobei die bestehenden Leitlinien zur Bronchoskopie eingehalten werden müssen.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

Indikationen

Das Indikationsspektrum der Bronchoskopie umfasst unklare Rundherde, rezidivierende oder therapieresistente Pneumonien, unklare Heiserkeit, auch ohne pathologischen Röntgenthoraxbefund, Hämoptysen, klinische Tumorhinweise und Primärtumorsuche bei extrapulmonalen Metastasen auch ohne pathologischen Röntgenthoraxbefund.

Diagnostisches Vorgehen

Die zur Bronchoskopie vorgelegte bildgebende Diagnostik sollte nicht älter als maximal 3 Wochen sein. Bei radiologischem Tumorverdacht kann in ca. 50 % der Fälle bronchoskopisch ein Tumor erfasst werden. Bei endobronchial nicht sichtbaren Tumoren erleichtert eine Thorax-CT die Lokalisationsbestimmung. Alternativ oder ergänzend kann auch eine bronchoskopische Navigationstechnik zum Einsatz kommen. Für endobronchial sichtbare Tumoren oder Schleimhautalterationen ist die Zangenbiopsie der Goldstandard. 3–5 Biopsien sind bei sichtbaren Tumoren ausreichend. Durch Biopsien aus Randbereichen kann vermieden werden, dass nur nekrotische Tumoranteile erfasst werden. Mittels der transbronchialen Nadelaspiration können zytologische Präparate aus tiefer liegenden Tumoranteilen gewonnen werden, besonders bei endobronchial nicht sichtbaren oder pelottierenden Tumoren oder Lymphknoten. Eine Bronchiallavage zur zytologischen Aufarbeitung sollte sich anschließen. Als zusätzliche zytologische Methode mit niedriger Komplikationsrate und hoher diagnostischer Ausbeute kann der Bürstenabstrich eingesetzt werden. Dies gilt insbesondere für Tumoren, bei denen ein hohes Blutungsrisiko besteht.

transbronchiale Nadelaspiration

Endoskopisch nicht sichtbare Prozesse haben generell eine geringere bioptische Ausbeute. Für die transbronchialen Zangenbiopsien wird deshalb eine Anzahl von mindestens 5 (bis zu 10) Biopsien empfohlen. Die diagnostische Sicherheit der endobronchialen Zangenbiopsie beträgt, ebenso wie die des Bürstenabstrichs, bei sichtbaren Läsionen ca. 95 %, für die Bronchiallavage beträgt sie ca. 75 %. Bei peripheren Tumoren hängt die Trefferquote von deren Größe und Lokalisation ab. Für periphere Tumoren mit einem Durchmesser > 4 cm beträgt die Trefferquote 81 %, < 4 cm Durchmesser nur 58 %. Ungünstigere Ergebnisse ergeben sich bei kleineren Tumoren: So beträgt die Trefferquote bei peripheren Rundherden unter 2 cm Durchmesser nur noch ca. 33 %, über 2 cm Durchmesser 62 %. Die diagnostische Genauigkeit lässt sich durch Einsatz einer navigierten Bronchoskopie oder einer CT-gestützten Punktion verbessern. Die Ergebnisse von Bürstenabstrich und Lavage bei peripheren Lungenkarzinomen variieren stark: So ergeben sich diagnostisch weiterführende Befunde mittels Bürstenabstrich in 25–65 % und mittels Lavage in 40–65 % der Fälle. Die Kombination der verschiedenen Techniken erhöht die Wahrscheinlichkeit, mit der eine gesicherte Diagnose bronchoskopisch gestellt werden kann.

transbronchiale Zangenbiopsie

Insgesamt ist festzuhalten, dass die Bronchoskopie bei Patienten mit zentraler Tumorlokalisation das sensitivste Verfahren zur Sicherung der Tumordiagnose ist (Evidenzklasse IIb, Grad der Empfehlung B). Allerdings müssen bei klinischem bzw. radiologischem Tumorverdacht und negativem oder unspezifischem Ergebnis der Bronchoskopie weitere diagnostische Maßnahmen zur Abklärung des Befundes erfolgen (Evidenzklasse III, Grad der Empfehlung B). Bei Patienten mit einem kleinen peripheren Rundherd (i. e. < 2 cm) ist die Sensitivität der Bronchoskopie ohne

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

zusätzliche Hilfsmittel wie EBUS oder elektromagnetische Navigation gering, weshalb ein unspezifisches Ergebnis der Bronchoskopie weitere Untersuchungen zum Ausschluss bzw. Nachweis eines Malignoms erforderlich macht (Evidenzklasse IIa, Grad der Empfehlung A).

Ergänzung der bronchoskopischen Verfahren

Der endobronchiale Ultraschall (EBUS) bietet die Möglichkeit einer direkten Lokalisation von hilären und mediastinalen Lymphknoten sowie von submukös wachsenden Tumoren und erlaubt darüber hinaus eine ultraschallgesteuerte Feinnadelpunktion dieser Strukturen. Dieses diagnostische Verfahren ist deshalb zur Primärdiagnose endoluminal nicht sichtbarer Tumoren und insbesondere zur Ergänzung des mediastinalen Lymphknotenstagings geeignet (siehe dort). Daneben erlaubt die Autofluoreszenzdiagnostik oder die Fluoreszenzbronchoskopie unter Einsatz eines Photosensibilisators (z. B. 5-Aminolävulinsäure inhalativ) eine verbesserte Diagnostik von Dysplasien und Carcinomata in situ im Tracheobronchialtrakt. Technische Verbesserungen heutiger Videobronchoskope einerseits und die nicht abschließend geklärte therapeutische Konsequenz bei Nachweis einer Bronchialschleimhautdysplasie andererseits limitieren aber die klinische Bedeutung dieser Verfahren.

Photosensibilisator

Komplikationen

Als Komplikationen der Bronchoskopie können Blutungen, Pneumothorax, Hypoxie, Bronchospasmus, Laryngospasmus sowie kardiale und kreislaufbedingte Komplikationen oder Fieber auftreten. Die kumulativen Mortalitäten der einzelnen Biopsietechniken und der flexiblen Bronchoskopie betragen < 0,1 %, Morbiditätsraten belaufen sich auf bis zu 7 % (insbesondere Pneumothorax und Blutung). Gelingt die histologische Tumordiagnose nicht, ist zu erwägen, ob eine zweite Bronchoskopie (ggf. unter stationären Bedingungen, ggf. auch als starre Bronchoskopie für tiefer greifende Biopsien) erfolgversprechend ist. Die Entscheidung, ob eine zweite Bronchoskopie oder ein alternatives Diagnoseverfahren einzusetzen ist, kann nur im Einzelfall anhand der topografischen Lage des Tumors und den individuellen Gegebenheiten des jeweiligen Patienten getroffen werden.
Literatur [10, 31, 32, 49, 63, 73, 75]

kumulative Mortalitäten

Vorgehen bei anhaltend fehlender histologischer Klärung

Gelingt die histologische oder zytologische Sicherung des Tumorverdachts mit keiner der hier aufgeführten Untersuchungsmethoden, so sollte zunächst die funktionelle Operabilität des Patienten geklärt werden. Ist diese gegeben, so erfolgt die diagnostische Thorakoskopie. Bei funktionell inoperablen Patienten muss die Entscheidung über weitere diagnostische Maßnahmen von den möglichen therapeutischen Konsequenzen abhängig gemacht werden. Erscheint der Patient von seiner klinischen Gesamtsituation geeignet für eine Chemo- und/oder eine Radiotherapie, so werden zunächst die Staginguntersuchungen durchgeführt. Ergeben sich metastasenverdächtige Befunde, so kann die histologische Sicherung des Tumorverdachts durch eine gezielte Feinnadelpunktion oder Biopsie bzw. operative Entfernung der Metastase erfolgen.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

Weitere diagnostische Maßnahmen bei (wiederholt) negativer Bronchoskopie und/oder sehr peripherem Sitz des Tumors richten sich nach der Lokalisation der verdächtigen Raumforderung. Es kommen folgende Untersuchungen in Betracht:

Pleurapunktion/Pleurabiopsie

Die Pleurapunktion und/oder Pleurabiopsie sind bei Pleuraergüssen oder pleuralen Raumforderungen indiziert. Die zytologische, bakteriologische und chemische (Eiweißgehalt, LDH, evtl. Tumormarker) Untersuchung des Ergusses gibt in vielen Fällen entscheidende diagnostische Hinweise. Besteht ein Pleuraerguss, so ist dessen Punktion auch als primärer Ansatz zur Diagnosesicherung eines Lungenkarzinoms indiziert (Evidenzklasse III, Grad der Empfehlung C). Die Pleurablindbiopsie hat zugunsten der Thorakoskopie an Bedeutung verloren.

Thorakoskopie

besonders effektiv bei Pleurakarzinose

Die internistische Thorakoskopie und die videoassistierte Thorakoskopie (VATS) ermöglichen die direkte Inspektion des Pleuraraumes und die gezielte Entnahme von Gewebeproben. Sie ist besonders effektiv bei Pleurakarzinose, beim Pleuramesotheliom und bei sehr peripher gelegenen pulmonalen Raumforderungen. Bei klinischem Verdacht auf ein Lungenkarzinom und vorhandenem Pleuraerguss, jedoch negativem zytologischem Befund im Pleuraerguss ist die Thorakoskopie als nächster diagnostischer Schritt anzustreben (Evidenzklasse III, Grad der Empfehlung C).

Mediastinoskopie

Als diagnostische Maßnahme zur Diagnosesicherung eines Lungenkarzinoms kommt die Mediastinoskopie nur in Betracht, wenn die Thorax-CT und/oder die PET/CT eine Raumforderung und mediastinale Lymphknoten ergeben hat, die mit weniger invasiven Methoden nicht abgeklärt werden können, und wenn die histologische Sicherung für die Therapieplanung entscheidend ist (Indikation siehe entsprechenden Abschnitt).

Perkutane Feinnadelpunktion

Impfmetastasen

Eine perkutane Punktion einer pulmonalen Raumforderung kann unter Durchleuchtung, sonografisch oder CT-gesteuert erfolgen. Indikationsstellung erfolgt in der Regel nur bei nicht oder nicht kurativ operablen Patienten, während bei kurativ operablen Patienten primär eine thorakoskopische Resektion anzustreben ist. Bei transthorakaler Punktion eines Lungenkarzinoms werden Impfmetastasen im Stichkanal mit einer Häufigkeit bis zu 1 % berichtet. Bei mediastinalen Raumforderungen ist eine CT-gesteuerte Punktion zur Sicherung des Tumorverdachts erst dann indiziert, wenn Bronchoskopie und Mediastinoskopie negativ waren oder wenn diese Untersuchungen technisch oder aus Patientengründen nicht durchführbar sind. Alternativ zur CT-gesteuerten Punktion kommen auch ultraschallgesteuerte, transösophageale oder transbronchiale Punktionstechniken in Betracht, die jedoch in der Regel nicht zur Sicherung der primären Tumordiagnose, sondern zum Lymphknotenstaging eines Lungenkarzinoms eingesetzt werden (siehe ent-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

sprechenden Abschnitt). Bei transkutaner Biopsietechnik ist der Pneumothorax mit 10–30 % die häufigste Komplikation.

Diagnostik spezieller Befunde

Peripherer solitärer Lungenrundherd (Abbildung 1)

Der Begriff „Rundherd" ist nicht spezifisch

Lungenrundherde gehören zu den häufigsten radiologischen Lungenbefunden überhaupt. Da viele verschiedene pulmonale Pathologien mit der Ausbildung von radiologisch als Rundherde erscheinenden Läsionen einhergehen, ist der Begriff „Rundherd" an sich nicht spezifisch. Insbesondere ist „Rundherd" nicht einfach mit dem Nachweis einer malignen Erkrankung gleichzusetzen. Da jedoch etwa 40 % aller pulmonalen Malignome in der Lungenperipherie diagnostiziert werden (in den meisten Studien sowie vom American College of Chest Physicians, ACCP, als nicht endobronchial sichtbarer Herd im Lungenparenchym definiert), ist die Differenzialdiagnose eines peripheren Lungenkarzinoms bei „unklaren" Lungenrundherden immer einzuschließen [30].

- Die Beurteilung morphologischer Kriterien von Lungenrundherden in der CT kann bei der Differenzierung benigner von malignen Läsionen helfen und eine weitergehende Abklärung indizieren. Es gibt allerdings eine ausgeprägte Überlappung intrinsischer Charakteristika benigner und maligner Läsionen.
- Der Nachweis von Fettgewebe ist ein relativ guter Indikator für die Benignität eines Rundherdes, kann jedoch in kleineren Läsionen durch Partialvolumeneffekte mit benachbarter Luft imitiert werden.
- Der Nachweis und die Verteilung von Verkalkungen (exzentrisch oder disseminiert bzw. in < 10 % des Läsionsquerschnitts) kann ebenfalls bei der Differenzierung benigner Rundherde helfen [30]. Die CT ist etwa 10- bis 20-mal sensitiver als die konventionelle Radiografie und erlaubt eine quantitative Erfassung von Verkalkungen.
- Eine glatte Berandung bei Benignität und ein irregulär spikulierter Rand bei Malignität sind weniger spezifische morphologische Kriterien.
- Weitere, weniger spezifische morphologische Kriterien der Malignität sind ein Tumordurchmesser von mehr als 3 cm, exzentrische dickwandige Kavitationen mit mehr als 8 mm Wanddicke, eine Retraktion umliegender Strukturen, zum Tumor hin konvergierende Gefäße, eine drainierende Lungenvene sowie die Ausbildung eines „Pleurafingers", welcher vom Tumor zur benachbarten Pleura visceralis reicht [30, 58].
- Auch die Evaluation der Kontrastmittelaufnahme von Lungenrundherden in der CT kann bei der Differenzierung gutartiger von malignen Läsionen helfen und eine weitergehende Abklärung indizieren [30, 58].

Eine negative CT schließt Karzinom nicht aus

Eine negative CT schließt in einem diagnostisch unklaren Fall ein Lungenkarzinom keinesfalls aus und weitere diagnostische Tests, wie z. B. die Fluoreszenzbronchoskopie – komplementiert von wiederholter Biopsie –, können in der Abklärung notwendig werden. Generell steigert ein Bronchusanschluss peripherer Lungenkarzinome die positive Sputumzytologierate von ca. 15 % auf 60 % und hilft bei der Entscheidung für das weitere diagnostische Prozedere (Bronchoskopie vs. Biopsie).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

minimalinvasive Thoraxchirurgie

Für die Wahl der weiteren diagnostischen Methoden spielen die Größe und Lage des Rundherdes sowie die möglichen therapeutischen Konsequenzen und das individuelle Risikoprofil der Patienten die entscheidende Rolle. Da mindestens 50 % aller peripheren, > 1–2 cm großen Rundherde Malignome und von diesen ca. 80 % primäre Lungenkarzinome sind, ist eine Operation nach extrapulmonalem Tumorausschluss bei funktioneller Operabilität das Mittel der Wahl (Evidenzklasse III, Grad der Empfehlung C). Durch die minimalinvasive Thoraxchirurgie können heute periphere Herde zunächst thorakoskopisch atypisch reseziert und einer intraoperativen Schnellschnittuntersuchung unterzogen werden. Bestätigt sich ein Lungenkarzinom, erfolgt in gleicher Sitzung bei kurativem Therapieansatz die definitive chirurgische Versorgung. Eine Computertomografie mit Kontrastmittelverstärkung ist präoperativ obligat für Staging und Wahl des operativen Zugangs.

Ein von dieser Strategie abweichendes Vorgehen ist nur gerechtfertigt, wenn radiologisch Hinweise für einen benignen Charakter der Raumforderung bestehen (z. B. ausgeprägte typische Verkalkungen oder Befundkonstanz über einen Zeitraum von mehr als 2 Jahren) oder wenn der Rundherd einen sehr kleinen Durchmesser aufweist. Im letzteren Fall ist eine CT-Kontrolle nach einigen Monaten vertretbar. Die Kontrollintervalle hängen von der Größe des Rundherds und auch dem individuellen Risiko ab. (Details zu den vorgeschlagenen Algorithmen siehe unten).

In Abbildung 1 ist der in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie vorgeschlagene Algorithmus zur Abklärung eines solitären Lungenrundherdes aufgeführt.

Das American College of Chest Physicians hat im Jahr 2013 einen neuen Algorithmus zur Diagnose und zum Management bei solitären Lungenrundherden veröffentlicht, der sich in Teilen mit den bereits publizierten Empfehlungen deckt [52, 53]. Der erste Schritt zur Abklärung ist hier der Vergleich zu älteren Aufnahmen

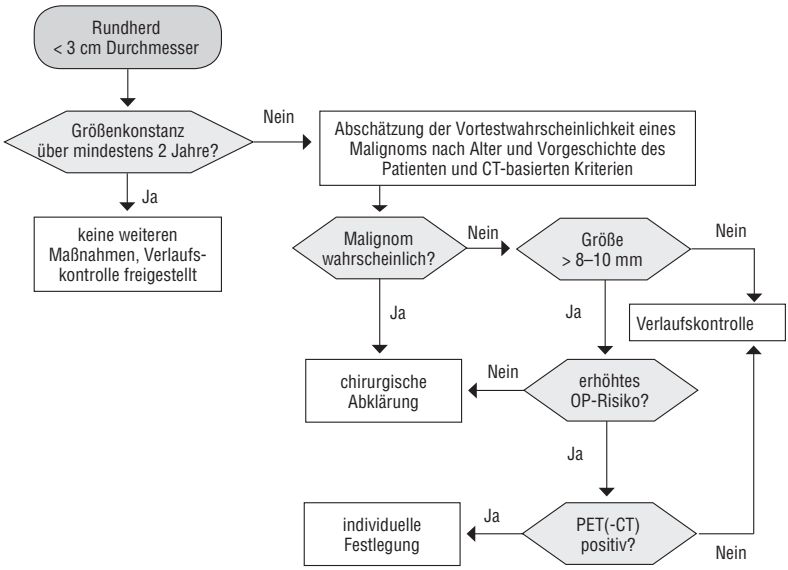


Abbildung 1 Algorithmus zum Vorgehen bei solitärem pulmonalem Rundherd (nach [82]).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

(Thorax Röntgen oder CT). Ist keine Voraufnahme vorhanden oder zeigt diese eine Größenprogredienz, sollte eine CT mit dünnen Schichten durch den Rundherd angefertigt werden. Zudem sollte die Wahrscheinlichkeit einer Malignität abgeschätzt werden (zu den Details siehe die entsprechenden Publikationen).
Bei soliden Rundherden ≤ 8 mm werden folgende Empfehlungen gegeben:

- Rundherde ≤ 4 mm: keine Kontrolle
- Rundherde ≤ 4 mm und Patient mit hohem Malignitätsrisiko: Kontroll-CT nach 12 Monaten
- Rundherd 4–6 mm und Patient mit niedrigem Malignitätsrisiko: Kontroll-CT nach 12 Monaten; wenn dann keine Veränderung, keine weitere Kontrolle
- Rundherd 4–6 mm und Patient mit hohem Malignitätsrisiko: Kontroll-CT nach 6–12 Monaten; wenn dann keine Veränderung, erneut nach 18–24 Monaten
- Rundherd 6–8 mm und Patient mit niedrigem Malignitätsrisiko: Kontroll-CT nach 6–12 Monaten; wenn dann keine Veränderung, erneut nach 18–24 Monaten
- Rundherd 6–8 mm und Patient mit hohem Malignitätsrisiko: Kontroll-CT nach 3–6 Monaten; wenn dann keine Veränderung, erneut nach 9–12 Monaten und dann nach 24 Monaten

Bei soliden Rundherden > 8 mm gelten folgende Empfehlungen:

- bei niedrigem Malignitätsrisiko (< 5 %): CT-Verlaufskontrollen
- bei intermediärem Malignitätsrisiko (5–60 %): PET/CT; wenn negativ, CT-Verlaufskontrolle, wenn positiv, weitere histologische und/oder zytologische Abklärung
- bei hohem Malignitätsrisiko (> 60 %): histologische und/oder zytologische Abklärung mittels Bronchoskopie oder Resektion

Bei subsoliden solitären Rundherden gehen Größe und Morphologie in die Empfehlungen ein:

- reine Milchglasareale (ground glass nodules, GGA) ≤ 5 mm: keine Kontrolle nötig
- GGA > 5 mm: Dünnschicht-CT nach 3 Monaten; wenn unverändert, ggf. jährliche Kontrollen mit Niedrigdosis-CT; wenn Größenzunahme, chirurgische Resektion anstreben
- teilsolide Knoten: Kontroll-CT nach 3 Monaten; wenn unverändert und Anteil der soliden Komponente > 8 mm, sollte ggf. eine PET/CT und/oder weitere histologische Abklärung erfolgen; wenn Größenzunahme, Resektion anstreben

Vorschläge zur Verlaufsbeobachtung von peripheren solitären Lungenrundherden:
Nach modifizierter Empfehlung der American Society for Thoracic Radiology ist die Größenzunahme das verlässlichste Kriterium für das Follow-up von unklaren Rundherden unter 1 cm (Evidenzklasse III, Grad der Empfehlung C):

- Rundherde unter 4 mm sollten nach 12 Monaten kontrolliert werden.
- Rundherde von 4–8 mm sollten in dreimonatigem Abstand kontrolliert, bei Größenzunahme sollte die Resektion erwogen werden.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

- Rundherde von 8–20 mm sollten grundsätzlich mittels CT-Enhancement-Protokoll oder PET weiter abgeklärt und über 20 mm biopsiert oder reseziert werden.
- Lungenrundherde können als benigne angesehen werden, wenn über mindestens 2 Jahre keine Größenänderung eintritt.
- Nur sehr selten liegt die Volumenverdoppelungsrate primärer Malignome über 18 Monaten. In solchen Fällen handelt es sich meist um bronchoalveoläre Karzinome, mukoepidermoide Tumoren oder adenoid-zystische Karzinome.

Diagnose unklarer Lungenrundherde mit PET/CT

Die PET/CT ermöglicht die Beurteilung der Dignität von Lungenrundherden aufgrund der unterschiedlichen Glukoseutilisation von gut- und bösartigen Läsionen. Ab einer Größe von 10 mm weist das Verfahren eine hohe Sensitivität und Spezifität für maligne Lungentumoren auf. Zahlreiche prospektive Studien geben eine Sensitivität von 89–100 %, eine Spezifität von 52–100 % und eine Treffsicherheit von 89–96 % an.

Multiple pulmonale Rundherde

Eine umfangreiche Abklärung ist erforderlich

Bei mehreren pulmonalen Rundherden (> 3) kommen neben intrapulmonalen Metastasen bei primärem Lungenkarzinom differenzialdiagnostisch pulmonale Metastasen extrapulmonaler Tumoren in Betracht (z. B. Mammakarzinom, Schilddrüsenkarzinom, Hypernephrom etc.), aber auch benigne entzündliche Grunderkrankungen, wie z. B. Tuberkulose, Sarkoidose, M. Wegener, Nokardiose oder Histoplasmose etc. Aus diesem Grund ist in solchen Fällen eine umfangreiche Abklärung erforderlich, die insbesondere auch mikrobiologische und immunologische Untersuchungsverfahren umfasst.

Bei peripheren Adenokarzinomen und insbesondere beim minimal-invasivem Adenokarzinom und lepidischem Adenokarzinom kommen neben solitär noduläre Manifestationen auch multizentrische Manifestationen bzw. lobäre Konsolidierungen vor. Dabei ist zu bemerken, dass ausgedehntere milchglasartige Anteile in solitären peripheren Herdbefunden in der Dünnschicht-CT mit einem höheren nichtinvasiven BAK-Anteil einhergehen, während Adenokarzinome mit invasiven Anteilen eher als solide Rundherde erscheinen [71] (Evidenzklasse IV, Grad der Empfehlung D).Wegen der guten Korrelation dieser CT-Charakteristika mit der histologischen Klassifizierung und ihrer prognostischen Relevanz ist es deshalb sinnvoll, zwischen soliden, teilsoliden und nicht soliden bzw. milchglasartigen peripheren Herdbefunden zu differenzieren. Nicht solide solitäre Herdbefunde sind mit einer sehr hohen chirurgischen Heilungsrate assoziiert und diese Patienten benötigen zum Teil lediglich eine Keilresektion statt einer Standardlobektomie [71] (Evidenzklasse IV, Grad der Empfehlung D). Fälle mit multizentrischen bzw. konsolidierende Formen von Adenokarzinomen entsprechen hingegen fortgeschritteneren Stadien. Eine lobäre Konsolidierung mit Aerobronchogrammen ist in diesen Fällen eventuell nicht von einem pneumonischen Infiltrat differenzierbar [71].

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

Pancoast-Tumor

Horner-Syndrom

Klinische Präsentation: Schulterschmerzen, „zerviko-bronchiales Syndrom" und Horner-Syndrom. Wegen der peripheren Lage des Primärtumors mit überwiegend extrapulmonalem Wachstum gelingt die histologische Diagnosesicherung bronchoskopisch häufig nicht. Soweit sich die Diagnose nicht durch Biopsien vergrößerter supraklavikulärer oder zervikaler Lymphknoten sichern lässt, kommen als diagnostische Maßnahmen in Betracht: Mediastinoskopie, Skalenusbiopsie, Thorakoskopie und Probethorakotomie. Eine Thorax-CT oder eine -MRT ist hilfreich bezüglich der Wahl des diagnostischen Verfahrens. Infrage kommt auch eine transthorakale, ggf. CT-gesteuerte Punktion.

Isolierte Nebennierenrindenvergrößerungen

Bei einer isolierten Vergrößerung einer oder beider Nebennieren ohne weitere Hinweise auf Fernmetastasen kann in der Regel mittels CT oder MRT, ggf. auch mittels PET/CT, die Differenzierung zwischen einem Adenom (sog. Inzidentalom) und einer malignitätsverdächtigen Raumforderung erfolgen. In Zweifelsfällen kommt eine sonografisch oder CT-gesteuerte Feinnadelpunktion zur Abklärung in Betracht.
Literatur [10, 16, 20, 23, 26, 31, 32, 36, 43, 46, 49, 62, 63, 73, 75, 81]

Dokumentation der Tumorbefunde

Alle Patienten sollen nach Sicherung der Tumordiagnose den zuständigen Tumorzentren gemeldet werden, soweit der Patient sein Einverständnis im Nachsorgekalender schriftlich bekundet hat. Die Dokumentation soll dabei entsprechend den Richtlinien des örtlichen Tumorzentrums oder der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) mithilfe des Basisdokumentationsbogens erfolgen.

Stadieneinteilung (Staging)

Das Staging ist von entscheidender Bedeutung für die prognostische Einschätzung und für die Therapieplanung. Der therapeutische Ansatz hängt bei Patienten mit Lungenkarzinom von der Tumorgröße, der lokalen Tumorausbreitung mit Lappen- oder Organüberschreitung, dem Befall hilärer und mediastinaler Lymphknoten und von einer potenziellen Fernmetastasierung ab. Das Staging hilft bei der Patientenselektion für die operative Therapie oder Radiochemotherapie und deren Planung und ist wertvoll in der Verlaufsbeurteilung dieser Patienten. Nur bei Patienten, die aufgrund des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms und/oder wegen des schlechten Allgemeinzustandes nur noch supportiv behandelt werden können, werden Staginguntersuchungen wegen fehlender Konsequenzen unterbleiben.

Einteilung nach dem TNM-System

Die Ergebnisse der Staginguntersuchungen ermöglichen eine Einteilung des Lungenkarzinoms nach dem TNM-System. Die TNM-Klassifikation ermöglicht eine stadiengerechte Therapieplanung für jedes Lungenkarzinom. Im Fall eines kleinzelligen Lungenkarzinoms ist neben der offiziellen TNM-Klassifikation die Einteilung in

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

Limited und Extensive Disease nach wie vor klinisch relevant. Dabei umfasst Limited Disease die Stadien I–IIIB, während Extensive Disease immer die Metastasierung außerhalb des primär betroffenen Hemithorax bedeutet. Beim kleinzelligen Lungenkarzinom wird das Stadium I nach TNM auch als „Very Limited Disease" bezeichnet. Aber auch beim kleinzelligen Lungenkarzinom sollte eine Stadieneinteilung nach dem TNM-System vorgenommen werden, da dies prognostisch relevant ist und u. a. auch die Vergleichbarkeit von Therapieergebnissen erhöht. Die höchste Wahrscheinlichkeit einer lymphatischen Metastasierung besteht beim kleinzelligen Lungenkarzinom. Von hämatogener Metastasierung sind am häufigsten Leber, Nebennieren und Cerebrum mit je etwa 40 % betroffen, gefolgt von Skelett, den abdominellen Lymphknoten und den Nieren in etwa 25–30 % der Fälle [24].

Ausbreitungsdiagnostik des Primärtumors (T-Staging)

T-Staging mit Computertomografie (CT)

Bei der Beurteilung der lokalen Tumorinvasivität liegt die Treffsicherheit der CT bei nur 50–70 % [30]. CT und MRT haben dieselben Limitationen in der Evaluation von Hauptbronchus-, Karinal- und Trachealinvasion oder Lobär- bzw. Hauptpulmonalarterien-Infiltration. Eine Kontrastmittelgabe ermöglicht häufig, den Tumor von Arealen poststenotischer Atelektase und Pneumonie abzugrenzen, welche ein stärkeres Enhancement aufweisen. Indirekte Zeichen einer Tumormanifestation innerhalb eines Konsolidierungsareals schließen einen S-förmigen Lobärspalt, einen fehlenden Volumenverlust bei Atelektase, hiläre Lymphadenopathie und fehlendes Ansprechen einer Konsolidierung auf Antibiotikatherapie ein. In der Beurteilung fissurenüberschreitenden Tumorwachstums sind multiplanare Reformationen (MPR) insbesondere bei Dünnschichttechnik sehr sensitiv.

multiplanare Reformationen

Das Vorliegen eines Pleuraergusses erfordert den zytologischen Malignitätsausschluss (Tumorstadium IV) im Pleurapunktat und ggf., bei entsprechenden therapeutischen Konsequenzen, den thorakoskopischen Ausschluss eines Pleurabefalls.

Die lokale Infiltration mediastinalen Fettgewebes ist nicht notwendigerweise mit einer Irresektabilität des Primärtumors verbunden. Vielmehr kann das Vorliegen von drei Kriterien zur Diagnose einer Tumorresektabilität (T3) herangezogen werden:

- weniger als 3 cm Mediastinalkontakt,
- erhaltene mediastinale Fettlinie oder
- Aortenkontakt an weniger als 90° der Zirkumferenz,

[28] (Evidenzklasse III, Grad der Empfehlung C).

Eine Invasion des Mediastinums (T4-Tumor) sollte hingegen bei kompletter Ummauerung oder Konstriktion vitaler mediastinaler Strukturen (Trachea, große Gefäße, Herz, Ösophagus), Wirbelkörperdestruktion bzw. -ummauerung oder bei Tumorüberschreitung der Medianlinie angenommen werden [30]. Die Invasion der oberen Lungenvene ist ein zuverlässiger Indikator einer Perikardinfiltration, während die der unteren Lungenvene nicht als solcher angesehen werden kann. Auch eine Invasion der Thoraxwand ist nicht länger zwingend eine Kontraindikation für

Perikardinfiltration

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

die operative Therapie. Knöcherne Rippenarrosionen gelten in der CT und MRT als sicheres Kriterium einer Thoraxwandinvasion. Weder CT noch MRT erlauben jedoch eine Differenzierung zwischen früher Thoraxwandinvasion durch Tumor und inflammatorischer Thoraxwandadhäsion. Die dynamische CT oder andere Schnittbilduntersuchungen (z. B. Sonografie), die die freie Mobilität der Lunge zum Ausschluss einer Thoraxwandinvasion nutzen, sind nur in den unteren beiden Thoraxdritteln aussagekräftig. Im Vergleich zur CT, der bisher bevorzugten Standardmethode beim T-Staging, liefert die Multidetektor-CT mit KM-Bolusinjektion bei Tumoren im oberen Sulcus unter Verwendung koronarer und sagittaler multiplanarer Reformationen zur MRT identische Informationen in dieser Region (Region von Plexus brachialis und Vasa subclavia). Die MRT ist jedoch weiterhin zur Darstellung einer intraspinalen Tumorextension vorzuziehen.

Multidetektor-CT mit KM-Bolusinjektion

Suche nach Lymphknotenmetastasen (N-Staging)

Wesentlich, vor allem beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom, ist ein genaues mediastinales Lymphknotenstaging, um den Patienten im frühen Tumorstadium eine kurative Operation zu ermöglichen, andererseits aber auch Patienten mit fortgeschrittenen Stadien unnötige Operationen zu ersparen.

N-Staging mit Computertomografie (CT)

Bei der kontrastverstärkten CT des Thorax hat die Abschätzung der Lymphknotengröße (Grenzwert für die pathologische Vergrößerung eines mediastinalen Lymphknotens ist eine Länge der kurzen Achse des Lymphknotens von 10 mm) unbefriedigende Sensitivitäten (41–67 %) und Spezifitäten (50–86 %) für das Erkennen von Lymphknotenmetastasen [2, 30] (Evidenzklasse III, Grad der Empfehlung C). Bei Lymphknoten mit einem Durchmesser von weniger als 10 mm in der kurzen Achse ist eine Metastasierung zwar selten, in einer Studie konnte unter Verwendung einer transösophagealen, ultraschallgesteuerten Feinnadelaspiration jedoch auch in derart kleinen Lymphknoten in ca. 4 % der Fälle der Nachweis maligner Zellen geführt werden.

Das Hinzuziehen verschiedener morphologischer Daten der Lymphknotenform und der angrenzenden Pleura in der hochauflösenden Mehrschicht-CT kann jedoch diese Werte verbessern. Meist metastasieren Lungenkarzinome kontinuierlich entlang der drainierenden Lymphknotenstationen. Eine relative Vergrößerung von Lymphknoten im Bereich der mediastinalen Drainagewege um mehr als 5 mm im Vergleich zu anderen Lymphknotenstationen kann einen relativ hohen positiven Vorhersagewert von 95 % für Metastasen ermöglichen [14]. Tumoren der rechten Lunge metastasieren eher ipsilateral nodal (besonders Unterlappentumoren), wohingegen linksseitige Malignome häufig die kontralateralen Lymphknoten befallen. Zentrale Adenokarzinome haben zum Zeitpunkt der Diagnose bereits vielfach in „normal große" mediastinale Lymphknoten metastasiert, im Gegensatz zu zentralen Plattenepithelkarzinomen [30].

drainierende Lymphknotenstationen

Die CT hilft bei der Auswahl der am besten geeigneten invasiven Methoden zum Sampling unklarer Lymphknoten. Dieses schließt die Thorakoskopie und die kontralaterale lymphatische Dissektion während der Thorakotomie ein. Allerdings erlaubt keines der gegenwärtig verfügbaren Schnittbildverfahren eine Aussage über eine lokale mediastinale Lymphangiosis carcinomatosa, die in der Regel eine

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

explorative Dissektion unmöglich macht. Der Lymphknotenstatus von zentralen T3-Adenokarzinomen, oberen Sulcustumoren und von anderen die Thoraxwand infiltrierenden Malignomen sollte präoperativ mediastinoskopisch abgeklärt werden, um ein ggf. unnötiges Operationsrisiko vermeiden zu können.

N-Staging mit Positronenemissionstomografie mit Computertomografie (PET/CT)

Die FDG-PET hat im Lymphknotenstaging des Lungenkarzinoms eine der Einzelschicht-CT deutlich überlegene diagnostische Genauigkeit und sollte deshalb der Einzelschicht-CT vorgezogen werden. Die mittlere Sensitivität und Spezifität liegen bei 88 % (76–100 %) bzw. 93 % (81–100 %) [47] (Evidenzklasse III, Grad der Empfehlung C). Die Mehrschicht-CT (MSCT oder MDCT, s. o. unter „Thorax-Computertomografie") relativiert einige Nachteile der Einzelschicht-CT beim N-Staging. Ideal ist selbstverständlich die Kombination der PET und der MSCT in einem Verfahren in Form einer PET/CT – die hohen Kosten schränken die Indikationsstellung unter Umständen auf unklare Fälle ein.

Bei der PET/CT zeigt sich bei pathologisch vergrößerten Lymphknoten eine höhere Sensitivität der PET, im Vergleich zur CT jedoch eine geringere Spezifität. Entsprechend gilt für normal große Lymphknoten, dass die PET eine höhere Rate richtig negativer Befunde und somit eine höhere Spezifität aufweist, während die Sensitivität im Vergleich zu vergrößerten Lymphknoten geringer ist. Bekannte Ursachen für falsch positive Befunde im Mediastinum sind etwa granulomatöse Erkrankungen und pneumonische Infiltrate. Aufgrund der negativen Auswirkungen falsch positiver Befunde sollten PET-positive Lymphknoten weiter histologisch untersucht werden. Die Sensitivität der PET bzw. PET/CT-Diagnostik für mediastinale Lymphknotenfiliae bei zentral gelegenen Tumoren ist reduziert. Der Nachweis intrapulmonaler Lymphknotenfiliae ist ein Hinweis auf Mikrometastasen in mediastinalen Lymphknoten, welche weder in der CT noch in der PET nachweisbar sind. Diese Problematik kann jedoch durch die CT-Koregistrierung weitgehend vermieden werden.

falsch positive Befunde

Die FDG-PET/CT kann somit eine Mediastinoskopie in solchen Fällen ersetzen, in denen der Primärtumor nicht zentral lokalisiert ist und intrapulmonale/mediastinale Lymphknoten in der CT und der PET negativ sind. Bei Patienten mit malignem, aber PET-negativem Primarius, PET-positiven zentralen Tumoren und bei Patienten mit positiven intrapulmonalen Lymphknoten ist eine zytologische oder histologische Klärung des Befundes weiterhin erforderlich, um einen falsch negativen Befund in der PET/CT sicher auszuschließen. Positive PET- bzw. PET/CT-Befunde sollten ebenfalls durch eine gezielte Gewinnung von zytologischem oder histologischem Material bestätigt werden, um falsch positive Befunde, z. B. bei granulomatösen Erkrankungen oder Infektionen, zu identifizieren. Für die weitere Abklärung stehen neben der Mediastinoskopie auch bronchoskopische und ultraschallgesteuerte bronchoskopische und ösophagoskopische Verfahren zur Verfügung.

zytologische oder histologische Klärung

FDG-PET zur Diagnostik des kleinzelligen Lungenkarzinoms

Im Unterschied zu den nichtkleinzelligen Subtypen ist die Rolle der PET-Diagnostik bei kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC) weniger gut charakterisiert. In einigen Studien mit jeweils geringen Fallzahlen konnte gezeigt werden, dass die PET

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

bei der Unterscheidung von Patienten mit begrenzten (Limited Disease) oder ausgedehnten Tumormanifestationen (Extensive Disease) hilfreich sein kann und eine prognostische Bedeutung haben könnte.

N-Staging mit der Magnetresonanztomografie (MRT)

Während bei N2-Läsionen (Befall ipsilateraler mediastinaler Lymphknoten) prinzipiell noch ein kurativer Ansatz verfolgt werden kann, gelten N3-Läsionen (u. a. Befall der kontralateralen mediastinalen Lymphknoten) als weitgehend nicht resektabel.

Die gute Abgrenzbarkeit der Lymphknoten auf T1-gewichteten MRT-Bildern im umgebenden mediastinalen Fett führt dazu, dass CT und MRT vergleichbar sensitiv und spezifisch sind (zwischen 50 % und 80 %, wechselnd in verschiedenen Studien). Die erhoffte spezifischere Gewebecharakterisierung durch intravenöse Kontrastmittelapplikation hat sich leider nicht erfüllt. Neuere pharmazeutische Präparationen geben aber zu der Hoffnung Anlass, dass sich die Lymphknotencharakterisierung mit der MRT noch verbessern lässt. I. v. injizierte ultrakleine Eisenoxidpartikel (USPIO) lagern sich im retikuloendothelialen System (RES) gesunder Lymphknoten ab und induzieren dort ein lokales Magnetfeld. Dies führt auf T2-gewichteten Bildern zu einer Signalreduktion, d. h. gesunde Lymphknoten werden auf dem Bild dunkel. Im Gegensatz dazu können tumorinfiltrierte Lymphknoten die Eisenpartikel nicht speichern und bleiben daher hell. In 24 von 27 mediastinalen Lymphknoten konnte in einer Studie die Einschätzung einer Tumorinfiltration histologisch bestätigt werden. Es ergeben sich daraus eine Sensitivität von 92 % und eine Spezifität von 86 %. Allerdings gibt es in Deutschland gegenwärtig kein für den klinischen Einsatz zugelassenes USPIO-Präparat.

i. v.-injizierte ultrakleine Eisenoxidpartikel

Mediastinoskopie

Mit der klassischen Mediastinoskopie nach *Carlens* – heute jedoch in entsprechender Videotechnik – ist eine Palpation, Inspektion und Biopsie peritrachealer Lymphknoten oder sich bis zur Trachea erstreckender Tumoranteile möglich. Es handelt sich hierbei um die paratrachealen, die tracheobronchialen (Azygosgruppe rechts) und die ventralen Bifurkationslymphknoten. Nicht erfassbar sind Lymphknotengruppen im vorderen Mediastinum, im aortopulmonalen Fenster und präaortal sowie die paraösophagealen Lymphknotenstationen 7 und 8. Die für die klassische Mediastinoskopie nicht erreichbaren Lymphknotenstationen lassen sich entweder über eine parasternale diagnostische Mediastinotomie (im 2. oder 3. ICR, Montgomery-Procedure) oder ggf. über eine Thorakoskopie erreichen. Die klassische Mediastinoskopie nach *Carlens* ist zur Abklärung mediastinaler Lymphknotenmetastasen vor allem bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom und ohne Fernmetastasen wegen ihrer geringen Rate falsch negativer Befunde (ca. 10 %) und einer geringen Morbidität (ca. 2 %) zu empfehlen (Evidenzklasse IIb, Grad der Empfehlung B).

Montgomery-Procedure

Endosonografie mit ultraschallgesteuerter Nadelaspiration

Eine Endosonografie mit ultraschallgesteuerter Nadelaspiration ist sowohl endobronchial als auch endoösophageal durchführbar und erreicht in geübter Hand eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität (jeweils > 90 %) für den Nachweis media-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

stinaler Lymphknotenmetastasen. Darüber hinaus können diese Verfahren auch für die Primärtumordiagnostik oder Rundherddiagnostik eingesetzt werden. Die Abklärung mediastinaler Lymphknotenmetastasen mittels über Endosonografie gesteuerter Feinnadelaspiration ist dementsprechend der klassischen Mediastinoskopie mit Evidenzklasse IIb und Grad der Empfehlung B gleichzustellen. Dies hat auch in den neuesten Guidelines der European Society for Thoracic Surgery seinen Niederschlag gefunden. Dabei ergibt sich eine differenzialdiagnostische Indikation für die unterschiedlichen Verfahren je nach Lage der auffälligen Lymphknoten, weil das optimale Einsatzgebiet der verschiedenen Techniken sich nur teilweise überlappt. Einschränkend muss festgestellt werden, dass keines der Verfahren bei negativem Befund einen definitiven Ausschluss mediastinaler Lymphknotenmetastasen erlaubt. In geübter Hand ist die Rate der falsch negativen Ergebnisse jedoch für alle drei Verfahren – Mediastinoskopie, endobronchiale und endoösophageale ultraschallgesteuerte Feinnadelaspiration – vergleichbar. Bei Verfügbarkeit der Methode spricht die geringere Invasivität für ein primäres endosonografisch gesteuertes Lymphknotenstaging.

geringere Invasivität

Ein invasives Lymphknotenstaging mittels endosonografisch gesteuerter Feinnadelaspiration oder chirurgischer Mediastinoskopie ist in folgenden Situationen zu fordern:

- Operabilitätsbeurteilung und exaktes Staging mit Nachweis oder Ausschluss eines mediastinalen Lymphknotenbefalls
- histologische Tumorsicherung bei mediastinalem Lymphknotenbefall (N2/N3) im Falle eines bronchoskopisch nicht gesicherten Primärtumors (vor allem bei onkologisch oder funktionell inoperablen Patienten)
- Nachweis einer kontralateralen Lymphknotenmetastasierung (N3) als allgemein akzeptiertes Kriterium der (kurativen) Inoperabilität
- Nachweis eines ipsilateralen Lymphknotens (N2), sofern man daraus eine Kontraindikation zur Operation ableitet oder die Indikation zu einer neoadjuvanten Therapie gestellt wird
- kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium I vor geplanter Operation (nur in Ausnahmefällen)

Eine Mediastinoskopie bei kleinzelligen Lungenkarzinomen im Rahmen der präoperativen Diagnostik ist nur vor einem potenziell kurativen Eingriff indiziert, nicht dagegen bei palliativer OP-Indikation.

Suche nach Fernmetastasen (M-Staging)

Prinzipiell gilt, dass jeder Patient, bei dem der V. a. ein Lungenkarzinom besteht, klinisch (körperliche Untersuchung, Symptome, Laborchemie) nach Metastasen zu evaluieren ist (Evidenzklasse I, Grad der Empfehlung A). Bei klinischem V. a. Metastasen sollte mittels Bildgebung (Schädel-CT, Skelettszintigrafie, Abdomen-CT) die weitere organbezogene Diagnostik durchgeführt werden (Evidenzklasse I, Grad der Empfehlung A). Patienten mit dem klinischen Stadium I und II brauchen keine Metastasendiagnostik (Evidenzklasse I, Grad der Empfehlung A), Patienten mit dem klinischen Stadium IIIA und IIIB sollten routinemäßig nach Metastasen evaluiert werden (Evidenzklasse III, Grad der Empfehlung C).

Skelettszintigrafie

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

Für den Einsatz der MRT im M-Staging von Lungenkarzinomen sind Evidenzgrade bislang jedoch noch nicht verfügbar.

Oberbauch-CT

Sie dient der Beurteilung von Leber, Milz, Nieren, Nebennieren und Lymphknoten in Bezug auf Metastasen und andere pathologische Prozesse. Oberbauch- und Thorax-CT sollten zweckmäßigerweise zur gleichen Zeit erfolgen.

Oberbauch-Sonografie

Ggf. in Ergänzung zur Computertomografie und zur Verlaufskontrolle bei Nachweis von Metastasen.

Oberbauch-MRT

In Ergänzung zur Computertomografie und/oder Sonografie der Oberbauchorgane kann die MRT insbesondere zur Charakterisierung diagnostisch unklarer fokaler Leberläsionen eingesetzt werden.
Allerdings gibt es keine eindeutigen bildgebenden Eigenschaften von Lebermetastasen, die Überlappung der Erscheinungsmuster mit primären hepatischen Malignomen und benignen Läsionen ist daher groß. Es ist zudem wichtig zu wissen, dass kleine, benigne hepatische Raumforderungen insgesamt häufig vorkommen. Sogar bei Patienten mit einem bekannten extrahepatischen Malignom ist die Wahrscheinlichkeit, dass es sich bei einem Leberherd mit einer Größe von < 15 mm um eine Metastase handelt, nur ca. 50 %.
In der MRT sind Metastasen im Allgemeinen auf T1-gewichteten Bildern hypointens (dunkel) und auf T2-gewichteten Bildern hyperintens (hell). Sie haben darüber hinaus meist ein heterogenes Signal mit unscharfen Randkonturen. Unter den Lebermetastasen haben 15–27 % eine zentrale Hyperintensität auf T2-gewichteten Bildern, was für eine zentrale Nekrose spricht (Target-Zeichen). Nach i. v. Gabe von Gadolinium zeigen hypovaskuläre Metastasen ein Ring-Enhancement in der arteriellen Phase, hypervaskuläre Metastasen sind hyperintens in der arteriellen Phase, können aber während der portalen Phase ein Äquilibrium erreichen, sodass sie maskiert sind und daher dem Nachweis entgehen können.

heterogenes Signal mit unscharfen Randkonturen

Trotz nicht ganz einheitlicher Ergebnisse in der Literatur weist die MRT gegenüber der CT eine höhere Sensitivität in der Detektion von Lebermetastasen auf. Dies liegt im Wesentlichen an den folgenden Faktoren:

- Höherer intrinsischer Gewebekontrast.
- Eine Fettleber kann die Metastasendetektion in der CT erheblich erschweren, mitunter sogar unmöglich machen, die MRT wird dadurch nicht beeinflusst.
- Kleine Metastasen können durch Rand-Enhancement in der CT maskiert werden, im nicht kontrastverstärkten MRT aber gut erkennbar sein.
- Kleine Zysten können in der CT durch Partialvolumeneffekte ein mäßiges Kontrastmittel-Enhancement aufweisen und so als Metastasen fehlinterpretiert werden. In der T2-MRT sind die Zysten aber im Regelfall deutlich signalreicher als Metastasen, sodass sich hier die differenzialdiagnostische Schwierigkeit nicht in gleichem Maße ergibt.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

- Unter Einsatz neuer MRT-Kontrastmittel für die Leber (eisenhaltige KM, leberspezifische KM) und moderner Sequenztechniken ist die MRT im Hinblick auf die Detektion von Lebermetastasen der CT wahrscheinlich überlegen.

Dennoch bleibt zusammenfassend die CT das Mittel der Wahl in der Detektion von Lebermetastasen beim Lungenkarzinom. Die Vorteile der CT liegen in der breiteren Verfügbarkeit, geringeren Kosten, kürzeren Untersuchungszeiten und höheren Detektionsraten für weitere, extrahepatische Metastasen.

Nebennierenmetastasen

Lungenkarzinome weisen – neben Mammakarzinomen – die höchsten Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten von Nebennierenmetastasen (NN-Metastasen) auf. Bei 19 % der Patienten mit einem Lungenkarzinom werden mittels CT NN-Metastasen gefunden. Ein Drittel aller Raumforderungen in den NN ist bei Patienten mit bekanntem intrapulmonalem Malignom benigne. In der MRT können sich NN-Metastasen unterschiedlich darstellen. T1-gewichtet haben sie im Regelfall eine zum Leberparenchym identische oder abgesenkte Signalintensität, meist der von Adenomen vergleichbar. Auf T2-gewichteten Bildern sind NN-Metastasen heterogen, aber im Vergleich zur Leber signalreicher. Weil Metastasen kein Fett produzieren, weisen sie keine Signalminderung in Opposed-Phase-MRT-Bildern auf, was eine wertvolle Hilfe zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung zu Adenomen darstellt. Nach KM lässt sich bei NN-Metastasen ein kräftiges und heterogenes Enhancement finden, das für mehrere Minuten persistiert. Auch darin unterscheiden sie sich von Adenomen.

In den meisten Fällen lassen sich NN-Metastasen auch sicher mit der CT detektieren. Die MRT sollte den Fällen vorbehalten bleiben, in denen die Diagnose nicht sicher mit der CT gestellt werden kann und sich das therapeutische Vorgehen ändern würde. Auch muss auf den Nutzen von Verlaufskontrollen hingewiesen werden, da Adenome nur ein sehr langsames Wachstumsverhalten aufweisen und daher bei Kontrollen in wenigen Monaten größenkonstant sind, während Metastasen ein Wachstum zeigen. Falls eine definitive Abklärung erforderlich erscheint, bleibt noch die sonografisch oder CT-gesteuerte Feinnadelpunktion.

Schädel-CT und Schädel-MRT

Das Lungenkarzinom ist – neben dem Mammakarzinom und dem malignen Melanom sowie Malignomen des Urogenital- und Gastrointestinaltraktes – die häufigste Ursache für zerebrale Metastasen. Eine Schädel-CT (CCT) ist wegen der relativ hohen Inzidenz stummer Hirnmetastasen obligater Bestandteil des Stagings beim kleinzelligen Lungenkarzinom, bei nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen, die histologisch keine Plattenepitheldifferenzierung aufweisen, sowie bei neurologischen Symptomen. Die CCT sollte sowohl vor (nativ) als auch nach intravenöser Kontrastmittelapplikation (kontrastverstärkt) erfolgen. Die native CCT weist (im Parenchymfenster) vor allem Einblutungen, Hirnödeme, Infarktareale, Verlagerungen der Mittellinie und Einklemmungen sowie (im Knochenfenster) ggf. Osteolysen nach.

Störungen der Blut-Hirn-Schranke

Die kontrastverstärkte CCT zeigt Störungen der Blut-Hirn-Schranke, die von Hirnmetastasen verursacht werden können. Allerdings ist die MRT des Schädels (cMRT) empfindlicher für den Nachweis von Hirnmetastasen als die CCT und deutlich überlegen beim Nachweis meningealer Veränderungen, wie z. B. einer Meningeosis carcinomatosa. Insbesondere wenn der Nachweis einzelner oder zusätzlicher Hirnmetastasen über die Wahl des Therapieverfahrens entscheidet (z. B.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

Ganzhirnbestrahlung anstatt von Gamma-Knife- oder Cyber-Knife-Bestrahlung), sollte ggf. sogar zusätzlich zur CCT eine MRT des Schädels durchgeführt werden.
Die kontrastverstärkte MRT gilt als Methode der Wahl zur Detektion und Evaluation von intrakraniellen Metastasen. Dabei erscheinen nicht hämorrhagische Metastasen typischerweise hypo- bis isointens auf T1-gewichteten Bildern, auf T2-gewichteten meist hyperintens. Hämorrhagische Metastasen haben variable Signalintensitäten, in Abhängigkeit von ihrem Gehalt an Blut und Blutabbauprodukten. Umgebendes Ödem kommt auf T2-gewichteten Bildern hyperintens zur Darstellung. Bei MRT-Untersuchungen ohne KM ist es hingegen oft nicht möglich, zwischen Metastasen, fokaler Ischämie, Ödem und Demyelinisierung zu unterscheiden. So ist es gerade vor geplanten chirurgischen Interventionen an Hirnmetastasen wichtig zu wissen, ob es sich um eine Solitärläsion handelt oder ob weitere intrazerebrale Metastasen vorliegen. Die verschiedentlich propagierte Hochdosis-MRT mit 2- bis 3-facher KM-Menge hatte zwar die Sensitivität erhöhen können, d. h. eine bessere Metastasendetektion erzielt, war aber auch in vielen Fällen falsch positiv, d. h. es wurden kleine KM-aufnehmende Läsionen als Metastasen gewertet, die tatsächlich z. B. nur kleinen Gefäßektasien entsprochen haben. Es wurde dann Patienten die u. U. kurative kranielle Metastasenresektion vorenthalten, weil fälschlich weitere Läsionen beschrieben wurden.

Hochdosis-MRT mit 2- bis 3-facher KM-Menge

Insgesamt herrscht aber Einigkeit darüber, dass die KM-verstärkte MRT eine höhere Sensitivität und Spezifität in der Detektion von Hirnmetastasen hat als die KM-verstärkte CT und die native MRT. Gerade in der hinteren Schädelgrube ist die MRT der CT eindeutig überlegen, da es bei der MRT nicht zu Aufhärtungsartefakten kommt, die die CT-Diagnostik in dieser Lokalisation erheblich einschränken können.

PET/CT bei Fernmetastasen

Die Diagnostik mit PET/CT kann auch Fernmetastasen des Lungenkarzinoms innerhalb und außerhalb des Thorax mit hoher Sensitivität nachweisen (82 %, Spezifität 93 %). Bei bis zu 15 % aller Patienten mit primär operablem Lungenkarzinom identifiziert die PET/CT zuvor unbekannte Fernmetastasen. Die PET bzw. PET/CT weist eine hohe Sensitivität für Nebennierenfiliae und ossäre Metastasen auf. In einer PET/CT-Untersuchung sind auch Filiae detektierbar, die selten auftreten, wie etwa Weichteilmetastasen, retroperitoneale und supraklavikuläre Lymphknotenfiliae. Zur Erkennung zerebraler Filiae ist die PET/CT-Diagnostik jedoch weniger geeignet und der MRT unterlegen.

Skelettszintigrafie

Eine Skelettszintigrafie ist nur bei klinischen Symptomen (Knochenschmerzen) oder laborchemischen Hinweisen (Hyperkalzämie, Erhöhung der alkalischen Phosphatase) indiziert. Im positiven Falle ist ggf. eine weitere Abklärung mittels CT oder MRT bzw. eine zytologische bzw. histologische Diagnosesicherung in therapierelevanten Zweifelsfällen erforderlich.

Knochenmarkbiopsie

Sie ist indiziert bei Verdacht auf Knochenmarkkarzinose (z. B. Anämie, Thrombopenie, Leukopenie) sowie beim kleinzelligen Lungenkarzinom zum sicheren Nach-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

weis eines Limited-Disease-Stadiums, soweit die anderen Staginguntersuchungen noch keine Fernmetastasen ergeben haben und eine Operation geplant ist. Meist wird sie mit der sog. Jamshidi-Nadel durchgeführt.

Optimaler Einsatz der verfügbaren Methoden zum Tumorstaging

Das Staging ist von entscheidender Bedeutung für die prognostische Einschätzung und für die Therapieplanung. Nur bei Patienten, die aufgrund des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms und/oder wegen des schlechten Allgemeinzustandes nur noch supportiv behandelt werden können, werden Staginguntersuchungen wegen fehlender Konsequenzen unterbleiben. Nach erfolgter Sicherung des Primärtumors mit exakter histologischer Differenzierung kommen für das Staging in Abhängigkeit vom histologischen Tumortyp und von der Verfügbarkeit eines im optimalen Falle kombinierten PET/CT-Untersuchungsgeräts unterschiedliche Vorgehensweisen in Betracht (Abbildung 2).

mediastinales Lymphknotenstaging

- Das Staging des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms bei Nichtverfügbarkeit einer PET/CT umfasst eine kontrastmittelverstärkte Computertomografie des Thorax sowie der Oberbauchorgane bis in Höhe der Nebennieren, eine Abdomensonografie und die Bestimmung der Tumormarker. Eine Skelettszintigrafie ist nur bei klinischen Symptomen oder laborchemischen Hinweisen indiziert. Eine Schädel-CT erfolgt bei neurologischen Symptomen und wenn keine Plattenepitheldifferenzierung vorliegt. Nur bei kleinem Primärtumor (≤ 3 cm im größten Durchmesser) mit Plattenepitheldifferenzierung und negativen mediastinalen Lymphknoten (maximal 1 cm Durchmesser in der kurzen Achse) ist ein weiteres, invasives mediastinales Lymphknotenstaging entbehrlich. In allen anderen nicht metastasierten Fällen muss ein mediastinales Lymphknotenstaging erfolgen, wobei wegen geringerer Invasivität endoskopische Verfahren oder die nichtinvasive Diagnostik mit PET bzw. PET/CT – bei Verfügbarkeit – Vorrang haben.

invasives Staging

- Handelt es sich nicht um ein nichtkleinzelliges Lungenkarzinom und ist eine PET oder PET/CT verfügbar, so sollte eine Ganzkörperuntersuchung mit diesem Verfahren erfolgen. Ergeben sich außer dem Primärtumor keine weiteren Herde, so kann bei operablen Patienten direkt im nächsten Schritt die chirurgische Therapie durchgeführt werden. Ausnahmen hiervon bestehen für zentrale Tumoren, Tumoren mit niedriger FDG-Aufnahme sowie bei Nachweis PET-positiver N1-Lymphknoten oder PET-negativer Lymphknoten mit einem Durchmesser ≥ 1,6 cm; in all diesen Fällen ist ein weitergehendes, invasives Staging mittels Mediastinoskopie, EBUS oder EUS mit Feinnadelaspiration indiziert. Stellen sich neben dem Primärherd positive Herde in der PET- oder PET/CT-Untersuchung dar, so ist das weitere Vorgehen von der Lokalisation der Herde abhängig.
- Für das kleinzellige Lungenkarzinom ist die PET bzw. PET/CT bisher nicht ausreichend validiert. Das Staging erfolgt mittels kontrastmittelverstärkter Computertomografie des Thorax und der Oberbauchorgane einschließlich der Nebennieren; Oberbauchsonografie und Schädel-CT sowie Tumormarker sind obligat, Skelettszintigrafie bei klinischen Symptomen oder laborchemischen Hinweisen. Für das kleinzellige Lungenkarzinom ist die Einteilung in Limited

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

Disease und Extensive Disease nach wie vor klinisch relevant, wobei Limited Disease die Stadien I–IIIB umfasst, während Extensive Disease immer die Metastasierung außerhalb des primär betroffenen Hemithorax bedeutet. Bei kleinzelligen Lungenkarzinomen ist das Stadium IA nach TNM auch als „Very Limited Disease" bezeichnet. Dennoch sollte auch eine Stadieneinteilung nach dem TNM-System erfolgen.

Literatur [10, 16, 20, 23, 26, 31, 32, 36, 43, 49, 62, 63]

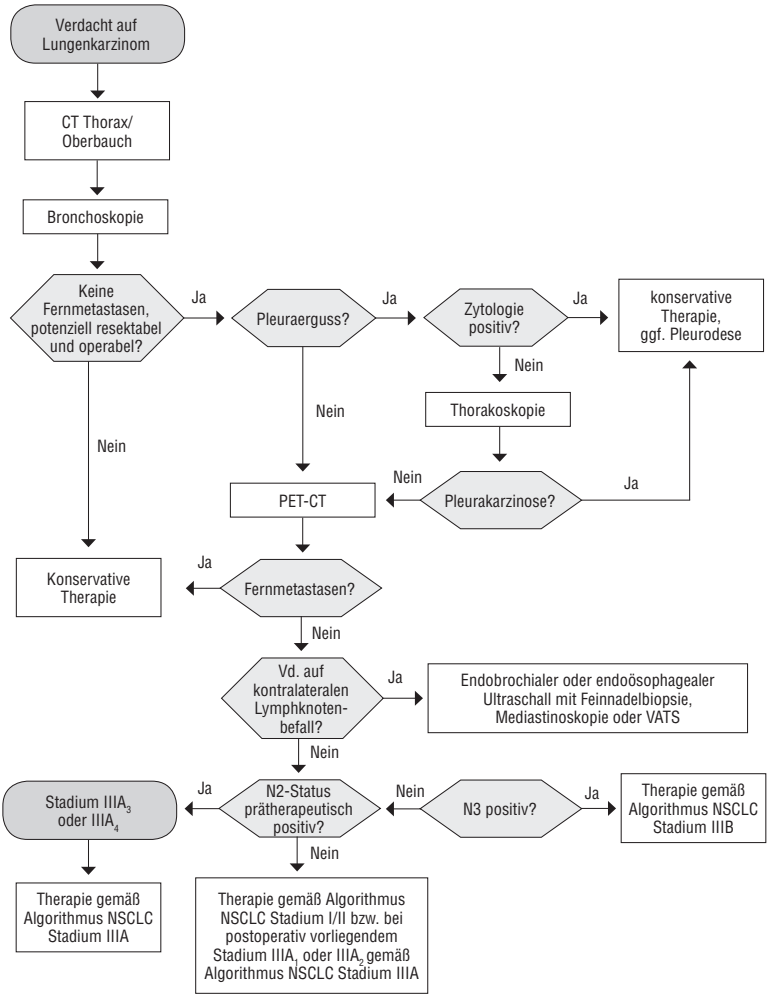


Abbildung 2 Algorithmus zum diagnostischen Vorgehen bei nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (nach [82]).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

Klinische TNM-Klassifikation

Die 8. Version der TNM-Klassifikation löste die 7. Version im Jahr 2017 ab. Die 7. Version war 2010 in Kraft getreten. Literatur [29, 59, 62]
Die 8. Version der TNM-Klassifikation wurde vom „International Association for International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) International Staging Project" erarbeitet und Anfang des Jahres 2016 publiziert [88], die finale Version Anfang 2017 [89].
Durch die Auswertung von knapp 100 000 Fällen wurden Überschneidungen in der Prognose einzelner Tumorstadien detektiert, sodass neue Untergruppen im T- und M-Deskriptor definiert werden konnten, die sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens signifikant unterscheiden. Die N-Nomenklatur blieb im Wesentlichen unverändert, wobei die bestehenden N1- sowie N2-Kategorien je nach Anzahl der betroffenen Lymphknoten unterteilt werden (N1a für single level N1, N1b für multi level N1, N2a1 für single level N2 ohne N1-Befall, N2a2 für single level N2 mit N1-Befall und N2b für multi level N2) [88].

T-Deskriptor [90]

Nach wie vor stellt eine Tumorgröße von 3 cm die Grenze zwischen einem T1- und einem T2-Karzinom dar. Dennoch zeigte sich, dass eine Abstufung in Zentimeterschritten innerhalb der einzelnen Gruppen zu sich in der Prognose signifikant unterscheidenden Kohorten führt, sodass in der neuen Klassifikation T1a (≤ 1 cm), T1b (> 1 cm ≤ 2 cm) und T1c (> 2 cm ≤ 3 cm) abgegrenzt werden. Als Spezialfall wurde das Stadium T1mi definiert, welches ein solitäres lepidisch wachsendes Adenokarzinom mit weniger als 5 mm Invasion in Nachbarstrukturen beschreibt.

Stadium T1mi

Es fiel auf, dass Tumoren mit einer Größe von 5 cm bis 7 cm prognostischer besser T3-Tumoren entsprechen, sodass die T2-Klassifikation verschmälert wurde und nun Karzinome von 3–5 cm umfasst, allerdings unterteilt in T2a (> 3 cm ≤ 4 cm) und T2b (> 4 cm ≤ 5 cm). Außerdem werden alle Tumoren, welche mit Atelektasen oder einer obstruktiven Pneumonitis verbunden sind, als T2 klassifiziert.
Entsprechend der Verschmälerung des T2-Stadiums wurde die T3-Nomenklatur auf Tumoren mit der Größe > 5 cm bis ≤ 7 cm beschränkt. Somit werden alle Tumoren ≥ 7 cm mit T4 bezeichnet.
Die Änderungen des T-Deskriptors können Tabelle 4 entnommen werden.

M-Deskriptor [91]

Nach wie vor beschreibt M1a intrapulmonale Metastasen. Der besonderen Stellung der Oligometastasierung wurde durch die Definition von M1b, was ein Tumorstadium mit einer extrathorakalen Metastase beschreibt, Rechnung getragen. Davon wird nun M1c (multiple extrathorakale Metastasen in einem oder mehreren Organen) abgegrenzt.

Oligometastasierung

Die Änderungen des M-Deskriptors können Tabelle 4 entnommen werden.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

Tabelle 4 *8. Version der TNM-Klassifikation für Lungenkarzinome. Modifiziert nach [88–91]. Wesentliche Änderungen zur vorherigen Version sind fett gedruckt.*

T: Primärtumor		
Tx		Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder maligne Zellen im Sputum oder BAL ohne radiologischen oder bronchoskopischen Tumornachweis
T0		kein Nachweis eines Primärtumors
Tis		Carcinoma in situ
T1		Tumor ≤ 3 cm im größten Durchmesser, umgeben von Lunge oder Pleura visceralis ohne bronchoskopischen Hinweis auf Invasion proximal eines Lappenbronchus
	T1mi	minimalinvasives Adenokarzinom
	T1a	Tumor ≤ 1 cm im größten Durchmesser
	T1b	Tumor > 1 cm aber ≤ 2 cm im größten Durchmesser
	T1c	Tumor > 2 cm aber ≤ 3 cm im größten Durchmesser
T2		Tumor > 3 cm aber ≤ 5 cm oder Tumor mit einer der folgenden Eigenschaften: Befall des Hauptbronchus, unabhängig vom Abstand zur Karina, aber ohne Beteiligung der Hauptkarina Befall der Pleura visceralis Assoziation mit Atelektase oder obstruktiver Pneumonitis, welche bis in die hiläre Region reicht
	T2a	Tumor > 3 cm aber ≤ 4 cm im größten Durchmesser
	T2b	Tumor > 4 cm aber ≤ 5 cm im größten Durchmesser
T3		Tumor > 5 cm aber ≤ 7 cm im größten Durchmesser oder Assoziation mit separaten Tumorherden im selben Lappen wie der Primarius oder Invasion des Primärtumors in eine der folgenden Strukturen: Thoraxwand, N. phrenicus, Perikard
T4		Tumor > 7 cm im größten Durchmesser oder Assoziation mit separaten Tumorherden in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen oder Invasion des Primärtumors in eine der folgenden Strukturen: Diaphragma, Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, N. recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Hauptkarina
N: Regionale Lymphknotenbeteiligung		
Nx		regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0		keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1		Metastasen in den ipsilateralen peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären sowie intrapulmonalen Lymphknoten

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

Tabelle 4 *Fortsetzung.*

N2		Metastasen in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinären Lymphknoten
N3		Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsilateralen oder kontralateralen skalenen oder supraklavikulären Lymphknoten
M: Fernmetastasierung		
M0		keine Fernmetastasierung
M1		Fernmetastasen vorhanden
	M1a	separate Tumorherde in einem kontralateralen Lungenlappen, Pleura oder Perikardmetastasen, maligner Pleura- oder Perikarderguss
	M1b	einzelne extrathorakale Metastase
	M1c	multiple extrathorakale Metastasen in einem oder mehreren Organen
Tx		Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder maligne Zellen im Sputum oder BAL ohne radiologischen oder bronchoskopischen Tumornachweis

Operabilität

Kriterien der Operabilität

technische bzw. funktionelle Inoperabilität

Der Begriff der Operabilität des Lungenkarzinoms ist zu differenzieren in eine nach onkologischen Kriterien kurative oder palliative Operabilität, darüber hinaus müssen unterschiedliche Gründe für Inoperabilität differenziert werden: Die technische Inoperabilität ist meist bedingt durch die Tumorausbreitung, die funktionelle Inoperabilität durch Limitationen der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit, wobei hier die Lungenfunktion einen zentralen Stellenwert einnimmt, und die allgemeine Inoperabilität durch gravierende Begleiterkrankungen. In diesem Sinne sind die folgenden Festlegungen der Inoperabilität nach Intention und Ursache genau zu differenzieren.

Kriterien der Inoperabilität in kurativer Absicht (palliative OP möglich)

Eine kurative Operation ist stadienabhängig (TNM) bei den folgenden Kriterien nicht mehr möglich, im Einzelfall können aber palliative Eingriffe sinnvoll durchgeführt werden:

- gesicherte Fernmetastasen
- gesicherte Pleurametastasen bzw. maligner Pleuraerguss

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

- tumorbedingte Rekurrensparese
- ipsilaterale supraklavikuläre, kontralaterale hiläre oder mediastinale Lymphknotenmetastasen
- tumorbedingte Phrenikusparese (Zwerchfelllähmung)

Technische Inoperabilität

Infolge lokaler Gegebenheiten können sowohl kurative als auch palliative Operationen technisch nicht mehr durchführbar sein. Dies ist meist der Fall bei Infiltrationen des Mediastinums, des Ösophagus, der Wirbelsäule, des Herzens und der Trachea. In Einzelfällen sind allerdings auch bei dieser Tumorausbreitung noch Operationen in kurativer oder wenigstens palliativer Intention möglich.

Funktionelle Voraussetzungen zur Lungen(teil)-resektion

potenziell kurative Therapie

Trotz weiterer Verbesserungen im Bereich der nicht operativen Behandlung des Lungenkarzinoms gilt die Resektion weiterhin als die anzustrebende Therapiemaßnahme, da sie potenziell kurativ ist. Um den Grenzbereich zwischen Chance einer Kuration und Risiko einer relevanten perioperativen Morbidität und Mortalität sicherer einschätzen zu können, bestehen Algorithmen zur Einschätzung der präoperativen Fitness für geplante Resektionsmaßnahmen.
Weiterhin Bestand hat der einzig prospektiv untersuchte Algorithmus zur präoperativen Evaluation von *Bolliger* et al. Dieser stellte auch die Grundlage für die unter Federführung von *Brunelli* 2009 veröffentlichten gemeinsamen Guidelines der European Respiratory Society und der European Society of Thoracic Surgery dar, in denen die Grenzwerte, die eine Operation zulassen, noch etwas weiter nach unten geöffnet wurden. Dies wurde im Wesentlichen mit der Verbesserung der operativen und insbesondere perioperativen Maßnahmen in den letzten Jahren begründet und von der Arbeitsgruppe von *Brunelli* zumindest retrospektiv überprüft.

Allgemeine Einschätzung der funktionellen Operabilität

Komorbiditatsscores

Die perioperative Mortalität beschreibt die Todesrate innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation. Die perioperative Morbidität beziffert das Auftreten von Komplikationen im gleichen Zeitraum. Diese können zwar gut beherrsch- und behandelbar sein, aber auch mit wesentlichen, anhaltenden Beeinträchtigungen über den 30-Tage-Zeitraum hinaus vergesellschaftet sein. Beim primären Lungenkarzinom bestehen meist gefäßbedingte (Nikotinabusus als gemeinsamer Risikofaktor) und/oder altersbedingte (Inzidenz des Lungenkarzinoms) Komorbiditäten. Die Kombination von Komorbiditäten, die sich während oder nach der perioperativen Phase verschlechtern können oder das Risiko für zusätzliche (neu auftretende) Komorbiditäten erhöhen, muss deshalb berücksichtigt werden. Demzufolge besitzen Komorbiditätsscores einen prognostischen Stellenwert [4]. Dieser liegt über dem der Einzelkomorbiditäten. Dabei muss berücksichtigt werden, dass ein Lebensalter > 75 Jahre per se nicht mit einem schlechteren Outcome vergesellschaftet zu sein scheint. Andererseits steigt die perioperative Morbidität und Mortalität im fortgeschrittenen Alter.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

Zusammenfassend sollte das Lebensalter nicht alleine als Ausschlusskriterium für eine Resektion gelten. Berücksichtigung zur Einschätzung der allgemeinen Operabilität muss zudem das Ausmaß des angestrebten Resektionsverfahrens finden, da diese Verfahren mit unterschiedlichen Risiken behaftet sind (Teilresektion vs. Lobektomie vs. Pneumektomie, offen vs. videoassistiert usw.).
Grenzwerte, die zur Einschätzung der allgemeinen Operabilität dienen, sind:

- biologisches Alter > 80 Jahre
- ECOG-Performancestatus > 2
- Karnofsky-Index < 50 %

Kardiologische Einschätzung

Das größte Risiko der perioperativen Morbidität und Mortalität ist kardiovaskulär bedingt.
Deshalb besitzt die Einschätzung des kardialen Status eine zentrale Rolle und umfasst, je nach Risiko- und klinischem Profil, unterschiedliche Modalitäten.
Ein 12-Kanal-EKG ist präoperativ für jeden Patienten zu fordern. Ist dies unauffällig und der Patient kardial (unter guter Belastungsfähigkeit) beschwerdefrei, ist eine weitere kardiale Abklärung grundsätzlich verzichtbar. Ist dies nicht der Fall, sollten eine transthorakale Echokardiografie und eine Belastungsuntersuchung erfolgen. Letztere kann als kardialer (Ergometrie) oder als kardiopulmonaler Belastungstest (Ergospirometrie) durchgeführt werden. Zu berücksichtigen ist, dass mittels Ergospirometrie Parameter abgeleitet werden können, die in der weiteren präoperativen Abklärung prognostische Wertigkeit haben.

invasive kardiologische Diagnostik

Eine Linksherzkatheteruntersuchung bei einem Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit, aber guter Belastbarkeit wird nicht empfohlen. Mit der Indikationsstellung einer invasiven kardiologischen Diagnostik oder auch Therapie sollte genauso verfahren werden wie in einer Situation ohne geplante Operation. So führt zum Beispiel eine prophylaktische koronare Revaskularisierung nicht zu einer Risikoabnahme im Rahmen einer geplanten Operation. Zu bedenken sind auch die Probleme, die intensivierte Thrombozytenaggregationshemmer-Therapien nach koronarer Stentimplantation mit sich bringen (Wartezeiten nach Bare-metal-Stents ca. 6 Wochen, nach Drug-eluting-Stents bis zu 1 Jahr). Die Rechtsherzkatheteruntersuchung ist bezogen auf das gesamte Patientengut in ihrer prognostischen Aussage eher weniger bedeutsam und wird nicht als präoperative Routineuntersuchung, ohne dass Hinweise auf das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie (PH) vorliegen, empfohlen. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Verschiebung der chirurgischen Verfahren hin zu immer höherer Radikalität und zu einem schwerer (lungen)vorerkrankten Patientenkollektiv erfolgt. Eine Verminderung der pulmonalvaskulären Strombahn durch Resektion kann in einer Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes (PAP) und des pulmonalvaskulären Widerstandes (PVR) münden. Da dies ein Faktor für den Erfolg des operativen Verfahrens ist, sollte wie bei anderen thoraxchirurgischen Verfahren auch (z. B. Emphysemchirurgie, Lungentransplantation), das Vorliegen und ggf. das Ausmaß einer PH und die Rechtsherzfunktion berücksichtigt werden.
Obwohl klassische prospektiv validierte Cut-off-Werte, bis zu welchem PAP bzw. PVR welches Ausmaß der Resektion möglich ist, nicht bestehen und die Empfehlungen auf Empirie und Querschlüssen beruhen, könnten folgende Überlegungen für den individuellen Patienten wertvoll sein: Ab einem mittleren PAP von

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

35 mmHg und einem erhöhten PVR von 6 Wood-Einheiten (bestimmt im RHK) kann bei nur gering oder mittelgradig eingeschränkter Lungenfunktion eine behandlungsbedürftige PH vorliegen [35]. Zudem stellt eine Erhöhung des mittleren PAP auf 35 mmHg einen eigenen Risikofaktor für das Versterben von Patienten mit chronischer Lungenerkrankung dar und kann zuverlässig mit einer Messung des BNP (brain natriuretic peptide) im Serum detektiert werden [45].
Die Vorgehensweise aus kardiologischer Sicht zur Evaluation des kardiovaskulären Risikos wird im Algorithmus der Abbildung 3 aufgezeigt.

Lungenfunktions- und Belastungstests

Risiko der perioperativen Morbidität und Mortalität

Mit der präoperativen Lungenfunktionsuntersuchung soll zum einen das Ausmaß der lungenfunktionellen Einschränkung nach einer Resektion abgeschätzt und zum anderen dazu beigetragen werden, das Risiko der perioperativen Morbidität und Mortalität so gering wie möglich zu halten. Die lungenfunktionelle Situation sollte während einer stabilen klinischen Phase unter Ausschöpfung aller Maßnahmen, inkl. Tabakrauchentwöhnung, optimaler medikamentöser Therapie und ggf. Rehabilitationsmaßnahmen, eingeschätzt werden.
Da das Lungenkarzinom mit Komorbiditäten wie der COPD, Fibrose oder der Kombination aus beiden (Fibroemphysem) vergesellschaftet ist, bei denen dynamische Parameter erhalten sein können, sollte die Bewertung von (zumindest) FEV_1 und

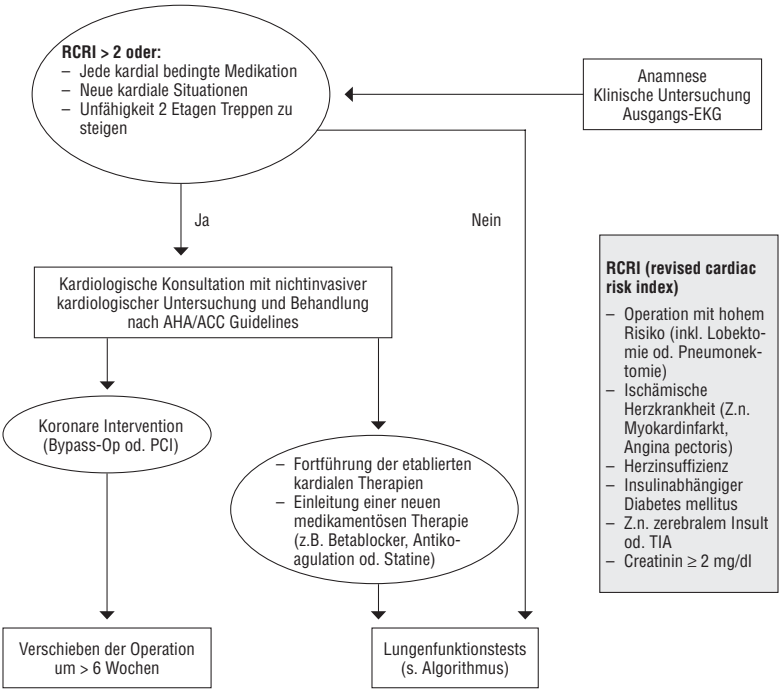


Abbildung 3 Algorithmus für die kardiale Beurteilung vor einer Lungenresektionsmaßnahme bei Patienten mit Lungenkarzinom (nach ERS/ESTS-Guidelines, Brunelli et al. [13]).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

Diffusionskapazität für CO im Single-breath-Verfahren (DLCO) erfolgen. Diese sind die wichtigsten Parameter und haben beide voneinander unabhängig Relevanz. Entgegen der amerikanischen ACCP-Guidelines werden in der europäischen Empfehlung nur noch die relativ zum individuellen Sollwert berechneten und nicht mehr die absoluten Lungenfunktions-Ist-Werte herangezogen, was bezogen auf Geschlecht, Größe und Alter der Patienten eine zusätzliche Genauigkeit mit sich bringt. Wenn sowohl FEV_1 als auch DLCO einen Wert von > 80 % des Sollwertes aufweisen, dann kann eine Resektion bis zur Pneumonektomie bei akzeptablem Risiko erfolgen. Sobald einer der beiden Parameter bei < 80 % Soll liegt, wird die Durchführung eines Belastungstests empfohlen, wobei es sich hier möglichst um eine Spiroergometrie handeln sollte. Alternativ, insbesondere wenn eine Spiroergometrie nicht zur Verfügung steht, kann symptomlimitiertes Treppensteigen zur Beurteilung herangezogen werden. Falls hier eine Höhe von > 22 m erreicht wird, kann von einem geringen perioperativen Risiko ausgegangen werden. Beim Unterschreiten dieser Höhe von 22 m wird die Durchführung einer Spiroergometrie auf jeden Fall empfohlen (Evidenzklasse 2++, Grad der Empfehlung B). Bei einer Einschränkung mit der Folge, weniger als 12 m Treppen steigen zu können, nimmt das Risiko von postoperativen Komplikationen deutlich zu. Ein 6-Minuten-Gehtest stellt im Rahmen einer präoperativen Evaluation keine Alternative dar (Evidenzklasse 2+, Grad der Empfehlung C). Wird nun in der Spiroergometrie eine Peak-VO_2 von mehr als 75 % des Sollwertes oder > 20 ml/kg/min erreicht, so ist wieder eine Resektion bis zur Pneumonektomie möglich. Liegt die Peak-VO_2 entweder bei < 35 % Soll oder bei < 10 ml/kg/min, dann kann weder eine Lobektomie noch eine Pneumonektomie empfohlen werden, sodass diesbezüglich eine Inoperabilität vorliegt. Falls die Peak-VO_2 zwischen 35 und 75 % und zwischen 10 und 20 ml/kg/min liegt, ist zur weiteren Einschätzung eine Berechnung der voraussichtlichen postoperativen (predicted postoperative) FEV_1 (ppo FEV_1) und DLCO (ppo DLCO) nötig. Wenn beide über 30 % des Sollwertes liegen, kann bis zum Ausmaß der berechneten Resektion operiert werden, ansonsten muss die voraussichtliche postoperative Peak-VO_2 (ppo Peak-VO_2) berechnet werden.

Spiroergometrie

Für die Berechnung dieser ppo-Parameter stehen sowohl die Segmentmethode als auch die szintigrafische Methode zur Verfügung, wobei hier meist die quantifizierte Perfusionsszintigrafie verwendet wird bzw. alternativ die quantitative Computertomografie. Zur Ersteinschätzung wird die Segmentmethode empfohlen, wobei hier nur die nicht okkludierten Segmente herangezogen werden sollen. Bei grenzwertigen Situationen bzw. vor Pneumonektomien wird zusätzlich eine Berechnung anhand einer quantifizierten Szintigrafie gefordert (Evidenzklasse 2+, Grad der Empfehlung C). Die Berechnung erfolgt für alle drei Parameter (FEV_1, DLCO und Peak-VO_2) nach folgenden Formeln:

quantifizierte Perfusionsszintigrafie

Formel 1 (Segmentmethode):

$$\text{ppo}(y) = \text{präop}(y)\left(1 - \frac{a}{b}\right)$$

y = FEV_1, DLCO oder Peak-VO_2
a = Anzahl der nicht verschlossenen Segmente im geplanten Resektat
b = Gesamtanzahl der nicht verschlossenen Segmente
Formel 2 (Szintigrafie):
ppo(y) = präop(y) (100 – Prozentanteil der Perfusion des Resektates)
y = FEV_1, DLCO oder Peak-VO_2

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

Falls der Wert für ppo Peak-VO_2 < 35 % oder < 10 ml/kg/min liegen sollte, dann ist das Risiko für eine Lobektomie oder größere Eingriffe wieder als zu hoch anzusehen, sodass keine Resektionen dieser Größe möglich sind. Werden beide Grenzwerte überschritten, kann bis zum berechneten Ausmaß operiert werden.
Diese Vorgehensweise ist im Algorithmus der Abbildung 4 abgebildet, der aus der europäischen Empfehlung übernommen wurde.
Die mit den o. g. Techniken berechneten ppo-Parameter unterschätzen häufig die wirklichen, postoperativ gemessenen Parameter, wobei man sich bewusst sein muss, dass in der direkten postoperativen Phase typischerweise eine stärkere funktionelle Einschränkung vorliegt, die sich im weiteren Verlauf wieder zurückbildet. Insbesondere bei funktioneller Inoperabilität oder grenzwertiger Lungenfunktion sollten präoperativ eine optimale medikamentöse Einstellung sowie physikalische Therapiemaßnahmen und darunter eine erneute Evaluation erfolgen.

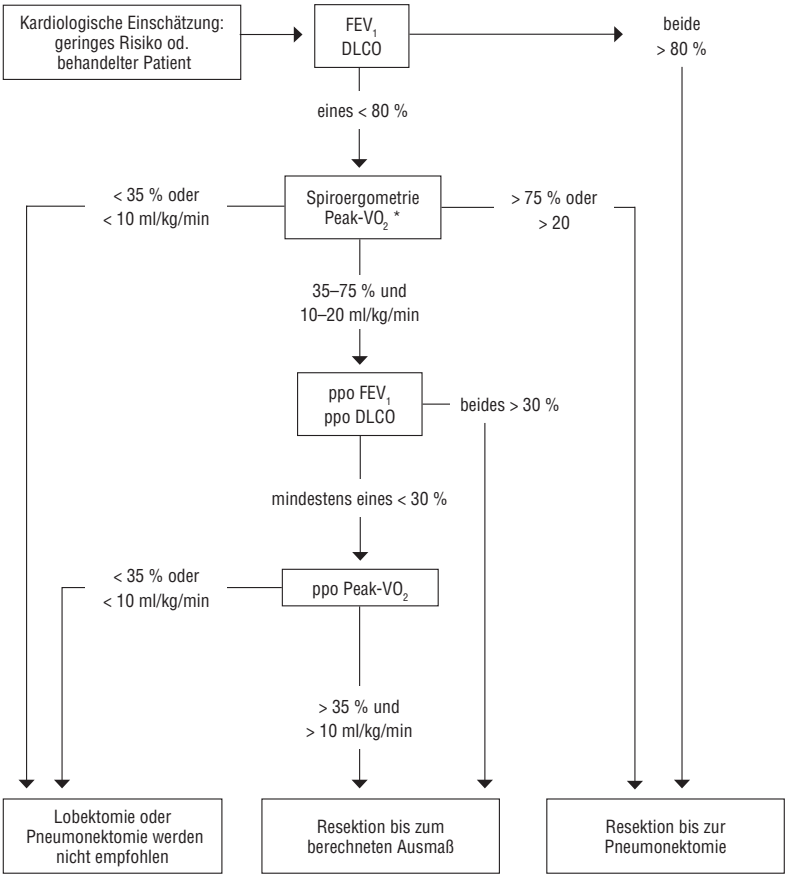


*Abbildung 4 Algorithmus zur Abschätzung der Operabilität aus kardiopulmonalfunktioneller Sicht vor Lungenresektionen bei Patienten mit Lungenkarzinom (nach ERS/ESTS-Guidelines, Brunelli et al. [13]). * Falls Spiroergometrie nicht möglich, dann alternativ Treppensteigen (22 m).*

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

Bei Vorliegen eines heterogenen Emphysems, insbesondere wenn es vorwiegend die Oberlappen betrifft, kann eine Resektionsmaßnahme, wenn im selben Bereich auch das Lungenkarzinom lokalisiert ist, auch bei schlechteren Lungenfunktionsparametern durchgeführt werden, eventuell mit zusätzlicher Lungenvolumenresektion. Hier sollten jedoch die Grenzwerte der NETT-Studie nicht unterschritten werden (FEV_1 und DLCO jeweils > 20 % Soll). In diesen Fällen kann eine Resektion sogar eine Verbesserung der Ventilation erbringen.
Die Blutgase (pO_2 und pCO_2) stellen keine unabhängigen Parameter dar, die für sich alleine eine Vorhersage über die Prognose einer Resektionstherapie treffen könnten.

Vorgehen bei funktionell grenzwertiger Operabilität

Ergeben sich nach erweiterter Lungenfunktionsdiagnostik und allen oben dargestellten funktionellen Zusatzuntersuchungen trotz optimierter konservativer Therapie noch Zweifel an der Operabilität des Patienten bei sonst fehlender Kontraindikation, so sollte die Entscheidung im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards unter Abwägung des zu erwartenden Operationserfolges (Wahrscheinlichkeit eines kurativen Eingriffs) und des einzugehenden Risikos gestellt werden. Im Einzelfall können parenchymsparende Resektionen (Segment- oder Wedge-Resektion) mit gutem funktionellem Erfolg und akzeptabler Prognose durchgeführt werden. Alternativ zu den operativen Verfahren stehen heute insbesondere bei Karzinomen im Stadium I die hypofraktionierte stereotaktische Strahlentherapie oder die Radiofrequenzablation mit teils sehr guten lokalen Remissions- und Mortalitätsraten zur Verfügung, die denen eines resezierenden Vorgehens nahekommen.

parenchymsparende Resektionen

Literatur [3, 5, 6, 7, 11, 15, 12, 13, 17, 24, 25, 41, 44, 48, 50, 61, 66, 74, 77, 80]

Molekularpathologie

In den letzten Jahren sind gerade beim NSCLC molekularpathologische Untersuchungen in den Fokus der Diagnostik und Therapie gerückt [86, 87]. Als häufigste Veränderungen finden sich Mutationen im EGF-Rezeptor (ca. 11,3 %) [83], die EML4-ALK-Translokation (ca. 1,3 %) [84] sowie eine ROS1-Translokation (ca. 1,7 %) [85]. Daher sollte bei der Diagnose eines Adenokarzinoms der Lunge automatisch eine molekularpathologische Diagnostik für EGRF, EML4-ALK und ROS1 erfolgen. In vielen Zentren erfolgt dies bereits als Reflextestung. Neben den genannten Treibermutationen kann es bei gewissen Patienten sinnvoll sein, nach weiteren spezifischen und behandelbaren Mutationen zu suchen, wie BRAF, RET oder HER2. Die Rolle des Next-Generation-Sequencing (NGS) beim Lungenkarzinom ist Gegenstand aktueller Forschung und könnte bei ausgewählten Patienten zu weiteren Therapieoptionen führen.

EGRF, EML4-ALK und ROS1

Posttherapeutisches Follow-up und Tumornachsorge

Die CT ist die bildgebende Modalität der Wahl zum postoperativen Follow-up sowie eingeschränkt zur Detektion eines Rezidivs in der Tumornachsorge. Jede neu

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

aufgetretene inhomogene Raumforderung in der Pneumonektomiehöhle ist tumorverdächtig im Sinne eines Lokalrezidivs. Problematischer sind jedoch die CT-Reevaluation residualen Tumorgewebes oder Befunde nach neoadjuvanter Chemotherapie, welche oft mit den gängigen CT-Kriterien überschätzt werden. Dies gilt auch für die Verlaufsbeurteilung nach Radiochemotherapie. Hier zeigt die PET einen methodischen Vorteil und besitzt entsprechend einen erhöhten diagnostischen Wert [58], wobei auch hier posttherapeutische Reparaturvorgänge und Entzündungen die Beurteilung anfangs erschweren. Die wichtigsten CT-morphologischen Kriterien zur Beurteilung eines Restbefundes bzw. rezidivverdächtigen Areals sind die Größenänderung im Verlauf, die Randkonfiguration und das Enhancement im Zeitverlauf.

Erklärung zu Interessenkonflikten

R. M. Huber war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied von Abbvie, AstraZeneca, Bayer, BI, BMS, Celgene, Guardant, Lilly, Merck, Mologen, Novartis, Pfizer, Roche und Takeda und hat von diesen auch Honorare oder Kostenerstattungen erhalten. Seine Institution hat Forschungsunterstützung von AstraZeneca erhalten. A. Tufman war Berater oder Beiratsmitglied von AstraZeneca, BMS, BI, Celgene, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche und Takeda. Sie hat persönliche Forschungsunterstützung von AstraZeneca und Takeda und Honorare oder Kostenerstattungen von AstraZeneca, BMS, BI, Celgene, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche und Takeda erhalten. H. Leuchte, W. von Wulffen, J. Behr, C. Neurohr, U. G. Müller-Lisse, K. Scheidhauer und H. Winter geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

Literatur

(Ausgewählte Literaturstellen für erweiterte Lektüre ohne Anspruch auf Vollständigkeit)

1 Antoch G, Stattaus J, Nemat AT et al (2003) Non-small cell lung cancer: dual-modality PET-CT in preoperative staging. Radiology 299: 526–533
2 Arita T, Matsumoto T, Kuramitsu T et al (1996) Is it possible to differentiate malignant mediastinal nodes from benign nodes by size? Reevaluation by CT, transesophageal echocardiography, and nodal specimen. Chest 110: 1004–1008
3 Behr J (2002) Optimizing preoperative lung function. Current Opin Anaesthesiol 14: 65–69
4 Birim O, Maat AP, Kappetein AP et al (2003) Validation of the Charlson comorbidity index in patients with operated primary non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 23: 30–34
5 Bollinger CT, Jordan P, Solèr M et al (1996) Pulmonary function and exercise capacity after lung resection. Eur Respir J 9: 415–421
6 Bollinger CT, Perruchoud AP (1998) Functional evaluation of the lung resection candidate. Eur Respir J 11: 198–212
7 Bolliger CT, Koegelenberg CFN, Kendal R (2005) Preoperative assessment for lung cancer surgery. Curr Opin Pulm Med 11: 301–306
8 Braga L, Guller U, Semelka RC (2004) Modern hepatic imaging. Surg Clin North Am 84(2): 375–400
9 Brink I, Schumacher T, Mix M et al (2004) Impact of [18F] FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 31: 1614–1620
10 British Thoracic Society (2001) BTS guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy Thorax 56(S1): 1–21
11 Brunelli A, Xiumé F, Refai M et al (2007) Evaluation of exspiratory volume, diffusion capacity, and exercise tolerance following major lung resection. Chest 131: 141–147
12 Brunelli A, Refai M, Xiumé F et al (2008) Performance at symptom-limited stair-climbing test is associated with increased cardiopulmonary complications, mortality, and costs after major lung resection. Ann Thorac Surg 86: 240–248
13 Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT et al (2009) ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). Eur Respir J 34: 17–41
14 Buy JN, Ghossain MA, Poirson F (1988) Computed tomography of mediastinal lymph nodes in nonsmall cell lung cancer: a new approach based on the lymphatic pathway of tumour spread. J Comp Assist Tomogr 12: 545–552
15 Celli BR, MacNee W, Agusti A et al (2004) Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 23: 932–946
16 Cerfolio RJ, Bryant AS, Eloubeidi MA (2006) Routine mediastinoscopy and esophageal ultrasound fine-needle aspiration in patients with non-small cell lung cancer who are clinically N2 negative. Chest 130: 1791–1795
17 Colice GL, Shafazanad S, Griffin JP et al (2007) Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery. ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd Edition). Chest 132: 161S–177S
18 Coppenrath E, Mueller-Lisse UG, Lechel U et al (2004) Niedrigdosis-Spiral-CT des Thorax in der Verlaufskontrolle nicht maligner Lungenerkrankungen. Rofo 176: 522–528
19 De Leyn P, Stroobants S, De Wever W et al (2006) Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared with remediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer: a Leuven Lung Cancer Group Study. J Clin Oncol 24: 3333–3339
20 Detterbeck FC, DeCamp MM, Kohman LJ et al (2003) Invasive Staging. Chest 123: 167S–175S
21 Diederich S, Wormanns D, Lenzen H et al (2000) Screening for asymptomatic early bronchogenic carcinoma with low dose CT of the chest. Cancer 89(Suppl): 2483–2484
22 Diederich S, Wormanns D, Semik M et al (2002) Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT. Prevalence in 817 asymptomatic smokers. Radiology 222: 773–781
23 Felip E, Sthale RA, Pavlidis N (2005) Esmo minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of non-small-cell lung cancer (NSCLC). Annals of Oncology 16(1): i28–i29
24 Ferguson MK, Vigneswaran WT (2008) Diffusing capacity predicts morbidity after lung resection in patients without obstructive lung disease. Ann Thorac Surg 85: 1158–1165
25 Fishman A, Martinez F, Naunheim K et al (2003) A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. N Engl J Med 348: 2059–2073
26 Fritscher-Ravens A, Bohuslaviszki KH, Brandt L et al (2003) Endoscopic ultrasound, positron emission tomography, and computerized tomography for lung cancer. Am J Respir Crit Care Med 168(11): 1293–1297
27 Ghanem N, Kelly T, Altehoefer C et al (2004) Ganzkörper-MRT vs. Skelettszintigrafie bei der Detektion ossärer Metastasen solider Tumoren. Radiologe 44(9): 864–873
28 Glazer HS, Kaiser LR, Anderson DJ et al (1989) Indeterminate mediastinal invasion in bronchogenic carcinoma: CT evaluation. Radiology 173: 37–42
29 Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ et al (2007) The IASLC lung cancer staging project: Validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (Seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. J Thoracic Oncology 2(8): 694–705
30 Hansell DM, Armstrong P (2004) Imaging of diseases of the chest. Mosby, Harnoncourt Publishers Ltd.
31 Häussinger K, Ballin A, Becker HD et al (2004) Recommendations for quality standards in bronchoscopy. Pneumologie 58(5): 344–356
32 Hauck RW (2001) Die transbronchiale Nadelaspiration (TBNA). Atemw Lungenkrankh 27: 20–31
33 Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF et al (2001) Early Lung Cancer Action Project: initial findings on repeat screening. Cancer 92: 153–159

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

34 Hoekstra CJ, Stroobants SG, Smit EF et al (2005) Prognostic relevance of response evaluation using [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 23: 8362–8370

35 Hoeper MM, Andreas S, Bastian A et al (2011) Pulmonary hypertension due to chronic lung disease: updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. Int J Cardiol 154(Suppl 1): S45–53

36 Jiao J, Magistrelli P, Goldstraw P (1997) The value of cervical mediastinoscopy combined with anterior mediastinotomy in the preoperative evaluation of bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. Eur J Cardiothorac Surg 11: 450–454

37 Juweid ME, Cheson BD (2006) Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. N Engl J Med 354: 496–507

38 Kalff V, Hicks RJ, MacManus MP et al (2001) Clinical impact of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with non-small cell lung cancer: a prospective study. J Clin Oncol 19: 111–118

39 Kauczor HU, Kreitner KF (2000) Contrast-enhanced MRI of the lung. Eur J Radiol 34: 196–207

40 Kelly RF, Tran T, Holmstrom A et al (2004) Accuracy and cost-effectiveness of [18F]-2-fluoro-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scan in potentially resectable non-small cell lung cancer. Chest 125: 1413–1423

41 Koegelenberg CFN, Plekker D, Bolliger CT (2009) Functional evaluation for treatment. Eur Respir Mon 44: 169–186

42 Lardinois D, Weder W, Hany TF et al (2003) Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. N Engl J Med 348: 2500–2507

43 Lee BE, von Haag D, Lown T et al (2007) Advances in positron emission tomography technology have increased the need for surgical staging in non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 133: 746–752

44 Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM et al (1999) Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. Circulation 100: 1043–1049

45 Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME et al (2006) Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. Am J Respir Crit Care Med 173: 744–750

46 Leyn PD, Lardinois D, Van Schil PE et al (2007) ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. Europ J Cardiothoracic Surgery 32: 1–8

47 Lowe VJ, Naunheim KS (1998) Positron emission tomography in lung cancer. Ann Thorac Surg 65: 1821–1829

48 Mazzone PJ (2010) Preoperative evaluation of the lung cancer resection candidate. Expert Rev Resp Med 4: 97–113

49 Micames CG, McCrory DC, Pavey DA et al (2007) Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging. Chest 131(2): 539–548

50 Nagamastu Y, Maeshiro K, Kimura NY et al (2007) Long-term recovery of exercise capacity and pulmonary function after lobectomy. J Thorac Cardiovasc Surg 134: 1273–1278

51 Nguyen BC, Stanford W, Thompson BH et al (1999) Multicenter clinical trial of ultrasmall superparamagnetic iron oxide in the evaluation of mediastinal lymph nodes in patients with primary lung carcinoma. J Magn Reson Imaging 10: 468–473

52 Patel VK, Naik SK, Naidich DP et al (2013) A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: part 1: radiologic characteristics and imaging modalities. Chest 143(3): 825–839

53 Patel VK, Naik SK, Naidich DP et al (2013) A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: part 2: pretest probability and algorithm. Chest 143(3): 840–846

54 Patz EF Jr, Goodman PC, Bepler G (2000) Screening for lung cancer. N Engl J Med 343: 1627–1633

55 Pauls S, Buck K, Hohl K et al (2007) Non-invasive T-staging in non-small cell lung cancer (NSCLC) is improved by integrated [18F]FDG PET-CT. Nuklearmedizin 46(1): 9–14

56 Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ et al (2000) Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography. N Engl J Med 343: 254–261

57 Pozo-Rodriguez F, Martin de Nicolas JL, Sanchez-Nistal MA et al (2005) Accuracy of helical computed tomography and [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for identifying lymph node mediastinal metastases in potentially resectable non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 23: 8348–8356

58 Prokop M, Galanski M (2003) Spiral and multislice computed tomography of the body. Thieme, Stuttgart

59 Rami-Porta R, Ball D, Crowley J et al, on behalf of the International Staging Committee (2007) The IASLC lung cancer staging project: Proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2: 593–602

60 Rivera P, Detterbeck F, Mehta AC (2003) Diagnosis of lung cancer. The guidelines. Chest 123: 129S–136S

61 Santini M, Florello A, Vicidomini G et al (2007) Role of diffusing capacity in predicting complications after lung resection for cancer. Thorac cardiov Surg 55: 391–394

62 Serke M, Schönfeld N (2007) Lungenkarzinom: Diagnostik und Staging. Deutsche Med Wochenschrift 132(21): 1165–1169

63 Singh P, Camazine B, Jadhav Y et al (2007) Endoscopic ultrasound as a first test for diagnosis and staging of lung cancer. Am J Respir Crit Care Med 175: 345–354

64 Shim SS, Lee KS, Kim BT et al (2005) Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET-CT and CT alone for preoperative staging. Radiology 236: 1011–1019

65 Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML et al (2003) The noninvasive staging of non-small cell lung cancer. The guidelines. Chest 123: 147S–156S

66 Subotic DR, Mandaric DV, Eminovic TM et al (2007) Influence of chronic obstructive pulmonary disease on postoperative lung function and complications in patients undergoing operations for primary non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 134: 1292–1299

67 Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE et al (2005) CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. Radiology 235: 259–265

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

68 Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE et al (2003) Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. Radiology 226: 756–761
69 Thompson BH, Stanford W (2000) MR imaging of pulmonary and mediastinal malignancies. MRI Clin North Am 8(4): 729–739
70 Toloza EM, Harpole L, McCrory (2003) Noninvasive staging of non-small cell lung cancer. Chest 123: 137S–146S
71 Travis WD, Garg K, Franklin WA et al (2005) Evolving concepts in the pathology and computed tomography imaging of lung adenocarcinoma and bronchioloalveolar carcinoma. J Clin Oncol 23: 3279–3287
72 Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF et al (2002) Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. Lancet 359: 1388–1393
73 Varadarajulu S, Schmulewitz N, Wildi SF et al (2004) Accuracy of EUS in staging of T4 lung cancer. Gastrointest Endosc 59: 345–348
74 Vogelmeier C, Buhl R, Criée CP et al (2007) Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). Pneumologie 61: e1–40
75 Wallace MB, Pascual JM, Raimondo M et al (2008) Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer. JAMA 299: 540–546
76 Weber WA, Petersen V, Schmidt B et al (2003) Positron emission tomography in non-small-cell lung cancer: prediction of response to chemotherapy by quantitative assessment of glucose use. J Clin Oncol 21: 2651–2657
77 Weisman IM (2001) Cardiopulmonary exercise testing in the preoperative assessment for lung resection surgery. Semin Thorac Cardiovasc Surg 13: 116–125
78 Westlin JE, Janson ET, Arnberg H et al (1993) Somatostatin receptor scintigraphy of carcinoid tumors using the [111In-DTPA-D-Phe1]-octreotide. Acta Oncol 32: 783–786
79 Win T, Sharples L, Groves AM et al (2008) Predicting survival in potentially curable lung cancer patients. Lung 186: 97–102
80 Wyser C, Stulz P, Solèr M et al (1999) Prospective evaluation of an algorithm for the functional assessment of lung resection candidates. Am J Respir Crit Care Med 159: 1450–1456
81 Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K et al (2006) Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. Chest 130: 710–718
82 Goeckenjan G et al (2010) Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. Pneumologie 64(Suppl 2): e1–e164
83 Rosell R, Moran T, Queralt C et al (2009) Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. N Engl J Med 361(10): 958–967
84 Soda M, Choi YL, Enomoto M et al (2007) Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature 448(7153): 561–566
85 Gainor JF, Shaw AT (2013) Novel targets in non-small cell lung cancer: ROS1 and RET fusions. Oncologist 18(7): 865–875
86 Devarakonda S, Morgensztern D, Govindan R (2015) Genomic alterations in lung adenocarcinoma. Lancet Oncol 16(7): e342–e351
87 Imielinski M, Berger AH, Hammerman PS et al (2012) Mapping the hallmarks of lung adenocarcinoma with massively parallel sequencing. Cell 150(6): 1107–1120
88 Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al (2016) The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol 11(1): 39–51
89 Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind CH (eds) (2017) TNM Klassifikation maligner Tumoren, Achte Auflage. Wiley-VCH
90 Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J et al (2015) The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol 10(7): 990–1003
91 Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J et al (2015) The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. J Thorac Oncol 10(11): 1515–1522

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.03

Immunologische Diagnostik, Tumormarker und Liquid Biopsies

R. Lamerz, S. Holdenrieder, R.M. Huber

Schlagwörter

CYFRA 21-1 • neuronenspezifische Enolase • ProGRP • karzinoembryonales Antigen • squamous cell carcinoma antigen • Chromogranin A • Differenzialdiagnose • Prognose • Verlaufsbeobachtung • Therapieeffizienz

Spezielle Tumormarker beim Lungenkarzinom

Serologische Tumormarker beim Lungenkarzinom sind weder ausreichend spezifisch noch sensitiv für Screeningzwecke, eine Ausnahme stellt aus diagnostischer Sicht ProGRP als Marker für das SCLC dar. Die Bedeutung der meisten Marker liegt jedoch in einer differenzialdiagnostischen Unterstützung unklarer Lungenrundherde, in der Einengung des möglichen histologischen Typs der Lungenkarzinome, der Definition des Ausmaßes der Erkrankung und damit der Prognose sowie der Überwachung des Therapieansprechens mit Hinweisen auf ein Rezidiv oder Metastasen. Von den serologischen Tumormarkern haben beim Lungenkarzinom der Zytokeratinmarker (CYFRA 21-1), die neuronenspezifische Enolase (NSE), das Pro-Gastrin-releasing Peptide (ProGRP), das karzinoembryonale Antigen (CEA) und das squamous cell carcinoma antigen (SCCA) eine wichtige Bedeutung erlangt.

Überwachung des Therapieansprechens

CYFRA 21-1

CYFRA 21-1 stellt ein wasserlösliches Zytokeratin-19-Fragment dar, das mit zwei monoklonalen Antikörpern (Fänger: Mab Ks19.1; Detektor BM 19.21) gegen gut charakterisierte Epitope (auf stabförmiger Region von Coil-2) detektiert werden kann, und erfasst damit ein lösliches Produkt aus Zytoskelettproteinen (zwischen 40 und 68 kDa), von denen Zytokeratin-19 in normalen Epithelzellen und vermehrt in Tumoren epithelialen Ursprungs einschließlich der Lunge exprimiert wird. Gegenüber Gesunden (n = 562) wurde eine 95 %ige Referenzgrenze bei 1,8 ng/ml gefunden – ohne Einfluss von Alter, Geschlecht oder Raucherstatus. Je nach Zusammensetzung des Kollektivs kann bei Patienten mit benignen Lungenerkrankungen (insbesondere bei Tuberkulose, akut entzündlichen Prozessen, chronisch-obstruktiver Erkrankung und Fibrose) der 95 %ige Cut-off von CYFRA 21-1 zwischen 2,1 und 3,6 ng/ml schwanken [1].

CYFRA 21-1 zeigte eine Sensitivität von 47 %

Nach Pilotstudien zeigte CYFRA 21-1 eine Sensitivität von 47 % in einem Sammelkollektiv verschiedener histologischer Lungenkarzinomtypen mit der höchsten Rate beim Plattenepithelkarzinom (60–68 %) und der niedrigsten Rate beim kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC, 3–46 %). Seine Sensitivität für andere epitheliale Tumoren lag bei weniger als 20–30 % und für das Ovarialkarzinom bei 40–50 %. Ferner kann die CYFRA-21-1-Bestimmung im Pleuraexsudat signifikant zwischen benigner und maligner Erkrankung (vor allem Plattenepithelkarzinom der Lunge)

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.04

unterscheiden (Median 13,9 versus 84,5 ng/ml; $p < 0,01$) [1, 2, 3]. In der multivariaten Überlebensanalyse bei NSCLC-Patienten erwies sich CYFRA 21-1 neben dem Performancestatus und dem Stadium als unabhängiger Prognosefaktor [4, 5, 6, 7]. In einer gepoolten Analyse von Daten aus neun europäischen Zentren wurde die unabhängige prognostische Wertigkeit von CYFRA 21-1 sowohl in frühen wie auch in fortgeschrittenen Stadien von NSCLC-Patienten unabhängig von der verabreichten Therapie gezeigt [8].

CYFRA 21-1 spiegelt die Therapieeffektivität wider

Bei der Mehrzahl der Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC (Stadien IIIA–IV) spiegelte der Verlauf des CYFRA 21-1 die Effektivität der Chemotherapie wider. Bei Patienten, die eine Remission erzielten, kam es praktisch immer zu einem Abfall des CYFRA 21-1. Andererseits ging das biochemische Ansprechen nur in einem Teil der Fälle auch mit einem Ansprechen in der Bildgebung einher. Ein kontinuierlicher Anstieg der Tumormarker wies praktisch immer auf ein Fortschreiten der Erkrankung hin. Daher sollten im Verlauf (über mehrere Messungen) ansteigende CYFRA-21-1-Spiegel zu einem früheren Abbruch einer ineffektiven Chemotherapie führen [2, 9, 10].

In der Nachsorge, insbesondere der operablen NSCLC-Patienten, die zum Zeitpunkt der Primärdiagnose und -therapie CYFRA-21-1-positiv waren, zeigt CYFRA 21-1 mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit zeitgleich und oft bereits bis zu einem Jahr früher ein Rezidiv bzw. eine Metastasierung an [4]. CYFRA 21-1 erweist sich gegenüber anderen Zytokeratinmarkern wie TPA und TPS bezüglich der Spezifität, Sensitivität und der klinischen Relevanz als eindeutig überlegen [11].

Neuronenspezifische Enolase (NSE)

Die neuronenspezifische Enolase oder γ-Enolase (Referenzbereich 0–10/20 ng/ml) ist ein glykolytisches Enzym aus Hirngewebe oder APUD-Zellen, wie dem medullären Schilddrüsenkarzinom oder dem SCLC, deren Isoenzyme α/γ oder γ/γ als neuronen- bzw. ZNS-spezifisch und speziesunspezifisch gelten. Die NSE-Bestimmung ist besonders empfindlich gegenüber Hämolyse (NSE-Freisetzung aus Erythrozyten und Thrombozyten). Beim Lungenkarzinom wurden Sensitivitäten (Grenzwerte meist über 25 ng/ml) von 7–25 % beim nichtkleinzelligen (NSCLC), 30–38 % beim großzelligen, 18–30 % beim Adenokarzinom und von 13–30 % beim Plattenepithelkarzinom beschrieben [12]. Beim kleinzelligen Lungenkarzinom weist die NSE zusammen mit ProGRP von allen Tumormarkern die höchste Sensitivität auf, wobei eine klare Addition der beiden Marker besteht [13, 14, 15, 16, 17]. Eine Erhöhung findet sich beim neu diagnostizierten kleinzelligen Lungenkarzinom insgesamt in circa 70–85 % der Fälle.

enge Korrelation zwischen NSE-Wert und Stadium

Es besteht eine enge Korrelation der NSE-Werte zum klinischen Stadium. Bei einem Grenzwert von 12,5 ng/ml fanden sich im Stadium Limited Disease in 40–60 % und bei Extensive Disease sogar in 80–90 % der Fälle erhöhte NSE-Spiegel [3, 12, 13, 14]. Prätherapeutische NSE-Werte haben sowohl beim SCLC [7, 19] wie auch beim NSCLC [4, 5, 18] prognostische Aussagekraft. Nach einer Chemotherapie eines SCLC gilt ein temporärer NSE-Anstieg innerhalb von 24–72 Stunden (Tumorlyse) als prognostisch günstig (Ansprechen der Therapie). Danach führt eine effektive Chemotherapie immer zu einem kontinuierlichen Abfall der NSE. In der Remission finden sich überwiegend normale NSE-Spiegel, wohingegen Rezidive mit ansteigenden Serumwerten einhergehen und mit einer Vorzeitigkeit von 1–4 Monaten ein Rezidiv anzeigen können [2, 15, 19].

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.04

ProGRP

Pro-Gastrin-releasing Peptide (ProGRP) ist ein längerlebiger Vorläufer des Gastrin-releasing Peptide, welches das Korrelat der Säugetiere zum Bombesin der Amphibien darstellt. Das Hormon GRP wurde erstmals aus Schweinemagen isoliert, sein Vorkommen ist beim Menschen insbesondere im Gastrointestinaltrakt, den Atemwegen und dem Nervensystem beschrieben.
Es wurde mehrfach darüber berichtet, dass GRP durch Zellen des kleinzelligen Lungenkarzinoms freigesetzt wird und in der Zellkultur das Wachstum von SCLC-Zellen sogar stimulieren kann [16, 20, 21, 22]. Unter Zugrundelegung einer 95 %igen Spezifität gegenüber den verschiedensten benignen Lungenerkrankungen erreicht ProGRP eine Empfindlichkeit von 47 % (NSE 45 %). Besonders interessant ist, dass ProGRP bereits in frühen Stadien gesteigert freigesetzt wird und teilweise sehr hohe Konzentrationen erreicht (über 20 % der SCLC-Patienten weisen ProGRP-Werte auf, die das Zehnfache des Grenzwertes benigner Lungenerkrankungen überschreiten), sodass zum einen die Differenzialdiagnose eines unklaren Lungenrundherdes, zum anderen die Therapieeffizienzkontrolle und Verlaufsbeobachtung erleichtert werden. Dennoch zeigte sich, dass ProGRP die NSE keineswegs ersetzen kann, sondern dass beide tumorassoziierten Antigene von SCLC-Tumoren unterschiedlich freigesetzt werden, sodass durch den kombinierten Einsatz von ProGRP und NSE zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine additive Empfindlichkeit von über 60 % erreicht werden kann. Im Vergleich zur NSE besitzt ProGRP eine deutlich höhere Spezifität für das SCLC gegenüber anderen histologischen Lungenkarzinomtypen (Sensitivität weniger als 5 %) [16, 22, 23]. Darüber hinaus wird ProGRP im Gegensatz zu anderen Biomarkern nur von kleinzelligen Lungenkarzinomen gesteigert freigesetzt [16], in sehr seltenen Fällen bei Lungenmetastasen eines medullären Schilddrüsenkarzinoms oder eines neuroendokrinen Prostatakarzinoms. Die Summe der gesteigerten Freisetzung bereits im Stadium Limited Disease zusammen mit der Nichtfreisetzung durch benigne Erkrankungen und andere Karzinome würde ProGRP als Screeningmarker qualifizieren. Problematisch ist sicherlich einerseits, dass durch den Einsatz von ProGRP aufgrund seiner Spezifität für das kleinzellige Lungenkarzinom nur ein kleiner Teil der Lungenkarzinome entdeckt würde und zudem, dass es bislang keine prospektive Studie gibt, die den Einsatz von ProGRP in der Screeningsituation untersucht hätte. Hinsichtlich der prognostischen Wertigkeit von ProGRP liegen derzeit noch keine Daten an großen Kollektiven vor. Hingegen wurde ProGRP mehrfach als wichtiger Marker zur Kontrolle der Therapieeffizienz sowie zur frühzeitigen Entdeckung eines Rezidivs beim SCLC beschrieben [2, 20, 23, 24, 25].

ProGRP erleichtert die Therapieeffizienzkontrolle

Karzinoembryonales Antigen (CEA)

Trotz fehlender Organspezifität ist CEA auch für das Lungenkarzinom ein brauchbarer immunhistologischer und serologischer Tumormarker. Nimmt man alle Lungenkarzinome zusammen, liegt die Sensitivität zum Zeitpunkt der Primärdiagnose bei circa 30 %, wobei die Spezifität gegenüber benignen Lungenerkrankungen 95 % beträgt. Von den verschiedenen histologischen Typen des Lungenkarzinoms ist die Sensitivität des CEA beim Adenokarzinom mit circa 40 % am höchsten. Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen Höhe und Häufigkeit pathologischer Spiegel und Tumorausbreitung sowie dem klinischen Stadium und eine pro-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.04

gnostische Bedeutung prätherapeutischer Spiegel zum Überleben [2, 3, 6, 14, 18]. Im Verlauf konnte eine Korrelation zwischen dem Abfall der CEA-Werte und einer Remission bzw. einem Ansprechen auf die Therapie gesichert werden. Auch bei diesem Tumormarker weist ein kontinuierlicher Anstieg auf eine Progression des Tumorleidens bzw. ein Therapieversagen hin [2, 3, 14]. Auch im durch BAL (broncho-alveoläre Lavage) gewonnenen Bronchialsekret und in Pleuraergüssen kann die Bestimmung des CEA in der Abgrenzung gegenüber nicht neoplastischen Prozessen hilfreich sein [26]. Stark erhöhte CEA-Spiegel im Erguss würden für dessen maligne Genese sprechen. Bei Mesotheliomen sind die CEA-Werte im Erguss im Gegensatz zu Karzinombefall im Allgemeinen nicht oder nur gering erhöht.

Squamous cell carcinoma antigen (SCCA)

Das SCCA-Antigen kann als ein zirkulierendes tumorassoziiertes Antigen (MG 48 kDa, Referenzgrenze 2 ng/ml) bei Plattenepithelkarzinomen von Cervix uteri, Kopf, Hals, Ösophagus und Lunge erhöht sein. Trotz seiner gegenüber CYFRA 21-1 geringeren Sensitivität weist es eine deutlich höhere Spezifität für das Plattenepithelkarzinom auf und ist insbesondere für die histologische Differenzialdiagnose des Lungenkarzinoms ein wichtiger Marker [14, 27, 28]. So fand sich für SCCA eine 28 % Sensitivität für das Plattenepithelkarzinom der Lunge jeweils bei einer 95 % Spezifität gegenüber gesunden Personen, Patienten mit benignen Lungenerkrankungen sowie Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen Lungenkarzinom [50].

Chromogranin A

Für die Differenzialdiagnose beim kleinzelligen Lungenkarzinom finden sich gegenüber NSE und ProGRP keine oder nur geringe Vorteile, allerdings kann es in seltenen NSE- und ProGRP-negativen SCLC-Fällen als alternativer Marker zur Verlaufsbeobachtung eingesetzt werden. Darüber hinaus wurde von einer prognostischen Wertigkeit des Chromogranin A beim SCLC berichtet [29].

Vergleich der beim Lungenkarzinom empfohlenen Tumormarker

Differenzialdiagnose

Nach einer großen, europäischen Multicenterstudie unter Verwendung der Tumormarker CYFRA 21-1, CEA, SCCA und NSE bei 244 Patienten mit Lungenkarzinom verschiedener Histologie und Stadien, 526 Patienten mit benignen Lungenerkrankungen und 562 gesunden Erwachsenen war CYFRA 21-1 der Tumormarker mit der größten Sensitivität [28]. Bei einer Spezifität von 95 % lag die Sensitivität von CYFRA 21-1 in der Gesamtgruppe der Lungenkarzinome bei 46 %, während die Werte für CEA, SCCA und NSE 32 %, 25 % und 28 % betrugen. Betrachtet man nur die Gruppe der nichtkleinzelligen Lungenkarzinome, war CYFRA 21-1 ebenfalls der sensitivste Tumormarker.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.04

In der Analyse der verschiedenen Histologietypen lag die Sensitivität beim Plattenepithelkarzinom für CYFRA 21-1 bei 58 %, gefolgt von CEA und SCCA mit 23 % bzw. 32 %. Beim Adenokarzinom der Lunge lagen die Werte von CYFRA 21-1 und CEA mit 42 % bzw. 44 % in etwa gleichauf, während SCCA und NSE unter 15 % lagen. In der Gruppe der kleinzelligen Lungenkarzinome war erwartungsgemäß die NSE mit einer Sensitivität von 77 % der führende Marker [28].

In unseren eigenen Untersuchungen ergab sich ein ähnliches Bild, wobei sich beim SCLC, wiederum bei einer Spezifität von 95 %, ProGRP als Marker mit der höchsten Sensitivität erwies. Deutlich additive Sensitivitäten wurden beim SCLC für ProGRP und NSE gefunden sowie für CEA und CYFRA 21-1 beim NSCLC und den histologischen Subgruppierungen Plattenepithel-, Adeno- und großzelliges Karzinom (Tabelle 1) [2].

additive Sensitivitäten

Hinsichtlich der differenzialdiagnostischen Einordnung suspekter Lungenrundherde (n = 1747) zeigte sich, dass sowohl CYFRA 21-1, CEA, NSE und ProGRP in hohen Wertlagen nur beim Lungenkarzinom freigesetzt werden [38]. Fordert man eine Spezifität von mehr als 99 % (nicht mehr als 1 % falsch positive Testergebnisse), so erlaubt die kombinierte Bestimmung der vier Marker in 50 % der Fälle eine Aussage darüber, ob es sich um einen benignen oder malignen Lungentumor handelt (Tabelle 2, Tabelle 3).

Tabelle 1 Sensitivitäten (%) von CYFRA 21-1, CEA, NSE und ProGRP beim Lungenkarzinom LK (Spezifität gegenüber benignen Lungenerkrankungen 95 %) [2].

Marker	Alle LK	NSCLC	SCLC	Plattenepithel-LK	Adeno-LK	Großzelliges LK
CYFRA 21-1	40	43	34	53	22	48
CEA	25	25	23	16	33	22
NSE	32	26	45	33	15	35
ProGRP	21	3	47	5	4	0
ProGRP und NSE	38	27	62	33	19	35
ProGRP und CYFRA 21-1	50	28	61	54	26	48
ProGRP und CEA	35	26	51	16	35	21
NSE und CYFRA 21-1	46	45	47	58	26	48
CEA und CYFRA 21-1	47	57	43	66	44	58
CEA und NSE	42	38	51	35	35	33

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.04

Tabelle 2 *Sensitivität (%) von CEA, CYFRA 21-1, NSE und ProGRP für maligne Lungenerkrankungen bei einer Spezifität von mehr als 99 % für benigne Lungenerkrankungen [30].*

Diagnose Marker	Benigne Lungenerkrankungen	Maligne Lungenerkrankungen	Lungenmetastasen
CEA ≥ 12 ng/ml	0,3	17	16
CYFRA 21-1 ≥ 15 ng/ml	0,3	8	7
NSE ≥ 35 ng/ml	0,6	8	5
ProGRP ≥ 85 pg/ml	0,6	12	0
Wenigstens 1 Marker ≥ 99 % Spezifität	3	50	56

Nur selten werden CYFRA 21-1 und NSE bei Lungenmetastasen anderer Primärtumoren gesteigert freigesetzt; bei ProGRP geschieht diese gesteigerte Freisetzung durch Lungenmetastasen nur in extrem seltenen Fällen von metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinomen. CEA hingegen als klassischer Adenokarzinom-Marker wird häufiger von Lungenmetastasen anderer Primärtumoren freigesetzt (Tabelle 2).

Tabelle 3 *Sensitivität (%) von CEA, CYFRA21-1, NSE und ProGRP für Lungenkarzinome in Abhängigkeit der Histologie bei einer Spezifität von mehr als 99 % für benigne Lungenerkrankungen [30].*

Diagnose	Alle Lungenkarzinome	NSCLC	plattenepithelial	adeno	großzellig	NSCLC ohne weitere Klassifizierung	SCLC	Histologie unbekannt und andere
Marker								
CEA ≥ 12 ng/ml	18	18	9	29	20	17	16	17
CYFRA 21-1 ≥ 15 ng/ml	8	9	12	5	8	14	5	3
NSE ≥ 35 ng/ml	8	3	1	2	6	8	40	4
ProGRP ≥ 85 pg/ml	13	2	0,6	1	4	8	57	9
Wenigstens 1 Marker ≥ 99 % Spezifität	50	44	36	53	51	39	78	38

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.04

Jeder der vier Biomarker erreicht bei bestimmten Wertlagen Tumorspezifität (die je nach verwendetem Test unterschiedlich liegen können):

- CEA: 30 ng/ml (Abbott, AxsYM)
- CYFRA 21-1: 490 ng/ml (Roche, Elecsys)
- NSE: 45 ng/ml (Roche, Elecsys)
- ProGRP: 250 pg/ml (ALSI, ELISA)

In niedrigen Wertlagen ist die Unterscheidung von benignen Erkrankungen, Lungenmetastasen und primären Lungenkarzinomen hingegen nicht möglich (Abbildung 1) [30].

Prognose

Für die Abschätzung der Prognose liegen für das NSCLC mehrfach bestätigte Daten für CYFRA 21-1 als unabhängigen Marker und mit Einschränkungen auch für NSE und CEA vor [4, 5, 6, 7, 8, 18]. Beim SCLC gelten NSE und eventuell auch CYFRA 21-1 als prognostische Parameter [15, 29].

Verlaufsbeobachtung

Die postoperative Verlaufsbeobachtung, die Kontrolle der Therapieeffizienz einer systemischen Chemo- oder Radiotherapie sowie die Detektion einer Rezidiverkrankung bzw. Progression der Erkrankung sind die Hauptindikationen für Tumormarkerbestimmungen beim Lungenkarzinom.

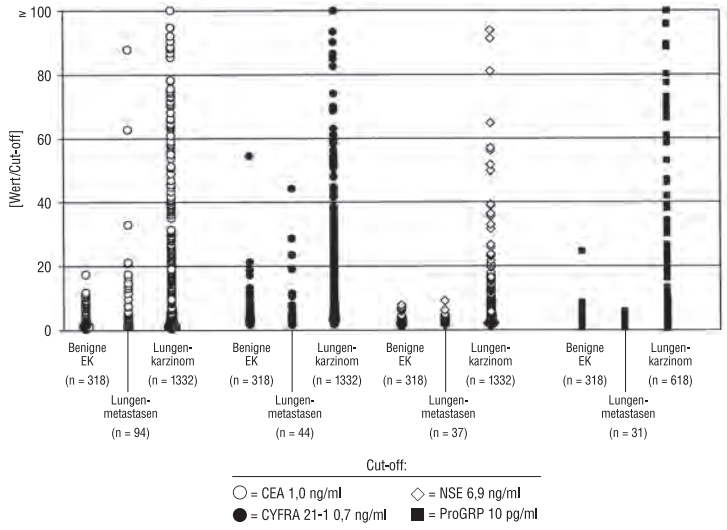


Abbildung 1 *Werteverteilung von CEA, CYFRA 21-1, NSE und ProGRP bei benignen Lungenerkrankungen, Lungenmetastasen und primären Lungenkarzinomen [30].*

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.04

Postoperative Verlaufsbeobachtung

Die Geschwindigkeit und Vollständigkeit des Tumormarkerabfalls nach Resektion des Tumors gibt bereits Hinweise auf die weitere Prognose des Patienten. Nach einem kurzfristigen Anstieg unmittelbar nach dem operativen Eingriff aufgrund der Freisetzung von Tumormarkern aus dem geschädigten Tumor- bzw. normalen Gewebe hängt der Abfall der Tumormarkerkonzentration sowohl von der biologischen Halbwertszeit des Markers als auch vom Verbleib residualer Tumorzellen ab [31, 32, 33]. Nach kurativer Resektion gehen die Werte von CYFRA 21-1, TPA, SCCA und ProGRP (Halbwertszeit 1,5–3 Stunden) gewöhnlich schnell zurück und erreichen nach 1–2 Tagen das Niveau gesunder Personen [32], während der CEA-Abfall verzögert erfolgt und von der oft unterschiedlichen Glykosylierung abhängt (Halbwertszeit 2–8 Tage) [31, 32, 34]. Wenn eine renale oder hepatische Dysfunktion, welche die Elimination der Tumormarker zum Teil erheblich verlängern können [1, 17], ausgeschlossen sind, weist eine verzögerte Markerclearance und/oder ein nach wie vor erhöhtes Plateau der Wertlagen auf das Vorhandensein residualer Tumorzellen und ein baldiges Rezidiv bzw. Progression der Erkrankung hin [31].

Entscheidung zur adjuvanten Therapie

Weiterhin können Tumormarker für die Entscheidung für adjuvante Therapie hilfreich sein: In einer Studie mit 227 Patienten (Stadium I+II) wurden die präoperativen CEA und CYFRA 21-1-Werte als Risikofaktoren neben dem Tumorstadium und klinischen Charakteristika hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagefähigkeit für Rezidiv-freies Überleben in Patienten mit und ohne adjuvante Chemotherapie untersucht. Während sich beim Adenokarzinom keine Unterschiede bei Hoch- und Niedrig-Risikogruppen bzgl. der Therapieformen fanden, war das Überleben bei Hochrisiko-Patienten insgesamt sowie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom signifikant länger mit adjuvanter Chemotherapie als nur mit alleiniger Operation (Hazard ratio des Biomarker-Klassifikators HR 9.4, p=0.002) [51].
Hingegen waren in Adenokarzinom-Patienten die seriellen Messungen der Marker CYFRA 21-1 und HE4 in der Lage, Tumorrezidive zu erkennen. Hierbei waren die AUCs für CYFRA 21-1 bei 75.9 %, für HE4 bei 75.4 % und für die Kombination der beiden Marker etwas höher bei 78.8 %. [52].

Kontrolle der Therapieeffizienz einer systemischen Therapie

Bei der Kontrolle der Effizienz einer systemischen Chemo- oder Radiotherapie anhand von Tumormarkern korreliert ein substanzieller Abfall häufig mit einem guten Ansprechen der Therapie, während ein Anstieg oder ein nur langsamer und insuffizienter Abfall meist mit einer Progression der Erkrankung einhergeht. Beim NSCLC zeigt die CYFRA-21-1-Kinetik die beste Übereinstimmung mit dem Therapieansprechen (59–75 %) [35, 36]. Für die Entdeckung einer Progression erreicht die Sensitivität 52 % bzw. 69 % bei einer Spezifität von 100 % [35, 36]; für die Erkennung einer Remission liegt die Sensitivität etwas niedriger (42 %). Außerdem zeigen Veränderungen der CYFRA-21-1-Konzentrationen bereits nach dem ersten Zyklus einer Chemotherapie das spätere Therapieansprechen an [7, 10]. Beim SCLC spiegelt die Kinetik von NSE und ProGRP den klinischen Verlauf und die Therapieeffizienz wider [24, 37]. Initial steigen die Wertlagen häufig temporär als Ausdruck der Tumorlyse an [38], fallen danach jedoch schnell auf die individuellen Basiswerte ab [39]. Hingegen ist auch beim SCLC ein Therapieversagen mit kontinuierlich hohen oder nur unzureichend abfallenden Markerkonzentrationen asso-

Entdeckung einer Progression

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.04

ziiert. In Fällen mit gleichzeitig erhöhtem NSE und ProGRP kann die kombinierte Bestimmung eine additive Aussage erlauben [24].

Bezüglich der multivariaten prognostischen Aussagekraft von CEA und CYFRA 21-1 nach dem zweiten Zyklus der First-line-Chemotherapie des fortgeschrittenen NSCLC erwiesen sich der Performancestatus (p = 0,005), der Basis-LDH-Spiegel (p = 0,02), die CEA-Response (höher als 20 % vom Basiswert, p = 0,03) und die CYFRA-21-1-Response (höher als 20 % vom Basiswert, p = 0,01) als unabhängige prognostische Faktoren für das Überleben, wohingegen die objektive radiologische Responserate (OR) nicht bestätigt wurde [40].

In einem vergleichbaren Studienansatz wurde der CYFRA-21-1-Abfall (über 35 %) nach zwei Chemotherapiezyklen im Vergleich zur radiologischen Response evaluiert: In der multivariaten Überlebensanalyse waren nur der CYFRA-21-1-Abfall und ein radiologischer Non-Progression-Status als Hauptdeterminanten eines verlängerten Überlebens mit einem RR von 0,37 bzw. 0,63 (p = 0,01) zu sichern. Bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC reflektiert die Nichtprogression nach obiger Definition die therapeutische Effektivität besser als die traditionelle OR; ferner scheint der mindestens 35 %ige CYFRA-21-1-Abfall ein zuverlässiger Surrogatmarker für die Behandlungswirksamkeit entsprechend dem Überleben zu sein [41].

Therapieverlaufsmonitoring

Mittlerweile erschienen zahlreiche weitere Arbeiten zum Verlaufsmonitoring einer systemischen Therapie mittels Tumormarker bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Qualität bzgl. Studiendesign, Zahl und Zusammensetzung der Patienten bzgl. Histologie und Tumorstadien, eingesetzte Therapien, Auswahl der Tumormarker, Zeitpunkte und Häufigkeit der Analysen, Entscheidungsgrenzen für die einzelnen Parameter, bildgebende Bewertung des Ansprechens, Eingruppierung der Responseklassen u.v.m. sehr heterogen sind. Dennoch gelang es in einem systematischen Review und einer Metaanalyse einen Überblick über die gute Wertigkeit der Tumormarker CEA und CYFRA 21-1 darzustellen, wobei die relativen Veränderungen den absoluten Werten überlegen waren. Für die Unterscheidung Remission vs. Progression + Stable Disease ergaben sich studien-übergreifend Gesamt-AUC-Werte für CEA-Veränderungen von 0.72 (74.7 % Sensitivität bei 69.8 % Spezifität) sowie für CYFRA-Veränderungen von 0.73 (79.1 % Sensitivität bei 60.6 %). [53]. Auf Grundlage dieser Daten sind weitere prospektive Studien mit definiertem und vergleichbarem Studiendesign erforderlich, um die serielle Anwendung und Interpretation von Tumormarkern zu verbessern.

Biomarker Response Characteristic Plots

Ein wertvoller Ansatz hierzu ist die Entwicklung eines „Biomarker Response Characteristic (BReC) Plots" zur diagnostischen Validation und Interpretation longitudinaler Biomarkerwerte. Die Aussagekraft der Software zur dynamischen Generierung der BReC-Plots wurde mittels serieller CEA und CYFRA 21-1-Werte bei 216 Patienten mit metastasiertem NSCLC unter Nivolumab-Therapie eindrücklich demonstriert. Graphisch wurden jeweils Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte einzelner Patienten über die Zeit sowie ein klarer Zusammenhang zwischen CEA- und CYFRA 21-1-Ansprechen mit dem klinischen Outcome dargestellt. Hierbei können sowohl Zeitintervalle, Schwellenwerte und Marker-Veränderungen individuell eingestellt werden, und zu jedem Zeitpunkt Wahrscheinlichkeiten für das Therapieansprechen oder –versagen ermittelt werden. So wurde z.B. anhand des BReC Plots ein Therapieversagen durch CEA und CYFRA 21-1-basierte Scores mit einer Sensitivität von 34 % und 35 %, jeweils bei einer Spezifität von 96 %, erkannt [54].

Die Wertigkeit von CYFRA 21-1 bei Immuntherapien wird auch durch weitere Studien unterstrichen. So wurden in einer multivariaten Analyse bei 79 Patienten mit

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.04

fortgeschrittenem Adenokarzinom CYFRA 21-1-Werte unter 2.2 ng/mL als unabhängige Prädiktoren eines guten Ansprechens auf eine Nivolumab-Therapie (HR 0.44) beschrieben mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 155 vs. 52 Tagen [55].

Auch beim SCLC liegen Daten zum Therapiemonitoring durch ProGRP aus einer multizentrischen Studie von 189 Patienten unter einer first-line Platin-basierten Chemotherapie vor. Bei Patienten mit erhöhten Basis-ProGRP-Werten >100 pg/ml, war ein Abfall der ProGRP-Konzentration nach zwei CTx-Zyklen mit einem Ansprechen (Nicht-Progression; AUC 84 %) assoziiert. Zudem konnten fast alle progredienten Patienten (93.8 %) bereits nach einem CTx-Zyklus durch einen ProGRP-Rückgang von weniger als 60 % identifiziert und ausgeschlossen werden. Eine weitere ProGRP-Messung nach dem zweiten Zyklus detektierte die progredienten Personen vollständig (100 %). Sowohl die prätherapeutischen ProGRP-Basiswerte wie auch die Werte am Ende der Erstlinien-Therapie waren prognostisch für das Überleben (HRs von 2.43 und 1.91) [56].

Erkennung einer Rezidiverkrankung

lead time

Auch bei der posttherapeutischen Überwachung sind Tumormarker sensitive Indikatoren für das Wiederauftreten bzw. die Progression der Tumorerkrankung, oft mit einer Vorlaufzeit (lead time) von mehreren Monaten vor bildgebenden Verfahren. Beim NSCLC weist CYFRA 21-1 für die Erkennung einer Rezidiverkrankung eine Sensitivität von 79 % auf, die bei Patienten mit einem präoperativen Wert von mehr als 3,3 ng/ml sogar bis auf 100 % ansteigt. Die lead time beträgt dabei 2–15 Monate [9]. Beim SCLC sind NSE, ProGRP und CEA wertvolle Parameter für die Detektion einer rekurrenten Erkrankung [24]. Unter diesen weist ProGRP die höchste Detektionsrate mit einer Sensitivität von 67 % auf (NSE 20 %, CEA 38 %); durch eine Kombination mit NSE kann eine Sensitivität von 79 % erreicht werden. Die mediane lead time beträgt 35 Tage für ProGRP, während für NSE keine lead time beschrieben ist [42]. Absolute Voraussetzung für jede Art von Verlaufsuntersuchungen ist die Beibehaltung derselben Methode für die Tumormarkerbestimmungen. Bei Methodenwechsel sollten ein oder zwei Parallelmessungen mit beiden Methoden durchgeführt werden.

Tabelle 4 *Empfohlene Tumormarker beim Lungenkarzinom.*

Histologie	Vor Therapie	Verlaufskontrolle
Unbekannt	CYFRA 21-1, NSE, ProGRP, CEA, SCCA	je nach Histologie
Adenokarzinom	CYFRA 21-1 und CEA	CYFRA 21-1 und/oder CEA
Plattenepithelkarzinom	CYFRA 21-1 und SCCA	CYFRA 21-1 und/oder SCCA
Großzelliges Lungenkarzinom	CYFRA 21-1 und CEA	CYFRA 21-1 und/oder CEA
Kleinzelliges Lungenkarzinom	NSE und ProGRP	NSE und/oder ProGRP

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.04

Tumormarkerbestimmungen in Pleuraflüssigkeiten

Seit Jahren wird immer wieder die diagnostische Relevanz von Tumormarkern in Pleuraflüssigkeiten unklarer Dignität untersucht. Insbesondere aufgrund der schwierigen Matrix einer Körperflüssigkeit, die vielen unbekannten Einflussgrößen ausgesetzt ist, ist jedoch eine hochwertige diagnostische Aussage schwierig. Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse über die diagnostische Genauigkeit von Tumormarkerbestimmungen (CA 125, CA 15-3, CA 19-9, CYFRA 21-1, CEA) in malignen versus benignen Pleuraflüssigkeiten [43] unter Berücksichtigung von 29 Publikationen ergab Summenschätzungen von Sensitivität/Spezifität für CA 125 (48 %/85 %), CA 15-3 (51 %/96 %), CA 19-9 (25 %/96 %) und CYFRA 21-1 (55 %/91 %) mit besseren summierten ROC-Werten für die Kombination von CA 15-3 mit CYFRA 21-1 als für CA 125 mit CA 19-9 und einer Zunahme verschiedenen Ausmaßes bei zwei oder mehr Tumormarkern oder in Kombination mit CEA. Demnach erscheint die Verwendung eines einzigen Tumormarkers zur malignen Pleuraexsudat-Diagnose nicht evident, aber eine Kombination von zwei oder mehr Tumormarkern sensitiver zu sein und ihre Interpretation nur im Zusammenhang mit klinischen Befunden und konventionellen Tests empfehlenswert.

Kombination von zwei oder mehr Tumormarkern

Zusammenfassung

Für die Differenzialdiagnose unklarer Lungenrundherde sowie die Verlaufsbeobachtung von Lungenkarzinomen empfiehlt sich somit die Verwendung der in Tabelle 4 aufgeführten Tumormarker.
Insbesondere ist dabei zu berücksichtigen:

- In der Screeningsituation sowie bei Hochrisikopatienten ist die Bestimmung von Tumormarkern nicht indiziert.
- Bei „niedrigen" Konzentrationen von Tumormarkern kann das Vorliegen eines Karzinoms nicht ausgeschlossen werden!
- Präoperativ ist die Bestimmung von Tumormarkern wünschenswert (gegebenenfalls Differenzialdiagnose, prognostische Abschätzung, Hinweis auf Fernmetastasierung) entsprechend den Empfehlungen in Tabelle 2–4.
- Postoperativ (circa 2–3 Wochen) bzw. nach Beendigung der adjuvanten Chemo- und/oder Strahlentherapie (circa 3 Wochen) ist die Bestimmung der Tumormarker (unabhängig vom Ausgangswert) zum Auffinden der für den gesamten weiteren Krankheitsverlauf relevanten individuellen Basiswerte der Patienten von Bedeutung.
- Die postoperative Kontrolle muss unabhängig vom präoperativen Ausgangswert durchgeführt werden, auch wenn die präoperativen Werte innerhalb des sogenannten Referenzbereichs liegen; das Gleiche gilt für die weitere Nachsorge bzw. Verlaufsbeobachtung.
- Bei inoperablen Tumoren und Fehlen eines histologischen Befundes können Tumormarker Hilfestellung für die Differenzialdiagnose bieten: deutlich erhöhte CEA-, CYFRA-21-1-, NSE- oder ProGRP-Konzentrationen (Tabelle 2, Tabelle 3) weisen auf einen malignen Lungentumor hin, stark erhöhte NSE- und/oder ProGRP-Konzentrationen weisen auf ein kleinzelliges, SCCA auf ein Plattenepithelkarzinom hin.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.04

- Referenzbereiche haben im Krankheitsverlauf bzw. in der Nachsorgesituation keinerlei Bedeutung, es zählt nur die Kinetik im Vergleich zu den individuellen Basiswerten jedes einzelnen Patienten.

Grundvoraussetzung für die Interpretation von Tumormarkern im Verlauf ist die Beibehaltung des gleichen Testsystems (die Angabe von Hersteller und Methodik auf dem Befund und im Arztbrief ist daher zwingend erforderlich) während des gesamten Krankheitsverlaufs. Muss der Test dennoch gewechselt werden, so muss die gleiche Probe mit beiden Testen parallel untersucht werden, um die individuellen Basiswerte mit dem neuen Test zu erstellen.

klinische Störgrößen

Sorgfältige Berücksichtigung präanalytischer Faktoren und klinischer Störgrößen ist für die Bewertung der Tumormarkerkonzentrationen essenziell: In-vitro-Hämolyse kann zu erhöhten NSE-Werten führen. Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion muss insbesondere bei erhöhten Werten von CYFRA 21-1, SCCA und ProGRP ausgeschlossen werden. Dermatologische Erkrankungen sind bei erhöhten SCCA-Werten differenzialdiagnostisch zu beachten.

Ergänzende neuere Untersuchungen

Eine neuere kritische Untersuchung eines kombinierten **Panels von 6 Serum-Tumor-Markern** (CEA, CA15.3, SCC, CYFRA 21-1, NSE und ProGRP) mit Bezug zum Lungenkarzinom [44] mit dem Ziel eines verbesserten individuellen Einsatzes in einer unabhängigen Kohortenstudie durch ihren kombinierten Einsatz (≥1 abnormer TM-Wert) als zuverlässiger TM für Lungenkarzinom wurde an 3144 Serumproben von verdächtigen Patienten durchgeführt. Ein Lungenkarzinom wurde bei 1316 Personen ausgeschlossen und bei 1828 Personen nachgewiesen, davon bei 1563 Fällen mit NSCLC und 265 mit SCLC. Die Evaluation jedes individuellen TM ergab, dass ihr kombinierter Einsatz (≥1 abnormer TM-Wert) eine bessere Sensitivität (88,5 %), Spezifität (82 %), negativ-prädiktiven (NPW, 83,7 %) und positiv-prädiktiven Wert (PPW, 87,3 %) als jeder einzelne TM aufwies und dass er die diagnostische Durchführung im klinischen Modell unter Einbeziehung von Tumorgröße, Alter und Raucherstatus verbesserte. Bei Patienten mit Röntgen-Knoten <3cm lag der NPW des TM-Panels bei 71.8 % und erlaubte einen konservativeren diagnostischen Zugang. Ferner erlaubten zwei TM (NSE und ProGRP) eine Risiko-Differenzierung von SCLC gegenüber dem NSCLC. Dementsprechend erwies sich der kombinierte Einsatz des Panels der 6 Serum-TM als ein zuverlässigerer Marker für ein Lungenkarzinom als deren individueller Einsatz.

Die multizentrische Evaluation [45] eines **neuen kommerziellen ProGRP –Immunoassays** (Elecsys) an drei europäischen und zwei chinesischen Zentren ergab eine gute Stabilität und Korrelation für Serum- und Plasma-Werte sowie eine gute Korrelation zwischen diesem und dem ARCHITECT Assay im Plasma als auch in der Differenzierung zwischen SCLC und NSCLC (AUC=0.90, s=78,3 % bei 95%iger Spezifität und einem Cutoff von 84 pg/ml) ohne relevanten Einfluss von Ethnie, Alter, Geschlecht oder Raucherstatus mit niedrigen Medianwerten bei benignen Erkrankungen (38 pg/ml), anderen Malignomen (40 pg/ml) oder dem NSCLC (39 pg/ml) mit Ausnahme von chronischer Nierenerkrankung >Stadium 3 (>100 pg/ml). Ebenso zeigte ein **neuer ARCHITECT Plasma ProGRP Assay** [46] eine gute Diskriminanz für das SCLC von NSCLC (AUC=0.931, Accuracy=0.813, S=84,0 %, Sp=96,3 % beim Cutoff von 140 pg/ml) mit einer SCLC-Wahrscheinlichkeit von

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.04

91,8 % bei diesem Cutoff unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Nierenfunktion.
Eine verbesserte Diagnose für das maligne **Mesotheliom** wurde durch eine Kombination von löslichem Mesothelin-related Peptide (**sMRP**) und CYFRA 21-1 im Vergleich zu CEA, NSE und SCCA in einer Studie an Seren von 1074 Patienten mit Malignom (inclusive 39 mit Mesotheliom und zusätzlich verschiedenen Lungen-, gastrointestinalen, gynäkologischen und urologischen Malignomen) im Vergleich zu 147 Gesunden und 285 Patienten mit verschiedenen benignen Erkrankungen gefunden [47]. Dabei lagen die 95. Perzentile von sMRP für Gesunde bei 1.2 nM, zwischen 2.0 und 3.8 nM bei benignen und zwischen 1,5 und 44,3 nM bei Tumorpatienten mit höchsten Werten beim Mesotheliom (44,3 nM, median 2,3 nM). In der Differential-Diagnose zwischen Tumoren und entsprechenden benignen Erkrankungen ergab sMRP beste Ergebnisse für das Mesotheliom und Ovarialkarzinom mit Sensitivitäten von 45 % bzw. 37 % bei 95 %iger Spezifität und bei 100%iger Spezifität gegenüber Gesunden eine Sensitivität zur Mesotheliom-Erkennung von 59 % für sMRP, 73 % für CYFRA 21-1 und von 88 % für deren Kombination. Demgegenüber lag bei 95 %iger Spezifität gegenüber allen Lungenerkrankungen die Sensitivität für das maligne Mesotheliom bei 48 % gegenüber 15 % für CYFRA 21-1 und bei 46 % für die Kombination beider Marker. Damit erweist sich sRMP als wichtiger Marker für das maligne Mesotheliom, der bei dessen Screening in Kombination mit CYFRA 21-1 eine höhere Sensitivität bei hoher Spezifität ermöglicht.

sRMP ist ein wichtiger Marker für das Mesotheliom

Liquid Biopsy

Neuere Untersuchungen mittels molekular-genetischen Methoden beschäftigen sich mit der Einführung von **Liquid Biopsy-Verfahren** beim Lungenkarzinom vor allem in Hinsicht auf die Erfassung von EGFR-Mutationen im Vergleich zum Nachweis im Gewebe (Fenizia-F et al). Als schon etabliertes Verfahren sei auf eine Untersuchung über die Bestimmung von zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) aus Plasma bei Patienten aus dem AURA-Trial mit EGFR-sensitivem mutations-positivem NSCLC hingewiesen (Thress ST et al). Die extrahierten DNA-Proben wurden in zwei nicht-digitalen und zwei digitalen Plattformen analysiert und ergaben für die EGFR-TKI-sensitiven Mutationen im Vergleich zum Gewebe-Standardverfahren eine hohe Sensitivität (78–100 %) und Spezifität (93–100 %) und für die T790M-Mutation eine Verbesserung der digitalen über die nicht-digitale Plattform. Für 72 Baseline-Plasma-Proben-Bestimmungen mit dem cobas-EGFR-Mutation Test (nicht digital) und dem BEAMing dPCR-Test (digital) zeigte sich eine hohe Sensitivität (82–87 %) und Spezifität (97 %) für EGFR-sensitive Mutationen; für die T790-Mutation lagen die Sensitivitäten bei 73 % und 67 % für den ersteren und bei 81 % und 58 % für den digitalen Test mit einer Konkordanz von >90 %.
Neben diversen aktivierenden und supprimierenden EGFR-Mutationen werden inzwischen weitere Mutationen (z.B. BRAF, KRAS, PIK3CA, MET), Fusionen und Translokationen (z.B. ALK-EML4, RET, ROS1), Amplifikationen (z.B. HER2, MET) für die molekulare Diagnostik relevant, so dass auch im Bereich Liquid Biopsy zunehmend NGS-basierte Verfahren eingesetzt werden. Angesichts der verbesserten Technologien (z.B. mit UMIs zur Reduktion der Fehlerrate und Erhöhung der Sensitivität), der bei fortgeschrittenen Tumoren häufig ohnehin höheren ctDNA-Plasmakonzentrationen sowie standardisierter präanalytischer Vorgehensweisen (z.B. Verwendung von Zell- bzw. DNA-stabilisierenden Röhrchen) ist hiermit eine sensi-

NGS-basierte Verfahren

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.04

tive und zuverlässige Diagnostik in vielen Fällen möglich [57, 58]. Während für die Hauptmutationen die Detektionsrate vergleichbar zum Gewebe ist, werden sowohl initial vor Beginn wie auch im weiteren Verlauf der Therapie zusätzliche (Resistenz-) Mutationen identifiziert, die im Tumorbiopsat nicht vorhanden waren und Ansatzpunkte für weitere gezielte Therapien sind [59, 60]. Derzeit ist jedoch eine bezüglich der gesuchten genetischen Alteration negative liquid biopsy bei therapeutischer Konsequenz noch durch eine Untersuchung im Tumorgewebe zu ergänzen.

Erste Studien zeigten auch eine prinzipielle gute Vergleichbarkeit des NGS-basierten Gen-Panel-Nachweises der Tumor Mutational Burden (als Companion Diagnostik für Immuntherapien) in Gewebe und Blut; allerdings ist diese Diagnostik als Liquid Biopsy bisher noch nicht etabliert [61].

quantitative Messung molekulare Marker

Prinzipiell eröffnen sich bei einer zukünftigen quantitativen Messung der molekularen Marker ähnliche Chancen zum individuellen Monitoring der Tumorlast wie bei den bislang etablierten Tumormarkern; jedoch sind auch dann die Definition geeigneter Zeitpunkte für die seriellen Analysen, der Entscheidungswerte von Veränderungen und Kenntnis der unspezifischen Variationen zu berücksichtigen.

Erklärung zu Interessenkonflikten

S. Holdenrieder war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied von Volition SPRL. Er hat Honorare oder Kostenerstattungen von BMS, Chromsystems, Hiss, Merck, Roche Diagnostics, Streck, Sysmex Inostics und Volition erhalten. Seine Institution hat Forschungsunterstützung von Agilent, Roche Diagnostics, Streck und Volition SPRL erhalten. R. M. Huber war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied von Abbvie, AstraZeneca, Bayer, BI, BMS, Celgene, Guardant, Lilly, Merck, Mologen, Novartis, Pfizer, Roche und Takeda und hat von diesen auch Honorare oder Kostenerstattungen erhalten. Seine Institution hat Forschungsunterstützung von AstraZeneca erhalten. R. Lamerz gibt keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.04

Literatur

1 Stieber P (2008) CYFRA 21-1. In: Thomas L (ed) Labor und Diagnose. TH-Books, Frankfurt/Main, pp 1323–1328
2 Schalhorn A, Fuerst H, Stieber P (2001) Tumor markers in lung cancer. J Lab Med 25: 353–361
3 Barak V, Goike H, Panaretakis KW et al (2004) Clinical utility of cytokeratins as tumor markers. Clin Biochem 37: 529–540
4 Pujol JL, Boher JM, Grenier J et al (2001) CYFRA 21-1, neuron specific enolase and prognosis of non small cell lung cancer: prospective study in 621 patients. Lung Cancer 31: 221–231
5 Kulpa J, Wojcik E, Reinfuss M et al (2002) Carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen, CYFRA 21-1, and neuron-specific enolase in squamous cell lung cancer patients. Clin Chem 48: 1931–1937
6 Muley T, Dienemann H, Ebert W (2004) CYFRA 21-1 and CEA are independent prognostic factors in 153 operated stage I NSCLC patients. Anticancer Res 24: 1953–1956
7 Vollmer RT, Govindan R, Graziano SL et al (2003) Serum CYFRA 21-1 in advanced stage non-small cell lung cancer: an early measure of response. Clin Cancer Res 9: 1728–1733
8 Pujol JL, Molinier O, Ebert W et al (2004) CYFRA 21-1 is a prognostic determinant in non-small-cell lung cancer: results of a meta-analysis in 2063 patients. Br J Cancer 90: 2097–2105
9 Stieber P, Zimmermann A, Reinmiedl J et al (1999) CYFRA 21-1 in the early diagnosis of recurrent disease in non-small cell lung carcinomas (NSCLC). Anticancer Res 19: 2665–2668
10 Holdenrieder S, Stieber P, von Pawel J et al (2004) Circulating nucleosomes predict the response to chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 10: 5981–5987
11 Stieber P, Dienemann H, Hasholzner U et al (1994) Comparison of CYFRA 21-1,TPA and TPS in lung cancer, urinary bladder cancer and in benign diseases. Int J Biol Markers 9: 82–88
12 Lamerz R (2012) NSE. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. TH-Books, 8. Auflage, Frankfurt/Main, pp 1677–1681
13 Stieber P, Dienemann H, Schalhorn A et al (1999) Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) – a useful marker in small cell lung carcinomas. Anticancer Res 19: 2673–2678
14 Molina R, Filella X, Auge JM et al (2003) Tumor markers (CEA, CA 125, CYFRA 21-1, SCC and NSE) in patients with non-small cell lung cancer as an aid in histological diagnosis and prognosis. Comparison with the main clinical and pathological prognostic factors. Tumour Biol 24: 209–218
15 Shibayama T, Ueoka H, Nishii K et al (2001) Complementary roles of pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) and neuron-specific enolase (NSE) in diagnosis and prognosis of small cell lung cancer (SCLC). Lung Cancer 32: 61–69
16 Stieber P, Yamaguchi K (2002) ProGRP enables diagnosis of small-cell lung cancer. In: Diamandis EP, Frische HA, Lilja H et al (eds) Tumor markers; physiology, pathobiology, technology, and clinical applications. AACC press, Washington DC, pp 517–521
17 Nisman B, Lafair J, Lyass O et al (1998) Serum levels of CEA, SCC, TPS and CYFRA 21-1 in hemodialysis patients. J Tumor Marker Oncol 13: 87–93
18 Barlesi F, Gimenez C, Torre JP et al (2004) Prognostic value of combination of CYFRA 21-1, CEA and NSE in patients with advanced non-small cell lung cancer. Respir Med 98: 357–362
19 Pinson P, Joos G, Watripont P et al (1997) Serum neuron-specific enolase as a tumor marker in the diagnosis and follow-up of small-cell lung cancer. Respiration 64: 102–107
20 Yamaguchi K, Aoyagi K, Urakami K et al (1995) Enzyme-linked immunoabsorbant assay of progastrin-releasing peptide for small cell lung cancer patients in comparison with neuron-specific enolase measurement. Jpn J Cancer Res 86: 698–705
21 Stieber P, Dienemann H, Schalhorn A et al (1997) Pro-Gastrin-Releasing Peptide (ProGRP) – ein neuer Marker beim kleinzelligen Lungenkarzinom. J Lab Med 21: 336–344
22 Molina R, Filella X, Auge JM (2004) ProGRP: a new biomarker for small cell lung cancer. Clin Biochem 37: 505–511
23 Stieber P (2008) ProGRP. In: Thomas L (ed) Labor und Diagnose. TH-Books, Frankfurt/Main, pp 1338–1341
24 Niho S, Nishiwaki Y, Goto K et al (2000) Significance of serum pro-gastrin-releasing peptide as a predictor of relapse of small cell lung cancer: comparative evaluation with neuron-specific enolase and carcinoembryonic antigen. Lung Cancer 27: 159–167
25 Schneider J, Philipp M, Velcovsky HG et al (2003) Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP), neuron specific enolase (NSE), carcinoembryonic antigen (CEA) and cytokeratin 19-fragments (CYFRA 21-1) in patients with lung cancer in comparison to other lung diseases. Anticancer Res 23: 885–893
26 Alvarez-Sala R, Prados C, Gomez de Terreros FJ et al (1995) Carcinoembryonic antigen in the diagnosis of lung cancer using broncho-alveolar lavage: a comparative study with healthy subjects, chronic bronchitis, respiratory infections and interstitial pulmonary diseases. Int J Oncol 6: 1–6
27 Lamerz R (2012) SCCA. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. TH-Books, 8. Auflage Frankfurt/Main, pp 1699–1704
28 Ebert W, Dienemann H, Fateh-Moghadam A et al (1994) Cytokeratin 19 fragment CYFRA 21-1 compared with carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen and neuronspecific enolase in lung cancer. Eur J Clin Chem Clin Biochem 32: 189–199
29 Pujol JL, Quantin X, Jacot W et al (2003) Neuroendocrine and cytokeratin serum markers as prognostic determinants of small cell lung cancer. Lung Cancer 39: 131–138
30 Gruber C, Hatz R, Reinmiedl J et al (2008) CEA, CYFRA 21-1, NSE and ProGRP in the diagnosis of lung cancer: a multivariate approach. J Lab Med 32 (5): 361–371
31 Yoshimasu T, Miyoshi S, Maebeya S et al (1997) Analysis of the early postoperative serum carcinoembryonic antigen time-course as a prognostic tool for bronchogenic carcinoma. Cancer 79: 1533–1540

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.04

32 Yoshimasu T, Maebeya S, Suzuma T et al (1999) Disappearance curves for tumor markers after resection of intrathoracic malignancies. Int J Biol Markers 14: 99–105
33 Bidart JM, Thuillier F, Augeneau C et al (1999) Kinetics of serum tumor marker concentrations and usefulness in clinical monitoring. Clin Chem 45: 1695–1707
34 Rapellino M, Piantino P, Pecchio F et al (1994) Disappearance curves of tumor markers after radical surgery. Int J Biol Markers 9: 33–37
35 Nisman B, Lafair J, Heching N et al (1998) Evaluation of tissue polypeptide specific antigen, CYFRA 21-1 and carcinoembryonic antigen, in non-small cell lung carcinoma. Does the combined use of cytokeratin markers give any additional information? Cancer 82: 1850–1859
36 Ebert W, Muley T (1999) CYFRA 21-1 in the follow-up of inoperable non-small cell lung cancer patients treated with chemotherapy. Anticancer Res 19: 2669–2672
37 Schneider J, Philipp M, Salewski L et al (2003) Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) and neuron specific enolase (NSE) in therapy control of patients with small cell lung cancer. Clin Lab 49: 35–42
38 Fischbach W, Schwarz-Wallrauch C, Jany B (1989) Neuron-specific enolase and thymidine kinase as an aid to the diagnosis and treatment monitoring of small cell lung cancer. Cancer 63: 1143–1149
39 Burghuber OC, Worofka B, Schernthaner G et al (1990) Serum neuron-specific enolase as a useful tumor marker for small cell lung cancer. Cancer 65: 1386–1390
40 Ardizzoni A, Cafferata MA, Tiseo M et al (2006) Decline in serum carcinoembryonic antigen and cytokeratin 19 fragment during chemotherapy predicts objective response and survival in patients with advanced non small cell lung cancer. Cancer 107: 2842–2849
41 Nisman B, Biran H, Heching N et al (2008) Prognostic role of serum cytokeratin 19 fragments in advanced non-small cell lung cancer: association of marker changes after two chemotherapy cycles with different measures of clinical response and survival. Br J Cancer 98: 77–79
42 Okusaka T, Eguchi K, Kasai T et al (1997) Serum levels of pro-gastrin-releasing peptide for followup of patients with small cell lung cancer. Clin Cancer Res 3: 123–127
43 Liang QL, Shi HZ, Qin XJ et al (2008) Diagnostic accuracy of tumour markers for malignant pleural effusion: a meta-analysis. Thorax 63: 35–41
44 Molina R, Marrades RM, Augé JM et al (2016) Assessment of a combined panel of six serum tumor markers for lung cancer. Am J Respir Crit Care Med 193(4): 427–37
45 Korse CM, Holdenrieder S, Zhi X, et al (2015) Multicenter evaluation of a new progastrin-releasing peptide (ProGRP) immunoassay across Europe and China. Clinica Chimica Acta 438:388–395
46 Nisman B, Nechushtan H, Biran H, et al (2016) New ARCHITEXT plasma pro-gastrin-releasing peptide assay for diagnosing and monitoring small-cell lung cancer. Br J Cancer 114:469–476
47 Holdenrieder S, Hatz R, Reinmiedl J et al (2015) Improved diagnosis of mesothelioma by a combination of soluble mesothelin-related peptide and CYFRA 21-1. J Lab Med 39(2): 103–113
48 Fenizia F, De Luca A, Pasquale R et al (2015) EGFR mutations in lung cancer: from tissue testing to liquid biopsy. Future Oncol 11(11):1611–1623
49 Thress KS, Brant R, Carr Th et al (2015) EGFR mutation detection in ctDNA from NSCLC patient plasma: a cross-platform comparison of leading technologies to support the clinical development of AZD9291. Lung Cancer 90: 509–515
50 Holdenrieder S, Molina R, Qiu L, et al. (2018). Technical and clinical performance of a new assay to detect squamous cell carcinoma antigen levels for the differential diagnosis of cervical, lung, and head and neck cancer. Tumour Biol. 40: 1010428318772202
51 Muley T, Rolny V, He Y, et al (2018). The combination of the blood based tumor biomarkers cytokeratin 19 fragments (CYFRA 21-1) and carcinoembryonic antigen (CEA) as a potential predictor of benefit from adjuvant chemotherapy in early stage squamous cell carcinoma of the lung (SCC). Lung Cancer 120: 46–53
52 Muley T, He Y, Rolny V, et al. (2019). Potential for the blood-based biomarkers cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1) and human epididymal protein 4 (HE4) to detect recurrence during monitoring after surgical resection of adenocarcinoma of the lung. Lung Cancer 130: 194–200
53 Holdenrieder S, Wehnl B, Hettwer K, et al. (2017). Carcinoembryonic antigen and cytokeratin-19 fragments for assessment of therapy response in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 116: 1037–1045
54 Moritz R, Muller M, Korse CM, et al. (2018). Diagnostic validation and interpretation of longitudinal circulating biomarkers using a biomarker response characteristic plot. Clin Chim Acta. 487: 6–14
55 Shirasu H, Ono A, Omae K, et al. (2018). CYFRA 21-1 predicts the efficacy of nivolumab in patients with advanced lung adenocarcinoma. Tumor Biol 40: 1010428318760420
56 Muley T, Zhang X, Holdenrieder S, et al. (2015). Progastrin-Releasing Peptide (ProGRP) as a Biomarker for Clinical Response in Small Cell Lung Carcinoma (SCLC). 16th IASLC World Lung Cancer Conference, Denver, #1390
57 Heitzer E, Haque IS, Roberts CES, Speicher MR. (2019). Current and future perspectives of liquid biopsies in genomics-driven oncology. Nat Rev Genet. 20: 71–88
58 Bronkhorst AJ, Ungerer V, Holdenrieder S (2019). The emerging role of cell-free DNA as a molecular marker for cancer management. Biomol Detect Quantif. 17: 100087
59 Leighl NB, Page RD, Raymond VM, et al. (2019). Clinical utility of comprehensive cell-free DNA analysis to identify genomic biomarkers in patients with newly diagnosed metastatic non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 25: 4691–4700
60 Li BT, Janku F, Jung B, et al. (2019). Ultra-deep next-generation sequencing of plasma cell-free DNA in patients with advanced lung cancers: results from the Actionable Genome Consortium. Ann Oncol. 30: 597–603
61 Gandara DR, Paul SM, Kowanetz M, et al. (2018). Blood-based tumor mutational burden as a predictor of clinical benefit in non-small-cell lung cancer patients treated with atezolizumab. Nat Med. 24: 1441–1448

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.04

Paraneoplastische Syndrome

R. Lamerz, S. Holdenrieder, R.M. Huber

Schlagwörter

Cushing-Syndrom • inappropriate ADH-Sekretion • ektope ACTH-Produktion • nichtmetastatische Hyperkalzamie • hypertrophische Osteoarthropathie • Thrombozytose • Hyperkoagulabilitat • krebsassoziierte Retinopathie • nephrotisches Syndrom • Lambert-Eaton-Syndrom

Als paraneoplastische Syndrome (PNS) werden klinische Syndrome definiert, die als Begleitreaktion maligner Tumoren auftreten können, ohne dass sie auf einer vaskulären oder infektiösen Ätiologie oder einer Therapienebenwirkung beruhen. Sie werden durch vom Tumor freigesetzte Hormone oder hormonähnliche Substanzen oder immunologische Mechanismen hervorgerufen, die ihre Wirkung fern vom primären und/oder metastatischen Tumorort entfalten. PNS kommen in weniger als 15 % aller malignen Erkrankungen und dann überwiegend bei Tumoren der Lunge, des Magens und der Brust vor. Aber auch andere Tumoren des Thorax wie Thymustumoren (siehe Kapitel Mediastinaltumoren) und Pleuratumoren [1] können paraneoplastische Syndrome verursachen. Beim Lungenkarzinom werden Häufigkeiten meist zwischen 10 % und 20 % in der Literatur angegeben. Die verschiedenen Formen sind in den verschiedenen Histologien des Lungenkarzinoms unterschiedlich häufig anzutreffen (Tabelle 1). Sie können bereits vor Diagnose des Primärtumors oder gleichzeitig manifest werden. Ihr Erkennen kann Schlüssel zur früheren Entdeckung der zugrunde liegenden malignen Erkrankung sein. PNS können in vier Hauptgruppen eingeteilt werden: endokrinologische, neurologische, hämatologische und dermatologische. Wichtige PNS aus diesen vier Gruppen sind in Tabelle 2 dargestellt.

vom Tumor freigesetzte Hormone

Tabelle 1 Verteilungsmuster ausgewählter paraneoplastischer Syndrome beim Lungenkarzinom (LK).

PNS	Kleinzelliges LK	Großzelliges LK	Adenokarzinom	Plattenepithelkarzinom
Inappropriate ADH-Sekretion	+++			
Ektope ACTH-Produktion	+++			
Gynäkomastie	++	+		
Lambert-Eaton	++			
Nichtmetastatische Hyperkalzämie		+++	+++	
Hypertrophische Osteoarthropathie		+++		+++
Thrombozytose	++	++	++	++
Hyperkoagulabilität	++	++	++	++

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.05

Tabelle 2 Auswahl paraneoplastischer Syndrome.

Syndrome	Häufig assoziierte Neoplasien (z. T. mit spezifischen Markern in Klammern)
Endokrine PNS	
Cushing-Syndrom	SCLC, Karzinoid, medulläres Schilddrüsenkarzinom
Hyperkalzämie	Mamma, Plattenepithelkarzinom (Lunge, Ösophagus, HNO)
SIADH	SCLC
Neurologische PNS	
Zerebrale Syndrome: • zerebelläre Degeneration • limbische Enzephalopathie • Opsoklonus-Myoklonus • krebsassoziierte Retinopathie	Mamma, Ovar (Yo), Lunge (Hu), M. Hodgkin (Tr), Hoden (Ta) SCLC (Hu), Hoden (Ta) Mamma (Ri), SCLC (Hu) SCLC
Spinale paraneoplastische Syndrome: • subakute Myelopathie	Lungentumoren (Hu), Lymphome
Syndrome der peripheren Nerven: • subakute sensorische Neuropathie • Guillain-Barré-Syndrom	SCLC (Hu, Amphiphysin, CV2) M. Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome
Neuromuskuläre Paraneoplasien: • Lambert-Eaton-Syndrom • Myasthenia gravis • Dermatomyositis	SCLC (VGCC) Thymom (Titin) Mamma, Ovar, Lunge
Hämatologische PNS	
Leukozytose	verschiedene
Chronische Anämie	verschiedene
Autoimmunhämolytische Anämie	Lymphome, CLL
Mikroangiopathische hämolytische Anämie	muzinöses Adenokarzinom
Erythrozytose	Nierenzellkarzinom
Thrombozytose	verschiedene
Thrombozytopenie	verschiedene
Koagulopathie	verschiedene
Dermatologische PNS	
Acanthosis nigricans	gastrointestinale Adenokarzinome
Acanthosis palmaris	Magen, Lunge
Bullöses Pemphigoid	Lunge, verschiedene

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.05

Tabelle 2 Fortsetzung.

Syndrome	Häufig assoziierte Neoplasien (z. T. mit spezifischen Markern in Klammern)
Akrokeratose (Bazex-Syndrom)	Malignome des oberen Aerodigestionstrakts, der Lunge, des Ösophagus
Erythema gyratum repens	Lunge, Mamma
Nekrolytisches migrierendes Erythem	Glukagonom
Exfoliative Dermatitis	T-Zell-Lymphom
Sweet-Syndrom	CML
Renale PNS	
Nephrotisches Syndrom	Lunge, Lymphom, kolorektales u. Prostatakarzinom

Endokrinologische PNS

Sie sind Ausdruck der ektopen Hormonproduktion und Sekretion von Tumoren nicht endokrinologischen Ursprungs. Es werden nur Peptidhormone ektop sezerniert. Die wichtigsten PNS sind in Tabelle 2 aufgeführt [2].

Das *ektope Cushing-Syndrom (CS)* beruht auf der ektopen Bildung von ACTH und führt zu 15–20 % aller Cushing-Syndrome. Dies bedeutet, dass circa ein Viertel aller Cushing-Syndrome paraneoplastisch bedingt sind. Besonders das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC), medulläre Schilddrüsenkarzinome, Karzinoidtumoren, Thymome und Pankreasinselzelltumoren können für diese PNS verantwortlich sein. Das SCLC macht 60 % der Fälle ektopen CS aus; insgesamt muss bei 2–8 % der Patienten mit SCLC mit einem klinisch apparenten CS gerechnet werden. Klinische Zeichen sind Hypokaliämie, Alkalose, Hyperglykämie, Hochdruck, Muskelschwäche oder -atrophie, weniger Stammfettsucht, Hyperpigmentation und Striae (biochemische Diagnose: erhöhte 24-Stunden-Urinausscheidung von freiem Cortisol > 100 µg pro Tag und ein erhöhter ACTH-Serumspiegel > 200 pg/ml). Der Cortisolplasmaspiegel ist nicht mit Dexamethason supprimierbar. Neben der Primärbehandlung des Tumors kann die ACTH-Produktion durch Aminogluthetimid, Metyrapon, Mitotan und Ketokonazol beeinflusst werden.

Das SCLC macht 60 % der Fälle ektopen CS aus

Die *Hyperkalzämie* wird durch Tumoren auf drei Arten bedingt: durch direkte metastatische Knochenzerstörung, als humorale Hyperkalzämie von Malignomen (HHM) und durch lokale osteolytische Hyperkalzämie (LOH), die beiden Letzteren als PNS. Die HHM wird durch solide Tumoren (Mammakarzinom, Plattenepithelkarzinome der Lunge, Ösophaguskarzinom, HNO-Tumoren, Ovarialkarzinom) mittels eines Peptids (PTH-related peptide, PTHrP) verursacht, welches strukturell ähnlich, aber nicht identisch mit PTH ist. PTHrP fehlt im Serum von Normalpersonen oder Tumorpatienten ohne Hyperkalzämie und kann inzwischen mittels kommerzieller Tests bestimmt werden. Möglicherweise spielen auch Zytokine wie G-CSF, IL-1 eine zusätzliche Rolle.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.05

Die LOH entsteht durch Substanzen aus Tumorzellen am Ort der Bildung (z. B. multiples Myelom, Mammakarzinom). Diese Substanz wird als osteoklastenaktivierender Faktor (OAF) bezeichnet und stimuliert lokal eine osteoklastenvermittelte Knochenresorption. Beim multiplen Myelom wurde OAF als TNF-beta (Lymphotoxin) identifiziert. Auch Prostaglandin E2 sowie andere Zytokine (IL-6, TNF-alpha, IL-1 und TGF-beta) können bei manchen Tumoren Bedeutung haben. In diesen Fällen ist das PTHrP nicht erhöht und es fehlt eine Hypophosphatämie. Ferner kommt oft eine milde metabolische Alkalose vor (Therapie: Hydrierung, forcierte Diurese, Steroide, Bisphosphonate, Calcitonin, Galliumnitrat).

Sekretion von Arginin-Vasopressin durch Tumor

Das *Syndrom der inappropriaten antidiuretischen Hormonsekretion (SIADH)* entsteht durch Produktion und Sekretion von Arginin-Vasopressin (AVP) durch Tumorzellen und wurde z. B. beim SCLC (Zelllinie) nachgewiesen. Hyponatriämie beim SCLC kann auch durch das atriale natriuretische Peptid (ANP) hervorgerufen werden. 60 % von SIADH-Fällen lassen sich auf das SCLC zurückführen, während das SIADH andererseits bei 9 % der Patienten mit SCLC vorkommt (andere Quellen: Dünndarm-, Pankreas-, Ösophagus-, Kolonkarzinom, Lymphome, Bronchialkarzinoid). Wegweisend für dieses Syndrom sind insbesondere eine Hyponatriämie, eine Serum-Hypoosmolalität sowie eine Hyperosmolalität des Urins. Eine therapeutische Beeinflussung ist kausal durch eine spezifische Tumortherapie, medikamentös u. a. durch Tolvaptan und symptomatisch durch Flüssigkeitsrestriktion möglich.

Trotz des Vorkommens ektop gebildeter Hormone, vor allem beim SCLC, findet sich bei den meisten Patienten jedoch keine entsprechende Klinik (z. B. Hypo- oder Hyperkalzämie, Cushing-Syndrom, SIADH, Gynäkomastie), da die Markerhormone oft als hormoninaktive Prohormonvorstufen, wie z. B. Big-ACTH, mit höherem Molekulargewicht auftreten.

Vorwiegend beim SCLC kann in Verdachtsfällen der Nachweis ektop gebildeter Hormone von zusätzlicher Bedeutung sein. Neben Bombesin sowie Peptidmarkern wie Gastrin-releasing Peptide (GRP) u. a. sind die wichtigsten Hormonmarker beim Lungenkarzinom mit unterschiedlicher Häufigkeit je nach Zelltyp in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3 Inzidenz von erhöhten Serum-Hormonkonzentrationen beim Lungenkarzinom (LK).

Name	Kleinzelliges LK	Großzelliges LK	Plattenepithel-LK
ACTH	36–56 %	5–10 %	9–17 %
ADH	30–45 %	26 %	
PTH	27 %	21 %	32 %
HCG	33 %	26 %	19 %
beta-Endorphin	66 %	18 %	13 %
alpha-MSH	19 %		

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.05

Neurologische PNS

Neurologische PNS treten am häufigsten bei SCLC, Mamma- und Ovarialkarzinom oder bei Hodentumoren auf. Sie sind gekennzeichnet durch eine (entzündliche) Enzephalomyelitis, Polyneuropathie, (neuronale Degeneration, Demyelinisierung), neuromuskuläre Überleitungs-/Verbindungsanomalitäten oder Myositiden und gehen mit verschiedenen spezifischen, meist antineuronalen Antikörperreaktivitäten einher [3]. Die bekanntesten Störungen sind in Tabelle 2 aufgeführt, Tabelle 4 zeigt gut charakterisierte onkoneurale Antikörper und Tabelle 5 Antikörper gegen Zelloberflächen- oder synaptische Antigene paraneoplastischer neurologischer Syndrome.

Degeneration von Purkinje-Zellen

Die *paraneoplastische zerebelläre Degeneration (PCD)* ist eine subakute progressive Ataxie auf dem Boden einer Degeneration von Purkinje-Zellen des zerebellären Kortex. Klinisch imponieren Ataxie, Nystagmus, Dysarthrie, Schwindel und Diplopie. Diagnostisch im Liquor sind eine milde Pleozytose, erhöhtes Gesamteiweiß und oligoklonale Banden. Als spezifische Marker finden sich anti-Hu bei SCLC, anti-Yo bei gynäkologischen Tumoren, anti-Tr bei M. Hodgkin und anti-Ta bei Hodentumoren.

Die *limbische Enzephalopathie* äußert sich in Störungen des Kurzzeitgedächtnisses, Persönlichkeitsveränderungen, epileptischen Anfällen oder anderen psychia-

Tabelle 4 Gut charakterisierte onkoneurale Antikörper und paraneoplastische neurologische Syndrome [16].

Antikörper	Führende Tumoren	Häufigste paraneoplastische neurologische Syndrome
Hu (ANNA1)	SCLC	Enzephalomyelitis, limbische Enzephalitis, Hirnstammenzephalitis, PCD; sensorische Neuronopathie, gastrointestinale Pseudoobstruktion
CV2 (CRMP5)	SCLC, Thymom	wie bei Hu, außerdem Chorea, optische Neuropathie, isolierte Myelopathie und gemischte Neuropathien
Amphiphysin	Mammakarzinom, SCLC	Stiff-person-Syndrom, Myelopathie und Myoklonus, Enzephalomyelitis, sensorische Neuropathie
Ri (ANNA2)	Mammakarzinom, SCLC	Hirnstammenzephalitis, Opsoklonus-Myoklonus
Yo (PCA1)	Ovarial-, Mammakarzinom	PCD
Ma 2	Hodentumoren	limbische und Hirnstammenzephalitis
Tr	M. Hodgkin	PCD

PCD: paraneoplastische zerebelläre Degeneration

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.05

trischen Symptomen (z. B. Halluzinationen). Der Liquor kann entzündlich verändert sein, die MRT des Schädels kann mesio-temporale Signalveränderungen ergeben. Anti-Hu findet sich bei SCLC, anti-Ta bei Hodentumoren.

Eine *karzinomassoziierte Retinopathie* besteht aus der Trias von Lichtempfindlichkeit, visuellen Skotomen und einem verminderten Durchmesser der Retinalarterie, welche zum degenerativen Verlust von Photorezeptorzellen in der Retina führt. Ein Befall des N. opticus liegt nicht vor. Antikörper gegen Retinazellen (z. B. anti-Recoverin) wurden beschrieben.

Beim *Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS)* bestehen klinisch Muskelschwäche (proximal, Beine > Arme), Störungen des autonomen Nervensystems wie Mundtrockenheit, Impotenz, Harnverhalt und Obstipation, sensible Symptome wie Parästhesien und Myalgien, sowie eine häufige Überlappung mit anderen paraneoplastischen Syndromen. Diagnostisch sind zusätzlich nachweisbar ein posttetanisches Inkrement im EMG sowie serologisch anti-P/Q-Typ-VGCC-Antikörper (pathogen, VGCC auf Tumorzellen und Neuronen exprimiert, besonders hilfreich bei Überlappungssyndromen).

posttetanisches Inkrement im EMG

Nach neueren Untersuchungen spielen SOX1-Antikörper (nachweisbar bei > 60 % von Patienten mit SCLC + LEMS gegenüber < 5 % von LEMS ohne Tumoren) als Biomarker für eine frühere Lungentumorentdeckung (Sensitivität um 55 %, Spezifität um 90 %) eine besondere Rolle. Zum SCLC-Screening von LEMS-Patienten wurde der Dutch-English-Tumor-Association-Prediction-Score (DELTA-P) unter Berücksichtigung von Altersbeginn, Raucherbeginn, Gewichtsverlust, Aktivitätsstatus, Bulbärsymptomen und männlicher Impotenz innerhalb von 3 Monaten des LEMS-Erkrankungsbeginns mit einer sehr hohen Verlässlichkeit entwickelt, der mit einer Wahrscheinlichkeit eines SCLCvon > 94 % das Tumorrisiko früh im Verlauf des LEMS-PNS vorhersagen und den Screeningverlauf leiten kann (SCLC-Ausschluss bei einem Score von 0–1 mit einem Risiko von 0–2,6 %, bei einem Score von 3–6 hohes Risiko zwischen 84 und 100 %) [17].

Therapeutisch können 3,4-Diaminopyridin, i. v. Immunglobuline oder eine Plasmapherese versucht werden, beim SCLC (Assoziation bis zu 60 %) steht die Chemotherapie der Grunderkrankung im Vordergrund.

Tabelle 5 Antikörper gegen Zelloberflächen- oder synaptische Antigene, welche mit paraneoplastischen neurologischen Syndromen vergesellschaftet sind [16].

Antigen	Führende Tumoren	Syndrom
NMDAR	Ovarialteratom (Kinder, 58 % > 18 J.)	Enzephalitis
$GABA_BR$	SCLC (70 %)	limbische Enzephalitis
CASPR2	Thymom (38 %)	Morvan-Syndrom
AMPAR	SCLC, Mammakarzinom, Thymom (60 %)	limbische Enzephalitis
VGCC	SCLC (> 95 %)	PCD
mGluR5	M. Hodgkin (2 Fälle ber.)	limbische Enzephalitis

AMPAR: amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic receptor; CASPR2: contactin-associated protein 2; $GABA_BR$: γ-aminobutyric acid-B receptor; mGluR5: metabotropic glutamate receptor type 5; NMDAR: N-methyl-D-aspartate receptor; PCD: paraneoplastische zerebelläre Degeneration; VGCC: voltage-gated calcium channel

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.05

Das *Anti-Hu-Syndrom* ist gekennzeichnet durch eine sensible Neuronopathie, Kleinhirnsymptomatik, eine limbische Enzephalopathie, Hirnstammzeichen, Beeinträchtigung von Hirnnerven (besonders VIII) und des autonomen Nervensystems (intestinale Pseudoobstruktion). Diagnostisch sind anti-Hu-Antikörper typisch (hochtitrig, bei 20 % aller SCLC, niedrigtitrig ohne neurologische Symptome mit besserer Prognose). Diese Antikörper sind wahrscheinlich nicht pathogen (eher zytotoxische T-Zellen). Das Hu-Antigen ist auf allen SCLC-Zellen und Neuronen exprimiert. Therapeutisch steht die Tumortherapie im Vordergrund, ein Versuch mit Steroiden oder i. v. Immunglobulinen scheint wenig hilfreich zu sein. Häufig besteht hier eine neurologische und nicht eine onkologische Todesursache.

Hämatologische PNS

Hierzu gehören eine Leukozytose, seltener eine leukämoide Reaktion mit Leukozytenzahlen bis zu 100 000 sowie eine Kombination von Leukozytose, Hyperkalzämie und Kachexie, z. B. bei oralen Neoplasien. Ferner kommen Anämien (Erythropoetinmangel, autoimmunologisch, aplastisch, mikroangiopathisch-hämolytisch), Erythrozytosen, Thrombozytosen und Thrombozytopenien (auch immunvermittelt), Koagulationsstörungen (Trousseau-Syndrom mit wandernder Thrombophlebitis) sowie eine disseminierte intravaskuläre Koagulation [4] vor. Beim Lungenkarzinom sind unter anderem auch paraneoplastische Vaskulitiden sowie besonders häufig das Anorexie-Kachexie-Syndrom beschrieben worden.

Dermatologische und skelettale PNS

Viele Hautläsionen können auch bei benignen Erkrankungen auftreten, einige werden als krebspathognomonisch angesehen, wie z. B. das Erythema necrolyticum migrans für das Glukagonom. Oft lenken die Geschwindigkeit des Auftretens oder die Änderung der Läsion den Verdacht auf ein PNS, wie z. B. ein plötzliches Auftreten von zahlreichen seborrhoischen Warzen (Zeichen von Leser-Trélat). Manche Hautläsionen können auf Sekretionsprodukte zurückgeführt werden (z. B. Flush beim Karzinoid), meist aber sind die Mechanismen völlig unbekannt. Die bekanntesten Störungen sind in Tabelle 2 aufgeführt. Dazu gehören:

- *muskuloskelettale Störungen* (Trommelschlägelfinger/-nägel, die hypertrophische Osteoarthropathie, die Dermatomyositis und die multizentrische Retikulohistiozytose)
- *reaktive Erytheme* wie das Erythema gyratum repens (wandernde schuppende erythematöse Läsionen an Stamm und proximalen Extremitäten) und das Erythema necrolyticum migrans
- *vaskuläre Dermatosen* wie das Trousseau-Syndrom (Thrombophlebitis migrans) [5]
- *papulo-squamöse Störungen* wie die Acanthosis nigricans (an intertriginösen Flächen wie Nacken, Axilla, Leiste als pigmentierte Hyperkeratosen und Papillomatose auftretend)
- bullöses Pemphigoid

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.05

Kürzlich wurde auch eine länger bekannte paraneoplastische Akrokeratose (Bazex-Syndrom) als symmetrische, psoriasiforme hyperkeratotische Eruption an Extremitäten (Ohren, Finger, Zehen, Nase) mit häufigster Assoziation eines Plattenepithelkarzinoms des oberen aerodigestiven Trakts, der Lunge und des Ösophagus bei einem Patienten mit Adenokarzinom der Lunge beschrieben [11].

Renale PNS

Auch ein renales PNS im Sinne eines nephrotischen Syndroms (membranöse Nephropathie, minimal change disease) mit Vorkommen bei Lungenkarzinom (klein-, großzellig, Adenokarzinom), Lymphomen, kolorektalem und Prostatakarzinom wurde beschrieben, dessen Behandlung neben der Tumorentdeckung und -behandlung auch eine frühzeitige Steroidtherapie erforderte.
Zum Abschluss muss auf die größte, neueste und vollständigste Übersicht von *Kanaji* et al. [20] zur Diagnostik und Differenzialtherapie zusätzlich zur Tumortherapie lungenkarzinombedingter neurologischer, endokriner, dermato-, rheumato-, hämato-, ophthalmologischer, glomerulo- wie koagulopathischer Paraneoplasien von Lungenmalignomen unterschiedlicher histologischer Subtypen hingewiesen werden.

Erklärung zu Interessenkonflikten

S. Holdenrieder war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied von Volition SPRL. Er hat Honorare oder Kostenerstattungen von BMS, Chromsystems, Hiss, Merck, Roche Diagnostics, Streck, Sysmex Inostics und Volition erhalten. Seine Institution hat Forschungsunterstützung von Agilent, Roche Diagnostics, Streck und Volition SPRL erhalten. R. M. Huber war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied von Abbvie, AstraZeneca, Bayer, BI, BMS, Celgene, Guardant, Lilly, Merck, Mologen, Novartis, Pfizer, Roche und Takeda und hat von diesen auch Honorare oder Kostenerstattungen erhalten. Seine Institution hat Forschungsunterstützung von AstraZeneca erhalten. R. Lamerz gibt keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.05

Literatur

1 Karki A, Yang J, Chauhan S. Paraneoplastic syndrome associate with solitary fibrous tumor of pleura. Lung India. 2018; 35(3): 245–7.
2 Dimitriadis GK, Angelousi A, Weickert MO, Randeva HS, Kaltsas G, Grossman A. Paraneoplastic endocrine syndromes. Endocr Relat Cancer. 2017; 24(6): R173-r90.
3 Seluk L, Taliansky A, Yonath H, Gilburd B, Amital H, Shoenfeld Y, et al. A large screen for paraneoplastic neurological autoantibodies; diagnosis and predictive values. Clin Immunol. 2019; 199: 29–36.
4 Gameiro R, Gomes R, Jorge V, Picado B, Gonçalves FM, Araújo JL. A Paraneoplastic Syndrome to Remember: A Case of Disseminated Intravascular Coagulation in Lung Cancer. Eur J Case Rep Intern Med [Internet]. 2019 2019; 6(6): [001134 p.].
5 Batsis JA, Morgenthaler TI (2005) Trousseau syndrome and the unknown cancer: use of positron emission tomographic imaging in a patient with a paraneoplastic syndrome. Mayo Clin Proc 80 (4): 537–540
6 Cosar-Alas R, Yurut-Caloglu V, Karagol H et al (2007) Paraneoplastic syndrome of non-small cell lung carcinoma: a case with pancytopenia, leukocytoclastic vasuclitis, and hypertrophic osteoarthropathy. Lung Cancer 56: 455–458
7 Darnell RB, Posner JB (2006) Paraneoplastic syndromes affecting the nervous system. Sem Oncol 33: 270–298
8 Rudnicki SA, Dalmau J (2005) Paraneoplastic syndromes of the peripheral nerves. Curr Opin Neurol 18: 598–603
9 Spiro SG, Gould MK, Colice GL (2007) Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 132: 149S–160S
10 Voltz R (2002) Paraneoplastic neurological syndromes: An update on diagnosis, pathogenesis and therapy. Lancet Neurology 1: 294–305
11 Crucitti A, Feliciani C, Grossi U et al (2010) Paraneoplastic acrokeratosis (Bazex syndrome) in lung cancer. J Clin Oncol 27: e266–e268
12 Ohara G, Satoh H, Kurishima K et al (2009) Paraneoplastic nephrotic syndrome in patients with lung cancer. Inter Med 48: 1817–1820
13 Payne M, Gradbury P, Lang B et al (2010) Prospective study into the incidence of Lambert Eaton myasthenic syndrome in small cell lung cancer. J Thoracic Oncol 5: 34–38
14 Giometto B, Grisold W, Vitaliani R et al (2010) Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork Database. Arch Neurol 67: 330–335
15 Pelosof LC, Gerber DE (2010) Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 85(9): 838–854
16 Graus F, Dalmau J (2012) Paraneoplastic neurological syndromes. Curr Opin Neurol 25: 795–801
17 Lipka AF, Verschuuren JJ, Titulaer MJ (2012) SOX1 antibodies in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and screening for small cell lung carcinoma. Ann N Y Acad Sci 1275: 70–77
18 Lindeck-Pozza E, Grisold W (2013) Paraneoplastische neurologische Syndrome. Onkologe 19: 290–300
19 Ost DE, Yeung SC, Tanoue LT et al (2013) Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer. Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians, Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 143(5 Suppl): e121S–e141S
20 Kanaji N, Watanabe N, Kita N et al (2014) Paraneoplastic syndromes with lung cancer. World J Clin Oncol 5(3): 197–223

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.05

Pathomorphologie der Lungenkarzinome

J. Neumann, E. Stacher-Priehse

Schlagwörter

Makroskopie • Immunhistochemie • Plattenepithelkarzinom • Adenokarzinom, neuroendokriner Tumor, kleinzelliges Karzinom • großzelliges neuroendokrines Karzinom • Karzinoid • Metastase • Diagnoskriterien

Implementierung der Immunhistochemie

Bei der Mehrzahl der Lungenmalignome handelt es sich histologisch um Karzinome (andere Tumortypen machen weniger als 1 % aus), die nach der WHO-Klassifikation von 2015 [1] eingeteilt werden (Tabelle 1). Diese überarbeitete Version der Klassifikation basiert hauptsächlich auf der 2011 veröffentlichten internationalen multidisziplinären IASLC/ATS/ERS-Klassifikation [2]. Sie weist wesentliche Änderungen zur Vorgängerversion von 2004 auf, insbesondere hinsichtlich der Subtypen des Adenokarzinoms, des Plattenepithelkarzinoms und des großzelligen Karzinoms. Für die tägliche Praxis nicht weniger relevant ist die erstmalige Aufnahme eines diagnostischen Algorithmus und einer eigenen Terminologie (Tabelle 2) für die Aufarbeitung von Biopsiematerial oder zytologischer Proben von Lungentumoren. Die Implementierung der Immunhistochemie als wichtigen Teil der Lungenkarzinomdiagnose im Rahmen der genauen Zuordnung des histologischen Typs eines morphologisch undifferenzierten Karzinoms spielt insbesondere im Hinblick auf histologiespezifische medikamentöse Therapien des Lungenkarzinoms eine entscheidende Rolle. Neben der histologischen Beurteilung ist die Analyse prädiktiver molekularer Marker zu einem wesentlichen Bestandteil der Lungenkarzinomdiagnose geworden. Da hierfür in der überwiegenden Zahl der Fälle nur Biopsiematerial oder zytologische Proben zur Verfügung stehen, ist eine gewebesparende Aufarbeitung sowie ein überlegter und gezielter Einsatz immunhistochemischer Untersuchungen wichtig.

Tabelle 1 *Histologische Klassifikation maligner epithelialer Tumoren der Lunge [1].*

Plattenepithelkarzinom
Subtypen: • verhornend • nicht verhornend • basaloides Plattenepithelkarzinom • präinvasive Läsion: plattenepitheliales Carcinoma in situ
Adenokarzinom
Subtypen: • lepidisch • azinär • papillär • mikropapillär • solide

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.06

Tabelle 1 *Histologische Klassifikation maligner epithelialer Tumoren der Lunge [1].*

Varianten: • invasives muzinöses Adenokarzinom • kolloides Adenokarzinom • fetales Adenokarzinom • enterisches Adenokarzinom • minimalinvasives Adenokarzinom (MIA) • präinvasive Läsionen: atypische adenomatöse Hyperplasie, Adenocarcinoma in situ (AIS)
Großzelliges Karzinom
Adenosquamöses Karzinom
Sarkomatoides Karzinom
Subtypen: • pleomorphes, spindelzelliges und Riesenzellkarzinom • Karzinosarkom • pulmonales Blastom
Neuroendokrine Tumoren
kleinzelliges Karzinom großzelliges neuroendokrines Karzinom Karzinoide: • typisch • atypisch diffuse idiopathische pulmonale neuroendokrine Zellhyperplasie
Andere und unklassifizierte Karzinome
Lymphoepitheliom-artiges Karzinom NUT Karzinom
Karzinome vom Speicheldrüsentyp
• mukoepidermoides Karzinom • adenoid-zystisches Karzinom • epithelial-myoepitheliales Karzinom • pleomorphes Adenom

Ziel der folgenden Darstellung ist eine Beschreibung der Morphologie der wesentlichen Subtypen des Lungenkarzinoms mit Erörterung der diagnostischen Probleme sowie Wertung prognostischer morphologischer Faktoren.

Plattenepithelkarzinom

Definition

Das Plattenepithelkarzinom ist ein maligner epithelialer Tumor, der morphologisch durch den Nachweis einer Verhornung und/oder Interzellularbrückenbildung definiert ist. Fehlen diese morphologischen Merkmale bei einem undifferen-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.06

zierten nichtkleinzelligen Karzinom, ist die Expression immunhistochemischer Marker einer plattenepithelialen Differenzierung wie p40, p63, Zytokeratin 5/6 zur Zuordnung und Diagnose notwendig.

Lokalisation und Makroskopie

Zwei Drittel zentral lokalisiert

Das Plattenepithelkarzinom weist eine starke Assoziation mit dem Rauchen auf. Zwei Drittel der Plattenepithelkarzinome sind zentral, in Lappen-, Segment- oder Subsegmentbronchien lokalisiert und besitzen eine prominente endobronchiale Komponente. Letztere verursacht früher als bei peripheren Tumoren eine obstruktive Symptomatik, Hämoptysen, Atelektasen oder eine Retentionspneumonie in abhängigen Lungenabschnitten, sodass zentrale Plattenepithelkarzinome nicht selten in früherem Stadium auffällig werden als primär peripher lokalisierte Tumortypen [3]. Häufig breitet sich das zentrale Plattenepithelkarzinom über die Haupttumormasse hinaus mehrere Zentimeter entlang der Bronchialwand aus oder kann ganz ohne exophytische Komponente in der Bronchialwand wachsen und ist dann radiologisch und bronchoskopisch schwer abzugrenzen. In diesen Fällen ist bei Resektion des Tumors eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung des bronchialen Resektionsrandes hilfreich.
Makroskopisch imponiert das Plattenepithelkarzinom als grau-weißlicher Tumor, dessen Konsistenz abhängig vom Ausmaß der Verhornung, einer begleitenden Desmoplasie und dem Nekroseanteil variiert. Insbesondere große Tumoren zeigen oft ausgedehnte Nekrosen, die dann häufig mit einer für das Plattenepithelkarzinom typischen Kavernenbildung einhergehen.

Histologie

Verhornungen und Interzellularbrücken

Das Plattenepithelkarzinom ist morphologisch durch den Nachweis einer Verhornung oder von Interzellularbrücken definiert. Die Verhornung kann dabei als Einzelzellverhornung oder in Form von Hornperlen vorkommen. Sie ist bei hochdifferenzierten Karzinomen leicht erkennbar, bei schlecht differenzierten Tumoren jedoch häufig nur sehr fokal nachweisbar. Ebenso sind Interzellularbrücken gerade bei gering differenzierten Karzinomen meist schwer zu finden.
Als einzige histologische Variante ist in der aktuellen WHO-Klassifikation das basaloide Plattenepithelkarzinom berücksichtigt. Hierbei handelt es sich um einen wenig differenzierten Tumor aus kleinen Zellen, denen typischerweise die morphologischen Merkmale des Plattenepithelkarzinoms fehlen. Sie wachsen in lobulären, soliden oder trabekulären Verbänden, wobei die Zellkerne in der Peripherie der soliden Komplexe häufig eine palisadenartige Kernaufreihung erkennen lassen und zentral nicht selten komedoartige Nekrosen auftreten. Die Tumorzellen besitzen wenig Zytoplasma und die Zellkerne meist ein granuläres Kernchromatin ohne prominente Nukleolen. Die Mitose- und Proliferationsrate ist typischerweise hoch. Es kann eine Komponente eines verhornenden oder nicht verhornenden gewöhnlichen Plattenepithelkarzinoms vorkommen, die definitionsgemäß dann weniger als 50 % des Gesamttumors einnimmt.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.06

Immunhistochemie

Zytokeratinexpression

Plattenepithelkarzinome exprimieren insbesondere hochmolekulare Zytokeratine wie 34βE12, CK 14 und CK 5/6. Sensitive und spezifische Marker einer plattenepithelialen Differenzierung stellen p40 und p63 dar [4, 5]. Im Gegensatz zum Adenokarzinom der Lunge oder zu neuroendokrinen Karzinomen wird der Transkriptionsfaktor TTF-1 (thyroid transcription factor 1), der in Typ-II-Pneumozyten und Schilddrüsenepithelien vorkommt, im Plattenepithelkarzinom der Lunge nicht exprimiert [6]. Ebenso weisen Plattenepithelkarzinome der Lunge eine Negativität für Napsin A auf, eine Protease, die physiologischerweise ebenfalls in Typ-II-Pneumozyten der Lunge nachweisbar ist und der bei der Prozessierung des Pro-Surfactant-Protein-B eine Rolle zukommt [7].
Da kein histologischer Marker eine hundertprozentige Spezifität und Sensitivität aufweist, sind bei einem morphologisch undifferenzierten Karzinom insbesondere im Biopsiematerial Kombinationen aus Adenokarzinommarkern (z. B. TTF-1, Napsin A) und Plattenepithelmarkern (z. B. CK 5/6, p63, p40) empfehlenswert.

Differenzialdiagnose

Die Tumorzellverhornung stellt das Charakteristikum des Plattenepithelkarzinoms dar. Differenzialdiagnosen sind daher insbesondere bei wenig differenzierten, nicht verhornenden Karzinomen zu berücksichtigen. Gerade am Biopsiematerial ist eine Abgrenzung von soliden Adenokarzinomen, die gelegentlich auch ein pseudosquamöses Erscheinungsbild aufweisen können, häufig nur mithilfe einer Schleimfärbung und/oder immunhistochemischer Analysen möglich.
Daneben müssen Metastasen andernorts lokalisierter Plattenepithelkarzinome in der Differenzialdiagnose berücksichtigt werden. Plattenepithelkarzinommetastasen in der Lunge lassen sich rein morphologisch nicht von einem primären Lungenkarzinom gleichen histologischen Typs abgrenzen. Daher sind für diese Differenzialdiagnose klinische und anamnestische Angaben notwendig. Eine Unterscheidungsmöglichkeit mittels Immunhistochemie steht derzeit ebenfalls nicht zu Verfügung. Bei HPV-assoziierten Tumoren, etwa primär des Oropharynx- oder des Anogenitalbereichs, kann eine vergleichende p16-Immunhistochemie oder HPV-Typisierung zur Abgrenzung einer Metastase gegenüber einem Zweittumor primär der Lunge beitragen [8, 9]. In einem Teil der Fälle kann auch ein Vergleich des TP53-Mutationsstatus bei der Unterscheidung eines primären Plattenepithelkarzinoms der Lunge von einer Metastase eines bekannten Plattenepithelkarzinoms anderen Ursprungs helfen [10].

HPV-assoziierte Tumoren

Pulmonale Metastasen eines Urothelkarzinoms können morphologisch schwer von einem primären Plattenepithelkarzinom abzugrenzen sein und exprimieren in immunhistochemischen Analysen plattenepitheliale Marker wie p63, p40 und Zytokeratin 5/6. Daneben zeigt sie jedoch häufig eine Expression immunhistochemischer Marker wie GATA3, Uroplakin 3 oder Zytokeratin 20, die bei Plattenepithelkarzinomen der Lunge nur sehr selten vorkommt.
Eine Plattenepithelmetaplasie mit zytologischen Atypien kann ebenfalls zur Verdachtsdiagnose eines Plattenepithelkarzinoms führen. Hier ist insbesondere beim Zustand nach vorausgegangener bioptischer Gewebsentnahme, beim diffusen alveolären Lungenschaden, aber auch bei fibrosierenden Lungenerkrankungen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.06

eine vorsichtige Interpretation der Befunde, vor allem in der Biopsie, notwendig [15].

basaloides Plattenepithelkarzinom

Beim basaloiden Plattenepithelkarzinom stellen das großzellige neuroendokrine Karzinom und das kleinzellige Lungenkarzinom wesentliche Differenzialdiagnosen dar. Das nestförmige Wachstumsmuster und die palisadenartige Kernaufreihung des basaloiden Plattenepithelkarzinoms kommen auch bei neuroendokrinen Tumoren vor. Die manchmal sehr kleinen Tumorzellen des basaloiden Plattenepithelkarzinoms und die häufig ähnlichen Kernmerkmale können die Abgrenzung zum kleinzelligen Lungenkarzinom schwierig gestalten, insbesondere wenn artifizielle Gewebsveränderungen vorliegen. Immunhistochemische Analysen (Chromogranin A, Synaptophysin, CD56) können hier zur Klärung der Diagnose beitragen.

Prognosefaktoren

Derzeit stellt das Tumorstadium den wichtigsten, mittels pathologischer Untersuchung zu erhebenden Prognosefaktor dar. Daneben besitzt die Tumorgraduierung gewisse prognostische Relevanz. In diesem Zusammenhang wird die prognostische Bedeutung des Wachstumsmusters an der Invasionsfront diskutiert, wobei Tumoren mit starker Zelldissoziation an der Invasionsfront (auch als „budding" bezeichnet) eine schlechtere Prognose aufweisen sollen [12].

Adenokarzinom

Definition

glanduläre Differenzierung

Das Adenokarzinom ist ein maligner epithelialer Tumor mit glandulärer Differenzierung, Muzinproduktion oder immunhistochemischer Expression von Pneumozytenmarkern. Es weist verschiedene, häufig kombinierte Wachstumsmuster auf (azinär, papillär, mikropapillär, solide und lepidisch) und wird nach dem vorherrschenden Muster klassifiziert.

Das Adenokarzinom hat in den meisten Ländern das Plattenepithelkarzinom als häufigsten Subtyp des Lungenkarzinoms abgelöst. Zudem stellt es den häufigsten Tumortyp bei Nichtrauchern dar [13].

Lokalisation und Makroskopie

Der Großteil der Adenokarzinome ist in der Lungenperipherie lokalisiert. Sie infiltrieren die Pleura und die Thoraxwand häufiger als andere Lungenkarzinome. Makroskopisch zeigt sich typischerweise ein grau-weißlicher, irregulär begrenzter Tumor, oft mit sekundärer zentraler Narbenbildung und mit Einziehung der darüber liegenden Pleura visceralis. In bis zu 13 % der Adenokarzinome kommt eine zentrale oder endobronchiale Lokalisation vor [14]. Sehr selten wächst ein Adenokarzinom der Lunge vorwiegend in der Pleura visceralis. Das Ausbreitungsmuster gleicht in diesem Fall dem eines malignen Mesothelioms und der Tumor wird als pseudomesotheliomatöses Adenokarzinom bezeichnet [15].

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.06

Histologie

Das Adenokarzinom der Lunge ist in der überwiegenden Zahl der Fälle durch eine sehr heterogene Histologie charakterisiert und weist meist verschiedene Wachstumsmuster innerhalb eines Tumors auf. Da für die einzelnen Wachstumsmuster in zahlreichen Studien an verschiedenen Patientenkollektiven inzwischen eine Stadien-unabhängige prognostische Bedeutung belegt werden konnte, wird eine semiquantitative Erfassung der histologischen Wachstumsmuster unter Angabe des prädominanten Musters und Auflistung weiterer Wachstumsmuster in 5 %-Schritten empfohlen [2]. Zusätzlich kann der dominierende Tumorsubtyp zur Tumorgraduierung anhand der Tumorarchitektur eingesetzt werden [16, 17]. Danach zeigen Adenokarzinome mit prädominant solidem und mikropapillärem Wachstumsmuster die schlechteste Prognose [18]. Vermutlich ist auch das kribriforme Wachstumsmuster, das bisher keinem eigenständigen Subtyp entspricht, dieser Gruppe mit schlechter Prognose zuzuordnen [19]. Prädominant papilläre und azinäre Adenokarzinome werden als Subtypen mit intermediärer prognostischer Bedeutung angesehen, während das prädominant lepidisch (bronchioloalveolär nach alter Nomenklatur) wachsende Adenokarzinom die beste Prognose zeigt [17, 18].

Graduierung anhand der Tumorarchitektur

Mit der IASLC/ATS/ERS-Klassifikation und auch nach WHO 2015 wurde der Begriff des „bronchioloalveolären Karzinoms" abgeschafft und durch drei klarer definierte Entitäten ersetzt: das Adenocarcinoma in situ, das minimalinvasive Adenokarzinom und das Adenokarzinom mit prädominant lepidischem Wachstum [2].

IASLC/ATS/ERS-Klassifikation

Als Adenocarcinoma in situ (AIS) werden umschriebene Tumoren von bis zu 3 cm Durchmesser bezeichnet, die ein rein lepidisches Wachstum zeigen, d. h. entlang präexistenter alveolärer Strukturen wachsen und keine Invasion von Stroma, Gefäßen oder Pleura aufweisen. Auch intraalveoläre Tumorzellen in oder um den Tumor fehlen. Patienten mit einem solchen Tumor besitzen nach dessen vollständiger Entfernung ein erkrankungsspezifisches und rezidivfreies Überleben von 100 %, sodass die Einordnung als präinvasive Läsion gerechtfertigt ist [20]. Gleichzeitig wurde hierdurch, vergleichbar dem Plattenepithelkarzinom der Lunge, eine Sequenz von Dysplasie (entspricht der atypischen adenomatösen Hyperplasie) und In-situ-Läsion (Adenocarcinoma in situ) zum invasiven Karzinom aufgezeigt.

Kommt bei einem prädominant lepidisch gewachsenen Adenokarzinom von bis zu 3 cm Durchmesser nur ein sehr kleines invasives Areal vor, das 5 mm oder weniger umfasst und nicht von intraalveolären Tumorzellen, einer Pleura- oder Angioinvasion begleitet wird, hat dies keinen Einfluss auf das krankheitsspezifische Überleben. Daher wurde die zusätzliche Kategorie der minimalinvasiven Adenokarzinome (MIA) geschaffen, die mit einer Überlebensrate von nahezu 100 % von prädominant lepidischen Adenokarzinomen mit ausgedehnterer Invasivität abgegrenzt werden müssen [21]. Sowohl AIS als auch MIA zeigen meist eine nichtmuzinöse Histologie, doch sind entsprechende Definitionen auch auf muzinöse und gemischte Tumortypen anwendbar.

Der früher als muzinöses bronchioloalveoläres Karzinom bezeichnete Tumor wird aufgrund seiner eindeutigen klinischen, radiologischen und biologischen Unterschiede mit schlechter Prognose und nicht selten einem ausgedehnten oder multizentrischen, radiologisch häufig „pneumonisch" imponierenden Tumorwachstum [22] von der nicht-muzinösen Form des invasiven Adenokarzinoms mit prädominant lepidischem Wachstum klar abgegrenzt und als „invasives muzinöses Adenokarzinom" den Adenokarzinomvarianten zugerechnet. Die letztgenann-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.06

te Kategorie umfasst darüber hinaus das kolloide Adenokarzinom, charakterisiert durch ausgedehnte extrazelluläre Schleimseen, das seltene fetale Adenokarzinom, dessen drüsige Strukturen den Tubuli fetaler Lungen ähneln, und das enterische Adenokarzinom, das intestinalen Adenokarzinomen gleicht und daher schwer von einer Metastase eines solchen Tumors abzugrenzen ist.

Immunhistochemie

TTF-1 in bis zu 80% der Adenokarzinome exprimiert

Wenig differenzierte solide wachsende Karzinome, denen morphologische Merkmale des Adenokarzinoms fehlen, können bei immunhistochemischer Expression von Pneumozytenmarkern als Adenokarzinome klassifiziert werden. Hier ist insbesondere TTF-1 zu nennen. Dieser Marker wird von bis zu 80 % der Adenokarzinome der Lunge exprimiert und ermöglicht nicht nur eine Abgrenzung vom Plattenepithelkarzinom der Lunge, sondern kann auch einen primären Tumorursprung in der Lunge belegen [23]. Eine Expression von Surfactant-Apoprotein kommt seltener vor und ist in der Interpretation problematisch, da es teilweise zur sekundären Aufnahme von Surfactant aus dem umgebenden Lungengewebe in die Tumorzellen kommt. Napsin A ist ein weiterer Marker für primäre Lungenadenokarzinome, der insbesondere bei TTF-1-negativen Tumoren eine weitere Einordnung des Karzinoms ermöglichen kann [24]. In 20–40 % der Fälle zeigen Adenokarzinome auch eine Expression „plattenepithelialer" Marker wie p63 und CK 5/6, jedoch meist nur fokal und/oder mit schwacher Färbeintensität. Dies sollte bei eindeutiger Expression von TTF-1 oder Napsin A nicht zur Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms oder eines adenosquamösen Karzinoms verleiten [2, 25].

Differenzialdiagnose

Die wesentlichen Differenzialdiagnosen des Adenokarzinoms der Lunge sind pulmonale Adenokarzinommetastasen andernorts lokalisierter Primärtumoren, das Pleuramesotheliom, die atypische adenomatöse Hyperplasie (s. u.) und reaktive Atypien der Pneumozyten in Assoziation mit Narben oder einem entzündlich-fibrosierenden Prozess der Lunge.
Neben der Anamnese eines Adenokarzinoms anderer Primärlokalisation kann das Wachstumsmuster ein Kriterium zur Unterscheidung einer primären von einer metastatischen Lungeninfiltration sein. Das Vorhandensein eines lepidischen Wachstumsmusters spricht eher für ein primäres pulmonales Adenokarzinom. Auch die Immunhistochemie kann bei der Abgrenzung gegenüber einer Lungenmetastase wertvolle Hinweise liefern. So zeigen mit Ausnahme des Schilddrüsenkarzinoms die Mehrzahl der metastatischen Adenokarzinome eine Negativität für TTF-1 [23]. Auch zur Abgrenzung des epitheloiden Pleuramesothelioms vom Adenokarzinom steht eine Vielzahl immunhistochemischer Marker zur Verfügung (siehe Kapitel „Pathologie der Pleuratumoren").
Einige solide Adenokarzinome weisen ein dichtes eosinophiles Zytoplasma auf, das morphologisch dem eines Plattenepithelkarzinoms ähnelt. Daher ist beim soliden Subtyp des Adenokarzinoms ein großzügiger Einsatz immunhistochemischer Analysen anzuraten, um Fehlinterpretationen zu vermeiden.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.06

Tabelle 2 Terminologie und Kriterien für die Lungenkarzinomdiagnose an kleinen Biopsien und Zytologie [1].

Adenokarzinom
Adenokarzinom (abgrenzbare Muster beschreiben): wenn klare morphologische Adenokarzinommuster vorhanden sind
Adenokarzinom mit rein lepidischem Wachstumsmuster: eine invasive Komponente kann am Biopsiematerial nicht sicher ausgeschlossen werden
Adenokarzinomvarianten
invasives muzinöses Adenokarzinom (vorhandene Wachstumsmuster beschreiben) bzw. *muzinöses Adenokarzinom mit lepidischem Wachstum* bei rein lepidischem Wachstumsmuster in der Biopsie *Adenokarzinom mit kolloidalen Merkmalen* *Adenokarzinom mit fetalen Merkmalen* *Adenokarzinom mit enterischen Merkmalen*
Adenokarzinomdiagnose mithilfe immunhistochemischer Analysen (z. B. TTF-1-Positivität)
nichtkleinzelliges Karzinom, spricht für Adenokarzinom: morphologische Charakteristika des Adenokarzinoms fehlen, aber Zusatzanalysen unterstützen diese Diagnose
Plattenepithelkarzinom
Plattenepithelkarzinom: bei eindeutig nachweisbaren morphologischen Charakteristika des Plattenepithelkarzinoms
nichtkleinzelliges Karzinom, spricht für Plattenepithelkarzinom: morphologische Charakteristika des Plattenepithelkarzinoms fehlen, aber Zusatzanalysen unterstützen diese Diagnose (z. B. positive p40- oder p63-Immunhistochemie)
Großzelliges Karzinom
nichtkleinzelliges Karzinom NOS (not otherwise specified): weder morphologisch noch mittels Zusatzanalysen ist eine plattenepitheliale, neuroendokrine oder Adenokarzinomdifferenzierung nachweisbar

Prognosefaktoren

histologischer Subtyp wichtiger Prognosefaktor

Neben dem Tumorstadium stellt die histologische Subtypisierung des Adenokarzinoms, wie oben ausgeführt, einen wichtigen Prognosefaktor dar, mit 5-Jahres-Überlebensraten von 100 % für das Adenocarcinoma in situ und nahezu 100 % für das minimalinvasive Adenokarzinom sowie aggressivem Verhalten prädominant mikropapillärer und solider Adenokarzinomsubtypen [2, 17,18].

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.06

Adenosquamöses Karzinom

enthält Plattenepithel- und Adenokarzinomkomponete

Beim adenosquamösen Karzinom handelt es sich um einen Tumor, der sowohl Komponenten eines Plattenepithelkarzinoms als auch eines Adenokarzinoms enthält, wobei jede dieser Komponenten mindestens 10 % des Tumors umfasst [1]. Diese Diagnose ist definitiv nur am Resektionspräparat und nicht an Biopsien oder zytologischen Präparaten zu stellen [2].
Adenosquamöse Karzinome sind in der Regel peripher gelegen und ähneln makroskopisch anderen nichtkleinzelligen Karzinomen. Sie kommen vorwiegend bei männlichen Rauchern vor [26]. Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 40 % bei resektablen Tumoren weisen sie eine insgesamt schlechte Prognose auf, die zumindest im Stadium I und II schlechter als die reiner Plattenepithelkarzinome oder Adenokarzinome ist [27].

Sarkomatoides Karzinom

sarkomatöse/sarkomähnliche Differenzierung

Unter dieser Rubrik fasst die WHO-Klassifikation gering differenzierte nichtkleinzellige Karzinome zusammen, die eine sarkomatöse oder sarkomähnliche Differenzierung aufweisen. Mit dem pleomorphen Karzinom, dem spindelzelligen Karzinom, dem Riesenzellkarzinom, dem Karzinosarkom und dem pulmonalen Blastom sind fünf Subgruppen in dieser Kategorie aufgeführt.
Sarkomatoide Karzinome sind selten. Sie können sowohl peripher als auch zentral entstehen. Das Rauchen stellt auch hier einen wesentlichen ätiologischen Faktor dar. In einigen Fällen wird eine Asbestassoziation beschrieben [28].
Histopathologisch bilden die fünf Subtypen ein morphologisches Kontinuum. Das pleomorphe Karzinom kann eine plattenepitheliale oder glanduläre Differenzierung zeigen, enthält jedoch mindestens 10 % Spindelzellen und/oder Riesenzellen oder ist rein aus Spindelzellen und Riesenzellen aufgebaut. Das spindelzellige Karzinom dagegen besteht ausschließlich aus spindeligen Tumorzellen und das Riesenzellkarzinom lediglich aus pleomorphen ein- oder mehrkernigen Riesenzellen. Auch diese Tumortypen können definitiv nur am Tumorresektat diagnostiziert werden. Beim Karzinosarkom der Lunge handelt es sich, wie bei gleichnamigen Neoplasien anderen Ursprungs, um einen biphasischen Tumor aus Anteilen eines nichtkleinzelligen Karzinoms und eines Sarkoms, jeweils mit variabler Differenzierung. Ein biphasischer Aufbau liegt auch beim pulmonalen Blastom vor, das aus der Kombination eines fetalen Adenokarzinoms mit einem primitiven mesenchymalen Stroma besteht.
Die sarkomatoiden Karzinome sind in der Regel sehr aggressive Tumoren mit ausgedehnter Metastasierung. Der klinische Verlauf ist abhängig vom Tumorstadium. Insgesamt ist die Prognose jedoch schlechter als beim konventionellen nichtkleinzelligen Karzinom [28].

Konzept der neuroendokrinen Tumoren der Lunge

Abgrenzung verschiedener neuroendokriner Tumoren

Als neuroendokrine Tumoren der Lunge ist eine Untergruppe von Tumoren zusammengefasst, die eine neuroendokrine Differenzierung und damit bestimmte morphologische, ultrastrukturelle, immunhistochemische sowie molekulare Charakteristika miteinander teilen (Tabelle 3). Dabei sind das kleinzellige Karzinom

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.06

(SCLC) und das großzellige neuroendokrine Karzinom (LCNEC) als wenig differenzierte Formen vom weniger aggressiven typischen Karzinoid (TC) und atypischen Karzinoid (AC) abzugrenzen.
Diesen Tumoren ist histologisch eine mehr oder weniger ausgeprägte lichtmikroskopisch erkennbare neuroendokrine Morphologie gemeinsam. Wesentlich in der Abgrenzung der neuroendokrinen Tumortypen sind nach der WHO-Klassifikation die mitotische Aktivität und das Fehlen oder Vorhandensein von Nekrosen [1]. Atypische Karzinoide sind dabei anhand einer Mitoserate zwischen zwei und zehn Mitosen pro 2 mm^2 und/oder durch das Vorhandensein von Nekrosen vom typischen Karzinoid abzugrenzen, das weniger als zwei Mitosefiguren auf 2 mm^2 enthält und dem Nekrosen fehlen. Großzellige neuroendokrine Karzinome weisen wie die Karzinoide eine, wenn auch meist weniger gut ausgebildete, neuroendokrine Morphologie auf. Die neuroendokrine Differenzierung muss hier zusätzlich durch immunhistochemische Expression neuroendokriner Marker wie Chromogranin A, Synaptophysin oder CD56 belegt werden. Auch zeigen großzellige neuroendokrine Karzinome im Vergleich zu Karzinoiden verstärkt Kernatypien sowie deutlichere Nukleolen und weisen meist flächenhafte Nekrosen auf. Die Mitoserate muss definitionsgemäß mindestens die atypischer Karzinoide übersteigen (> 10 Mitosen auf 2 mm^2), beträgt jedoch meist zwischen 70 und 80 Mitosefiguren auf 2 mm^2. Gleiches gilt für das kleinzellige Karzinom, das sich häufig nur anhand der Zytologie vom großzelligen neuroendokrinen Karzinom unterscheidet (Tabelle 3).

Tabelle 3 Klassifikation und Diagnosekriterien der neuroendokrinen Neoplasien [1].

Präinvasive Läsion
diffuse idiopathische neuroendokrine Zellhyperplasie (DIPNECH): diffuse Proliferation pulmonaler neuroendokriner Zellen in Mukosa der Luftwege, in Form lokal invasiver Tumorlets oder mit Übergang in Karzinoidtumoren
Tumorlets (Mikrokarzinoid): < 0,5 cm
Karzinoide
typisches Karzinoid: Karzinoidmorphologie, ≥ 0,5 cm, < 2 Mitosen/2 mm^2, keine Nekrosen
atypisches Karzinoid: Karzinoidmorphologie, 2–10 Mitosen/2 mm^2 und/oder Nekrosen
Neuroendokrine Karzinome
kleinzelliges Karzinom: kleine Zellgröße (< Durchmesser von 3 ruhenden Lymphozyten), wenig Zytoplasma, feingranuläres Kernchromatin, > 10 Mitosen/2 mm^2 (Median: 80/2 mm^2), häufig Nekrosen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.06

Tabelle 3 *Klassifikation und Diagnosekriterien der neuroendokrinen Neoplasien [1].*

großzelliges neuroendokrines Karzinom: neuroendokrine Morphologie, > 10 Mitosen/2 mm^2 (Median: 70/2 mm^2), Nekrosen, Zytologie eines nichtkleinzelligen Karzinoms, positive Immunhistochemie für mindestens einen neuroendokrinen Marker und/oder neuroendokrine Granula in der Elektronenmikroskopie
Kombinierte neuroendokrine Karzinome
Kombination aus Kleinzeller mit großzelligem neuroendokrinem Karzinom oder Kombination eines neuroendokrinen Karzinoms mit einem nicht neuroendokrin differenzierten Karzinomtyp (z. B. Adenokarzinom oder Plattenepithelkarzinom)
Andere Tumoren mit neuroendokrinen Eigenschaften
nichtkleinzellige Karzinome mit neuroendokriner Differenzierung: keine neuroendokrine Morphologie aber Expression neuroendokriner Marker in der Immunhistochemie

Diagnosekriterien auf Tumorresektate zugeschnitten

Die genannten Diagnosekriterien der WHO-Klassifikation sind auf Tumorresektate zugeschnitten und bereiten am Biopsiematerial nicht selten erhebliche Schwierigkeiten. Vorhandene Nekrosen können in kleinen Biopsien nicht erfasst sein und die Mitoserate ist häufig aufgrund von Quetschartefakten, Gewebefragmentierung oder zu geringem Tumorzellgehalt nicht verlässlich festzustellen. Am Biopsiematerial ist eine Immunhistochemie mit dem Proliferationsmarker Ki-67 (MIB1) zur Abschätzung der Proliferationsfraktion hilfreich, doch existieren hierbei im Gegensatz zu neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes und Pankreas keine allgemein akzeptierten Grenzwerte zur Differenzierung zwischen typischem, atypischem Karzinoid oder großzelligem bzw. kleinzelligem neuroendokrinem Karzinom [29, 30].

kombinierte Karzinome

Kleinzellige und großzellige neuroendokrine Karzinome kommen teilweise kombiniert vor und treten auch in Kombination mit Adeno- oder Plattenepithelkarzinomen als sogenanntes kombiniertes kleinzelliges oder großzelliges neuroendokrines Karzinom auf. Davon sind Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome und großzellige Karzinome ohne neuroendokrine Morphologie, jedoch mit immunhistochemisch nachweisbarer neuroendokriner Differenzierung abzugrenzen, die als nichtkleinzellige Karzinome mit neuroendokriner Differenzierung zusammengefasst werden. Eine klinische oder prognostische Relevanz dieses Befundes ist derzeit nicht belegt, sodass sich bei Fehlen einer neuroendokrinen Morphologie derzeit kein Nutzen immunhistochemischer Analysen zum Nachweis einer neuroendokrinen Differenzierung ergibt [6, 31].

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.06

Karzinoidtumoren

Definition

typisches Wachstumsmuster

Karzinoidtumoren sind durch typische Wachstumsmuster (organoid, trabekulär, insulär, rosettenartig, bandförmig) charakterisiert, die auf eine neuroendokrine Differenzierung hinweisen. Sie besitzen eine uniforme Zytologie mit eosinophilem Zytoplasma und rundlichen Zellkernen mit feingranulärem Chromatin. Die Unterteilung in typische Karzinoide (TC) und atypische Karzinoide (AC) erfolgt nach gültiger WHO-Klassifikation [1], wie einleitend ausgeführt, anhand von Mitoserate und Vorkommen von Nekrosen (Tabelle 3).

Lokalisation und Makroskopie

Karzinoide kommen häufig zentral in großen Bronchien vor und stellen in peripherer Lokalisation meist einen Zufallsbefund dar. Sie bilden gut umschriebene rundlich bis ovale Herdbefunde mit gelblicher Schnittfläche, besitzen jedoch keine Tumorkapsel.
Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung haben 10–15 % der typischen Karzinoide in die regionären Lymphknoten metastasiert und 5–10 % können im weiteren Verlauf Fernmetastasen verursachen. Bei atypischen Karzinoiden weisen 40–50 % bei Diagnose regionäre Lymphknotenmetastasen auf [32].

Histologie

Das oben beschriebene organoide Baumuster und die typische Zytologie kommen sowohl beim typischen als auch beim atypischen Karzinoid vor. Das atypische Karzinoid kann eine vermehrte Größen- und Formvariabilität der Zellen und Zellkerne sowie geringe nukleäre Atypien zeigen, doch stellt dies meist kein zuverlässiges Kriterium zur Unterscheidung der beiden Typen des Karzinoids dar.

Immunhistochemie

neuroendokrine Marker besonders in TC exprimiert

Karzinoidtumoren exprimieren nicht alle Subklassen an Zytokeratinen, mittels CK 19 und Pankeratinen ist jedoch meist eine positive Färbereaktion zu erzielen. Hochmolekulare Zytokeratine 1, 5, 10 und 14 kommen bei neuroendokrinen Tumoren der Lunge nicht vor [33]. Neuroendokrine Marker wie Chromogranin A, Synaptophysin, Leu-7 (CD57) und N-CAM (CD56) sind typischerweise besonders in TC stark exprimiert.
Eine TTF-1-Expression ist bei Karzinoiden weniger häufig nachweisbar als bei klein- oder großzelligen neuroendokrinen Karzinomen der Lunge und kommt in ca. 35 % der Fälle vor. Während eine TTF-1-Positivität insbesondere beim kleinzelligen Karzinom keinen Rückschluss auf den Tumorursprung zulässt, zeigen hochdifferenzierte neuroendokrine Tumoren mit Ursprung außerhalb der Lunge kaum eine TTF-1-Expression [31, 34].

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.06

Differenzialdiagnose

Die Differenzialdiagnose umfasst die Abgrenzung pulmonaler Metastasen primär andernorts lokalisierter Karzinoidtumoren, die meist eine Korrelation mit dem klinischen Befund und der Anamnese erfordert und nur in einem Teil der Fälle mithilfe immunhistochemischer Zusatzanalysen gelingt. Daneben kommt die Abgrenzung von anderen neuroendokrinen Tumoren in Betracht, die insbesondere an kleinen Biopsiepartikeln oder Feinnadelaspiraten problematisch sein kann. Mikrokarzinoide (Tumorlets) mit dem Bild eines typischen Karzinoids werden lediglich durch eine Größenbegrenzung von maximal 5 mm unterschieden.

Unterscheidung von hochmalignen Tumoren

Die Unterscheidung von hochmalignen neuroendokrinen Tumoren wie dem kleinzelligen Karzinom und dem großzelligen neuroendokrinen Karzinom ist insbesondere durch die deutlich höhere proliferative Aktivität der Letztgenannten möglich, sie kann aber am Biopsiematerial oder im Schnellschnitt bei eingeschränkter morphologischer Beurteilbarkeit Schwierigkeiten bereiten.
Ein pseudoglanduläres oder glanduläres Wachstumsmuster von Karzinoiden kann die Abgrenzung zu Adenokarzinomen, Mukoepidermoidkarzinomen und adenoid-zystischen Karzinomen erschweren. Hier sind immunhistochemische Zusatzanalysen hilfreich.

Prognosefaktoren

Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten sind für atypische Karzinoide (61–73 % und 35–59 %) schlechter als für typische Karzinoide (90–98 % und 82–95 %, $p > 0{,}001$) [35]. Neben der histologischen Klassifikation stellt das Tumorstadium, das nach der TNM-Klassifikation der Lungenkarzinome erfasst wird, einen entscheidenden Prognosefaktor dar. Trotz Lymphknotenmetastasen haben TC meist eine exzellente Prognose. Faktoren, die für eine schlechtere Prognose atypischer Karzinoide sprechen, sind eine Größe von über 3,5 cm, Gefäßinvasionen oder eine deutliche Kernpleomorphie, während palisadenartiges Wachstum, Rosettenbildung und pseudoglanduläres Muster eher auf ein prognostisch günstiges Verhalten hinweisen. Auch der Mitoseindex stellt beim atypischen Karzinoid einen Prognosefaktor dar [35].

Kleinzelliges Karzinom

Definition

Das kleinzellige Karzinom (SCLC) ist ein maligner epithelialer Tumor aus dicht gelagerten monomorphen kleinen Zellen mit hoher Kern-Plasma-Relation.

Auftreten nahezu ausschließlich bei Rauchern

Nekrosen kommen typischerweise flächenhaft vor. Kleinzellige Karzinome treten nahezu ausschließlich bei Rauchern auf.

Lokalisation und Makroskopie

Die SCLC bilden in der Regel große, zentral lokalisierte, weiche, weißliche Tumormassen. Eine Lymphknotenbeteiligung ist häufig. Innerhalb der Lunge erfolgt die

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.06

Ausbreitung entlang der Bronchien submukös und zirkumferenziell, oft mit Lymphgefäßeinbrüchen.

Histologie

Die Tumorzellen sind zwei- bis dreimal größer als kleine ruhende Lymphozyten und weisen rundliche oder länglich-spindelige Kerne mit fein verteiltem, Pfeffer-und-Salz-artigem Chromatin ohne auffällige Nukleolen auf, die von einem sehr schmalen Zytoplasmasaum umgeben werden. Nekrosen sind ausgedehnt, Apoptosen zahlreich und die Proliferationsrate definitionsgemäß hoch. Im Gegensatz zu anderen Lungenkarzinomen weist das kleinzellige Karzinom in der Regel nur eine geringe entzündliche Begleitreaktion auf.

Das SCLC wird als „high grade" eingestuft

Das SCLC wird per definitionem als „high grade" eingestuft, ein histologisches Tumorgrading ist nicht anwendbar. Im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom und einigen Adenokarzinomen gibt es keine präinvasive in-situ-Phase [1].

Bis zu 30 % der SCLC sind kombinierte kleinzellige Karzinome mit undifferenzierten großzelligen oder differenzierten drüsigen bzw. plattenepithelialen Anteilen [31].

Immunhistochemie

Das kleinzellige Karzinom ist meist eine lichtmikroskopische Diagnose. In der Regel ist eine positive immunhistochemische Reaktion für die neuroendokrinen Marker CD56 und Synaptophysin nachweisbar. NSE (neuronenspezifische Enolase) ist aufgrund geringer Spezifität als neuroendokriner Marker im Rahmen der Diagnosesicherung nicht zu empfehlen [41]. Panzytokeratine (z. B. AE1/AE3, Lu5, KL1) zeigen typischerweise ein paranukleäres punktförmiges Färbemuster, das auch differenzialdiagnostisch hilfreich sein kann. CK 7 und CK 20 sowie hochmolekulare Zytokeratine (z. B. 34ßE12) werden kaum exprimiert. Die überwiegende Zahl der SCLC ist positiv für TTF-1. Dieser Befund ist jedoch auch bei primären kleinzelligen Karzinomen vom neuroendokrinen Typ außerhalb der Lunge zu erheben und erlaubt daher keinen Rückschluss auf den Tumorursprung [1, 31].

Differenzialdiagnose

Die Differenzialdiagnose umfasst andere Tumoren aus kleinen blauen runden Zellen. Hier sind nichtkleinzellige Karzinome mit basaloider Morphologie, reaktive lymphoide Infiltrate, maligne Lymphome und Sarkome mit neuroendokriner Differenzierung wie primitive neuroektodermale Tumoren (PNET) bzw. Ewing-Sarkome oder der desmoplastische klein-blau- und rundzellige Tumor zu nennen. Ausführliche immunhistologische Untersuchungen helfen in der Differenzialdiagnose weiter.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.06

Prognosefaktoren

Das kleinzellige Karzinom hat generell eine schlechte Prognose. Für das TNM-System in der 7. Auflage konnte eine Korrelation mit der Prognose gezeigt werden [36].

Großzelliges neuroendokrines Karzinom

Definition

neuroendokrine Morphologie

Das großzellige neuroendokrine Karzinom (LCNEC) ist ein nichtkleinzelliges Karzinom, das histologisch eine neuroendokrine Morphologie aufweist und immunhistochemisch neuroendokrine Marker exprimiert. Kombinierte großzellige neuroendokrine Karzinome besitzen eine Komponente eines Adenokarzinoms, eines Plattenepithelkarzinoms oder eines sarkomatoiden Karzinoms.

Lokalisation und Makroskopie

LCNECs kommen wie die kleinzelligen Karzinome gehäuft bei Rauchern vor. Sie sind meist große Tumoren, die vorwiegend in der Lungenperipherie auftreten und seltener mit großen Bronchien assoziiert sind.

Histologie

immunhistochemische Bestätigung erforderlich

Großzellige neuroendokrine Karzinome (LCNEC) zeigen eine neuroendokrine Morphologie mit allerdings meist nur schlecht entwickelten neuroendokrinen Baumustern wie Zellballen, Rosetten, trabekulärer oder palisadenartiger Lagerung. Die Tumorzellen sind groß, mit gut abgrenzbarem Zytoplasma und leicht erkennbaren, häufig prominenten Nukleolen. Eine immunhistochemische Bestätigung durch neuroendokrine Marker wie Chromogranin A, Synaptophysin und CD56 ist für die Diagnose erforderlich. Etwa 50 % der LCNEC exprimieren TTF-1 [33].

Differenzialdiagnose

Die wesentlichen Differenzialdiagnosen stellen andere neuroendokrine Neoplasien, insbesondere das kleinzellige Karzinom und das atypische Karzinoid dar, aber auch Adenokarzinome oder basaloide Plattenepithelkarzinome, die insbesondere im Biopsiematerial in der Abgrenzung Schwierigkeiten bereiten können. Manche LCNEC gleichen morphologisch atypischen Karzinoiden und sind dann nur durch eine höhere Mitoserate abzugrenzen. Adenokarzinome mit solidem oder kribriformem Wachstumsmuster zeigen wie basaloide Plattenepithelkarzinome keine oder keine durchgängige immunhistochemische Expression neuroendokriner Marker.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.06

Diffuse idiopathische pulmonale neuroendokrine Zellhyperplasie

generalisiertes Wachstum neuroendokriner Zellen

Die diffuse idiopathische neuroendokrine Zellhyperplasie (DIPNECH) entspricht einer generalisierten Proliferation pulmonaler neuroendokriner Zellen als verstreute Einzelzellen, kleine Nester oder lineare Proliferate im Bereich des bronchialen oder bronchiolären Epithels. Daneben beinhaltet der Begriff DIPNECH auch lokale kleine extraluminale Proliferate wie Tumorlets bis hin zu kleinen Karzinoidtumoren. Die Wandung der kleinen Luftwege ist meist verdickt und fibrosiert.
Differenzialdiagnostisch müssen reaktive Proliferationen pulmonaler neuroendokriner Zellen abgegrenzt werden, die bei verschiedensten fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen und in Assoziation zu Bronchiektasen vorkommen können, die jedoch anders als die DIPNECH nicht zu einer vermehrten Entstehung peripherer Karzinoidtumoren führen. Dies wird durch Studien unterstützt, die bei Tumorlets (Mikrokarzinoide < 0,5 cm), wie sie im Rahmen entzündlicher Lungenerkrankungen entstehen, deutliche molekulargenetische Unterschiede zu Karzinoiden aufzeigen konnten [37]. DIPNECH stellt eine chronische, langsam progrediente Erkrankung dar. Die hierbei auftretenden Karzinoide sind meist den typischen Karzinoiden zuzuordnen und zeigen ein indolentes Verhalten.

Großzelliges Karzinom

Definition

undifferenzierte kleinzellige Karzinome

Großzellige Karzinome sind als undifferenzierte nichtkleinzellige Karzinome definiert, die keine zytologischen, morphologischen oder immunhistochemischen Charakteristika vorangehend dargestellter histologischer Typen des nichtkleinzelligen Karzinoms aufweisen.
Somit handelt es sich beim großzelligen Karzinom um eine Ausschlussdiagnose, die nur unter Einsatz immunhistochemischer Analysen und ausgedehnter Aufarbeitung des Tumors zu treffen ist, sodass diese Diagnose am Biopsiematerial oder an zytologischen Proben nicht gestellt werden kann. Diese Tumorkategorie umfasst einen Sammeltopf nicht klassifizierbarer, histogenetisch uneinheitlicher Tumoren, die wahrscheinlich zu einem hohen Anteil entdifferenzierten Plattenepithel- und insbesondere Adenokarzinomen entsprechen [1,2].

Lokalisation und Makroskopie

Großzellige Karzinome liegen typischerweise als große periphere Tumoren vor, die jedoch auch Subsegment- und große Bronchien mit einbeziehen können. Es kommt häufig zur Infiltration der viszeralen Pleura und der Brustwand sowie benachbarter Strukturen. Makroskopisch unterscheidet sich das großzellige Karzinom nicht von anderen nichtkleinzelligen Lungentumoren.

Histologie

Das großzellige Karzinom ist per definitionem ein gering differenziertes Karzinom.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.06

Fehlendes Wachstumsmuster eines Adenokarzinoms

Es setzt sich aus soliden Verbänden oder Nestern großer runder bis polygonaler Zellen mit vesikulären Zellkernen und prominenten Nukleolen zusammen. Definitionsgemäß fehlen Wachstumsmuster eines Adenokarzinoms, eine intrazytoplasmatische Schleimbildung, Verhornung oder Interzellularbrücken. Auch eine Expression immunhistochemischer Marker, die eine weitere Zuordnung erlauben, ist nicht nachweisbar. Selten weisen großzellige Karzinome eine klarzellige oder rhabdoide Morphologie auf, die Zuordnung zu einem klarzelligen und rhabdoiden Subtyp wurde jedoch mangels klinischer und prognostischer Relevanz inzwischen aufgegeben [1].

Differenzialdiagnose

Die Differenzialdiagnose des großzelligen Karzinoms umfasst gering differenzierte Plattenepithelkarzinome und solide Adenokarzinome mit nur geringer Muzinbildung. Am eingeschränkt repräsentativen Biopsiematerial ist die Diagnose eines großzelligen Lungenkarzinoms als Ausschlussdiagnose nicht sicher zu stellen. Ergeben sich an der Biopsie weder morphologisch noch mithilfe immunhistochemischer Analysen Hinweise auf das Vorliegen eines Adeno- oder Plattenepithelkarzinoms, sollte der Tumor als nichtkleinzelliges Karzinom „not otherwise specified" (NSCC NOS) klassifiziert werden [2].
Bei einem undifferenzierten nichtkleinzelligen Karzinom ist differenzialdiagnostisch immer die Möglichkeit einer Karzinommetastase in der Lunge zu berücksichtigen und insbesondere auch durch Korrelation mit klinischen und radiologischen Befunden abzugrenzen.

Andere und unklassifizierte Karzinome

immunhistochemische Bestätigung erforderlich

Unter dieser Kategorie werden in der WHO-Klassifikation zwei seltene Tumoren eingeordnet: das Lymphoepitheliom-artige Karzinom und das NUT Karzinom.
Das Lymphoepitheliom-artige Karzinom gleicht dem undifferenzierten Nasopharynxkarzinom und kommt vorwiegend bei jüngeren Nichtrauchern in der Lungenperipherie vor. Wie der gleichnamige Tumor im Nasopharynx weist es eine EBV-Assoziation auf. Histologisch ist es aus undifferenzierten Zellen mit schlecht abgrenzbaren Zellgrenzen aufgebaut, die ein synzytiales Wachstumsmuster entstehen lassen. Ein wesentliches, namengebendes Charakteristikum ist das sehr dichte intratumorale Lymphozyteninfiltrat, das aus einer Mischung von T- und B-Lymphozyten besteht. Die Tumorknoten imponieren plump expansiv und erscheinen daher makroskopisch gut umschrieben. Mittels EBER-in-situ-Hybridisierung ist die EBV-Assoziation sensitiv darstellbar, wobei das EBER1-Signal in Tumorzellen und nicht im lymphozytären Begleitinfiltrat vorkommt [1]. Differenzialdiagnostisch sind hier pulmonale Metastasen eines gleichartigen Nasopharynxkarzinoms oder Non-Hodgkin-Lymphome zu berücksichtigen. Das Lymphoepitheliom-artige Karzinom weist eine bessere Prognose als typische nichtkleinzellige Lungenkarzinome auf [38].
Das NUT Karzinom ist ein wenig differenziertes aggressives Karzinom, das molekular durch ein Rearrangement des NUT-Gens (nuclear protein in testis) definiert ist. In der älteren Literatur ist dieser Tumortyp, der vorwiegend im Kopf-Hals-Bereich auftritt, auch als letales Mittellinienkarzinom beschrieben. Histologisch besteht er

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.06

aus flächigen Proliferaten und nestförmigen Aggregaten vergleichsweise monomorpher, kleiner bis mittelgroßer Zellen. Häufig kommen kleine Areale vor, in denen Tumorzellen eine abrupte Verhornung zeigen. Immunhistochemisch ist in den meisten Fällen eine Expression plattenepithelialer Marker wie p63 und p40 nachweisbar. Selten findet sich eine Positivität für neuroendokrine Marker oder TTF-1. Die charakteristische Translokation des NUT-Gens auf Chromosom 15q14 mit verschiedenen, teilweise noch unbekannten Translokationspartnern (z. B. BRD4 auf Chromosom 19p13.1 oder BRD3 auf Chromosom 9q34.2) kann mittels molekularer oder zytogenetischer Analysen, aber auch durch immunhistochemische Überexpression des NUT-Proteins nachgewiesen werden [39]. Das NUT Karzinom ist ein sehr aggressiver Tumor mit einem mittleren Überleben von sieben Monaten und weitgehender Resistenz gegenüber gängigen Chemotherapieregimen. Bromodomain-Inhibitoren als Therapieoption werden in Studien untersucht [40].

Lungentumoren vom Speicheldrüsentyp

Die seltenen Tumoren gehen von Bronchialdrüsen aus

Diese seltenen Tumoren kommen überwiegend in großen zentralen Luftwegen vor und gehen von Bronchialdrüsen aus. Ätiologisch zeigen sie keine Assoziation zu einer Raucheranamnese, spezifische Risikofaktoren sind nicht bekannt. Durch ihr endobronchiales Wachstum werden sie früh symptomatisch und weisen daher bei Diagnose meist eine vergleichsweise geringe Größe auf.
Histologisch können alle von den Speicheldrüsen bekannten benignen und malignen Tumortypen vorkommen. Am häufigsten sind das mukoepidermoide Karzinom, das adenoid-zystische Karzinom, das epithelial-myoepitheliale Karzinom und als benigne Variante das pleomorphe Adenom in pulmonaler Lokalisation zu finden. Morphologisch entsprechen sie den jeweiligen Speicheldrüsentumoren und ähneln diesen in klinischem Verlauf und Prognose [1].
Kommen Karzinome vom Speicheldrüsentyp in der Lungenperipherie vor, ist immer eine pulmonale Metastase eines Primarius der Speicheldrüse zu berücksichtigen [1].

Präinvasive Läsionen

Plattenepitheldysplasie und Carcinoma in situ

Vorläuferläsion des Plattenepithelkarzinoms

Plattenepitheldysplasie und Carcinoma in situ sind Vorläuferläsionen des Plattenepithelkarzinoms. Sie treten bevorzugt in großen Atemwegen auf. Es kann sich um singuläre oder multifokale Veränderungen handeln.
Verschiedene reaktive Alterationen des Bronchialepithels auf chronische Irritation oder Schädigung, wie z. B. Becherzellhyperplasie, Reservezellhyperplasie, reife und unreife Plattenepithelmetaplasie, können aufgrund einer gemeinsamen Ursache mit dysplastischen Veränderungen assoziiert sein und möglicherweise in solche übergehen. Die Tatsache, dass Plattenepitheldysplasie und Carcinoma in situ als präinvasive Läsionen des Plattenepithelkarzinoms angesehen werden, beinhaltet jedoch nicht, dass sie zwingend einen Übergang in ein invasives Karzinom zeigen, eine Regression der Läsion kann auch beim Carcinoma in situ vorkommen [41]. Die verschiedenen Grade der Dysplasie (gering, mittelgradig, schwer) und

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.06

das Carcinoma in situ stellen ein Kontinuum morphologischer Veränderungen dar, die zum Teil überlappen [1].
Zum jetzigen Zeitpunkt existieren keine Daten, die eine Vorhersage über die Progressionsrate einer dysplastischen Läsion in ein invasives Karzinom erlauben. Die schwere Plattenepitheldysplasie und das Carcinoma in situ sind zwar häufig mit einem synchronen Karzinom assoziiert, die prognostische Bedeutung des Nachweises einer isolierten dysplastischen Läsion bleibt aber derzeit unklar.

Atypische adenomatöse Hyperplasie

umschriebene Proliferation des Alveolarepithels

Die atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH) ist eine umschriebene Proliferation des Alveolarepithels mit geringen bis mäßiggradigen zytologischen Atypien. Die Läsion ist in der Regel nicht größer als 5 mm und sollte nur bei Fehlen einer vorbestehenden entzündlichen oder fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankung diagnostiziert werden. Die AAH wird als Vorläuferläsion eines Teils der peripheren Adenokarzinome der Lunge angesehen und bildet dabei mit dem Adenocarcinoma in situ (AIS, siehe oben) ein Kontinuum im Sinne einer Sequenz: Dysplasie/Adenom – In-situ-Läsion – Karzinom. Ähnlich der Plattenepitheldysplasie des Bronchialepithels ist auch hier das Progressionsrisiko unbekannt. Eine AAH wird in der Regel inzidentell in Lungenresektaten beobachtet, bei denen bereits ein primäres Adenokarzinom vorliegt, und zeigt sich dabei häufig multifokal. Zum jetzigen Zeitpunkt ergibt sich keine Indikation für eine chirurgische oder medikamentöse Therapie bei Patienten mit inzidentell entdeckter AAH ohne Nachweis eines Karzinoms. In diesen Fällen erscheinen lediglich regelmäßige Kontrolluntersuchungen ratsam [42].

Tabelle 4 *8. Auflage der TNM-Klassifikation [43].*

T (Primärtumor)		
Tx		Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder in Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
T0		kein Anhalt für Primärtumor
Tis		Carcinoma in situ
T1		Tumor ≤ 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura ohne bronchoskopischen Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus
	T1mi	minimalinvasives Adenokarzinom (solitäres Adenokarzinom, ≤ 3 cm, max. 5 mm Invasion in größter Ausdehnung des Herdes)
	T1a	Tumor ≤ 1 cm
	T1b	Tumor > 1 cm und ≤ 2 cm
	T1c	Tumor > 2 cm und ≤ 3 cm

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.06

Tabelle 4 *Fortsetzung.*

T2		Tumor > 3 cm und ≤ 5 cm oder Tumor mit einem der folgenden Merkmale: • Infiltration des Hauptbronchus, ≥ 2 cm distal der Karina ohne Karinabefall • Infiltration der viszeralen Pleura • Tumor mit assoziierter Atelektase oder obstruktiver Entzündung bis zum Hilus, entweder Teile der Lungen oder die ganze Lunge einnehmend
	T2a	Tumor > 3 cm aber ≤ 4 cm
	T2b	Tumor > 4 cm aber ≤ 5 cm
T3		Tumor > 5 cm aber ≤ 7 cm oder Tumor mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: Pleura parietalis, Brustwand (einschl. Tumoren des Sulcus superior), N. phrenicus, parietales Perikard; oder getrennte(r) Tumorknoten im selben Lappen wie der Primärtumor
T4		Tumor jeder Größe mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: Zwerchfell, Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Karina; getrennter Tumorherd in einem anderen ipsilateralen Lappen
N (regionäre Lymphknoten)		
Nx		regionäre Lymphknoten (LK) können nicht beurteilt werden
N0		keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1		Metastasen in ipsilateralen peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären LK und intrapulmonalen LK, einschl. einer direkten Ausbreitung des Primärtumors
N2		Metastasen in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen LK
N3		Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsilateralen oder kontralateralen skalenischen oder supraklavikulären LK
M (Fernmetastasen)		
M0		keine Fernmetastasen
M1		Fernmetastasen
	M1a	getrennte Tumorherde in kontralateralem Lappen; Tumor mit Pleura- oder Perikardmetastasen oder malignem Pleura- oder Perikarderguss

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.06

Tabelle 4 *Fortsetzung.*

	M1b	eine extrathorakale Metastase in einem Organ
	M1c	multiple extrathorakale Metastasen in einem oder multiplen Organen

Tabelle 5 *Neue Stadieneinteilung nach 8. Auflage 2017.*

Stadium	T-Kategorie	N-Kategorie	M-Kategorie
Okkultes Karzinom	Tx	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IA1	T1mi, T1a	N0	M0
Stadium IA2	T1b	N0	M0
Stadium IA3	T1c	N0	M0
Stadium IB	T2a	N0	M0
Stadium IIA	T2b	N0	M0
Stadium IIB	T1a–c, T2a, b T3	N1 N0	M0 M0
Stadium IIIA	T1a–c, T2a, b T3 T4	N2 N1 N0–N1	M0 M0 M0
Stadium IIIB	T3, T4 T1a–c, T2a, b	N2 N3	M0 M0
Stadium IIIC	T3, T4	N3	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1
Stadium IVA	jedes T	jedes N	M1a, M1b
Stadium IVB	jedes T	jedes N	M1c

TNM-Klassifikation

Stadieneinteilung zur Therapiebestimmung

Mit der TNM-Klassifikation werden maligne Tumoren in Stadien eingeteilt, die prognostische Aussagen erlauben und die weitere Therapie des Patienten bestimmen.

Grundlage dieser Klassifikation sind retrospektive Studien an möglichst großen Patientenkollektiven, die alle Stadien der jeweiligen Tumorentität beinhalten. Die fortlaufende Entwicklung und Optimierung in der diagnostischen Bildgebung sowie verbesserte Behandlungsmethoden beeinflussen sowohl die Prognose als auch die Überlebensraten der Patienten, sodass in regelmäßigen Abständen eine Überarbeitung und Anpassung der TNM-Klassifikation notwendig wird. Seit An-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.06

fang des Jahres 2017 hat die 8. Auflage der von der UICC herausgegebenen TNM-Klassifikation Gültigkeit, die auf den Empfehlungen des Stagingprojektes der International Association for the Study of Lung Cancer (IASCL) beruht [43] (Tabelle 4, Tabelle 5).

Die wichtigsten Änderungen im Vergleich zur alten, 7. Auflage betreffen die Aufnahme des minimal-invasiven Adenokarzinoms (T1mi), eine neue und verfeinerte Größenabstufung des Primärtumors (1, 2, 3, 4, 5 und 7 cm) mit Unterteilung der T1- und T2-Kategorien in T1a, T1b und T1c bzw. T2a und T2b sowie eine Unterteilung der M1-Kategorie in M1a, M1b und M1c.

„Limited disease" und „Extensive disease"

Das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC) war und bleibt in die TNM-Klassifikation eingeschlossen, auch wenn bei diesem Tumortyp häufig eine Unterteilung in „Limited Disease" und „Extensive Disease" bevorzugt wird. Dennoch besitzt die TNM-Klassifikation auch beim kleinzelligen Lungenkarzinom gerade in früheren Tumorstadien klare prognostische Relevanz [36].

Karzinoidtumoren werden ebenfalls nach dem TNM-System klassifiziert [43]. Erwähnenswert hierbei ist, dass Patienten mit multiplen Karzinoiden eine exzellente Prognose besitzen, sodass multiple Karzinoide möglicherweise ein anderes Staging als NSCLC mit multiplen Tumoren erfordern [44].

Erklärung zu Interessenkonflikten

J. Neumann hat in den vergangenen drei Jahren Honorare oder Kostenerstattungen von MSD, Pfizer und Roche erhalten. E. Stacher-Priehse hat Honorare oder Kostenerstattungen von AstraZeneca, BMS, BI und Roche erhalten.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.06

Literatur

1 Travis WD, Brambilla E, Burke AP et al (2015) WHO Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart (4th edition). IARC, Lyon
2 Travis WD, Brambilla E, Noguchi M et al (2011) International association for the study of lung cancer/American thoracic society/European respiratory society International multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thoracic Oncol 6(2): 244–285
3 Beckles MA, Spiro SG, Colice GL et al (2003) Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. Chest 123: 97S–104S
4 Loo PS, Thomas SC, Nicolson MC et al (2010) Subtyping of undifferentiated non-small cell carcinomas in bronchial biopsy specimens. J Thoracic Oncol 5(4): 442–447
5 Bishop JA, Teruya-Feldstein J, Westra WH et al (2012) p40 (ΔNp63) is superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma. Mod Pathol 25(3): 405–415
6 Rekhtman N, Ang DC, Sima CS et al (2011) Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. Mod Pathol 24(10): 1348–1359
7 Brasch F, Ochs M, Kahne T et al (2003) Involvement of napsin A in C- and N-terminal processing of surfactant protein B in Typ II pneumocytes of the human lung. J Biol Chem 278: 49006–49014
8 Weichert W, Schewe C, Denkert C et al (2009) Molecular HPV typing as a diagnostic tool to discriminate primary from metastatic squamous cell carcinoma of the lung. Am J Surg Pathol 3(4): 513–520
9 Bishop JA, Ogawa T, Chang X et al (2012) HPV analysis in distinguishing second primary tumors from lung metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Am J Surg Path 36(1): 142–148
10 Geurts TW, van Velthuysen ML, Broekman F et al (2009) Differential diagnosis of pulmonary carcinoma following head and neck cancer by genetic analysis. Clin Cancer Res 15(3): 980–985
11 Funai K, Yokose T, Ishii G et al (2003) Clinicopathologic characteristics of peripheral squamous cell carcinoma of the lung. Am J Surg Pathol 27: 978–984
12 Weichert W, Kossakowski C, Harms A et al (2016) Proposal of a prognostically relevant grading scheme for pulmonary squamous cell carcinoma. Eur Respir J 47(3): 938–946
13 Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL et al (2007) Lung cancer incidence in never smokers. J Clin Oncol 25: 472–478
14 Hishida T, Ishii G, Kodama I et al (2011) Centrally located adenocarcinoma with endobronchial polypoid growth: clinicopathological analysis of five cases. Pathol Int 61: 73–79
15 Koss M, Travis W, Moran C et al (1992) Pseudomesotheliomatous adenocarcinoma: a reappraisal. Semin Diagn Pathol 9: 117–123
16 Sica G, Yoshizawa A, Sima CS et al (2010) A grading system of lung adenocarcinomas based on histologic pattern is predictive of disease recurrence in stage I tumors. Am J Surg Pathol 34: 1155–1162
17 Warth A, Muley T, Meister M et al (2012) The novel histologic International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification system of lung adenocarcinoma is a stage-independent predictor of survival. J Clin Oncol 30(13): 1438–1446
18 Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ et al (2011) Prognostic significance of the proposed IASLC/ATS/ERS revised classification of lung adenocarcinoma in 514 stage I lung adenocarcinomas. Mod Pathol 24(5): 653–664
19 Warth A, Muley T, Kossakowski C et al (2015) Prognostic impact and clinicopathological correlations of the cribriform pattern in pulmonary adenocarcinoma. J Thorac Oncol 10(4): 638–644
20 Sakurai H, Dobashi Y, Mizutani E et al (2004) Bronchioloalveolar carcinoma of the lung 3 centimeters or less in diameter: a prognostic assessment. Ann Thorac Surg 78(5): 1728–1733
21 Borczuk AC, Qian F, Kazeros A et al (2009) Invasive size is an independent predictor of survival in pulmonary adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 33: 462–469
22 Yousem SA, Beasley MB (2007) Bronchioloalveolar Carcinoma A Review of Current Concepts and Evolving Issues. Arch Pathol Lab Med 131: 1027–1032
23 Hecht JL, Pinkus JL, Weinstein LJ et al (2001) The value of thyroid transcription factor-1 in cytologic preparations as a marker for metastatic adenocarcinoma of lung origin. Am J Clin Pathol 116(4): 483–488
24 Suzuki A, Shijubo N, Yamada G et al (2005) Napsin A is useful to distinguish primary lung adenocarcinoma from adenocarcinomas of other organs. Pathol Res Pract 201(8–9): 579–586
25 Mukhopadhyay S, Katzenstein AL (2011) Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: Utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6. Am J Surg Pathol 35: 15–25
26 Ishida T, Kaneko S, Yokoyama H et al (1992) Adenosquamous carcinoma of the lung. Clinicopathologic and immunohistochemical features. Am J Clin Pathol 97: 678–685
27 Filosso PL, Ruffini E, Asioli S et al (2011) Adenosquamous lung carcinomas: A histologic subtype with poor prognosis. Lung cancer 74: 25–29
28 Fishback NF, Travis WD, Moran CA et al (1994) Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the lung. A clinicopathologic correlation of 78 cases. Cancer 73: 2936–2945
29 Aslan DL, Gulbahce HE, Pambuccian SE et al (2005) Ki-67 immunoreactivity in the differential diagnosis of pulmonary neuroendocrine neoplasms in specimens with extensive crush artifact. Am J ClinPathol 123(6): 874–878
30 Warth A, Fink L, Fisseler-Eckhoff A et al and Pulmonary Pathology Working Group of the German Society of Pathology (2013) Interobserver agreement of proliferation index (Ki-67) outperforms mitotic count in pulmonary carcinoids. Virchows Arch 462(5): 507–513

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.06

31 Rekhtman N (2010) Neuroendocrine tumors of the lung. An update. Arch Pathol Lab Med 134: 1628–1638
32 Fink G, Krelbaum T, YellinA et al (2001) Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. Chest. 119(6): 1647–1651
33 Sturm N, Rossi G, Lantuejoul S et al (2002) Expression of thyroid transcription factor-1 in the spectrum of neuroendocrine cell lung proliferations with special interest in carcinoids. Hum Pathol 33: 175–182
34 Lin X, Saad RS, Luckasevic TM et al (2007) Diagnostic value of CDX-2 and TTF-1 expressions in separating metastatic neuroendocrine neoplasms of unknown origin. Appl Immunohistochem Mol Morphol 15(4): 407–414
35 Beasley MB, Thunnissen FB, Brambilla E et al (2000) Pulmonary atypical carcinoid: predictors of survival in 106 cases. Hum Pathol 31: 1255–1265
36 Vallières E, Shepherd FA, Crowley J et al (2009) The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathological staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 4: 1049–1059
37 Finkelstein SD, Hasegawa T, Colby T et al (1999) 11q13 allelic imbalance discriminates pulmonary carcinoids from tumorlets. A microdissection-based genotyping approach useful in clinical practice. Am J Pathol 155: 633–640
38 Liang Y, Wang L, Zhu Y et al (2012) Primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma: fifty-two patients with long-term follow up. Cancer 118: 4748–4758
39 Haack H, Johnson LA, Fry CJ et al (2009) Diagnosis of NUT midline carcinoma using a NUT-specific monoclonal antibody. Am J Surg Pathol 33: 984–991
40 Stelow EB (2011) A review of NUT midline carcinoma. Head Neck Pathol 5: 31–35
41 Kerr KM (2001) Pulmonary präinvasive neoplasia. J Clin Pathol 54(4): 257–271
42 Takigawa N, Segawa Y, Nakata M et al (1999) Clinical investigation of atypical adenomatous hyperplasia of the lung. Lung Cancer 25: 115–121
43 Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind CH (eds) (2017) TNM Klassifikation maligner Tumoren, Achte Auflage. Wiley-VCH
44 Wohlschläger J, Wittekind C, Theegarten D (2010) Neue TNM-Klassifikation maligner Lungentumoren. Pathologe 31: 355–360

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.06

Molekularbiologie und Genetik der Lungenkarzinome

R.M. Huber, A. Jung, K. Kahnert, J. Neumann, A. Tufman

Schlagwörter

Epigenetik • Methylierungsprofil • DNA-Acetylierung • LOH • microRNA • TP53 • Retinoblastom-Signalweg • KRAS • ALK • EGFR

Wesentliche Eigenschaften einer Tumorzelle

Wesentliche Änderungen, die eine Tumorzelle ausmachen, betreffen die Selbstständigkeit bzgl. Wachstumssignalen, eine Resistenz gegenüber wachstumshemmenden Signalen, die fehlende Apoptose, eine unbegrenzte Teilungsfähigkeit, angiogenetisches Potenzial sowie die Möglichkeit zur Gewebsinvasion und Metastasierung [1]. Hierzu liegt eine Vielzahl von Signalwegen vor, die untereinander vernetzt sind. Darüber hinaus besteht auch eine komplexe Interaktion mit dem umgebenden Normalgewebe [2]. Die sehr relevante immunologische Kontrolle wird in diesem Kapitel nicht weiter abgehandelt, ist aber ein wesentlicher Bestandteil der Interaktion zwischen Tumorzelle, dem Microenvironment und der immunologischen Situation des Gesamtorganismus [3, 4].

Karzinogenese der Lungenkarzinome

Akkumulation genetischer Veränderungen

Lungenkarzinome sind das Ergebnis komplexer genetischer und epigenetischer Veränderungen, die durch eine schrittweise maligne Transformation von Zellen durch Akkumulation genetischer und epigenetischer Veränderungen entstehen. Dieser Prozess wird als Mehrschritt-Kanzerogenese bezeichnet.

Diese schrittweise *Akkumulation genetischer Veränderungen* tritt in allen wichtigen histologischen Subtypen der Lungenkarzinome auf. Es finden sich allelische Verluste (Deletionen, LOH, loss of heterozygosity) oder Zugewinne (Insertionen, Duplikationen), Punktmutationen (SNV, single nucleotide variants; MNV multiple nucleotide variants) von Onkogenen und Tumorsuppressorgenen, chromosomale Instabilitäten und Imbalancen wie Translokationen (Genfusionen) und aberrante Expressionen von Genen, die für die Zellzykluskontrolle relevant sind [5].

epigenetische Störungen

Neben primären genetischen Veränderungen liegen viele *epigenetische Störungen* der Tumorzellen vor. Epigenetische Veränderungen betreffen die Regulation der Genexpression, ändern aber nicht die primäre DNA-Sequenz. Sie beinhalten die DNA-Methylierung, kovalente posttranslationale Modifikationen der Histone und das RNA-vermittelte „gene-silencing" durch microRNA. Insbesondere kommt es durch Promoter-Hypermethylierung zum epigenetischen „gene-silencing" von Tumorsuppressorgenen, wodurch die Gen-Expression von Tumorsuppressorgenen reduziert bis ausgeschaltet werden kann. Dieser epigenetische Verlust der Expres-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.07

sion ist ein alternativer Mechanismus zur genetischen Mutation oder dem allelischen Verlust bei der biallelischen Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen. Neben diesen lokalen Hypermethylierungen findet sich in malignen Tumoren eine globale genomische Hypomethylierung, die zu einer chromosomalen Instabilität führt [6]. Obwohl sich die epigenetische Ausschaltung von Genen durch Promoter-Hypermethylierung bei einer Vielzahl histologischer Subtypen findet, zeigen sich bestimmte Variationen des Methylierungsprofils. SCLC, Karzinoide, Plattenepithel- und Adenokarzinome haben unterschiedliche Profile aberrant methylierter Gene. So sind z. B. die Methylierungsraten von APC, CDH13 und RARb bei Adenokarzinomen signifikant höher als bei Plattenepithelkarzinomen [7].

Variationen des Methylierungsprofils

Nukleosomale Histone sind nicht nur einfache DNA-Verpackungsproteine. Sie regulieren dynamisch die Genaktivität und unterliegen vielen posttranslationalen chemischen Modifikationen an spezifischen Aminosäureresten der Histone, einschließlich Acetylierung, Methylierung, Phosphorylierung, Ubiquitinylierung und Sumoylierung – the histone code [8]. Spezifische Kombinationen von Histon-Modifikationen bestimmen den Expressionsstatus einer Chromatinregion. Insofern beeinflusst die kovalente Histon-Modifikation viele zelluläre Prozesse, wie Entwicklung, Zelldifferenzierung, Reaktion auf Umgebungssignale und Karzinogenese. Histon H4 ist eines der nukleosomalen Histone, das eine Rolle für die Prognose kleiner T1N0-Adenokarzinome und bei den frühen Veränderungen beim Plattenepithelkarzinom spielt [9].

microRNA

MicroRNAs (miRs) sind kleine, nicht kodierende RNAs, die als eigene Expressionseinheiten oder als Bestandteil anderer mRNA Expressionseinheiten reguliert werden. Dementsprechend können miRs amplifiziert, deletiert oder durch Methylierung ausgeschaltet werden (Übersicht [10, 11]). MicroRNAs können Tumorsuppressor- oder Onkogenfunktion haben Das miR-Profil ist für Lungenkarzinome spezifisch und unterscheidet sich vom Normalgewebe, aber auch von anderen Tumoren. Beispielsweise ist miR205 ein Biomarker für das Plattenepithelkarzinom, indem es eine 98 % spezifische Abgrenzung vom Adenokarzinom ermöglicht [12–14]. MicroRNAs zirkulieren im peripheren Blut oder finden sich auch in Pleuraergüssen [15] (liquid biopsy) und könnten für diagnostische Zwecke benutzt werden. Antagonistische Substanzen gegen miRs könnten therapeutisch relevant werden.

Die Proteinfunktion ist für die Zelle entscheidend

Noch wenig erforscht sind posttranslationale Proteinveränderungen und deren Auswirkung auf die Karzinogenese. Letztlich ist die jeweilige Proteinfunktion für das Verhalten der Zelle entscheidend.

Zusammenfassend betreffen die wesentlichen Veränderungen mit einem derzeit möglichen therapeutischen Ansatz genetische Veränderungen der Tumorzellen von Lungenkarzinomen, die auch als Biomarker dienen können. Es finden sich multiple genetische Mutationen – Amplifikation, Deletion, Insertion (Duplikation), Punktmutation (SNV, MNV), Translokation (Genfusion) – von denen meist eine einzige Mutation die tumortreibende Mutation (tumor driver) ist, die therapeutisch angegangen werden kann. Vor Therapie sind primäre Tumoren und Metastasen bzgl. der Mutationen sehr heterogen. Bei Einsatz einer einzigen Biopsie beträgt aber das Risiko, eine therapeutisch wichtige Mutation nicht zu finden 2.6 %. [16]. Daneben finden sich ebenfalls epigenetische Veränderungen, meist Methylierung der DNA und damit einhergehende Reduktion der Genexpression, sowie Veränderung der Regulationsnetzwerke der Zellen durch Expression von miRs, Änderung des Histon-Codes oder posttranslationale Modifikation von Proteinen, was einen sehr komplexen Hintergrund der Tumorentstehung aufzeigt und erklären hilft,

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.07

warum bei identischen Alterationen eines Tumortreibers unterschiedliche Reaktionen auf identische therapeutische Ansätze beobachtet werden können.
Insbesondere bestehen deutliche Unterschiede zwischen kleinzelligen (SCLC) und nichtkleinzelligen Karzinomen (NSCLC) und innerhalb der nichtkleinzelligen Karzinome zwischen Plattenepithel- (SCC) und Adenokarzinomen (ADC) sowie zwischen den im Kapitel „Pathomorphologie der Lungenkarzinome" beschriebenen Untertypen des Adenokarzinoms. Ebenso gibt es Unterschiede zwischen Lungenkarzinomen, die mit Rauchen assoziiert sind, im Vergleich zu Lungenkarzinomen bei Nichtrauchern. Die meisten molekularpathologischen Informationen liegen für das Adenokarzinom und seine Untertypen vor [17, 18]. Zurzeit wird am meisten über die Funktion der tyrosinkinaseabhängigen Übertragungswege und die Regulation des Zellzyklus (CDKN2/p53/Rb1) geforscht.

Häufig betroffene Mechanismen

Invasive Lungenkarzinome zeigen eine Vielzahl genetischer Aberrationen bzw. epigenetischer Veränderungen. Aberrationen finden sich jedoch bei allen histologischen Subtypen ① im p53-, ② im Rb-Signalweg sowie ③ durch Verluste auf dem p-Arm von Chromosom 3, wenngleich bei den verschiedenen Tumoren verschiedene Proteine einer Signalkette betroffen sind.

TP53-Mutationen – Tumorsuppression

Die p53-Mutationen ist die häufigste Mutation

Die Mutation des TP53-Tumorsuppressorgens ist die am häufigsten auftretende Mutation bei Lungenkarzinomen. TP53 kodiert für das p53-Protein, das eine wichtige Rolle in der Kontrolle des Zellzyklus (checkpoints) spielt, z. B. mit antiproliferativer Wirkung als Antwort auf genotoxischen Stress. Inaktivierende TP53-Mutationen (in der Regel Missense-Mutationen) sind in bis zu 50 % der NSCLC und in über 70 % der SCLC nachweisbar [19]. Sowohl bei Plattenepithel- als auch bei Adenokarzinomen zeigt sich, dass mit der Tumorprogression, d. h. im Verlauf von primären in-situ-Läsionen zu fortgeschrittenen metastasierten Karzinomen, die Prävalenz von TP53-Mutationen steigt. Die meisten klinischen Studien zeigen, dass NSCLC mit TP53-Alterationen eine schlechte Prognose sowie erhöhte Resistenz auf Chemotherapie und Bestrahlung aufweisen. Erste Phase-I-Studien an NSCLC-Patienten konnten einen positiven Effekt einer Kombinationstherapie einer Adp53-Gentherapie und begleitender Chemo- oder Radiotherapie zeigen. In Zukunft könnten daher TP53-Gentherapien für Lungenkarzinome die Prognose der Patienten verbessern [20].

Retinoblastoma-Signalweg – Zellzykluskontrolle

Die zweithäufigste Alteration betrifft eine Inaktivierung des Signalweges, der das Rb1 (Retinoblastoma-Gen, 13q11), ein Suppressorgen, kontrolliert. Rb1 kodiert für das Rb-Protein, das ähnlich zu p53 entscheidend für die Kontrolle (checkpoint) der G1- S-Phase-Transition des Zellzyklus ist. Die häufigsten Mechanismen, die zu einer Inaktivierung dieses Signalweges führen, sind der Verlust der Rb1-Expression, Inaktivierung von p14INK4a (inhibitor of kinase 4, CDKN2A bzw. p16) durch

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.07

LOH (loss of heterozygosity) auf Chromosom 9p21 oft mit einer Promoter-Hypermethylierung gekoppelt oder eine Überexpression von CCDN1 (Cyclin D1), oft durch Genamplifikation (11q13) verursacht. Diese drei Gene agieren in einer sequenziellen Art und Weise innerhalb der Kontrolle des Zellzyklus, die zu einer Inaktivierung von Rb durch Phosphorylierung führt. Es besteht eine konstante inverse Korrelation zwischen dem Verlust des Rb-Proteins, der Inaktivierung von p16 und der Überexpression von Cyclin D1, wobei alle diese Veränderungen ähnliche funktionelle Konsequenzen haben.

Die diesen Signalweg verändernden Mechanismen unterscheiden sich zwischen NSCLC und SCLC. Ein Verlust der Rb-Protein-Expression ist in über 80–100 % der hochmalignen neuroendokrinen Tumoren nachweisbar, wobei die meisten eine normale Expression von p16 und Cyclin D1 beibehalten [21]. Im Gegensatz dazu ist der Verlust des Rb-Proteins bei NSCLC weniger häufig (15 %), die Inaktivierung von INK4 findet sich jedoch in etwa 70 % der Fälle. Die Amplifikation von CCDN1 findet sich bei einer signifikanten Anzahl von Plattenepithelkarzinomen (10 %) [22].

seltene Transformation von NSCLC zu SCLC

In seltenen Fällen kommt es bei resistenten Tumoren zu einer Transformation von NSCLC zu SCLC. Die molekularen Grundlagen für diese Transformation sind bislang unbekannt. Allerdings konnten neuere Untersuchungen bei EGFR-mutierten Patienten zeigen, dass Retinoblastoma (Rb) in 100 % der SCLC transformierten Tumoren verloren gegangen ist, nicht jedoch bei Tumoren, die zwar resistent wurden, aber histologisch weiterhin eine nichtkleinzellige Histologie aufwiesen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei der Transdifferenzierung eines NSCLCs in ein SCLC als Resistenzmechanismus der Verlust an Rb eine wichtige Rolle zu spielen scheint [23].

LOH 3p – Tumorsuppression und Aktivierung von Wachstumssignalwegen

Chromosom-3p-LOH

Die dritte wichtige genetische Veränderung, die in praktisch allen Lungenkarzinomen unabhängig von ihrem histologischen Subtyp auftritt, ist ein Chromosom 3p LOH. Dieser findet sich bei bis zu 80 % der NSCLC und SCLC, jedoch wieder in unterschiedlichen Mustern. Da diese Chromosomenregion mehrere mögliche Tumorsuppressorgene wie FHIT, RASSF1 und SEMA3B kodiert, können unterschiedliche Mechanismen und Auswirkungen auf die Tumorbiologie erfolgen, je nachdem, welche Gene durch den LOH betroffen sind.

Das *FHIT-Gen* (fragile histidine triade) sitzt in einer fragilen Chromosomenregion, in der es besonders für eine partielle Deletion gefährdet ist, die aus einem DNA-Schaden durch im Tabakrauch enthaltene Karzinogene signifikant verstärkt werden kann. FHIT kodiert eine ADP-Hydrolase, von der vermutet wird, dass sie verschiedene intrazelluläre Funktionen hat, einschließlich der Regulation der DNA-Replikation und von Stressantworten.

RASSF1 (RAS association domain family member 1) kodiert ein Protein, das die Aktivität von Mitgliedern der RAS-Onkogen-Familie kontrolliert. *SEMA3B* kodiert Semaphorin 3B, ein Mitglied einer Familie von Genen, die sezernierende Proteine kodieren, die eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung von epithelialen und neuronalen Geweben spielen. Die Beteiligung dieser Gene an der Entwicklung von Lungenkarzinomen ist bisher nur sehr unvollständig geklärt. Es steht jedoch fest, dass ihre Expression häufig bei Karzinomen fehlt, sodass sie möglicherweise

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.07

eine tumorsuppressive Funktion in der Karzinogenese von Lungentumoren eine Rolle spielen.
Mutationen des *APC-Gens (adenomatous polyposis coli)*, des zentralen Regulators der Aktivität des WNT-Signalweges, treten bei bis zu 5 % der Plattenepithelkarzinome und kleinzelligen Karzinome auf [24].
Amplifikationen des *MYC-Gens* (avian myelocytomatosis virus, 8q21-23) sind nur bei einer kleinen Anzahl von fortgeschrittenen NSCLC (weniger als 10 %) nachweisbar, jedoch häufig bei SCLC (30 %). Ähnlich verhält es sich mit einem *LOH auf Chromosom 5q*, der häufig in frühen Stadien von SCLC, aber nur selten bei nicht metastasierten NSCLC detektierbar ist. Das entsprechende Gen auf 5q ist bis jetzt noch nicht identifiziert [25].

Genetische Unterschiede bei den einzelnen Lungenkarzinomformen

Wie bereits ausgeführt, ist das Lungenkarzinom kein einheitlicher Tumortyp. Es gibt sehr deutliche Unterschiede in Genetik und Epigenetik, ob es sich um ein Lungenkarzinom beim Raucher oder Nichtraucher handelt. Ferner trifft dies für die histologische Unterscheidung in kleinzelliges Karzinom, Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom und großzelliges Karzinom zu. Beim Adenokarzinom ist sogar noch die Unterscheidung in die verschiedenen Subtypen nach der neuen Klassifikation [26] von Relevanz.

Adenokarzinome

häufig TTF1-Expression

Das Adenokarzinom wird morphologisch durch eine glanduläre Differenzierung oder Mucinproduktion und immunhistochemisch häufig durch TTF1-Expression (thyroid transcription factor 1) charakterisiert. Es handelt sich hier um ein Differenzierungsgen mit onkogener Funktion, das möglicherweise in einigen Adenokarzinomen für das Überleben relevant ist [17, 27, 28].
Entwicklungsgemäß zerfallen die Adenokarzinome in zwei Teile: Entstehung in den eher zentralen Atemwegen oder in den peripheren Anteilen der Lunge. Die zentralen Tumoren mit vermutlich bronchialen Basal- und Mukuszellen als Progenitorzellen sind TTF1-negativ. Die peripheren Tumoren sind typischerweise durch eine TTF1-Expression charakterisiert. Das periphere Kompartiment (Progenitorzelle Pneumozyt Typ II) hat einerseits als führenden Signalweg die aktivierende EGFR-Mutation (epidermal growth factor receptor) beim Nichtraucher und andererseits die KRAS-Mutation (Kirsten rat sarcoma) beim Raucher. Es weisen aber nur 15–30 % dieser Patienten eine dieser sich praktisch gegenseitig ausschließenden Mutationen auf. Gegen aktivierende EGFR-Mutationen liegen inzwischen spezifische zielgerichtete Medikamente vor [29, siehe auch Kapitel „Systemische Therapie des Nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms"].

KRAS-Mutationen in 30–40% der Adenokarzinome

Mutationen von *KRAS* im Codon 12 finden sich bei 30–40 % der Adenokarzinome, sind jedoch extrem selten bei anderen Typen von NSCLC und SCLC [30]. Diese Mutation war bis vor kurzem nicht spezifisch therapierbar. Hier zeigen sich jedoch bei der G12C KRAS-Mutation mit AMG 510, einem Acrylamid-Derivat, erste therapeutische Ansätze [31]. KRAS-Mutationen finden sich in einem signifikanten Anteil von atypischen alveolären Hyperplasien – ein möglicher Hinweis darauf, dass es

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.07

sich dabei um eine präinvasive Form von Adenokarzinomen handeln könnte. Im Gegensatz dazu sind mutationsbedingte Aktivierungen des *Beta-Catenin-Gens* (CTNNB1) selten, sind jedoch bei verschiedenen histologischen Subtypen von Lungenkarzinomen wie etwa dem fetalen Adenokarzinom nachweisbar.

Translokation des ALK-Gens

Ebenfalls primär bei Nichtrauchern finden sich in ca. 5 % der Adenokarzinome Translokationen des ALK-Gens (anaplastic lymphoma kinase) oft mit dem regulierenden 5'-Bereich des EML4-Gens (echinoderm microtubule-associated protein-like 4). In diesen Fällen kommt es auf Chromosom 2 durch eine Inversion innerhalb Chromosom 2p und einer kleinen Deletion in EML4 zu transformierenden Fusionen, EML4-ALK, in der die Kinase-Domäne von ALK ständig aktiviert ist [32–35]. Patienten mit dem Nachweis des EML4-ALK-Fusionsproteins zeigen gutes Ansprechen auf Crizotinib, einen Inhibitor von MET und ALK [8] und weiteren Tyrosinkinase-Inhibitoren (siehe Kapitel „Systemische Therapie des Nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms").

Die therapierbaren genetischen Alterationen wie EGFR oder ALK- und ROS1- (rather often translocated in sarcoma) Translokationen sowie BRAF-Gen (rapid accelerated fibrosarcoma, B-type)- Aktivierungen haben zu einer Revolutionierung der Tumortherapie bei NSCLC-Patienten geführt. Weitere seltene Treiber-Veränderungen finden sich mit RET-Fusionen (receptor tyrosin kinase) [36] sowie NTRK-Fusionen (neurotrophic receptor tyrosine kinase 1-3) [37]. Bei den aktivierenden Mutationen und genomischen Amplifikationen im MET-Gen (mesenchymo-epithelial transition) als neue potenzielle therapeutische Targets bei NSCLC ist die Situation komplexer. Bislang sind bereits mehrere MET-Inhibitoren in klinischer Anwendung. Eine Identifizierung von adäquat therapierbaren genetischen MET-Alterationen wäre hilfreich, um Lungenkarzinompatienten eine effektive Genotyp-assoziierte Therapie zukommen lassen zu können. In der Studie von *Awad* et. al konnte gezeigt werden, dass MET-exon14-Mutationen einen klinisch einzigartigen molekularen Subtyp von NSCLC darstellten [38]. In der Untersuchung waren Patienten mit MET-Exon14-Mutation (24 mit Exon 14 skipping Mutationen, 4 mit Exon 14 Punktmutation) in der Regel im Stadium I vorstellig, ferner wiesen die Tumoren im Stadium IV eine begleitende MET-Genamplifikation und eine starke MET-Expression auf. Dies könnte darauf hinweisen, dass MET-Exon14-Mutationen ein frühes Ereignis in der Tumorgenese sind und im Verlauf zusätzliche MET-Amplifikationen auftreten und damit einen klinisch aggressiveren Phänotyp verursachen. In einzelnen Fallbeispielen konnte eine Sensitivität von Lungentumoren mit MET-Exon14-Mutation mit oder ohne MET-Amplifikation auf Crizotinib gezeigt werden. Die Charakteristika und Therapie-Ergebnisse bei MET-Exon-14Mutationen sind – bei bis jetzt geringen Zahlen – nicht einheitlich [39]. Prospektive klinische Studien werden untersuchen müssen, ob eine bestimmte MET-exon14-Mutation mehr oder weniger auf eine c-MET-Inhibition anspricht als andere und ob eine begleitende MET-Amplifikation einen Prädiktor für das Ansprechen darstellt [38].

RET-Fusionen

Lungenkarzinome weisen meist eine Fülle verschiedener Mutationen auf. Die Sequenzierung von 623 bekannten tumorassoziierten Genen in 188 Adenokarzinomen erbrachte beispielsweise 1013 somatische Mutationen, von denen 580 biologische Relevanz hatten. Als dritter relevanter Signalweg zeigte sich der AKT/PIK3CA/mTOR-Weg (AKR mouse thymoma/phosphatidyl-inositol-3-kinase catayticcal subunit apha/mammalian target of rapamycin) (STK11/LKB1 Mutation (serine-threonine kinase/liver kinase B1)). Möglicherweise bestimmen Ko-Mutationen die Prognose [40]. Auch in weiteren Signalketten mit Tyrosinkinase-Domänen wurden

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.07

aktivierende Mutationen gefunden, sodass sich hier weitere Therapieansätze ergeben [18].

Neuroendokrine Tumoren

MEN1-Gen-Mutationen

Die stetige Zunahme genetischer Aberrationen entlang des Spektrums neuroendokriner Tumoren unterstützt die Einordnung von typischen Karzinoiden als niedrig maligne, von atypischen Karzinoiden [41] als intermediär maligne und kleinzelliger sowie großzelliger neuroendokriner Karzinome als hochmaligne neuroendokrine Tumoren. *MEN1*-Gen-Mutationen (multiple endocrine neoplasia type 1) und LOH des MEN1-Gen-Locus 11q13 konnten bei etwa 65 % der atypischen Karzinoide, jedoch nicht bei hochmalignen neuroendokrinen Tumoren nachgewiesen werden, die pathogenetisch und molekularbiologisch als vollständig getrennte Tumorgruppe und nicht als aggressive Varianten der Karzinoide anzusehen sind.

Plattenepithelkarzinome

Expression von p63 und Cytokeratin 5/6

Immunhistochemisch findet sich häufig die Expression von p63 und Cytokeratin 5/6. Auch bei der Genexpression finden sich relevante Unterschiede: p63-Protein, ein Mitglied der TP53-Gen-Familie, ist bei Plattenepithelkarzinomen – jedoch nicht bei anderen histologischen Subtypen – hoch exprimiert was vereinzelt mit einer Amplifikation des TP63-Gens einhergeht. p63 spielt eine Rolle für die plattenepitheliale Differenzierung und sein Vorhandensein ist möglicherweise für die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen erforderlich [42].

Biomarker und prädiktive/prognostische Faktoren

Gewisse prognostische Faktoren konnten zwar für einzelne histologische Subtypen identifiziert werden, es gilt jedoch für fast alle, dass ihre Bedeutung für den klinischen Alltag und den Einzelfall des Patienten letztendlich noch unklar bzw. nicht abschließend geklärt ist. Häufig kann von der prognostischen Relevanz (Aussagekraft bzgl. z. B. des Überlebens ohne Rücksicht auf die Therapie) nicht klar die prädiktive Bedeutung (Aussagekraft bzgl. der Effektivität einer bestimmten Therapie) abgetrennt werden [43–47].

Kleinzellige Karzinome

Kleinzellige Karzinome der Lunge (SCLC) zeigen praktisch in allen Fällen Mutationen in den TP53- und RB1-Genen. In ca. 25% aller Fälle finden sich Mutationen in Genen des NOTCH-Signalwegs [48]. Weiterhin finden sich gehäuft Amplifikationen der FGFR-Gene (fibroblast growth factor receptor), insbesondere FGFR1 [49], für die eine Phase II-Studie mit dem zielgerichteten FGFR-Inhibitor Erdafinib im nNGM (nationales Netzwerk genomische Medizin – Lungenkrebs) angeboten wurde. Auch die Protein-Expressionsprofile von TTF1 und c-MYC können unterschiedliche molekulare Subgruppen des SCLC definieren, die möglicherweise eine spezifische

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.07

Aurora-3-Kinase-Inhibition oder DLL3-Therapie ermöglichen [50]. Für die klinische Anwendung existieren jedoch bis jetzt keine gesicherten genetischen prädiktiven und prognostischen Faktoren für das SCLC.

Plattenepithelkarzinome

Die p53-Expression hat bei Plattenepithelkarzinomen keine prognostische Relevanz, offenbar jedoch bei Adenokarzinomen, bei denen sie mit einer schlechteren Prognose einhergeht.
TP53- und FHIT-Gen-Mutationen und die epigenetische transkriptionelle Ausschaltung von p16INK4A finden sich bei Plattenepithelkarzinomen im Vergleich zu Adenokarzinomen häufiger wie auch bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern [51].
Der Verlust von Rb spricht für ein schlechteres Überleben bei Plattenepithel- und Adenokarzinomen, wohingegen die nukleäre Lokalisation des Transkriptionsfaktors NFYB-1 (nuclear transcription factor YB 1) nur für Plattenepithelkarzinome prognostische Relevanz hat [52–54].

Adenokarzinome

KRAS-Onkogen-Aktivierungen durch Punktmutationen korrelieren oft mit einem schlechteren Überleben und sind zusätzlich mit schlechterem Ansprechen der Chemotherapie in der adjuvanten Situation und bei fortgeschrittenen Stadien assoziiert. [55]. Dies gilt auch für die Wirksamkeit der Tyrosinkinase-Inhibitoren der EGF-Rezeptoren [56–58]. Ein weiterer wichtiger prognostischer Faktor sind TP53-Gen-Mutationen. Der negative prognostische Effekt von p53-Veränderungen sowohl auf DNA- als auch auf Proteinebene ist besonders für Adenokarzinome hoch signifikant [59, 60]. Eine Überexpression von p185NEU (ERBB2-Onkogen kodierendes Protein) geht ebenfalls mit einem schlechteren Überleben einher [61].

aktivierende Mutationen des EGFR-Gens

Aktivierende Mutationen des EGFR-Gens zeigen eine starke Korrelation mit dem Ansprechen auf eine Therapie mit einem Inhibitor des EGFR-Signalweges [62] und scheinen auch eine günstigere Prognose zu bewirken.
Ferner ist eine Expression von p21WAF mit einer günstigen Prognose assoziiert, während die Expression von Cyclin D, Bcl-2 und die Inaktivierung des RB- und p16INK4a-Gens mit einer schlechteren Prognose einhergehen [63, 64].

EML4-ALK-Fusionsprotein

Die Expression des EML4-ALK-Fusionsproteins ist prädiktiv für das Ansprechen auf ALK-Inhibitoren. Entsprechendes gilt ähnlich für ROS-1-, RET- und NTRK-Fusionen.

Großzellige Karzinome

Die genetischen prognostischen bzw. prädiktiven Faktoren von großzelligen Karzinomen korrelieren generell mit denen anderer primärer Lungenkarzinome, da es sich bei dem Großteil der großzelligen Karzinome um entdifferenzierte Adeno- oder Plattenepithelkarzinome handelt, die weder morphologisch noch immunhistochemisch, manchmal jedoch molekulargenetisch zugeordnet werden können. Das großzellige neuroendokrine Karzinom, das nach neuer WHO-Klassifikation von 2015 nicht mehr den großzelligen Karzinomen, sondern korrekterweise den neuroendokrinen Karzinomen zugeordnet wird, zeigt dementsprechend genetische Aberrationen, die

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.07

denen des SCLC ähnlich sind: Allelverlust von 3p21, FHIT, 3p22-24, 5q21, 9p21 und des RB-Gens. Alle diese Veränderungen korrelieren mit einer offenbar schlechteren Prognose neuroendokriner Karzinome einschließlich des großzelligen neuroendokrinen Karzinoms, was therapeutische Konsequenzen haben kann [65–67].

Prädiktive Faktoren für die Chemotherapie

Reparaturmechanismen

Reparaturmechanismen sind für das Ansprechen auf Cisplatin relevant. Damit können ERCC1 (excision repair complementation component) und BRCA1 (breast cancer gene 1) für Cisplatin prädiktiv sein. RRM1 (ribonucleotide reductase catalytic subunit M1) ist möglicherweise prädiktiv für Gemcitabin, die Thymidilat-Synthase für das Antifolat Pemetrexed [68, 69]. Eine endgültige Etablierung dieser Faktoren steht weiterhin aus.

Prädiktive Faktoren für biologische Substanzen

Therapeutische Beispiele einer praktischen Umsetzung molekularbiologischen Wissens sind die Lungenkarzinomtherapie mit Antikörpern gegen den EGF (epithelial growth factor) -Rezeptor und die Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren des EGF-Rezeptors. Beide Substanzgruppen verhindern eine Aktivierung des EGF-Rezeptors und hemmen über verschiedene Signalwege das Tumorwachstum. Während für den Rezeptorantikörper der Expressionsgrad des Rezeptors auf den Tumorzellen ausschlaggebend zu sein scheint [70], sind es insbesondere aktivierende Mutationen in dem EGF-Rezeptor kodierenden Gen, die mit einer besseren tumortherapeutischen Wirkung bzw. mit einer Resistenz gegen Tyrosinkinase-Inhibitoren korrelieren [29, 71].

Tabelle 1 Häufigkeit von genetischen Treiberveränderungen (driver mutations), die potenziell medikamentös behandelt werden können (modifiziert nach [10]).

Treiber-Mutation	Häufigkeit (%)
Adenokarzinom	
KRAS	22
EGFR	17
(EML4-)ALK	7
BRAF	2
Andere	6
Plattenepithelkarzinom	
FGFR1 Amplifikation	20–25
FGFR2 Mutation	5
PIK3CA Mutation	9
PTEN Mutation/Deletion	18
DDR2 Mutation	4

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.07

Weitere genetische Veränderungen vor allem bei Nichtrauchern, die für das Überleben des Tumors wesentlich sind (driver mutations), können im Einzelfall mit biologischen Substanzen aus anderen Tumorentitäten behandelt werden (Tabelle 1). Ebenso gibt es Hinweise darauf, dass die Inhibition von VEGF (vascular endothelial growth factor) bei bestimmten Formen des Lungenkarzinoms in Kombination mit einer Chemotherapie einen Überlebensvorteil bewirkt [72].

Prädiktive Faktoren für die Immuntherapie

Bezüglich dieser erfolgversprechenden Therapieprinzipien und möglicher Prädiktoren wird auch auf die Kapitel „Immuntherapie des Lungenkarzinoms" und „Systemische Therapie des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms" sowie „Systemische Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms" verwiesen.

Zusammenfassung

Trotz des zunehmenden Wissens über die genetischen und epigenetischen Veränderungen, die zur Entwicklung von Lungenkarzinomen führen, ist die Kenntnis, wie diese einzelnen Faktoren und Ereignisse miteinander im Verlauf der Karzinomentwicklung zusammenhängen, aufgrund ihrer Komplexität gering. Eine wesentliche Herausforderung ist es immer noch, Faktoren zu identifizieren, die einerseits prognostisch für das Fortschreiten der Erkrankung und die Gefahr einer Metastasierung sind, und andererseits prädiktiv anzeigen, welche spezifischen Therapien für den jeweiligen Tumor zum jeweiligen Zeitpunkt wirksam sind. Ansatzweise liegt dies für einige prognostische Biomarker (ERCC1, BRCA1, EGFR, KRAS) vor. Prädiktive Faktoren sind bisher nur für die EGFR-Inhibition und EML4-ALK in mehreren Studien untersucht worden. Biomarker für Platin-, Taxan-, Gemcitabin- und Pemetrexed-Sensitivität müssen in weiteren Evaluierungen klarer definiert werden. Ziel ist eine spezifischere und damit erfolgreichere Therapie der Lungenkarzinome. Allerdings ist dazu sowohl präklinisch als auch klinisch eine translationale Forschung erforderlich, die im systematischen Austausch von Klinik und Forschung auch die konsequente Analyse und Reanalyse von Gewebe (Primärtumor, Metastasen, Rezidiv) mit einbezieht.

Erklärung zu Interessenkonflikten

R. M. Huber war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied von Abbvie, AstraZeneca, Bayer, BI, BMS, Celgene, Guardant, Lilly, Merck, Mologen, Novartis, Pfizer, Roche und Takeda und hat von diesen auch Honorare oder Kostenerstattungen erhalten. Seine Institution hat Forschungsunterstützung von AstraZeneca erhalten. J. Neumann hat Honorare oder Kostenerstattungen von MSD, Pfizer und Roche erhalten. A. Tufman war Berater oder Beiratsmitglied von AstraZeneca, BMS, BI, Celgene, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche und Takeda. Sie hat persönliche Forschungsunterstützung von AstraZeneca und Takeda und Honorare oder Kostenerstattungen von AstraZeneca, BMS, BI, Celgene, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche und Takeda erhalten. A. Jung und K. Kahnert und geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.07

Literatur

1 Hanahan D, Weinberg RA (2000) The Hallmarks of Cancer. Cell 100(1): 57–70
2 Hanahan D, Weinberg Robert A (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell. 144(5): 646–74
3 Blank CU, Haanen JB, Ribas A, Schumacher TN (2016) The "cancer immunogram". Science. 352(6286): 658–60
4 Chen DS, Mellman I (2013) Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. Immunity 39(1): 1–10
5 Travis WD, Brambilla E, Burke AP et al (eds) (2015) WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press, Lyon
6 Shames DS, Girard L, Gao B et al (2006) A genome-wide screen for promoter methylation in lung cancer identifies novel methylation markers for multiple malignancies. PLoS Med 3: e486
7 Hanabata T, Tsukuda K, Toyooka S et al (2004) DNA methylation of multiple genes and clinicopathological relationship of non-small cell lung cancers. Oncol Rep 12(1): 177–180
8 Esteller M (2007) Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. Nat Rev Genet 8: 286–298
9 Van Den Broeck A, Brambilla E, Moro-Sibilot D et al (2008) Loss of histone H4K20 trimethylation occurs in preneoplasia and influences prognosis of non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 14: 7237–7245
10 Tufman A, Tian F, Huber RM (2013) Can microRNAs improve the management of lung cancer patients? A clinician's perspective. Theranostics 3(12): 942–952
11 Wu K-L, Tsai Y-M, Lien C-T, Kuo P-L, Hung, Jen Y (2019) The Roles of MicroRNA in Lung Cancer. International journal of molecular sciences [Internet]. 2019/03//; 20(7)
12 Johnson SM, Grosshans H, Shingara J et al (2005) RAS is regulated by the let-7 microRNA family. Cell 120: 635–647
13 Yanaihara N, Caplen N, Bowman E et al (2006) Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis. Cancer Cell 9: 189–198
14 Bishop JA, Benjamin H, Cholakh H et al (2010) Accurate classification of non-small cell lung carcinoma using a novel microRNA-based approach. Clin Cancer Res 16: 610–619
15 Tamiya H, Mitani A, Saito A, Ishimori T, Saito M, Isago H, et al (2018) Exosomal MicroRNA Expression Profiling in Patients with Lung Adenocarcinoma-associated Malignant Pleural Effusion. Anticancer Res 38(12): 6707–14
16 Reiter JG, Baretti M, Gerold JM, Makohon-Moore AP, Daud A, Iacobuzio-Donahue CA, et al (2019) An analysis of genetic heterogeneity in untreated cancers. Nat Rev Cancer 19(11): 639–50
17 Weir BA, Woo MS, Getz G et al (2007) Characterizing the cancer genome in lung adenocarcinoma. Nature 450: 893–898
18 Ding L, Getz G, Wheeler DA et al (2008) Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. Nature 455: 1069–1075
19 Pfeifer GP, Denissenko MF, Olivier M et al (2002) Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. Oncogene 21(48): 7435–7451
20 Wiman KG (2006) Strategies for therapeutic targeting of the p53 pathway in cancer. Cell Death Differ 13(6): 921–926
21 Gazzeri S, Della V, Chaussade L et al (1998) The human p19ARF protein encoded by the beta transcript of the p16INK4a gene is frequently lost in small cell lung cancer. Cancer Res 58(17): 3926–3931
22 Brambilla E, Moro D, Gazzeri S et al (1999) Alterations of expression of Rb, p16(INK4A) and cyclin D1 in non-small cell lung carcinoma and their clinical significance. J Pathol 188(4): 351–360
23 Niederst MJ, Sequist LV, Poirier JT et al (2015) RB loss in resistant EGFR mutant lung adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer. Nat Commun 6: 6377
24 Ohgaki H, Kros JM, Okamoto Y et al (2004) APC mutations are infrequent but present in human lung cancer. Cancer Lett 207(2): 197–203
25 Yokota J, Kohno T (2004) Molecular footprints of human lung cancer progression. Cancer Sci 95(3): 197–204
26 Travis WD, Brambilla E, Noguchi M et al (2011) International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol 6: 244–285
27 Kim CF, Jackson EL, Woolfenden AE et al (2005) Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer. Cell 121: 823–835
28 Tanaka H, Yanagisawa K, Shinjo K et al (2007) Lineage-specific dependency of lung adenocarcinomas on the lung development regulator TTF-1. Cancer Res 67: 6007–6011
29 Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T et al (2005) EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 352(8): 786–792
30 Rodenhuis S, Boerrigter L, Top B et al (1997) Mutational activation of the K-ras oncogene and the effect of chemotherapy in advanced adenocarcinoma of the lung: a prospective study. J Clin Oncol 15(1): 285–291
31 Govindan R, Fakih M, Price T, Falchook G, Desai J, Kuo J, et al (2019) OA02.02 Phase 1 Study of Safety, Tolerability, PK and Efficacy of AMG 510, a Novel KRAS^{G12C} Inhibitor, Evaluated in NSCLC. Journal of Thoracic Oncology 14(10): S208
32 Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M et al (2009) Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. J Clin Oncol 27: 4247–4253
33 Wong DW, Leung EL, So KK et al (2009) The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. Cancer 115: 1723–1733
34 Soda M, Choi YL, Enomoto M et al (2007) Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature 448: 561–566
35 Kwak EL, Camidge DR, Clark J et al (2009) Clinical activity observed in a phase I dose escalation trial of an oral c-met

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.07

and ALK inhibitor, PF-02341066. J Clin Oncol 27: 148s, abstr 3509
36 Takeuchi K (2019) Discovery Stories of RET Fusions in Lung Cancer: A Mini-Review. Frontiers in physiology 10: 216
37 Cocco E, Scaltriti M, Drilon A (2018) NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. Nature Reviews Clinical Oncology 15(12): 731–47
38 Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM et al (2016) MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent MET Genomic Amplification and c-Met Overexpression. J Clin Oncol 34(7): 721–730
39 Wang SXY, Zhang BM, Wakelee HA, Koontz MZ, Pan M, Diehn M, et al (2019) Case series of MET exon 14 skipping mutation-positive non-small-cell lung cancers with response to crizotinib and cabozantinib. Anti-cancer drugs 30(5): 537–41
40 Bange E, Marmarelis ME, Hwang W-T, Yang Y-X, Thompson JC, Rosenbaum J, et al (2019) Impact of KRAS and TP53 Co-Mutations on Outcomes After First-Line Systemic Therapy Among Patients With STK11-Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. JCO Precision Oncology (3): 1–11
41 Debelenko LV, Swalwell JI, Kelley MJ et al (2000) MEN1 gene mutation analysis of high-grade neuroendocrine lung carcinoma. Genes Chromosomes Cancer 28(1): 58–65
42 Au NH, Gown AM, Cheang M, Huntsman D, Yorida E, Elliott WM, et al (2004) P63 expression in lung carcinoma: a tissue microarray study of 408 cases. Appl Immunohistochem Mol Morphol 12(3): 240–7
43 Brambilla E, Brambilla C, Lantuejoul S (2005) Impact of molecular pathology on the clinical management of lung cancer. Respiration 72(3): 229–232
44 Granville CA, Dennis PA (2005) An overview of lung cancer genomics and proteomics. Am J Respir Cell Mol Biol 32(3): 169–176
45 Chen HY, Yu SL, Chen Ch et al (2007) A five-gene signature and clinical outcome in non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 356(1): 11–20
46 Brock MV, Hooker CM, Ota-Machida E et al (2008) DNA methylation markers and early recurrence in stage I lung cancer. N Engl J Med 358(11): 1118–1128
47 Rosell R, Bivona TG, Karachaliou N (2013) Genetics and biomarkers in personalisation of lung cancer treatment. Lancet 382: 720–731
48 George J, Lim JS, Jang SJ et al (2015) Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. Nature 524(7563): 47–53. doi: 10.1038/nature14664
49 Thomas A, Lee JH, Abdullaev Z, Park KS, Pineda M, Saidkhodjaeva L, et al (2014) Characterization of fibroblast growth factor receptor 1 in small-cell lung cancer. J Thorac Oncol 9(4): 567–71
50 Cardnell RJ, Li L, Sen T, Bara R, Tong P, Fujimoto J, et al (2017) Protein expression of TTF1 and cMYC define distinct molecular subgroups of small cell lung cancer with unique vulnerabilities to aurora kinase inhibition, DLL3 targeting, and other targeted therapies. Oncotarget 8(43): 73419–32
51 Kim DH, Nelson HH, Wiencke JK et al (2001) p16(INK4a) and histology-specific methylation of CpG islands by exposure to tobacco smoke in non-small cell lung cancer. Cancer Res 61(8): 3419–3424
52 Maurya PK, Mishra A, Yadav BS, Singh S, Kumar P, Chaudhary A, et al (2017) Role of Y Box Protein-1 in cancer: As potential biomarker and novel therapeutic target. J Cancer 8(10): 1900–7
53 Hyogotani A, Ito K, Yoshida K, Izumi H, Kohno K, Amano J (2012) Association of nuclear YB-1 localization with lung resistance-related protein and epidermal growth factor receptor expression in lung cancer. Clin Lung Cancer 13(5): 375–84
54 Shibahara K, Sugio K, Osaki T, Uchiumi T, Maehara Y, Kohno K, et al (2001) Nuclear Expression of the Y-Box Binding Protein, YB-1, as a Novel Marker of Disease Progression in Non-Small Cell Lung Cancer. Clinical Cancer Research 7(10): 3151–5
55 Slebos RJC, Kibbelaar RE, Dalesio O, Kooistra A, Stam J, Meijer CJLM, et al (1990) K-ras Oncogene Activation as a Prognostic Marker in Adenocarcinoma of the Lung. New England Journal of Medicine 323(9): 561–5
56 Lee T, Lee B, Choi Y-L, Han J, Ahn M-J, Um S-W (2016) Non-small Cell Lung Cancer with Concomitant EGFR, KRAS, and ALK Mutation: Clinicopathologic Features of 12 Cases. J Pathol Transl Med 50(3): 197–203
57 Dogan S, Shen R, Ang DC, Johnson ML, D'Angelo SP, Paik PK, et al (2012) Molecular Epidemiology of EGFR and KRAS Mutations in 3,026 Lung Adenocarcinomas: Higher Susceptibility of Women to Smoking-Related KRAS-Mutant Cancers. Clinical Cancer Research 18(22): 6169–77
58 Mak RH, Hermann G, Aerts HJ, Baldini EH, Chen AB, Kozono D, et al (2018) Outcomes by EGFR, KRAS, and ALK Genotype After Combined Modality Therapy for Locally Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. JCO Precision Oncology (2): 1–18
59 Gu J, Zhou Y, Huang L, Ou W, Wu J, Li S, et al (2016) TP53 mutation is associated with a poor clinical outcome for non-small cell lung cancer: Evidence from a meta-analysis. Mol Clin Oncol 5(6): 705–13
60 Mitsudomi T, Hamajima N, Ogawa M, Takahashi T (2000) Prognostic significance of p53 alterations in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Clin Cancer Res 6(10): 4055–63
61 Takenaka M, Hanagiri T, Shinohara S, Kuwata T, Chikaishi Y, Oka S, et al (2011) The Prognostic Significance of HER2 Overexpression in Non-small Cell Lung Cancer. Anticancer Research 31(12): 4631–6
62 Lynch TJ, Bell DW, Sordella R et al (2004) Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 350(21): 2129–2139
63 Kalomenidis I, Orphanidou D, Papamichalis G, Vassilakopoulos T, Scorilas A, Rasidakis A, et al (2001) Combined expression of p53, Bcl-2, and p21WAF-1 proteins in lung cancer and premalignant lesions: association with clinical characteristics. Lung 179(5): 265–78
64 Niklíński J, Niklińska W, Laudanski J, Chyczewska E, Chyczewski L (2001) Prognostic molecular markers in non-small cell lung cancer. Lung Cancer 34: S53–S8
65 Dresler, Md CM, Ritter, Md JH, Patterson, Md GA, et al (1997) Clinical-Pathologic Analysis of 40 Patients With Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung. The Annals of Thoracic Surgery 63(1): 180–5

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.07

66 Kinslow CJ, May MS, Wang TJC, Cheng S (2019) Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: A population-based study. Journal of Clinical Oncology 37(15_suppl): e13122-e
67 Derks JL, Leblay N, Thunnissen E, van Suylen RJ, den Bakker M, Groen HJM, et al (2018) Molecular Subtypes of Pulmonary Large-cell Neuroendocrine Carcinoma Predict Chemotherapy Treatment Outcome. Clinical Cancer Research 24(1): 33–42
68 Olaussen KA, Dunant A, Fouret P et al (2006) DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. N Engl J Med 355: 983–991
69 Bepler G, Kusmartseva I, Sharma S et al (2006) RRM1 modulated in vitro and in vivo efficacy of gemcitabine and platinum in non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 24: 4731–4737
70 Pirker R et al (2011) Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression as a predictor of survival for first-line chemotherapy plus cetuximab in FLEX study patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). WCLC, Amsterdam, abstract O01.06
71 Giaccone G (2005) HER1/EGFR-targeted agents: predicting the future for patients with unpredictable outcomes to therapy. Ann Oncol 16(4): 538–548
72 Sandler A, Gray R, Perry MC et al (2006) Paclitaxel-Carboplatin alone or with Bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 355: 2542–2550

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.07

Das frühe Lungenkarzinom: Definition, Screening, Diagnose, Therapie

W. Gesierich, H. Hautmann, U.G. Müller-Lisse, F. Gamarra, H. Hoffmann

Schlagwörter

Frühkarzinom • Karzinogenese • Sputumzytologie • Biomarker • Atemkondensat • radiologisches Screening • Low-Dose-CT • National Lung Screening Trial • Raucherentwöhnung • Bronchoskopie

Definition

Nach dem American College of Chest Physicians (ACCP) ist das zentrale Frühkarzinom ein radiologisch okkultes Plattenepithelkarzinom der zentralen Atemwege mit einer Oberflächenausdehnung < 2 cm, oberflächlichem Wachstum, bronchoskopisch klar erkennbaren proximalen und distalen Tumorgrenzen und einer Invasion maximal bis zum Bronchialknorpel [1].
Davon abzugrenzen und weniger scharf definiert ist das periphere Frühkarzinom [2]: ein allseits von Lunge umgebenes Karzinom < 1 cm. Es entspricht einem T1a-Tumor im Stadium IA. Dieses kann CT-morphologisch als solider Rundherd oder beim Adenocarcinoma in situ auch als milchglasartiger Fleckschatten erscheinen.

Karzinogenese des zentralen Frühkarzinoms

mehrstufiger Prozess der Karzinogenese

Die Karzinogenese im Bronchialepithel ist ein mehrstufiger Prozess [3], der ein Fenster für die Frühdiagnose lässt. Das früheste Ereignis, induziert durch chronischen Kontakt mit Karzinogenen – gewöhnlich Zigarettenrauch –, ist die Entwicklung einer Basalzellhyperplasie, einer Expansion der Stamm- und Reservezellen des respiratorischen Epithels. Bei anhaltender Irritation kann sich daraus eine Plattenepithelmetaplasie entwickeln, die durch einen Ersatz des respiratorischen Epithels durch Plattenepithel gekennzeichnet ist. Hyperplasie und Metaplasie werden noch als reparative Veränderungen angesehen, die auch außerhalb der Karzinogenese angetroffen werden können.
Die Ausbildung eines aberranten Genotyps durch progrediente Molekularschäden führt zur Entwicklung von dysplastischem Epithel. In der histologischen Klassifikation der WHO/IASLC [4] werden diese präinvasiven Läsionen in vier Grade eingeteilt: die leichte, mittelgradige und schwere Dysplasie und das Carcinoma in situ (CIS). Die Progression durch diese vier Grade ist gekennzeichnet durch zunehmende Epitheldicke, zunehmende Zellgröße und Pleomorphie, zunehmende Expansion der Basalzone, Erscheinen von Mitosen in den oberen Zelllagen des Epithels und schließlich den Verlust der Zellreifung. Beim CIS finden wir ein ungeord-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.08

netes Epithel mit extremen zellulären Atypien, Mitosen in allen Zelllagen und Fehlen von Zellreifung.

Über die natürliche Entwicklung dieser präinvasiven Läsionen ist wenig bekannt. Aufgrund der Feldkanzerogenese werden sie gewöhnlich synchron zu Plattenepithelkarzinomen gesehen und sind häufig bei Rauchern ohne Evidenz eines Karzinoms [5]. Sie gelten als potenziell reversibel und müssen nicht zwangsläufig in ein invasives Karzinom übergehen. Das Risiko der Entwicklung eines invasiven Karzinoms steigt aber mit dem Grad der Läsion [6, 7]. Es scheint Konsens zu sein, zumindest die schwere Dysplasie und das CIS als neoplastische und therapiebedürftige Läsionen zu betrachten.

Durchbricht die Läsion die Basalmembran, so liegt ein zentrales Frühkarzinom entsprechend der oben aufgeführten Definition vor. Solange eine solche Läsion innerhalb des Bronchialknorpels verbleibt, kann sie noch einer potenziell kurativen endoskopischen Therapie zugeführt werden.

diagnostisches Zeitfenster nutzen

Da das frühe Karzinom meist klinisch inapparent bleibt, wird es nur selten erkannt. Deshalb ist es erforderlich, das diagnostische Zeitfenster durch nichtinvasive Methoden, wie Sputum- und Biomarker-Diagnostik und CT-Screening, sowie durch bronchoskopische Methoden zu nutzen und den Stellenwert dieser Verfahren für die Früherkennung zu evaluieren.

Sputumzytologie, Biomarker

Raucher haben in der Regel größere Mengen an Sputum, das abgeschilferte Zellen des Bronchialbaumes enthält. Sputum ist einfach nichtinvasiv zu gewinnen. Es ist daher naheliegend, dieses Material zur Frühdiagnose des Lungenkarzinoms heranzuziehen.

In den 1970er- und 1980er-Jahren wurde der Stellenwert der konventionellen Sputumzytologie in der Frühdiagnose des Lungenkarzinoms in zwei großen, kontrollierten, randomisierten Studien mit über 20 000 Probanden untersucht [8, 9]. Verglichen wurde ein Screening durch jährlichen Röntgenthorax allein gegenüber einem Zweifach-Screening mit viermonatiger Sputumzytologie und jährlichem Röntgenthorax. Zwischen beiden Studienarmen gab es keinen signifikanten Unterschied in der erkrankungsspezifischen Mortalität [10], sodass die Studien bezüglich des Zusatzwertes der Sputumzytologie als negativ angesehen werden.

In einer Subgruppenanalyse zeigte sich jedoch eine moderate Reduktion der Sterblichkeit am Plattenepithelkarzinom durch das Zweifach-Screening (RR 0,79; 95 %-CI 0,54–1,14) [11]. Im Zweifach-Screening-Arm wurde die Hälfte der Plattenepithelkarzinome nur durch die Sputumzytologie detektiert. Diese scheint also eine besondere Sensitivität für Plattenepithelkarzinome zu haben, die häufig zentral entstehen und offensichtlich eher zur Exfoliation neigen. Zwischenzeitlich hat die Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms allerdings zugunsten des Adenokarzinoms abgenommen [12], sodass unklar bleibt, wie sich dieser moderate Benefit in heutigen Risikopopulationen auswirken würde.

Biomarker verbessern Sputumdiagnostik

Inzwischen werden Biomarker zur Verbesserung der Sputumdiagnostik herangezogen. Bei der automatisierten Zytometrie wird der DNA-Gehalt der Sputumzellen untersucht, wobei Aneuploidie ein Hinweis auf maligne Entartung ist [13]. Die Sensitivität liegt bei 35 % für Stadium-I-Karzinome bei einer Spezifität von 91 %. Auf molekularer Ebene wird versucht, verschiedene in der Karzinogenese früh auftretende Mutationen in Onkogenen und Tumorsuppressorgenen mittels FISH

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.08

nachzuweisen. Problematisch ist hierbei die heterogene Natur des Lungenkarzinoms, der eine Vielzahl molekularer Alterationen zugrunde liegt, sodass nur eine Kombination molekularer Biomarker erfolgreich sein kann. Eine Übersicht hierzu findet sich bei *D'Urso* [14]. Beispielsweise liegt die Sensitivität eines Mini-Chips für Alterationen in den Genen HYAL2, FHIT, p16 und SP-A in der Detektion von Lungenkrebs bei 70 % mit einer Spezifität von 92 % [15]. Ein weiterer Biomarker zur Identifizierung von Personen mit hohem Lungenkrebsrisiko ist der Nachweis einer aberranten Gen-Promotor-Methylierung in Sputumzellen [16]. Auch weitere epigenetische Veränderungen in Onkogenen und Tumorsuppressorgenen kommen als Biomarker infrage: Eine mittels PCR nachweisbare Über- oder Unterexpression von an der Genregulation beteiligten microRNAs im Sputum hat eine hohe Sensitivität und kann je nach Expressionsmuster zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinom unterscheiden [17]. Für diese Methoden gibt es noch keine größeren prospektiven Studien.

Screening der Ausatemluft

Auch die Ausatemluft enthält Biomarker, die zum Screening auf Lungenkrebs herangezogen werden können. Durch die Fähigkeit von Hunden, mit hoher Treffsicherheit Lungenkrebs-Kranke am Geruch der Ausatemluft von gesunden Probanden zu unterscheiden, wurde das Augenmerk auf diese Tatsache gelenkt [18]. Das Exhalat enthält flüchtige organische Verbindungen (engl. volatile organic compounds, kurz VOC) wie gesättigte und ungesättigte Kohlenwasserstoffe und Sauerstoff-, Schwefel- und Stickstoff-haltige Verbindungen. Analysen des Exhalats mit Gaschromatographie und Massenspektrometrie identifizierten VOCs, die mit Lungenkrebs assoziiert sind und konnten zeigen, dass sich bei Gesunden und Erkrankten unterschiedliche Muster von VOCs im Exhalat finden, die eine Diskriminierung erlauben. „Elektronische Nasen" sind in Entwicklung, die klinisch einfach einsetzbar sind und eine apparative Erkennung dieser Muster möglich machen [19]. Diese Methoden sind aufgrund ihrer Einfachheit vielversprechend, erfordern aber eine weitere Validierung in klinischen Studien, bevor sie zum Screening und zur Diagnostik eingesetzt werden können.

Leitet man das Exhalat über eine Kühlfalle, kann das Atemwegskondensat gewonnen werden. In diesem Material finden sich Marker der Inflammation und des oxidativen Stress, aber auch humane DNA [19]. Bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom fanden sich im Kondensat beispielsweise häufiger eine p53-Genmutation [20], eine Mikrosatelliten-Alteration [21] oder eine höhere Konzentration an Matrix-Metalloproteinase 9 (MMP9) [22] als bei gesunden Kontrollpersonen.

Am Deutschen Zentrum für Lungenforschung werden aktuell in der EMoLung-Studie Patienten nach kurativer Resektion eines Lungenkarzinoms ergänzend zur bildgebenden Diagnostik auch mit Biomarkern nachverfolgt, um Rezidive frühzeitig zu erkennen. Dabei werden im peripheren Blut Methylierungsmuster zirkulierender DNA [23] und im Atemkondensat mittels PCR das Expressionsverhätnis verschiedener RNA-Moleküle [24] untersucht. Sollten sich diese Methoden in der Rezidiv-Diagnostik bewähren, könnten sie in einem zweiten Schritt auch in der Früherkennung herangezogen werden.

Sputumscreening nur in klinischen Studien

Das Screening auf Lungenkrebs mittels Sputumdiagnostik und Biomarkern wird aufgrund der derzeitigen Evidenz außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen [25, 26].

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.08

Radiologisches Screening

Während das zentrale Frühkarzinom definitionsgemäß radiologisch okkult ist, zielt das radiologische Screening in erster Linie auf die Detektion peripherer Frühkarzinome.

Frühe Studien zum Einsatz der *Röntgenthoraxaufnahme* als Screening-Instrument bei starken Rauchern in den 1970er- und 1980er-Jahren konnten keine Mortalitätsreduktion nachweisen [8, 27–29]. Auch die groß angelegte PLCO-Screeningstudie des National Cancer Institute (NCI) der USA, die von 1993 bis 2001 154 942 Probanden rekrutiert und im Interventionsarm 4 jährlichen Screenings mittels Röntgenthorax unterzogen hat, zeigte keinen Trend zur Mortalitätsreduktion [30]. Ein Screening von Risikopersonen mittels Röntgenthorax wird daher nicht empfohlen [25, 26].

Röntgen-Thorax-Screening nicht empfohlen

Die seit den 1990er-Jahren verfügbare *Low-dose-Spiralcomputertomografie (LDSCT)* hat bei relativ niedriger Strahlenbelastung eine im Vergleich zum Röntgenthorax deutlich höhere Sensitivität für kleine periphere Rundherde und erscheint daher für das Lungenkrebsscreening besser geeignet [31]. In frühen einarmigen Beobachtungsstudien [32–34] wurden zunächst Röntgenthorax und LDSCT im selben Kollektiv verglichen: die LDSCT detektierte etwa 4-mal so viele Lungenkarzinome wie der Röntgenthorax. Die detektierten Karzinome befanden sich zu einem hohen Prozentsatz in einem Frühstadium mit entsprechend günstigen Überlebensdaten [35].

2011 wurde der National Lung Screening Trial (NLST) des NCI vorgestellt, eine große randomisierte Studie zum Vergleich des Screenings mit LDSCT und Röntgenthorax [36]. Von 2002 bis 2004 wurden 53 454 Raucher (55–74 Jahre, ≥ 30 Packungsjahre, Ex-Raucher mit einem Rauchstopp vor weniger als 15 Jahren) drei jährlichen Screenings randomisiert entweder mit LDSCT oder mit Röntgenthorax (Kontroll-Arm) unterzogen. Eine 3,5-jährige Beobachtungsphase schloss sich an. In jeder Screening-Runde waren positive Screening-Resultate im CT-Arm 3-mal so häufig wie im Kontroll-Arm. Im Kontroll-Arm gab es in der Beobachtungsphase mehr Lungenkrebsdiagnosen als Hinweis darauf, dass in der Screening-Phase Krebserkrankungen übersehen worden waren. Die im CT-Arm diagnostizierten Karzinome hatten ein niedrigeres Stadium. In der CT-Gruppe gab es 247 Todesfälle, in der Röntgenthorax-Gruppe 309 Todesfälle durch ein Lungenkarzinom pro 100 000 Personen-Jahre. Das entspricht einer relativen Reduktion der lungenkrebsspezifischen Mortalität um 20 % durch LDSCT-Screening. Die LDSCT ist damit der erste Screeningtest für das Lungenkarzinom, für den eine Mortalitätsreduktion belegt ist. Die number needed to screen, um einen Tod durch Lungenkarzinom zu verhindern, liegt bei 302 [37]. Die Daten der kanadischen Arbeitsgruppe weisen darauf hin, dass durch Einbeziehung von weiteren Risiko-Faktoren wie der COPD ein günstigeres Screening-Profil erreicht werden kann.

Mortalitätsreduktion durch LDSCT-Screening

2 randomisierte, europäische Studien unterstützen die Aussagen des NLST zum LDSCT-Screening: die bisher nur in Abstract-Form publizierte niederländisch-belgische NELSON-Studie fand im Screening-Arm eine für Männer um 26 % und für Frauen um 61 % jeweils signifikant reduzierte Sterblichkeit an Lungenkrebs [38]. Die Diskrepanz zwischen den Geschlechtern könnte durch eine Unterrepräsentation von Frauen in der Studienkohorte erklärt sein mit entsprechender Verzerrung des Ergebnisses. Die deutsche LUSI-Studie zeigte im Screening-Arm eine signifikante Reduktion der Lungenkrebssterblichkeit für Frauen von 69 %, während für Männer keine Senkung des Risikos nachgewiesen werden konnte [39]. Weitere randomisierte europäische Studien konnten keinen Vorteil zeigen.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.08

Kann-Empfehlung zum CT-Screening

Auf der Basis der Daten des NLST spricht die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft zum Lungenkarzinom eine „Kann"-Empfehlung zum CT-Screening aus [26]. Ein aktuelles Positionspapier auch unter Beteiligung der Deutschen Röntgengesellschaft bekräftigt diese Empfehlung [40]. Eingeschlossen werden sollen:

- asymptomatische Risikopersonen im Alter zwischen 55 und 74 Jahren mit einer Raucheranamnese von ≥30 Packungsjahren und weniger als 15 Jahren Nikotinkarenz und
- asymptomatische Risikopersonen im Alter von mindestens 50 Jahren und einer Raucheranamnese von ≥20 Packungsjahren und einem der folgenden zusätzlichen Risikofaktoren: Z.n. Lungenkarzinom, positive Familienanamnese für ein Lungenkarzinom, Z.n. malignem HNO-Tumor oder einem anderen mit Rauchen assoziierten malignen Tumor, Z.n. Lymphomerkrankung, Asbestexposition, COPD oder Lungenfibrose.

hohe Rate falsch positiver Befunde

Hauptproblem des CT-Screenings ist die hohe Rate an falsch positiven Befunden. Im NLST war ein nicht-verkalkter Rundherd ≥4mm als positives Screening-Ergebnis definiert. 24,2 % der LDSCTs in den drei Screening-Runden detektierten einen entsprechenden Herdbefund, hiervon erwiesen sich 96,4 % als falsch positiv [36]. Jeder positive Screening-Befund bringt zunächst eine psychische Belastung der Betroffenen mit sich, führt im Rahmen des radiologischen Follow-up zu einer zusätzlichen Belastung mit ionisierenden Strahlen [41] und erfordert zur weiteren Abklärung eventuell invasive Prozeduren (transthorakale Punktion, Bronchoskopie, Thorakoskopie) mit entsprechenden Risiken. Im NLST ergab sich die Notwendigkeit einer invasiven Abklärung in 25 Fällen pro 1000 LDSCT. In 3 Fällen pro 1000 LDSCT kam es zu Komplikationen. Die Mortalität durch ein operatives Vorgehen lag bei 1 %. Stang et al. errechnen aus den Daten des NLST eine „number needed to harm" für eine „major"-Komplikation im Rahmen der Abklärungsdiagnostik von 307–453 und für mindestens eine Komplikation von 109–163 [42].
2015 wurde anhand der Kennzahlen des NLST eine Hochrechnung für Deutschland vorgelegt. Zur Ermittlung der Anzahl schwerer Raucher wurden Befragungsdaten des Robert-Koch-Instituts zugrunde gelegt. Bei einer Teilnahmebereitschaft von 50 % würden rund 1 330 000 starke Raucher im Alter von 55–74 Jahren in ein jährliches LDSCT-Screening eingeschlossen. Über 3 Jahre würde bei rund 520 000 Personen ein positives Testergebnis auftreten, aber nur bei rund 33000 Personen würde die Diagnose „Lungenkrebs" bestätigt. 487 000 Personen hätten ein falschpositives Ergebnis. In der Folgediagnostik wären rund 460 000 CTs, 76 000 PET-CTs, 13 000 transthorakale Punktionen, 35 000 Bronchoskopien und 37 000 Operationen erforderlich. Wollte man wie im NLST diese Diagnostik auf spezialisierte Zentren beschränken, hätte sie sich im Jahr 2015 auf 43 nach den Vorgaben der Deutschen Krebsgesellschaft zertifizierte Lungenkrebszentren verteilt. Es würden 4 155 Lungenkrebstodesfälle über einen Zeitraum von 6,5 Jahren vermieden, damit würde die Anzahl der 55- bis 74-jährigen Lungenkrebstoten um 2,6 % abfallen. 12 449 Personen würden mindestens eine Komplikation erleiden [42].

qualitätsgesichertes Früherkennungsprogramm

S3-Leitlinie [26] und Positionspapier [40] fordern daher die Durchführung des Screenings im Rahmen eines qualitätsgesicherten Früherkennungsprogramms. Das Screening soll an Zentren mit einem multidisziplinären Behandlungsteam (Fachärzte für Radiologie, Pneumologie, Thoraxchirurgie, Onkologie und Strahlentherapie) erfolgen, idealerweise an DKG-zertifizierten Lungenkrebszentren. Allen Teilnehmern

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.08

des Früherkennungsprogramms soll eine qualifizierte Raucherentwöhnung als effektivste Maßnahme zur Risikoreduktion angeboten werden. Die Teilnehmer müssen über die Risiken des Screenings detailliert aufgeklärt werden. Die radiologischen Zentren sollen von der Deutschen Röntgengesellschaft akkreditiert werden und einheitliche Protokolle zur Acquisition des CT anwenden [43]. Positive Screening-Befunde sollen in einheitlicher und standardisierter Weise befundet werden. Hierfür eignen sich die Lung-RADS-Kriterien des American College of Radiology, welche die Falsch-Positiv-Rate des Screenings senken können [44]. Eine volumetrische Bestimmung der Rundherde wie in der NELSON-Studie ist vermutlich ebenfalls dafür geeignet. Dabei soll auch eine einheitliche Software zur Volumetrie von Rundherden zur Anwendung kommen. Positive Screening-Befunde sollen im Behandlungszentrum vorgestellt, multidisziplinär besprochen und leitliniengerecht abgeklärt werden. Die Daten sollen in einem zentralen Register zusammengeführt werden. Dies soll einen Austausch von Daten zwischen den Screening-Zentren sowie Monitoring und wissenschaftliche Auswertung des Früherkennungsprogramms ermöglichen. Vor der Implementierung müssen außerdem juristische Fragen des Strahlenschutzes und die Finanzierung durch die Kostenträger geklärt werden.

Bronchoskopische Verfahren

Aufgrund der Invasivität ist die Bronchoskopie nicht zum Screening von asymptomatischen Risikokollektiven geeignet. Bei klinischem Verdacht oder auffälligen Befunden der nichtinvasiven Methoden erfolgt aber in der Regel als nächster Schritt eine Bronchoskopie.

Detektion zentraler Veränderungen

Im Hinblick auf das Frühkarzinom liegt die Domäne der Bronchoskopie in der Detektion zentraler frühmaligner Veränderungen. Aufgrund der mittlerweile stattgefundenen erheblichen Weiterentwicklung der Video-Weißlicht-Bronchoskopie bis hin zur HDTV-Qualität hat die Autofluoreszenz-Bronchoskopie (AFB) [45] dabei im bronchologischen Alltag an Bedeutung verloren.

Endoskopisch applizierbare neue optische Technologien mit hoher Auflösung, wie die optische Kohärenztomografie (OCT) [46] oder die konfokale Laser-Endomikroskopie (CLE) [47] versprechen eine In-vivo-Diagnostik und „optische Biopsie" frühmaligner Läsionen. Der klinische Stellenwert dieser Methoden ist allerdings noch unklar.

In der Diagnostik des peripheren Frühkarzinoms spielt die Bronchoskopie wegen geringer Ausbeute bisher eine untergeordnete Rolle. Navigationshilfen wie die elektromagnetische Navigation (EMN) [48], die radiäre Ultraschallsonde (EBUS-Minisonde) [49] oder die computerbasierte virtuelle Bronchoskopie [50] können jedoch unter Studienbedingungen bei niedriger Pneumothorax-Rate (1,5 %) die Treffsicherheit der Bronchoskopie bis auf 70 % steigern [51]. Auch für diese Methoden muss der klinische Stellenwert noch genauer definiert werden. Die genannten Navigations-Methoden sind limitiert durch die Lagebeziehung der Läsion zum Bronchialbaum: für den Erfolg ist ein größerer, vom zentralen Bronchialbaum aus zugänglicher Atemweg erforderlich, der in die Läsion hineinzieht. Um diese Limitation zu überwinden, wird die Methode des transparenchymalen Zugangs zu Rundherden in Machbarkeitsstudien evaluiert. Hierbei wird der Bronchialbaum durch Punktion der Wand an einem definierten Punkt verlassen und durch das Parenchym ein Tunnel zum Herd geschaffen, durch den Biopsien genommen wer-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.08

den können [52]. Auch roboterassistierte bronchoskopische Navigationssysteme sind in der Entwicklung [53].

Therapie

bronchoskopische Lokaltherapie

Die Therapie des peripheren Frühkarzinoms entspricht den Empfehlungen für das nichtkleinzellige Lungenkarzinom im Stadium IA, wie im Kapitel „Therapieplan für das Lungenkarzinom" dargelegt. Eine bronchoskopisch geführte Lokaltherapie mittels Brachytherapie oder Radiofrequenzablation bei inoperablen Patienten ist grundsätzlich möglich, darf aber bislang als experimentell angesehen werden und sollte, wenn möglich, unter Studienbedingungen durchgeführt werden [54]. In tierexperimentellen und ersten klinischen Pilotstudien wird die Option der Ablation peripherer maligner Herde durch die bronchoskopische, segmentale Applikation von heißem Vapor erprobt [55].

Auch für das zentrale Frühkarzinom ist die Standardtherapie die chirurgische Resektion. Diese ist jedoch wegen der zentralen Lage der kleinen Läsionen in der Regel mit einem relativ hohen Parenchymverlust verbunden [56]. Eine vollständige Resektion kann wegen eingeschränkter kardiopulmonaler Reserve oder dem syn- oder metachronen Auftreten der Läsionen zu fortgeschritteneren Lungenkarzinomen [57] unmöglich sein. Für eine parenchymsparende, endoskopische Therapie, die nicht über die Bronchialwand hinausgeht, muss durch umfassende bronchoskopische Diagnostik unter Einschluss des endobronchialen Ultraschalls (EBUS) [58, 59] sichergestellt sein, dass die Läsion vollständig im endoskopisch einsehbaren Bereich liegt, nicht über den Bronchialknorpel hinaus infiltriert und nicht in die lokalen Lymphknoten metastasiert hat.

Zur Therapie kommen verschiedene Modalitäten infrage, die je nach lokaler Verfügbarkeit und Erfahrung gewählt werden können. Die beste Datenlage besteht für die photodynamische Therapie [60]: Eine komplette Remission lässt sich in bis zu 75 % erzielen, mit einer Rezidivrate von bis zu 30 %. Bei oberflächlichen Läsionen < 1 cm kann die Remissionsrate auf > 90 % ansteigen [1]. Mit dem Elektrokauter [61, 62], der Kryotherapie [63] und der Brachytherapie [64, 65] lassen sich wahrscheinlich ähnliche Ergebnisse erzielen. Ein bronchoskopisches Follow up in Abständen von 3–6 Monaten im Rahmen der Nachsorge ist obligat.

Was ist neu?

Aufgrund der Daten des US-amerikanischen National Lung Screening Trial (NLST) spricht die deutsche S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom eine „Kann"-Empfehlung zum Screening asymptomatischer Risikopersonen mittels Niedrigdosis-Spiralcomputertomographie aus.

In einem Positionspapier fordern die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und die Deutsche Röntgengesellschaft die Durchführung der Lungenkrebs-Vorsorge im Rahmen eines qualitätsgesicherten Früherkennungs-programms und formulieren strukturelle Anforderungen an teilnehmende Zentren.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.08

Literatur

1 Wisnivesky JP, Yung RC, Mathur PN, Zulueta JJ: Diagnosis and treatment of bronchial intraepithelial neoplasia and early lung cancer of the central airways: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013; 143: e263S-277S.
2 Pasic A, Postmus PE, Sutedja TG: What is early lung cancer? A review of the literature. Lung Cancer 2004; 45: 267–277.
3 Dacic S: Pulmonary preneoplasia. Arch Pathol Lab Med 2008; 132: 1073–1078.
4 Franklin WA: Diagnosis of lung cancer: pathology of invasive and preinvasive neoplasia. Chest 2000; 117: 80S-89S.
5 Franklin WA: Premalignant evolution of lung cancer: Gilles F Filley lecture. Chest 2004; 125: 90S-94S.
6 Breuer RH, Pasic A, Smit EF, van VE, Vonk NA, Risse EJ, Postmus PE, Sutedja TG: The natural course of preneoplastic lesions in bronchial epithelium. Clin Cancer Res 2005; 11: 537–543.
7 Venmans BJ, van Boxem TJ, Smit EF, Postmus PE, Sutedja TG: Outcome of bronchial carcinoma in situ. Chest 2000; 117: 1572–1576.
8 Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, Heelan RT, Perchick WA, Martini N: Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. Chest 1984; 86: 44–53.
9 Tockman MS, Frost JK, Stitik FP: Screening and detection of Lung cancer; in Aisner J (ed) Lung Cancer. New York, Churchill Livingstone, 1985, pp 25–40.
10 Manser RL, Irving LB, Byrnes G, Abramson MJ, Stone CA, Campbell DA: Screening for lung cancer: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. Thorax 2003; 58: 784–789.
11 Doria-Rose VP, Marcus PM, Szabo E, Tockman MS, Melamed MR, Prorok PC: Randomized controlled trials of the efficacy of lung cancer screening by sputum cytology revisited: a combined mortality analysis from the Johns Hopkins Lung Project and the Memorial Sloan-Kettering Lung Study. Cancer 2009; 115: 5007–5017.
12 Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW: Trends in incidence and prognosis of the histological subtypes of lung cancer in North America, Australia, New Zealand and Europe. Lung Cancer 2001; 31: 123–137.
13 Kemp RA, Reinders DM, Turic B: Detection of lung cancer by automated sputum cytometry. J Thorac Oncol 2007; 2: 993–1000.
14 D'Urso V, Doneddu V, Marchesi I, Collodoro A, Pirina P, Giordano A, Bagella L: Sputum analysis: Non-invasive early lung cancer detection. J Cell Physiol 2013; 228: 945–951.
15 Jiang F, Todd NW, Qiu Q, Liu Z, Katz RL, Stass SA: Combined genetic analysis of sputum and computed tomography for noninvasive diagnosis of non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 2009; 66: 58–63.
16 Belinsky SA, Liechty KC, Gentry FD, Wolf HJ, Rogers J, Vu K, Haney J, Kennedy TC, Hirsch FR, Miller Y, Franklin WA, Herman JG, Baylin SB, Bunn PA, Byers T: Promoter hypermethylation of multiple genes in sputum precedes lung cancer incidence in a high-risk cohort. Cancer Res 2006; 66: 3338–3344.
17 Yu L, Todd NW, Xing L, Xie Y, Zhang H, Liu Z, Fang H, Zhang J, Katz RL, Jiang F: Early detection of lung adenocarcinoma in sputum by a panel of microRNA markers. Int J Cancer 2010; 127: 2870–2878.
18 McCulloch M, Jezierski T, Broffman M, Hubbard A, Turner K, Janecki T: Diagnostic accuracy of canine scent detection in early- and late-stage lung and breast cancers. Integr Cancer Ther 2006; 5: 30–39.
19 Dent AG, Sutedja TG, Zimmerman PV: Exhaled breath analysis for lung cancer. J Thorac Dis 2013; 5 Suppl 5: S540–550.
20 Gessner C, Kuhn H, Toepfer K, Hammerschmidt S, Schauer J, Wirtz H: Detection of p53 gene mutations in exhaled breath condensate of non-small cell lung cancer patients. Lung Cancer 2004; 43: 215–222.
21 Carpagnano GE, Foschino-Barbaro MP, Mule G, Resta O, Tommasi S, Mangia A, Carpagnano F, Stea G, Susca A, Di Gioia G, De Lena M, Paradiso A: 3p microsatellite alterations in exhaled breath condensate from patients with non-small cell lung cancer. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 738–744.
22 Carpagnano GE, Palladino GP, Martinelli D, Lacedonia D, Orlando S, Foschino-Barbaro MP: Exhaled matrix metalloproteinase-9 in lung cancer. Rejuvenation Res 2012; 15: 359–365.
23 Ammerpohl O, Haake A, Kolarova J, Siebert R: Quantitative DNA Methylation Profiling in Cancer. Methods Mol Biol 2016; 1381: 75–92.
24 Mehta A, Cordero J, Dobersch S, Romero-Olmedo AJ, Savai R, Bodner J, Chao CM, Fink L, Guzman-Diaz E, Singh I, Dobreva G, Rapp UR, Gunther S, Ilinskaya ON, Bellusci S, Dammann RH, Braun T, Seeger W, Gattenlohner S, Tresch A, Gunther A, Barreto G: Non-invasive lung cancer diagnosis by detection of GATA6 and NKX2-1 isoforms in exhaled breath condensate. EMBO Mol Med 2016; 8: 1380–1389.
25 Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB: Screening for lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013; 143: e78S-92S.
26 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL. http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html,
27 Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF, Woolner LB, Miller WE, Muhm JR, Uhlenhopp MA: Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 561–565.
28 Frost JK, Ball WC, Jr., Levin ML, Tockman MS, Baker RR, Carter D, Eggleston JC, Erozan YS, Gupta PK, Khouri NF, . Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 549–554.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.08

29 Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR, Bernatz PE, Payne WS, Pairolero PC, Bergstralh EJ: Screening for lung cancer. A critique of the Mayo Lung Project. Cancer 1991; 67: 1155–1164.

30 Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, Crawford ED, Fouad MN, Isaacs C, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Ragard LR, Rathmell JM, Riley TL, Wright P, Caparaso N, Hu P, Izmirlian G, Pinsky PF, Prorok PC, Kramer BS, Miller AB, Gohagan JK, Berg CD, Team PP: Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. JAMA 2011; 306: 1865–1873.

31 Jett JR, Midthun DE: Screening for lung cancer: current status and future directions: Thomas A. Neff lecture. Chest 2004; 125: 158S-162S.

32 Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, Kakinuma R, Naruke T, Suemasu K, Moriyama N: Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. Radiology 1996; 201: 798–802.

33 Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, Honda T, Maruyama Y, Hasegawa M, Yamanda T, Kubo K, Hanamura K, Asakura K: Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. Lancet 1998; 351: 1242–1245.

34 Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, Libby DM, Pasmantier MW, Koizumi J, Altorki NK, Smith JP: Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. Lancet 1999; 354: 99–105.

35 Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS: Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. N Engl J Med 2006; 355: 1763–1771.

36 Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis C, Marcus PM, Sicks JD: Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 2011; 365: 395–409.

37 Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD, Caporaso NE, Riley TL, Korch M, Silvestri GA, Chaturvedi AK, Katki HA: Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. N Engl J Med 2013; 369: 245–254.

38 De Koning HJ, Van Der Aalst C, Ten Haaf K, Oudkerk M: Effects of Volume CT Lung Cancer Screening: Mortality Results of the NELSON Randmomised Controlled Population Based Trial. J Thorac Oncol 2018; 13: S185.

39 Becker N, Motsch E, Trotter A, Heussel CP, Dienemann H, Schnabel PA, Kauczor HU, González Maldonado S, Miller AB, Kaaks R, Delorme S: Lung cancer mortality reduction by LDCT screening – Results from the randomized German LUSI trial. Int J Cancer; 2019: doi: 10.1002/ijc.32486.

40 Herth FJF, Reinmuth N, Wormanns D, Antoch G, Biederer J, Vogel-Claussen J, Kauczor HU, Pfeifer M, Vorstand der Deutschen Gesellschaft fur Pneumologie und B, Vorstand der Deutschen R: [Joint Statement of the German Radiological Society and the German Respiratory Society on a Quality-Assured Early Detection Program for Lung Cancer with Low-dose CT]. Pneumologie 2019

41 Brenner DJ: Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer. Radiology 2004; 231: 440–445.

42 Stang A, Schuler M, Kowall B, Darwiche K, Kuhl H, Jockel KH: Lung Cancer Screening Using Low Dose CT Scanning in Germany. Extrapolation of results from the National Lung Screening Trial. Dtsch Arztebl Int 2015; 112: 637–644.

43 Nagel HD, Hering KD, H.G. H, Ludwig K, Rehbock B, Hofmann-Preiß K: Protokollempfehlungen der AG DRauE zur Durchführung von Low-Dose-Volumen-HRCT-Untersuchungen der Lunge. Fortschr Röngenstr 2017; 189: 553–567.

44 Pinsky PF, Gierada DS, Black W, Munden R, Nath H, Aberle D, Kazerooni E: Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial: a retrospective assessment. Ann Intern Med 2015; 162: 485–491.

45 Sun J, Garfield DH, Lam B, Yan J, Gu A, Shen J, Han B: The value of autofluorescence bronchoscopy combined with white light bronchoscopy compared with white light alone in the diagnosis of intraepithelial neoplasia and invasive lung cancer: a meta-analysis. J Thorac Oncol 2011; 6: 1336–1344.

46 Lam S, Standish B, Baldwin C, McWilliams A, leRiche J, Gazdar A, Vitkin AI, Yang V, Ikeda N, MacAulay C: In vivo optical coherence tomography imaging of preinvasive bronchial lesions. Clin Cancer Res 2008; 14: 2006–2011.

47 Thiberville L, Moreno-Swirc S, Vercauteren T, Peltier E, Cave C, Bourg Heckly G: In vivo imaging of the bronchial wall microstructure using fibered confocal fluorescence microscopy. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 22–31.

48 Eberhardt R, Gompelmann D, Herth FJ: Electromagnetic navigation in lung cancer: research update. Expert Rev Respir Med 2009; 3: 469–473.

49 Steinfort DP, Khor YH, Manser RL, Irving LB: Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2011; 37: 902–910.

50 Eberhardt R, Kahn N, Gompelmann D, Schumann M, Heussel CP, Herth FJ: LungPoint--a new approach to peripheral lesions. J Thorac Oncol 2010; 5: 1559–1563.

51 Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA: Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule. Chest 2012; 142: 385–393.

52 Herth FJ, Eberhardt R, Sterman D, Silvestri GA, Hoffmann H, Shah PL: Bronchoscopic transparenchymal nodule access (BTPNA): first in human trial of a novel procedure for sampling solitary pulmonary nodules. Thorax 2015; 70: 326–332.

53 Fielding DIK, Bashirzadeh F, Son JH, Todman M, Chin A, Tan L, Steinke K, Windsor MN, Sung AW: First Human Use of a New Robotic-Assisted Fiber Optic Sensing Navigation System for Small Peripheral Pulmonary Nodules. Respiration 2019; 98: 142–150.

54 Eberhardt R, Kahn N, Herth FJ:‚Heat and destroy': bronchoscopic-guided therapy of peripheral lung lesions. Respiration 2010; 79: 265–273.

55 Henne E, Ferguson JS, Mest R, Herth FJ: Thermal Vapor Ablation for Lung Lesions in a Porcine Model. Respiration 2015; 90: 146–154.

56 Cortese DA, Pairolero PC, Bergstralh EJ, Woolner LB, Uhlenhopp MA, Piehler JM, Sanderson DR, Bernatz PE, Williams DE, Taylor WF, Payne WS, Fontana RS: Roentgenographically occult lung cancer. A ten-year experience. J Thorac Cardiovasc Surg 1983; 86: 373–380.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.08

57 Johnson BE: Second lung cancers in patients after treatment for an initial lung cancer. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1335–1345.
58 Miyazu Y, Miyazawa T, Kurimoto N, Iwamoto Y, Kanoh K, Kohno N: Endobronchial ultrasonography in the assessment of centrally located early-stage lung cancer before photodynamic therapy. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 832–837.
59 Kurimoto N, Murayama M, Yoshioka S, Nishisaka T, Inai K, Dohi K: Assessment of usefulness of endobronchial ultrasonography in determination of depth of tracheobronchial tumor invasion. Chest 1999; 115: 1500–1506.
60 Moghissi K, Dixon K: Update on the current indications, practice and results of photodynamic therapy (PDT) in early central lung cancer (ECLC). Photodiagnosis Photodyn Ther 2008; 5: 10–18.
61 van Boxem TJ, Venmans BJ, Schramel FM, van Mourik JC, Golding RP, Postmus PE, Sutedja TG: Radiographically occult lung cancer treated with fibreoptic bronchoscopic electrocautery: a pilot study of a simple and inexpensive technique. Eur Respir J 1998; 11: 169–172.
62 Vonk-Noordegraaf A, Postmus PE, Sutedja TG: Bronchoscopic treatment of patients with intraluminal microinvasive radiographically occult lung cancer not eligible for surgical resection: a follow-up study. Lung Cancer 2003; 39: 49–53.
63 Deygas N, Froudarakis M, Ozenne G, Vergnon JM: Cryotherapy in early superficial bronchogenic carcinoma. Chest 2001; 120: 26–31.
64 Perol M, Caliandro R, Pommier P, Malet C, Montbarbon X, Carrie C, Ardiet JM: Curative irradiation of limited endobronchial carcinomas with high-dose rate brachytherapy. Results of a pilot study. Chest 1997; 111: 1417–1423.
65 Marsiglia H, Baldeyrou P, Lartigau E, Briot E, Haie-Meder C, Le CT, Sasso G, Gerbaulet A: High-dose-rate brachytherapy as sole modality for early-stage endobronchial carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47: 665–672.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.08

Therapieplan für das Lungenkarzinom

R.M. Huber, G. Habl, A. Schalhorn, A. Tufman

Schlagwörter

Operation • Chemotherapie • Strahlentherapie • palliative Therapie • adjuvante Therapie • Radiochemotherapie • biologische Therapie • Erhaltungstherapie • Konsolidierungstherapie • Immun-Checkpoint-Inhibition

Wie aus den vorherigen Kapiteln ersichtlich, ist die exakte Erfassung von Histologie und Stadium, z. T. auch Molekularbiologie und Immunstatus eines Lungenkarzinoms für die Effektivität der verschiedenen Therapieverfahren und die Prognose entscheidend. Im Folgenden wird aufgrund des aktuellen Wissensstands der Therapieplan für die verschiedenen Stadien des kleinzelligen und des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms angegeben. Die Empfehlungen, die sich aus den Kapiteln zur chirurgischen, systemischen und Strahlentherapie ableiten, decken sich – in Abhängigkeit von dem jeweiligen aktuellen Stand – im Wesentlichen mit Empfehlungen der interdisziplinären deutschen Empfehlung [1] und denen der ESMO [2, 3, 4] sowie des American College of Chest Physicians [5].

Kleinzelliges Lungenkarzinom

Stadium I und II mit peripher gelegenem Tumor

Primäre Operation, anschließend vier (bis sechs) Zyklen adjuvante Chemotherapie

Im Stadium II muss ein mediastinaler Lymphknotenbefall sicher ausgeschlossen sein. Bei T1/2-Tumoren mit N1-Lymphknotenbefall wird eine zusätzliche Strahlentherapie durchgeführt. Die Angaben zu einer zusätzlichen Strahlentherapie des Mediastinums bei T1/2-Tumoren ohne Lymphknotenbefall und Komplettresektion (T1/2N0R0) sind noch widersprüchlich. Von unseren Strahlentherapeuten wird eine Nachbestrahlung empfohlen. Die Entscheidung muss aber bei diesen Fällen weiter individuell im Tumorboard erfolgen.
Eine prophylaktische Schädelbestrahlung (PCI) wird in Analogie zu den Daten zum kleinzelligen Lungenkarzinom im limitierten Stadium empfohlen, wenngleich keine Studien vorliegen, die den Wert der Bestrahlung bei dieser speziellen Patientengruppe belegen.
Insgesamt ist die Zahl der Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium I und II mit peripher gelegenem und operablem Tumor sehr gering. In der Mehrzahl der Fälle mit lokal beschränkter Erkrankung liegt ein zentraler Tumor und/oder ein Stadium IIIA oder IIIB vor.

periphere operable Tumoren sind selten

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.09

Stadien I und II mit zentralem Sitz bzw. fehlender Operabilität, IIIA, IIIB

Primäre Kombinationschemotherapie

Im Allgemeinen vier bis sechs Zyklen oder zwei bis drei Zyklen über den maximal erzielten Therapieeffekt hinaus. Bei jüngeren Patienten eher intensivere, bei älteren Patienten und/oder zusätzlichen Risikofaktoren mildere Therapie. Zur Wahl der jeweiligen Chemotherapie siehe Kapitel „Chemotherapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms".
Nach Erreichen einer Teilremission führt ein Wechsel auf eine andere Chemotherapie nur selten zu einer Vollremission, sodass auch hier die Chemotherapie nach vier bis sechs Zyklen beendet wird. Zeigt ein Tumor nach zwei Therapiezyklen nicht bereits ein eindeutiges Ansprechen, muss auf eine andere Kombination gewechselt werden. Bei völlig fehlendem Ansprechen sollte an der Richtigkeit der histologischen Diagnose gezweifelt werden; das therapeutische Vorgehen muss dann neu überdacht werden und sich an das Vorgehen wie beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom anlehnen (s. u.).

Lokale Strahlentherapie

Radiochemotherapie in limitierten Stadien

Im limitierten Stadium führt die Kombination von Chemotherapie und Strahlentherapie zu besseren Ergebnissen als die alleinige Chemotherapie. Die Studien deuten außerdem darauf hin, dass ein früherer Beginn der Strahlentherapie und eine kurze Gesamtbehandlungszeit sinnvoll sind. Deshalb sollte – falls der allgemeine Zustand des Patienten es erlaubt – spätestens nach ein bis zwei Zyklen die Strahlentherapie im Sinne einer simultanen Radiochemotherapie beginnen. Eine hyperfraktionierte Strahlentherapie scheint sinnvoll zu sein, wobei eine simultane volldosierte konventionell fraktionierte Strahlentherapie in etwa vergleichbare Ergebnisse liefern kann [6].

Prophylaktische Schädelbestrahlung

signifikanter Anstieg der Überlebensrate

Nachdem die Metaanalyse von *Aupérin* et al. [7] gezeigt hat, dass die prophylaktische Schädelbestrahlung (PCI) bei Patienten mit Vollremission zu einem geringen, aber signifikanten Anstieg der 3-Jahres-Überlebensrate von 15,3 % auf 20,7 % führt, wird man Patienten mit Vollremission auf die primäre Chemotherapie immer bestrahlen. Wurde eine Remission erzielt, ist im Analogschluss nach der Studie der EORTC im metastasierten Stadium ebenfalls eine Indikation für eine PCI gegeben [8]. Alternativ ist eine engmaschige Diagnostik und Kontrolle mittels Kernspintomografie denkbar [9].

Stadium IV

Primäre Chemotherapie

Auch im metastasierten Stadium ist in der überwiegenden Mehrzahl der Patienten eine Chemotherapie indiziert, da diese in einem hohen Prozentsatz zum Ansprechen der Erkrankung und zu einer klinischen Besserung (z. B. Rückgang der Dyspnoe, Besserung des Hustens) führt. Angesichts des oft schlechteren Allgemein-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.09

zustandes muss aber häufiger mit toxischen Nebenwirkungen gerechnet werden. Die Dosierungen der Therapieprotokolle dürfen besonders in diesem Stadium daher nicht schematisch gewählt werden, sondern müssen der möglichen Toxizität angepasst werden. Bei weit fortgeschrittener Erkrankung und/oder bereits starker Reduktion des AZ muss u. U. auf nebenwirkungsreiche Kombinationen ganz verzichtet werden.

IMpower 133- und Caspian-Studie

Die Ergebnisse der IMpower 133-Studie und der Caspian-Studie legen nahe, dass Patienten im Stadium IV von einer zu Platin /Etoposid zusätzlichen Gabe von Atezolizumab bzw. Durvalumab gefolgt von einer entsprechenden Erhaltungstherapie profitieren [9a, 9b].

Lokale Strahlentherapie

Über die konsolidierende Bestrahlung des Primärtumors wird individuell unter Berücksichtigung des Gesamtverlaufs und der lokalen tumorbedingten Probleme entschieden. Erste randomisierte Studien weisen auf einen Benefit bei sehr gutem Ansprechen der peripheren Metastasen hin. In einer Studie wurde beispielsweise nach zwei Jahren ein Überlebensvorteil von 13 % vs. 3 % gefunden [10].
Bei drohender oder bereits bestehender oberer Einflussstauung ist ggf. die mediastinale Strahlentherapie zusätzlich zur Chemotherapie indiziert. Schmerzende und/oder frakturgefährdete Skelettmetastasen werden bestrahlt.

Prophylaktische Schädelbestrahlung

Aufgrund der Ergebnisse der EORTC mit besserer lokaler Kontrolle und besserem Überleben durch die PCI bei Ansprechen auf die Chemotherapie [8] kann eine prophylaktische Schädelbestrahlung bei gutem Ansprechen auf die Chemotherapie und gutem Allgemeinzustand des Patienten empfohlen werden. Alternativ ist eine engmaschige Diagnostik und Kontrolle mittels Kernspintomographie denkbar [9].

Nichtansprechen und Rezidiv

Chemotherapie

Bei nicht ausreichendem Ansprechen oder frühem Rezidiv kann in einem Teil der Fälle ein Wechsel auf eine andere Chemotherapie versucht werden. Bei Rückfall nach längerer Therapiepause ist es möglich, zunächst wieder die primär effektive Chemotherapie anzuwenden. Kommt es sehr bald, oft bereits unter einer laufenden Chemotherapie, zu einem erneuten Progress, ist immer ein Wechsel auf eine andere Chemotherapie notwendig. In den USA sind Nivolumab und Pembrolizumab beim wiederholten Rezidiv zugelassen. Es stehen auch noch Studienergebnisse mit weiteren Substanzen aus. Da nun im Rezidiv verschiedene Therapieoptionen vorliegen, ist eine engmaschige Nachsorge auch nach einer systemischen Therapie empfehlenswert. Ein Einschluss in klinische Studien mit immunologischer und molekularer Abklärung ist wünschenswert. Bei einem späten Rezidiv muss auch an das Vorliegen einer jetzt anderen, nichtkleinzelligen Histologie gedacht werden.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.09

Palliative Therapie

Bei Verzicht auf eine erneute Chemotherapie oder bei nicht ausreichendem Ansprechen müssen symptomatische Maßnahmen (Sauerstoff, Analgetika) im Vordergrund stehen. Bei Hämoptysen und/oder tumorbedingter Bronchialobstruktion kann die endoskopische interventionelle Therapie eine gute Palliation ermöglichen. Die Strahlentherapie z. B. ist indiziert bei oberer Einflussstauung, Hirnmetastasen und/oder schmerzenden und/oder frakturgefährdeten Knochenmetastasen. Die für den Patienten oft sehr segensreichen palliativen Maßnahmen sind im Kapitel „Palliative Therapie" sehr ausführlich dargestellt!

Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom

Stadium IA

Operation bzw. stereotaktische Strahlentherapie

Operabel: Operation, keine adjuvante Therapie
inoperabel: aufgrund von Phase-I/II-Studienergebnissen mit guter lokaler Kontrolle und geringer Nebenwirkungsrate stereotaktische Strahlentherapie

Stadium IB

Operabel: Operation, adjuvante Therapie nicht generell zu empfehlen, möglicherweise bei schlechten Prognosefaktoren (z. B. > 4 cm im Durchmesser) sinnvoll
inoperabel: aufgrund von Phase-I/II-Studienergebnissen mit guter lokaler Kontrolle und geringer Nebenwirkungsrate stereotaktische Strahlentherapie; evtl. adjuvante Chemotherapie in Anlehnung an die Empfehlungen nach primärer Operation

Stadium II

Operabel: Operation, adjuvante Chemotherapie empfohlen; Nachbestrahlung nach R0-Resektion derzeit nicht indiziert; nach R1- oder R2-Resektion je nach Situation endobronchiale oder perkutane Strahlentherapie, evtl. Radiochemotherapie; auch hier ist die Datenlage ungenügend
inoperabel: bei nicht guter Datenlage Strahlentherapie oder in Analogie zu den Daten im Stadium III Radiochemotherapie (vermutlich zu bevorzugen)

Stadium IIIA

Operabel: Patienten in gutem AZ sollten in Studien behandelt werden, in denen beispielsweise der Wert der primären präoperativen (Immun-)Chemotherapie zusätzlich zur Operation und Bestrahlung untersucht wird. Außerhalb von Studien ist derzeit das Standardvorgehen im minimalen Stadium IIIA Operation und adjuvante Chemotherapie. Die Indikation zur postoperativen Bestrahlung hängt vom individuellen Risiko des lokalen Rezidivs ab.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.09

inoperabel: Radiochemotherapie oder – falls klare Kontraindikationen gegen Radiochemotherapie – alleinige Strahlentherapie. Die Frage der Radiochemotherapie ist im Kapitel „Multimodale Therapie des Lungenkarzinoms" genauer besprochen. Derzeit ist außerhalb von Studien die simultane Radiochemotherapie bei Patienten in gutem AZ mit günstigen Prognosefaktoren zu empfehlen. Eine Konsolidierung mit Durvalumab ist bei PD-L1 exprimierenden Tumoren ohne Krankheitsprogression während der Radiochemotherapie sinnvoll.

simultane Radiochemotherapie

Stadium IIIB

Das Stadium IIIB ist sehr heterogen. Für einzelne Patienten besteht durchaus die Option einer Operation in einem multimodalen Konzept. Die meisten Patienten in diesem Stadium profitieren jedoch nicht von einer primären Operation. Diese Patienten sollten möglichst in Studien behandelt werden, in denen entweder der Stellenwert der Operation oder die Optimierung der (Immun-)Radiochemotherapie untersucht wird.
Außerhalb von Studien beinhaltet das derzeitige Vorgehen bei gutem Allgemeinzustand/eher günstiger Prognose eine simultane Radiochemotherapie – gegebenenfalls gefolgt von Durvalumab. Eine alleinige Strahlentherapie kommt nur bei älteren oder sehr eingeschränkten Patienten zum Einsatz. Die Frage der Radiochemotherapie und ihrer verschiedenen Optionen ist im Kapitel „Multimodale Therapie des Lungenkarzinoms" genauer besprochen.

Stadium IV

Systemische Chemotherapie in der Erstlinientherapie

Mutationsanalyse

Für die Therapieentscheidung sollte beim Nicht-Plattenepithelkarzinom möglichst eine breite Mutationsanalyse, mindestens jedoch die Analyse bezüglich EGFR-Mutation, EML4-ALK- und ROS1-Translokation vorliegen.
Bei fehlender genetischer Treiber-Alteration und hoher PD-L1-Expression kann eine Monotherapie mit Pembrolizumab oder eine Kombinations-Therapie aus Chemotherapie und PD1-/PD-L1-Inhibition eingeleitet werden. Ansonsten wird unter Berücksichtigung von Kontraindikationen und Ausschlüssen eine Kombinations-Therapie aus Chemotherapie und PD1-/PD-L1-Inhibition erfolgen. Besonders bei jüngeren Patienten in gutem AZ (Karnofsky-Index ≥ 70 %) und guter Motivation sollte bei Entscheidung zur Chemotherapie eine der neueren Chemotherapiekombinationen gewählt werden. Für Patienten mit einer nicht plattenepithelialen Histologie kommt einerseits Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin und andererseits – unter Beachtung weiterer Kontraindikationen – Bevacizumab mit einer Cisplatinkombination infrage. Beim Plattenepithelkarzinom kann ggf. bei nachgewiesener EGFR-Expression Necitumumab zu der Kombination von Gemcitabin und Cisplatin gegeben werden. Im Grenzbereich (Karnofsky-Index um 60 %, höheres Lebensalter) bietet sich eine Monotherapie mit einem Taxan, Vinorelbin oder Gemcitabin an. Bei einem Karnofsky-Index < 60 % ist im Allgemeinen eine Chemotherapie nicht indiziert.
Bei ungünstigen Kriterien wird weiterhin meist auf eine Chemotherapie verzichtet. Fehlende Motivation, ein schlechter AZ, ein Gewichtsverlust > 10 % und internistische Begleiterkrankungen, die die systemische Therapie deutlich behindern, sind

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.09

im Regelfall eine Kontraindikation gegen eine Chemotherapie und eine Kombinations-Therapie aus Chemotherapie und PD1-/PD-L1-Inhibition.

Systemische biologische Therapie in der Erstlinientherapie

Inhibition der EGFR-Tyrosinkinase

Bei Vorliegen einer aktivierenden Mutation des EGF-Rezeptors ist eine Therapie mit den Tyrosinkinase-Inhibitoren Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Dacomitinib und Osimertinib in der Erstlinientherapie empfehlenswert. Bei Del19 wurde mit Afatinib ein Überlebensvorteil nachgewiesen. Bei Nachweis der Resistenzmutation T790M ist eine Therapie mit Osimertinib empfehlenswert. Auch sonst ist die Datenlage mit Osimertinib günstig, so dass es meist generell eingesetzt wird.

Tyrosinkinase-Inhibition bei EML4-ALK- und ROS1-Translokation

Beim Vorliegen einer EML4-ALK- oder ROS1-Translokation wird in der Regel eine Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren begonnen. Für die Erstliniensituation der EML4-ALK-Translokation zugelassen sind Crizotinib, Ceritinib und Alectinib. Letzteres zeigte einen Vorteil im randomisierten Vergleich mit Crizotinib.

Inhibition von VEGF

Beim Nicht-Plattenepithelkarzinom bewirkt zusätzliches Bevacizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin ein längeres progressionsfreies und Gesamtüberleben und im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin ein längeres progressionsfreies Überleben. Kontraindikationen sind zu beachten.

Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Bei fehlender genetischer Treiber-Alteration und hoher PD-L1-Expression kann eine Monotherapie mit Pembrolizumab oder eine Kombinations-Therapie aus Chemotherapie und PD1-/PD-L1-Inhibition eingeleitet werden. Ansonsten wird unter Berücksichtigung von Kontraindikationen und Ausschlüssen eine Kombinations-Therapie aus Chemotherapie und PD1-/PD-L1-Inhibition erfolgen.

Palliation

palliative Maßnahmen nach Erfordernis

Unabhängig davon, ob eine Chemotherapie durchgeführt werden kann, sollten allen Patienten palliative Maßnahmen nach Erfordernis angeboten werden.

Solitäre Metastasen

Bei isolierten Metastasen (Gehirn, Nebenniere), die in toto entfernt bzw. lokal ablativ bestrahlt wurden, kann der Patient zusammen mit einer systemischen Therapie evtl. auch von der Operation eines kleinen primären Lungenkarzinoms profitieren. Patienten mit – nach intensiver Ausbreitungsdiagnostik – oligometastati-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.09

scher Erkrankung sollten im interdisziplinären Tumorboard entsprechend besprochen werden und möglichst in Studien geführt werden.

Hirnmetastasen

Einzelne Hirnmetastasen

Ohne extrazerebrale Metastasen: Operation oder stereotaktische Bestrahlung, evtl. zusätzlich Ganzhirnbestrahlung; weiteres Vorgehen in Abhängigkeit vom Ausmaß des Primärtumors.
Mit extrazerebralen Metastasen: stereotaktische Strahlentherapie, evtl. zusätzlich Ganzhirnbestrahlung; systemische Therapie.

Multiple Hirnmetastasen

Entscheidung über eine Strahlentherapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und des Krankheitsverlaufes.

Erhaltungs- und Konsolidierungstherapie

Falls Bevacizumab in der Erstlinientherapie zum Einsatz kommt, ist eine Erhaltungstherapie indiziert. Dies gilt auch für den Einsatz von Immun-Checkpoint-Inhibitoren. Auch die primäre Therapie mit EGFR- oder ALK/ROS1-Tyrosinkinase-Inhibitoren und weiteren molekular zielgerichteten Therapien ist als Therapie bis zum Progress angelegt. Die Daten für Pemetrexed beim Nicht-Plattenepithelkarzinom rechtfertigen den Einsatz in der Erhaltungs-/Konsolidierungstherapie.

Nichtansprechen und Rezidiv

Zweitlinientherapie

Für die Rezidivsituation und auch bei Nichtansprechen auf die primäre (Immun-) Chemotherapie des NSCLC kommt eine Zweitlinientherapie zum Einsatz.
Hierfür stehen als Chemotherapeutika primär Docetaxel (bei allen nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen) und Pemetrexed (bei nicht plattenepithelialer Histologie) und als Tyrosinkinase-Inhibitor des EGF-Rezeptors Erlotinib und für das Plattenepithelkarzinom Afatinib zur Verfügung. Docetaxel kann in dieser Indikation mit einer Angiogenese-Inhibition mit dem Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor Nintedanib beim Adenokarzinom oder dem VEGF-Rezeptor-Antikörper Ramucirumab bei allen NSCLCs kombiniert werden.

ggf. zielgerichtete Therapie

Falls noch nicht geschehen sollte eine breite Mutationsanalyse unter Einschluss von B-RAF, RET und NTRK erfolgen, um ggf. eine entsprechende zielgerichtete Therapie einsetzen zu können.
Bei Vorliegen einer EML4-ALK- und ROS1-Überexpression ist der Einsatz von Crizotinib zugelassen und indiziert. In der Regel wird jedoch bereits eine spezifische Erstlinientherapie erfolgt sein. Nach Versagen der Erstlinien-Tyrosinkinase-Inhibition sind in dieser Indikation Ceritinib, Alectinib, Brigatinib und ggf. Lorlatinib zugelassen. Diese Wirkprinzipien können auch für die Dritt- und Viertliniensituation angewandt werden, wobei hier insbesondere aufgrund der neuen molekularbio-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.09

logischen Erkenntnisse auch der Einschluss in Studien mit neuen Wirkprinzipien sinnvoll ist.
Auch die EGFR-Mutationen werden primär auch im Rezidiv mit einem spezifischen EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor behandelt.

Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Nach Erstlinientherapie wurde in randomisierten Phase-III-Studien ein Überlebensvorteil von Nivolumab (PD-1-Rezeptor-Antikörper) und Atezolizumab gegenüber Docetaxel beim Plattenepithel- und Nicht-Plattenepithelkarzinom nachgewiesen. Die Zulassung ist unabhängig vom PD-L1-Status. Pembrolizumab zeigte in einer randomisierten Phase-III-Studie im Rezidiv nach Chemotherapie gegenüber Docetaxel beim NSCLC mit mindestens 1 % Expression von PD-L1 ebenfalls einen Überlebensvorteil. Es ist für diese Indikation beim Nachweis von PD-L1 zugelassen.

Palliative Therapie

In allen Stadien jeweils nach Erfordernis.

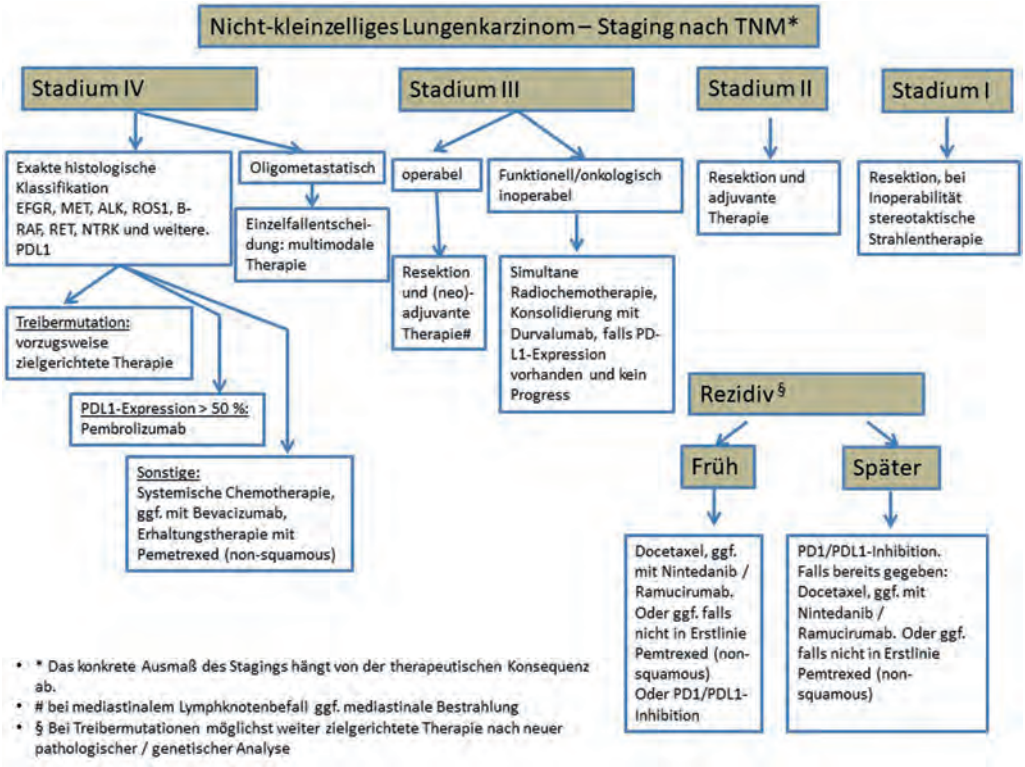


Abbildung 1 Schematischer Überblick über die Therapie-Strategien beim NSCLC (modifiziert nach [11]).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.09

Literatur

1 Goeckenjan G et al (2010) Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. Pneumologie 64(Suppl 2): e1–e164. Aktualisierung (2018): Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL, http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html

2 Planchard D, Popat S, Kerr K et al., on behalf of the ESMO Guidelines Committee (2019) Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Updated online unter https://www.esmo.org/content/download/227453/3874538/file/ESMO-CPG-mNSCLC-18SEPT2019.pdf. Ursprünglich publiziert Ann Oncol (2018) 29 (suppl 4): iv192–iv237

3 Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al., on behalf of the ESMO Guidelines Committee (2017) Early and locally advanced non-small-cell lung cancer(NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol28 (Supplement 4): iv1–iv21,

4 Früh M, De Ruysscher D, Popat S, et al ESMO Guidelines Working Group (2013) Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 24(Suppl 6): vi99–105

5 Detterbeck FC, Lewis Zelman S, Diekemper R, et al (2013) Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Executive summary Chest 143(Suppl 5): 7S–37S

6 Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L et al (2017) Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. Lancet Oncol. 18(8): 1116–1125.

7 Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP et al (1999) Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. N Engl Med 341: 476–484

8 Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G et al (2007) Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med 357: 664–672

9 Takahashi T, , Yamanaka T, Seto T, et al (2017) Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 18(5): 663–671

9a Horn L, Mansfield AS, Szczęsna A, et al. (2018) First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018; 379: 2220–2229

9b Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al.: Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet 2019; DOI 10.1016/s0140–6736(19)32222–6

10 Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO et al (2015) Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. Lancet 385(9962): 36–42

11 Huber RM (2018) Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom – Staging nach TNM und Therapieprinzipien. Onkologe 24: 944–945

Erklärung zu Interessenkonflikten

R. M. Huber war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied von Abbvie, AstraZeneca, Bayer, BI, BMS, Celgene, Guardant, Lilly, Merck, Mologen, Novartis, Pfizer, Roche und Takeda und hat von diesen auch Honorare oder Kostenerstattungen erhalten. Seine Institution hat Forschungsunterstützung von AstraZeneca erhalten. A. Tufman war Berater oder Beiratsmitglied von AstraZeneca, BMS, BI, Celgene, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche und Takeda. Sie hat persönliche Forschungsunterstützung von AstraZeneca und Takeda und Honorare oder Kostenerstattungen von AstraZeneca, BMS, BI, Celgene, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche und Takeda erhalten. G. Habl und A. Schalhorn geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.09

Chirurgische Therapie des Lungenkarzinoms

R. Hatz, J. Bodner, M. Lindner, H.H. Hoffmann, C. Schneider

Schlagwörter

Tumorstaging • Zugangstechniken • Resektionstechniken • Lymphadenektomie • stadienadaptierte Intervention • videothorakoskopisch assistierte Lobektomie • Segmentresektion • Pancoast-Tumor • synchroner Zweittumor • Hirnmetastase • Nebennierenmetastase

Etwa 30 % der Patienten mit einem nichtkleinzelligen (NSCLC) und 5 % mit einem kleinzelligen (SCLC) Lungenkarzinom sind bei Diagnosestellung in einem operablen Stadium.

Zu den frühen Tumorstadien zählen T1/T2N0M0-Tumoren (Stadium I) sowie T1–2N1- oder T3-Tumoren (Stadium II). Für diese Patienten ist die chirurgische Entfernung des Tumors die beste Therapieoption. Mit den klassischen offenen Resektionsverfahren Lobektomie, Bilobektomie und Pneumonektomie in Verbindung mit einer systematischen mediastinalen und hilären Lymphadenektomie lassen sich 5-Jahres-Überlebensraten von über 70 % im Frühstadium (IA) und von 48 % im Stadium II erzielen. Neben den offenen Resektionsverfahren hat sich weitgehend die videoassistierte Thorakoskopie (VATS) als minimalinvasives Verfahren im Stadium I und II erfolgreich etabliert. Etwa 30 % der Patienten befinden sich in einem fortgeschrittenen Tumorstadium (Stadium IIIA–B). Zu dieser heterogenen Gruppe zählen Patienten mit lymphogener hilärer Metastasierung (T3N1), Patienten mit Tumoren, die die Aorta, das Herz, die Speiseröhre oder die Wirbelkörper infiltrieren bzw. pleural metastasiert sind (T4), und Patienten mit mediastinalen ipsilateralen Lymphknoten (N2). Die zu erwartende 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium IIIA liegt bei ca. 19 % [1–5]. Deshalb sollte es oberstes Ziel sein, lokal begrenzte Tumoren in den Stadien IA–IIIA (nach UICC) sicher zu identifizieren und betroffene Patienten frühzeitig einer operativen Therapie zuzuführen.

Tumorstadium in 30 % der Fälle fortgeschritten

Die Indikation zur Operation basiert auf den drei diagnostischen Eckpfeilern, der Histologie des Tumors (Kleinzeller/Nichtkleinzeller), der funktionellen Operabilität und dem Tumorstadium.

Einschätzung der funktionellen Operabilität

Vor einem geplanten resezierenden Eingriff an der Lunge muss unbedingt die funktionelle Operabilität, d. h. die pulmonale und kardiale Leistungsfähigkeit des Patienten abgeklärt werden. Die sorgfältige präoperative Risikoanalyse kann die Morbidität und Letalität nach Lungenresektionen auch bei älteren Patienten eindrucksvoll senken. Ziel der präoperativen Funktionsdiagnostik muss es sein, die Hochrisikopatienten zu erfassen, bei denen eine Lungenresektion absolut kontraindiziert wäre, andererseits aber Patienten mit kalkulierbaren, ggf. behebbaren Risiken nicht von der Operation auszuschließen.

präoperative Funktionsdiagnostik

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.10

Die präoperative Evaluation von Patienten vor lungenresezierenden Verfahren stellt eine interdisziplinäre Herausforderung dar und beinhaltet die Messung von Lungenfunktionsparametern, Parametern des pulmonalen Gasaustausches sowie die Berechnung der postoperativ zu erwartenden Lungenfunktion mithilfe der Perfusionsszintigrafie. Die Interpretation der Messwerte und deren Wertigkeit in Bezug auf die Risikostratifikation sind in den ERS/ESTS-Guidelines überarbeitet und vor kurzem von *Brunelli* et al. vorgestellt worden [6, 7]. Basierend auf der Messung von FEV_1 und DLCO werden 70 % des altersentsprechenden Sollwertes als unterer Grenzwert gefordert. Werden diese Werte vom Patienten nicht erfüllt, so folgt zur weiterführenden Einschätzung des perioperativen Risikos die Durchführung einer Ergospirometrie mit Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme unter Belastung. Alternativ kann ein einfacher „Treppentest" durchgeführt werden, bei dem der Patient 3–5 Stockwerke ohne Unterbrechung aufsteigen muss [8]. Hierbei ist jedoch bei unterschiedlicher Stockwerkhöhe und unterschiedlicher Geschwindigkeit die einheitliche Beurteilung schwierig. Die gemessene maximale Sauerstoffaufnahme stellt einen sehr verlässlichen Parameter dar, der sehr gut mit der postoperativen Letalität korreliert. Patienten mit einer ppo VO_2max von > 20 ml/kg/min oder > 78 % vom Sollwert haben kein erhöhtes perioperatives Risiko; bei ihnen kann ein thoraxchirurgischer Eingriff bis hin zu einer Pneumonektomie mit vertretbarem Risiko durchgeführt werden. Werden bei der Ergospirometrie Werte für die maximale Sauerstoffaufnahme zwischen 35–75 % des altersentsprechenden Solls bzw. 10–20 ml/kg/min ermittelt, so muss zur weiteren Berechnung der zu erwartenden postoperativen Werte von FEV_1, DLCO und maximaler Sauerstoffaufnahme eine Perfusionsszintigrafie durchgeführt werden. Mithilfe dieser Untersuchung können die prädiktiven postoperativen Werte von FEV_1, DLCO und Sauerstoffaufnahme (ppo FEV_1, ppo DLCO, ppo peak-VO_2) durch Subtraktion des prozentualen Anteils des zu resezierenden Lungenvolumens vom ermittelten Gesamtwert bestimmt werden. Ergeben sich hierbei für die ppo FEV_1 und die ppo DLCO Werte von > 30 % der altersentsprechenden Norm, so kann der Patient mit vertretbarem Risiko einem lungenresezierenden Eingriff unterzogen werden. Liegt einer der Werte unterhalb von 30 % der altersentsprechenden Norm, so muss die ppo VO_2max errechnet werden. Patienten mit einer ppo VO_2max < 10 ml/kg/min oder < 35 % vom altersentsprechenden Sollwert gelten als Hochrisikopatienten, bei denen man von einer Pneumonektomie oder Lobektomie absehen muss und stattdessen alternative Behandlungsstrategien interdisziplinär beraten sollte.

Treppentest

Die kardiale Leistungsfähigkeit wird mittels anamnestischer Daten, dem EKG sowie der Ergometrie abgeschätzt. Anerkannte kardiale Risikofaktoren, die die kardial bedingte perioperative Mortalität erhöhen, sind eine KHK mit einer EF < 40 %, ein Herzinfarkt in den letzten 6 Monaten, Vorhofflimmern und Klappenvitien. Bei Verdacht auf eine KHK sollten ein Belastungs-EKG, eine Myokardszintigrafie und ggf. eine Koronarangiografie durchgeführt werden, um relevante Stenosen ggf. durch PTCA mit oder ohne Stent behandeln zu können.

kardiale Leistungsfähigkeit

Tumorstaging

Für die exakte stadiengerechte Therapieplanung und zur Einschätzung der Prognose ist neben der Kenntnis des histologischen Tumortyps eine genaue Kenntnis der Tumorausbreitung von entscheidender Bedeutung. Hierfür ist die Beurteilung

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.10

der Ausbreitung des Primärtumors, seine Lagebeziehung zu den Thoraxwandstrukturen, den großen Gefäßen, dem Herzen, dem Ösophagus, der Befall hilärer und mediastinaler Lymphknoten sowie die Abklärung möglicher Fernmetastasen unerlässlich.

Zur Abklärung vergrößerter oder verdächtiger Lymphknoten im Mediastinum stehen, in Abhängigkeit der Lage der Lymphknoten und der funktionellen Belastbarkeit des Patienten, verschiedene Verfahren zur Verfügung.

Mediastinoskopie

Das am weitesten verbreitete Verfahren mit hoher Sensitivität und Spezifität ist die Mediastinoskopie, mit der die prätrachealen (L3v), paratrachealen (L2l, L2r, L4l, L4r) und infrakarinalen (L7) Lymphknoten biopsiert oder auch vollständig entfernt werden können. Von *Hürtgen* wurde 2002 die videoassistierte mediastinale Lymphadenektomie (VAMLA) vorgestellt, die eine Weiterentwicklung der klassischen Mediastinoskopie darstellt, mit der das gesamte mediastinale Lymphknotenkompartiment ausgeräumt werden kann. Dieses wird technisch durch ein aufklappbares Mediastinoskop erreicht, das eine bimanuelle Präparation ermöglicht. Der Zugang ist identisch zur konventionellen Mediastinoskopie, die Darstellung umfasst neben der Trachea und den Hauptbronchien den Ösophagus, die Vv. azygos et cava, die Pleura der rechten Seite sowie den Truncus brachiocephalicus. Ein Vorteil gegenüber der klassischen Mediastinoskopie konnte bislang i. R. einer prospektiven Studie nicht erbracht werden.

Als weitere Verfahren zur Abklärung des Mediastinums kommen die anteriore Mediastinotomie (Chamberlain-Operation), die transthorakale Nadelaspiration (TTNA), die transbronchiale Nadelaspiration (TBNA), der endobronchiale Ultraschall mit Nadelaspiration (EBUS-NA), der transösophageale Ultraschall mit Nadelaspiration (EUS-NA) zur Anwendung. Zur Abklärung von zentralen hilären Lymphknoten insbesondere der Gegenseite (N3-Lymphknoten) kann ggf. auch die videoassistierte Thorakoskopie (VATS) herangezogen werden.

Der Nachweis eines kontralateralen Lymphknotenbefalls (N3) gilt als allgemein akzeptiertes Kriterium der Inoperabilität; dies betrifft ebenso ipsilaterale supraklavikuläre Lymphknoten. Bei Patienten mit multilevel ipsilateralem mediastinalem N2-Lymphknotenbefall (sog. bulky disease) sollte interdisziplinär das Vorgehen besprochen werden und – falls man sich zum operativen Vorgehen entschließt – zunächst eine Induktionschemotherapie mit anschließendem Re-Staging angestrebt werden.

Zugangs- und Resektionstechniken

Der Zugang zur onkologischen Operation erfolgt in der Regel offen über eine anterolaterale Thorakotomie auf Höhe des 4. oder 5. Interkostalraums. Der Patient muss dafür seitlich gelagert werden. Falls notwendig, kann ggf. zur besseren Exposition der Lunge und des Mediastinums eine Kostotomie i. B. der Pars cartilaginea eine Rippe kranial oder kaudal der Thorakotomie erfolgen. Unabhängig vom Thorakotomietyp werden schwere Interkostalneuralgien in 3 bis 5 % der Fälle angegeben. Zur intra- und postoperativen Schmerzkontrolle empfiehlt sich die Einlage eines thorakalen Periduralkatheters während der Anästhesieeinleitung.

Lungenoperationen werden standardisiert in einer Ein-Lungen-Ventilation vorgenommen, welche durch die Einlage eines Doppellumentubus erreicht werden kann. Bei technischen Schwierigkeiten bei der Positionierung eines Doppellungentubus kann alternativ auch ein Bronchusblocker durch einen normalen Tubus in den rechten oder linken Hauptbronchus eingeführt werden.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.10

Die onkologischen Standardresektionen umfassen die Lobektomie, die Bilobektomie, die Pneumonektomie sowie die parenchymsparenden Verfahren. Ein die Lappengrenzen nicht überschreitender Tumor wird in der Regel durch eine Lobektomie behandelt. Die Bilobektomie betrifft ausschließlich die rechte Seite und beinhaltet immer den Mittellappen. Es wird zwischen oberer (Ober- und Mittellappen) und unterer (Unter- und Mittellappen) Bilobektomie unterschieden. Sie kommt zum Einsatz, wenn der Tumor das Interlob zum Mittellappen überschreitet oder dieses anatomisch nicht abgegrenzt werden kann. Sublobäre Verfahren wie die Segmentresektion zeigen je nach Stadium grenzwertig bis inakzeptabel hohe Lokalrezidivraten und sind deshalb nur im Rahmen von neoadjuvanten Chemotherapieprotokollen oder bei funktionell sehr eingeschränkten älteren Patienten zulässig. Zurzeit wird in multizentrischen prospektiv randomisierten Studien die alleinige Segmentresektion als onkologisch adäquate Resektion bei Patienten mit peripherem NSCLC und einem Durchmesser von bis zu 2 cm evaluiert (CALGB 140503, A phase III randomized trial of lobectomy versus sublobar resection for small (≤ 2 cm) peripheral non-small cell lung cancer. The JCOG 0802/West Japan Oncology Group (WJOG) 4607L).

Bilobektomie

Bei zentralem Tumorsitz, bei peripherem Überschreiten der Lappengrenzen sowie bei einem interlobären Einbruch von Lymphknotenmetastasen wird der ganze Lungenflügel entfernt. Die Pneumonektomie ist jedoch gegenüber der Lobektomie deutlich stärker komplikationsbehaftet. Bei entsprechender Erfahrung des Chirurgen stellen die parenchymsparenden Resektionsverfahren eine zu bevorzugende Alternative zur Pneumonektomie dar. Anstatt bei Befall des Lappenbronchus bis an die Einmündung zum Hauptbronchus den ganzen Lungenflügel zu opfern, entfernt man stattdessen den tumortragenden Lappen mitsamt einer Hauptbronchusmanschette (sleeve lobectomy), welche im Anschluss wieder als End-zu-End-Anastomose zusammengefügt wird. Bei zentraler Infiltration des Tumors in die Arteria pulmonalis kann ggf. auch eine sogenannte angioplastische Operation mit Segmentresektion des infiltrierten Gefäßabschnittes durchgeführt werden. Ist eine End-zu-End-Anastomose des Gefäßes nicht ohne Einengung des Gefäßes möglich, so kann evtl. ein Perikardpatch zur Lumenerweiterung in das Gefäß eingenäht oder eine Gefäßprothese zur Überbrückung eines längerstreckigen Defektes eingefügt werden.

Pneumonektomie

Bedeutung der systematischen mediastinalen und hilären Lymphadenektomie

Ein fester Bestandteil der klassischen chirurgischen Therapie beim Lungenkarzinom ist die systematische mediastinale und hiläre Lymphadenektomie. Die entnommenen Lymphknoten sollen entsprechend ihrer Lokalisation bezeichnet und ihre Entnahme im Rahmen der Operation dokumentiert werden. Dies ermöglicht ein präzises und prognostisch aussagekräftiges pathohistologisches Lymphknotenstaging und damit eine valide Stadienzuordnung. Das erforderliche Ausmaß der Lymphadenektomie wird unterschiedlich beurteilt.

Neben der „radikalen" Lymphadenektomie, die mit einer längeren Operationszeit und höherer postoperativer Morbidität belastet ist, wird auch die selektive oder „sampling" Lymphadenektomie durchgeführt. In einer prospektiven randomisierten Studie von *Izbicki* et al. fand sich kein Überlebensvorteil nach En-bloc-Lymphadenektomie des mediastinalen Kompartiments im Vergleich zu einer selektiven

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.10

systematischen Lymphknotenresektion [9]. Im Gegensatz hierzu konnte in einer Multicenterstudie der North American Intergroup ein signifikant verbessertes Überleben nach kompletter mediastinaler Lymphadenektomie im Vergleich zu einem selektiven Lymphknoten-„Sampling" aufgezeigt werden, wobei dieser Überlebensvorteil ausschließlich Patienten mit rechtsseitigen Lungenkarzinomen betraf [10, 11]. In Zentren mit entsprechender Erfahrung ist die radikale mediastinale En-bloc-Lymphadenektomie nicht mit einer erhöhten perioperativen Morbidität behaftet. Die radikale Lymphknotendissektion beinhaltet die Entfernung der Lymphknotenstationen L2–4 (rechts oder links), L5 und L6 links und L7–12 (rechts oder links). Grundsätzlich sollte eine ausreichende und repräsentative Anzahl (> 15 LK) von interlobären, hilären und mediastinalen Lymphknoten en bloc entnommen werden, um eine exakte Bestimmung des postoperativen Tumorstadiums zu gewährleisten und möglicherweise einen therapeutischen Vorteil für den Patienten zu erzielen.

mediastinale En-bloc-Lymphadenektomie

Chirurgische Therapie des NSCLC im Stadium I/II

Das Ziel der operativen Maßnahme ist die komplette Resektion aller tumorbefallenen Anteile, einschließlich aller hilären und mediastinalen Lymphknoten mit ausreichendem Sicherheitsabstand, um eine komplette (R0-)Resektion zu erreichen. Die 5-Jahres-Überlebensraten werden in der Literatur mit 71 % (Stadium IA) und 57 % (Stadium IB) angegeben [12, 13]. Auch im Stadium II ist die primäre Operation das Vorgehen der Wahl mit einem 5-Jahres-Überleben von 52–57 % für IIA (T1N1) und 33–48 % für das Stadium IIB (UICC 6. Auflage). Zwischen den Untergruppen T2N1 und T3N0 bestehen keine relevanten Unterschiede bezüglich des Überlebens nach erreichter radikaler Resektion.

Grundsätzlich sollte eine anatomische Resektion (Lobektomie, Bilobektomie oder Pneumonektomie) auf jeden Fall einer extraanatomischen Resektion („wide excision", atypische Resektion) vorgezogen werden. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Lokalrezidiven sowie das Langzeitüberleben werden hierdurch signifikant beeinflusst. Nur bei Tumoren, die nicht größer als 2 cm sind und keine Lymphknotenmetastasen aufweisen, kann ggf. durch eine Segmentresektion ein vergleichbar gutes Überleben erzielt werden. Die oben erwähnten randomisierten Studien in Amerika (CALGB 140503) und Japan (JCOG 0802/West Japan Oncology Group (WJOG) 4607L) werden hier in den nächsten Jahren möglicherweise ein Antwort liefern.

Eine Ausnahme zur anatomischen Resektion kann bei Patienten gemacht werden, die aufgrund eingeschränkter Lungenreserven eine anatomische Resektion nicht tolerieren würden (ppo DLCO und/oder $FEV_1 < 40\,\%$). Bei diesen Patienten kann ggf. eine atypische Resektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand im Sinne einer „wide excision" durchgeführt werden. Bei Tumoren, die zentral am Abgang eines Lappenbronchus lokalisiert sind oder welche zentral in die Pulmonalarterie oder die Pulmonalvene infiltrieren, kann ggf. eine Erweiterung im Sinne einer bronchoplastischen und/oder angioplastischen Resektion notwendig werden. Hierbei wird das tumorbefallene Lappenostium T-förmig mit einem Stück kaudal und kranial verbliebenem Hauptbronchus reseziert und die beiden im Schnellschnitt verifizierten tumorfreien Bronchusstümpfe miteinander anastomosiert (= Bronchoplastik). In gleicher Weise können befallene Anteile der Pulmonalarterie tangential oder manschettenförmig reseziert werden (= Angioplastik).

atypische Resektion

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.10

Eine solche parenchymsparende Technik sollte, wenn möglich, gegenüber der Pneumonektomie immer den Vorzug erhalten, da die Pneumonektomie eine signifikant höhere perioperative Mortalität zwischen 5,5 % und 7,9 % gegenüber den parenchymsparenden Verfahren mit 1,4 % bis 2,7 % aufweist [14]. Beide Verfahren sind jedoch bezüglich ihres 5- (50 % vs. 45 %) und 10-Jahres-Überlebens (44 % vs. 35 %) vergleichbar.

Stellenwert der minimalinvasiven videothorakoskopisch assistierten „VATS"-Lobektomie

Ca. 25 % der Patienten mit einem Lungenkarzinom haben Lungentumoren im Stadium IA und IB ohne Hinweis auf Infiltration des Mediastinums, der Thoraxwand oder des Zwerchfells und ohne Hinweis auf eine Beteiligung hilärer und mediastinaler Lymphknoten. Bei operationsfähigen Patienten sollte auf eine transthorakale Punktion zur Diagnose-sicherung verzichtet werden und die histologische Klärung durch intraoperativen Schnellschnitt möglichst im Rahmen einer videoassistierten thorakoskopischen (VATS) kompletten (R0) Entfernung des Rundherds angestrebt werden. Bei tief im Parenchym gelegenen Herden kann zu besseren Lokalisierbarkeit eine CT-gezielte Drahtmarkierung des Herdes erfolgen. Wenn sich im Schnellschnitt ein Lungenkarzinom bestätigt, sollte in gleicher Sitzung die klassische Lobektomie mit hilärer und mediastinaler Lymphadenektomie erfolgen. Die VATS-Lobektomie ist mittlerweile für Tumoren aller operablen Stadien eine etablierte Alternative zu den offenen Resektionsverfahren. Entsprechend dem offenen Verfahren erfolgt eine anatomische Lappenresektion, zusammen mit einer mediastinalen und hilären Lymphadenektomie. Für dieses Verfahren werden in der Regel 2–3 Portzugänge verwendet, wobei der größte nicht länger als 4 cm sein sollte und auf Höhe des 5. ICR in der Medioklavikularlinie angelegt wird. Insbesondere das Spreizen der Rippen muss bei dieser Operation unbedingt vermieden werden, um dem Auftreten des Postthorakotomie-syndroms vorzubeugen.

CT-gezielte Drahtmarkierung des Herdes

Postthorakotomiesyndrom vorbeugen

Auch die uniportale VATS, die mit lediglich *einer* Inzision von ca. 4cm Länge im 3.-5. Intercostalraum durchgeführt wird, gewinnt weiter an Bedeutung [91]. Erstmalig von *Gonzalez* zur Resektion eines Karzinoides durchgeführt [92] kann durch diese Technik im Vergleich zur multiportalen VATS bei gleicher onkologischer Radikalität die Invasivität noch weiter verringert werden.

In 4 kontrolliert-randomisierten Studien und insgesamt 43 nicht randomisierten Studien, in welchen die offene Lobektomie mit der geschlossenen VATS-Lobektomie verglichen wurde, konnte die Sicherheit und Durchführbarkeit der VATS-Lobektomie mit radikaler Lymphadenektomie im Stadium IA/B und IIA (UICC 2009) belegt werden [15–17].

Bei Patienten mit T3 und T4 Tumoren oder nach neoadjuvanter Chemotherapie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich OP-Zeit, intraoperativem Blutverlust, perioperativen Komplikationen oder Verweildauer im Vergleich zwischen thorakoskopischer und offenen Operation [93].

In drei Fallkontrollstudien und drei Fallserien mit 330 VATS und 257 offenen Lappenresektionen lagen die operative Mortalität und „overall Morbidität" bei 2,5 % (RR = 0,51; 95 %-CI 0,24 bis 1,06; p = 0,07) und 39,3 % (RR = 0,68; 95 %-CI 0,41 bis 1,14; p = 0,14) bei Patienten nach VATS und bei 7,8 % und 57,5 % nach offenen Resektionen [18].

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.10

besseres 5-Jahres-Überleben

Die perioperative Morbidität und Mortalität sind für beide Verfahren in geübter Hand vergleichbar. Von fundamentaler Bedeutung für den Erfolg des minimalinvasiven Vorgehens ist das korrekte präoperative Tumorstaging. In zwei Metaanalysen zeigte sich im Vergleich zur offenen Lobektomie eine signifikant geringere Rate für das Auftreten von Fernmetastasen und ein besseres 5-Jahres-Überleben [15, 19]. Es fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede für das Auftreten von lokoregionären Rezidiven. Die perioperative Mortalität, das Auftreten von postoperativen Pneumonien und Luftfisteln sowie das Auftreten von Herzrhythmusstörungen waren in beiden Gruppen vergleichbar. Die Konversionsrate von einer begonnen VATS-Operation zu einer offenen Lobektomie lag zwischen 0 und 15,7 % (Median 8,1 %).

Basierend auf einer Metaanalyse, welche 2007 veröffentlicht wurde, empfiehlt die Gesellschaft für „Minimal Invasive Cardio-Thoracic Surgery" die VATS-Lobektomie offiziell für die Therapie der NSCLC-Tumorstadien I und II. Die bisher veröffentlichen Untersuchungen sprechen dafür, dass die VATS-Lobektomie mit hilärer und mediastinaler Lymphadenektomie in Anbetracht der technisch anspruchsvollen Operation und des höheren Zeit- und Kostenaufwands als onkologisch adäquates Resektionsverfahren zur offenen Lobektomie nur in thoraxchirurgischen Zentren mit entsprechender Erfahrung durchgeführt werden sollte [19]. Dies gilt auch insbesondere für die uniportale VATS, bei der vor allem die chirurgische Erfahrung des Operateurs entscheidend ist [94].

Stellenwert der Segmentresektion, der „wide excision" und der atypischen Resektion

Lungenresektionen geringeren Ausmaßes als eine Lobektomie (anatomische Segmentresektion, atypische Keilresektion) kommen nur bei funktionell stark eingeschränkten und betagten Patienten infrage [20]. Untersuchungen zeigen beim Hochrisikopatient ein durchaus akzeptables Langzeitüberleben. Bei gut erreichbaren, peripher gelegenen Tumoren bieten sich hierzu die minimalinvasiven videoassistierten thorakoskopischen (VATS) Resektionsverfahren an. Jedoch muss für Patienten mit normalem Risikoprofil kein geringeres Resektionsausmaß als die Lobektomie gefordert werden, da ein signifikanter Vorteil von bis zu 20 % im Langzeitüberleben gegenüber der „limitierten" Resektion aufgezeigt werden konnte [21].

Operative Therapie des NSCLC-Stadiums IIIA/IIIB

Tumoren im Stadium III sind durch ein lokal fortgeschrittenes Wachstum aufgrund einer T3- oder T4-Kategorie oder/und wegen eines N2/N3-Lymphknotenbefalls charakterisiert. Das Ausmaß der Resektion ist abhängig von der Größe und der Lokalisation des Tumors sowie seiner Beziehung zu benachbarten Strukturen wie Brustwand, Ösophagus, Perikard, Vorhof und Zwerchfell. Diese Parameter bestimmen die Grenzen der technischen Operabilität.

Da eine sichere R0-Resektion bei diesen Tumoren oft nicht möglich ist und die Ergebnisse nach alleiniger operativer Behandlung unbefriedigend sind, kommen hier bevorzugt multimodale Therapiekonzepte zum Einsatz. Während in der Regel Tumoren im Stadium IIIB, mit Ausnahme bestimmter, resektabler T4-Tumoren, in-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.10

operabel sind, beschränkt sich die operative Therapie im multimodalen Konzept auf das Stadium IIIA, mit Ausnahme von Patienten mit präoperativ nachgewiesenen positiven N2-Lymphknoten.

N2-Lymphknotenbefall

Ein N2-Lymphknotenbefall kann sowohl okkulte, postoperativ histopathologisch nachgewiesene Lymphknotenmetastasen als auch ausgedehnte metastatisch befallene Lymphknotenkonglomerate (bulky disease) bedeuten. Der Lymphknotenbefall kann präoperativ bereits bekannt sein oder nicht. Daraus ergeben sich unterschiedliche Vorgehensweisen. Bei Verdacht auf mediastinale Lymphknotenmetastasen (vergrößerte LK > 1 cm in der Spiral-CT, Positivität in der PET) sollte eine Mediastinoskopie oder eine endoskopische Untersuchung mittels ultraschallgezielter Punktion erfolgen (EBUS TBNA), um tumorinfiltrierte Lymphknoten histologisch zu sichern oder auszuschließen. Es wird empfohlen, bei histologisch gesichertem Lymphknotenbefall, insbesondere bei Vorliegen von bulky disease, eine präoperative Chemotherapie, auch als Induktionschemotherapie bezeichnet, mit anschließender Resektion im Rahmen klinischer Studien durchzuführen. Ansonsten ist die Radiochemotherapie als Verfahren etabliert.

Obwohl mehr als 30 klinische Phase-I- und -II-Studien der letzten zwei Jahrzehnte Hinweise auf ein verbessertes Überleben nach Induktion mit anschließender Resektion im Vergleich zu einer Resektion alleine beinhalten, sind die Ergebnisse letztendlich nicht eindeutig [22–24]. Sicher ist, dass die R0-Resektabilität dieser so vorbehandelten, lokal fortgeschrittenen Tumoren signifikant gesteigert wird. Ob eine gleichzeitig zur Induktionschemotherapie durchgeführte präoperative Radiotherapie einen zusätzlichen Überlebensvorteil bringt, ist Gegenstand laufender Studien. Bei Pancoast-Tumoren (Sulcus-superior-Tumor) gilt die präoperative Radiochemotherapie und ggf. Nachbestrahlung als Standard in der Behandlung dieses in die Pleurakuppel hineinwachsenden Oberlappentumors [25].

präoperative Radiochemotherapie

Bei T4-Tumoren (Stadium IIIB) sind in der Regel Organe befallen, die nicht komplett mit entfernt werden können. In Einzelfällen können tumorinfiltrierende Anteile dieser Strukturen mit risikoreichem technischem Aufwand teilentfernt werden, wie Vorhofresektion, Vena-cava- oder Aortenersatz mit alloplastischem Material, Karinaresektion mit Rekonstruktion, Ösophaguswandresektionen und Wirbelkörperersatz mit Titankorb. Nur wenn tumorfreie Resektionsränder erreicht werden, oft erst nach präoperativen Therapiemodalitäten wie Radiochemotherapie mit „Downstaging", sind solche Maßnahmen sinnvoll. In kleinen Fallserien ohne Lymphknotenbefall sind 5-Jahres-Überlebensraten bis zu 47 % beschrieben worden [26, 27]. Ein T4-Stadium infolge eines malignen Pleuraergusses schließt hingegen eine Resektion aus.

Operative Therapie beim SCLC

Der Beitrag der Chirurgie zur Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms ist auch im Rahmen eines multidisziplinären Konzeptes sehr begrenzt. Obwohl der Stellenwert der Operation beim SCLC nach wie vor nicht geklärt ist, wird entsprechend den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie die Operation als Bestandteil eines multidisziplinären Behandlungsschemas in den Tumorstadien I und II empfohlen. Die Operation mit adjuvanter Chemotherapie in den Stadien I und II ergibt ein 5-Jahres-Überleben im Stadium I zwischen 28–60 % und im Stadium II zwischen 9–31 % [28–31].

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.10

In randomisierten Studien wird derzeit geprüft, ob in frühen Stadien (I–IIIA) die sekundäre Resektion nach Radiochemotherapie einen Überlebensvorteil bringt. Die Absicht dabei ist, durch die Entfernung eines Residualtumors (evtl. mit nichtkleinzelligen Anteilen) das Auftreten von Lokalrezidiven zu verhindern („salvage" Operation) [32]. Wenn bei einem diagnostisch-therapeutischen Eingriff, z. B. bei der Abklärung eines Rundherds (Vorgehen s. o.), intraoperativ im Schnellschnitt ein kleinzelliges Karzinom nachgewiesen wird, sollte nach den Kriterien einer onkologisch adäquaten Lungenresektion eine Lobektomie mit systematischer Lymphadenektomie durchgeführt werden. Diese sehr seltene Untergruppe (T1N0) hat eine relativ günstige Prognose [29].

Pancoast-Tumoren

Pancoast- oder auch Sulcus-superior-Tumoren werden in vordere, mittlere und hintere mediastinale Kompartimenttumoren unterteilt, in Abhängigkeit von ihrer Lagebeziehung zu dem Rippenansatz des vorderen und mittleren Skalenusmuskels. Diese Tumoren zeichnen sich besonders durch ihr häufig invasives Wachstum in den Plexus brachialis, in die Wirbelkörper sowie die Vena und Arteria subclavia aus. Vor einer geplanten Operation sollten daher neben der CT-Untersuchung unbedingt eine MRT des Thorax zur Darstellung der Lagebeziehung zum Nervenplexus, den knöchernen Strukturen sowie den Gefäßen erfolgen. Tumorinfiltrationen in die Wirbelsäule oder die Vena bzw. Arteria subclavia gelten neben einem Horner-Syndrom als prognostisch ungünstige Faktoren und stellen gewöhnlich Kontraindikationen für eine chirurgische Therapie dar, auch wenn in einigen Zentren bei ausgewählten Patienten gute Ergebnisse – auch nach erweiterten Resektionen mit Gefäßrekonstruktionen und Wirbelkörperersatz – erzielt werden konnten [33, 34]. Vor einem geplanten operativen Eingriff bei potenziell resektablem Tumor sollte unbedingt neben der radiologischen Diagnostik eine Mediastinoskopie zur Evaluierung der mediastinalen Lymphknoten erfolgen [20, 35].

Evaluierung der mediastinalen Lymphknoten

Die klassische Therapieplanung, welche auf eine Arbeit von *Shaw* et al. zurückgeht, beinhaltet eine neoadjuvante Radiotherapie vor der chirurgischen Resektion [36]. Mit dieser Behandlungsstrategie wurden ein medianes Überleben von 22 Monaten und ein 5-Jahres-Überleben von 27 % der Patienten ohne Lymphknotenmetastasen bzw. mit Befall hilärer (N1) Lymphknoten erreicht. Bei Patienten mit mediastinalen (N2) Lymphknotenmetastasen lag das 5-Jahres-Überleben jedoch unter 10 %. Ein großer Teil der Patienten entwickelte lokale Tumorrezidive.

Bessere Ergebnisse zu dieser klassischen Therapie, insbesondere im Hinblick auf die lokale Tumorkontrolle, werden in Kombination mit einer neoadjuvanten, platinbasierten Radiochemotherapie erzielt [37–39]. In einer Phase-II-Studie konnten *Rush* et al. zeigen, dass bei 92 % der Patienten nach neoadjuvanter Radiochemotherapie eine komplette Resektion erzielt werden konnte und ein Lokalrezidiv nur bei 33 % der Patienten auftrat [25, 38]. In der Southwest-Oncology-Group(SWOG)-Studie wurden 110 Patienten mit T3–4N0–1-Pancoast-Tumoren eingeschlossen und neoadjuvant mit Cisplatin/Etopsid und anschließender Strahlentherapie behandelt. 88 Patienten wurden anschließend operiert. Das mediane Überleben aller eingeschlossenen Patienten lag bei 33 Monaten im Gegensatz zu 94 Monaten bei Patienten, bei denen eine R0-Resektion erzielt werden konnte. Auch in einer japanischen Studie, in welcher 75 Patienten mit T3–4N0–1-Tumoren eingeschlossen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.10

wurden, fand sich ein deutlich besseres 5-Jahres-Überleben nach erzielter R0-Resektion von 70 % im Gegensatz zu nur 24 % bei R1- bzw. R2-Resektion.
Das 5-Jahres-Überleben der eingeschlossenen „Intention to treat"-Patienten lag in der amerikanischen Studie der SWOG bei 44 % und in der japanischen Studie bei 56 % und damit deutlich besser als bei der „historischen" Vergleichsgruppe, die ausschließlich vor chirurgischer Therapie bestrahlt wurde. In allen Studien konnten die Radikalität der Resektion (R0), eine anatomische Resektion (Lobektomie/Bilobektomie/Pneumonektomie) und das Fehlen der Tumorinvasion in die Arteria subclavia, die intervertebralen Foramina und den Plexus brachialis als wichtige positive prognostische Faktoren für ein besseres Überleben aufgezeigt werden. Negativ mit dem Überleben korrelieren eine inkomplette Resektion (R1/R2) des Tumors sowie positive ipsi- und kontralaterale mediastinale Lymphknoten [35, 40]. Das Alter, die Histologie des Tumors, das Geschlecht oder der Performancestatus der Patienten scheinen keinen Einfluss auf das Überleben zu haben. Auch der Befall ipsilateraler supraklavikulärer Lymphknoten war nur in der japanischen Studie ein unabhängiger negativer prognostischer Faktor, was jedoch in den anderen Studien nicht bestätigt werden konnte.
Trotz des Fehlens von randomisierten Studien gilt auf dem Boden der bisherigen retrospektiven Analysen bei Patienten mit T3–4N0–1-Sulcus-superior-Tumoren die trimodale Therapie mit neoadjuvanter, platinbasierter Radiochemotherapie, gefolgt von chirurgisch radikaler Therapie mit anatomischer Lappenresektion (ggf. Bilobektomie/ggf. Pneumonektomie) und mediastinaler/hilärer Lymphadenektomie als das derzeit beste Therapiekonzept.

trimodale Therapie bestes Therapiekonzept

T4N0/1M0-Tumoren

T4-Tumoren stellen eine Gruppe von Tumoren unterschiedlicher Ausbreitung dar. Die Tumoren können in die Karina, den Vorhof, die Wirbelsäule, die Aorta, die Vena cava oder den Ösophagus infiltrieren. Die meisten Patienten mit T4-Tumoren haben tumorbefallene mediastinale Lymphknoten und sollten im Allgemeinen entsprechend der Empfehlung für Stadium-IIIB-Tumoren mit Radiochemotherapie behandelt werden [41]. Bei den wenigen Patienten ohne Lymphknotenbefall kann jedoch eine chirurgische Therapie sinnvoll sein, auch wenn es für den Langzeitverlauf nach chirurgischer Resektion nur wenige Daten gibt [42–46]. Vor einem geplanten Eingriff sollte unbedingt zusätzlich zu dem radiologischen Staging mittels PET/CT und MRT des Schädels eine Mediastinoskopie zum Ausschluss befallener N2/N3-Lymphknoten durchgeführt werden, da auch bei unauffälliger CT bei diesen Patienten eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen mediastinaler Lymphknotenmetastasen besteht. Bei Patienten ohne Anhalt für einen Befall der mediastinalen Lymphknoten scheint die chirurgische Therapie insgesamt gute Langzeitergebnisse zu erzielen.

radiologisches Staging mittels PET/CT

Farjah et al. berichten im Rahmen einer retrospektiven Analyse von 1177 operierten Patienten mit einem T4-Tumor über ein 5-Jahres-Überleben von 20 % [47]. *Yildizeli* et al. fanden bei 109 Patienten mit einem T4-Tumor nach Resektion der Karina und 17 Patienten mit Infiltration der V. cava ein 5-Jahres-Überleben von 42 % [44]. In einer japanischen Studie konnte bei ca. 30 % der Patienten mit Infiltration des linken Vorhofs durch eine R0-Resektion ein 5-Jahres-Überleben von 22 % erreicht werden, im Gegensatz zu 18 % und 0 % nach einer R1- bzw. R2-Resektion [42, 45]. In dieser Studie fand sich jedoch der Hinweis auf eine sehr hohe Mortalität

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.10

bei den operierten Patienten (18 %). *Dartevelle* et al. berichten von einem 5-Jahres-Überleben von 42 % und einer operationsbedingten Mortalität von nur 7 % [43]. In einer kleinen Studie mit 57 Patienten konnte bei 62 % nach neoadjuvanter Chemotherapie eine komplette Resektion erzielt werden, mit einem 5-Jahres-Überleben von 20 % [27]. In Analogie zu der Empfehlung der Southwest Oncology Group empfehlen wir, dass vor einem geplanten operativen Eingriff bei Patienten mit potenziell resektablen T4N0/N1-Tumoren eine neoadjuvante Radiochemotherapie anzustreben ist.

Stadium IIIA mit mediastinalen Lymphknotenmetastasen (N2)

Bei etwa 10 % der Patienten mit einem NSCLC findet sich zum Zeitpunkt der Diagnose ein fortgeschrittenes Tumorstadium mit mediastinalen (N2) Lymphknotenmetastasen, von denen 30–35 % keine hilären (N1) Lymphknotenmetastasen aufweisen. Das therapeutische Vorgehen bei diesen Patienten stellt zurzeit nach wie vor eine große Herausforderung dar und bedarf unbedingt einer engen interdisziplinären Absprache. Trotz umfangreicher präoperativer Staginguntersuchungen finden sich bei ca. 25 % der Patienten bei der Operation mediastinale ipsilaterale Lymphknotenmetastasen [48]. Um für die Patienten mit ipsilateralen mediastinalen (N2) Lymphknoten eine adäquate Therapie planen zu können, wurde das Auftreten wie folgt unterteilt [49]:

Das chirurgische Vorgehen ist im Folgenden anhand der oben aufgeführten Stadieneinteilung unterteilt.

Bei Patienten, bei denen im Rahmen der Operation „unerwartet" ein Befall von mediastinalen ipsilateralen Lymphknoten diagnostiziert wird, IIIA (1)–(2), und eine komplette Resektion des Tumors möglich ist, sollte die Operation fortgesetzt werden.

komplette mediastinale und hiläre Lymphadenektomie

Eine komplette mediastinale und hiläre Lymphadenektomie sollte unbedingt angestrebt und einer Biopsie einzelner Lymphknotenstationen vorgezogen werden. Im Anschluss an die Operation sollte eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie in Erwägung gezogen werden [50, 51]. Der Stellenwert der Strahlentherapie wird aufgrund erhöhter Morbidität weiterhin kontrovers diskutiert. Die lokale Tumorkontrolle ist möglicherweise besser, bei fraglichem Vorteil für das Gesamtüberleben [52].

IIIA (1)	im Rahmen des endgültigen Pathologieberichtes nachgewiesene Lymphknotenmetastase
IIIA (2)	intraoperativ nachgewiesene Lymphknotenmetastase einer Lymphknotenstation
IIIA (3)	präoperativ nachgewiesene (PET, Mediastinoskopie, Nadelbiopsie) Lymphknotenmetastase einer oder mehrerer Lymphknotenstationen
IIIA (4)	„bulky", nicht verschiebbare Lymphknotenmetastasen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.10

Bei Patienten mit präoperativ diagnostizierten mediastinalen Lymphknoten, IIIA (3), wird in den letzten Jahren zunehmend, basierend auf positiven Ergebnissen in Phase-II-Studien, die Bedeutung einer „neoadjuvanten" Therapie diskutiert [53–57]. Der Stellenwert der chirurgischen Therapie bei diesen Patienten muss kritisch betrachtet werden [58]. Inwieweit Patienten nach erfolgter neoadjuvanter (Radio-)Chemotherapie ggf. einer chirurgischen Therapie zugeführt werden sollten, hängt u. a. von ihrem Ansprechen auf die Therapie ab. Leider scheint die PET/CT weder sensitiv noch ausreichend spezifisch für den Nachweis befallener mediastinaler Lymphknoten nach neoadjuvanter Therapie zu sein [59–61], sodass weiterhin die (Re-)Mediastinoskopie trotz erhöhter perioperativer Morbidität als bestes Verfahren angesehen werden muss. Alternativ kann ggf. die transbronchiale, ultraschallgesteuerte Nadelbiopsie erfolgen, bei der jedoch deutlich weniger Gewebe gewonnen wird.

(Re-)Mediastinoskopie

Bei Patienten mit ausgeprägtem mediastinalen Lymphknotenbefall, IIIA (4), ist in der Regel eine primäre chirurgische Therapie nicht ratsam. Bei diesen Patienten scheint eine primäre kombinierte Radiochemotherapie die besten Ergebnisse zu bringen.

Chirurgisches Vorgehen bei Satellitentumoren im selben Lungenlappen

Bei ca. 16 % der Patienten mit einem NSCLC-Stadium I–IIIA wurden zusätzliche intrapulmonale Rundherde gefunden [62]. Von 20 % dieser Patienten konnten histologische Follow-up-Daten erhoben werden. Hierbei zeigte sich, dass 86 % der Rundherde gutartig waren. In einer anderen Studie fanden sich bei 10 % der operierten Patienten zusätzliche Rundherde, von denen sich 60 % als benigne erwiesen. Das zu erwartende 5-Jahres-Überleben der Patienten mit einem unabhängigen malignen Rundherd in demselben Lappen, von denen ca. zwei Drittel positive N1- oder N2-Lymphknoten aufwiesen, lag bei 34 % und ist damit nur gering schlechter als die Lebenserwartung von Patienten mit nur einem Tumorherd [35, 63–65]. Das 5-Jahres-Überleben dieser Patienten ist jedoch deutlich besser als das von Patienten mit einem Satellitenherd in einem anderen Lungenlappen. Bei diesen beträgt das 5-Jahres-Überleben nur ca. 10 % [35, 66].

Diese Daten sprechen für ein aggressives chirurgisches Vorgehen, wobei im Rahmen der Vorbereitung keine zusätzlichen Untersuchungen nötig sind. Die Operation sollte als anatomische Resektion im Sinne einer Lobektomie (ggf. Bilobektomie oder Pneumonektomie entsprechend dem Sitz des Primärtumors) geplant werden und eine systematische mediastinale und hiläre Lymphknotendissektion beinhalten.

aggressives chirurgisches Vorgehen

Chirurgisches Vorgehen bei synchronem pulmonalem Zweittumor

Liegen zwei unterschiedliche Histologien synchroner intrapulmonaler Tumoren vor, so ist die Diagnose eindeutig. Sie wird jedoch deutlich erschwert, wenn bei dem synchronen Tumorherd die gleiche Histologie wie beim Primärtumor vorliegt, was bei ca. zwei Drittel der Patienten beschrieben wird. Der zusätzliche Nachweis von mediastinalen Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.10

spricht in aller Regel für das Vorliegen eines metastasierten Primärtumors und gegen ein synchrones Zweitkarzinom gleicher Histologie. Eine eindeutige Sicherung der Diagnose kann nur mithilfe von genetischen Analysen erfolgen. Das zu erwartende 5-Jahres-Überleben von Patienten mit einem synchronen Zweittumor ist schlecht und wird in der Literatur mit einer großen Variationsbreite zwischen 0 und 80 % angegeben [64, 65, 67]. Diese Variationsbreite ist wahrscheinlich auf die Schwierigkeit der sicheren Einstufung und Diskriminierung von Primärtumor und Zweittumor zurückzuführen. Vor einem geplanten Eingriff sollte unbedingt extensiv das Vorkommen von Metastasen mittels PET/CT, MRT des Schädels und EBUS/TBNA oder Mediastinoskopie abgeklärt werden. Können Fernmetastasen und Lymphknotenmetastasen sicher ausgeschlossen werden, so ist grundsätzlich bei ausreichender pulmonaler Reserve eine Operation im Sinne einer anatomischen Resektion der beiden Herde in Kombination mit einer systematischen mediastinalen und hilären Lymphknotendissektion sinnvoll.

Chirurgisches Vorgehen bei metachronem pulmonalem Zweittumor

Bei gleicher Histologie ist das Vorliegen eines Zweitkarzinoms dann wahrscheinlich, wenn mehr als 4 Jahre zwischen dem Auftreten des Ersttumors und des Zweittumors verstrichen sind. Tumoren, die bis 2 Jahre nach dem Primärtumor auftreten, gelten in der Regel als hochgradig suspekt bezüglich einer Metastase des Primärtumors, sodass gerade bei diesen Patienten eine genaue Untersuchung auf das Vorliegen von Tumormetastasen erfolgen sollte. Bei ca. 60 % der untersuchten Patienten findet sich ein Tumor gleicher Histologie, von denen die meisten im Rahmen der Nachsorge in einem frühen Stadium nachgewiesen werden. Das zu erwartende 5-Jahres-Überleben aller Patienten mit einem gesicherten metachronen Zweittumor liegt bei 20 %. Nach chirurgischer Therapie des Zweittumors liegt das 5-Jahres-Überleben zwischen 20 und 50 % (Median 36 %), sodass grundsätzlich eine chirurgische Therapie in Abhängigkeit von der pulmonalen und kardialen Reserve angestrebt werden sollte [64, 65, 68–71].

Chirurgisches Vorgehen bei isolierter Hirnmetastase

Bei ca. 25 % der Patienten mit einem Stadium IV des NSCLC werden Hirnmetastasen und andere Organmetastasen nachgewiesen. Das Überleben dieser Patienten bei „best supportive care" liegt bei ca. 2 Monaten und bei ca. 3–6 Monaten nach Ganzhirnbestrahlung. Ein Teil der Patienten weist jedoch isolierte Hirnmetastasen als einzigen Metastasierungsort auf. Diese Patienten können von einer aggressiven chirurgischen oder radiochirurgischen Therapie profitieren, soweit ein Befall mediastinaler Lymphknoten bzw. weitere Fernmetastasen ausgeschlossen werden können. In retrospektiven Analysen konnte gezeigt werden, dass bis zu 3 isolierte Hirnmetastasen mit einem Durchmesser von kleiner als 3 cm mit gutem Erfolg reseziert werden können, wobei die Histologie des Primärtumors keinen Einfluss auf den Verlauf zu haben scheint [72–74]. Das 5-Jahres-Überleben nach kompletter Resektion liegt bei 21 %, (Range 16–30 %). Vor einer geplanten chirurgischen Resektion sollte bei diesen Patienten eine sichere Abklärung der mediastinalen Lymphknoten zum Ausschluss tumorbefallener N2/N3-Lymphknoten mittels Me-

radiochirurgische Therapie

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.10

diastinoskopie angestrebt werden. Randomisierte Studien existieren bislang nicht, sodass eine sichere Aussage zu dem besten Vorgehen für diese Patienten zurzeit nicht möglich ist. Nach Ausschluss von mediastinalen Lymphknotenmetastasen und anderen Fernmetastasen würden wir zunächst die chirurgische oder radiochirurgische Sanierung der Hirnmetastasen empfehlen und anschließend eine anatomische Resektion des Primärtumors mit systematischer mediastinaler und hilärer Lymphknotendissektion anstreben.

Chirurgisches Vorgehen bei isolierten Nebennierenmetastasen

Das erwartete 5-Jahres-Überleben von Patienten mit einer Nebennierenmetastase liegt zwischen 10 und 23 %. Sofern weitere Metastasen ausgeschlossen werden können, ist die Resektion der Metastase anzustreben. In einer Analyse von 10 retrospektiven Studien konnten *Tanvetyanon* et al. zeigen, dass das mediane Überleben bei synchronem Auftreten von Nebennierenmetastasen kürzer war als bei metachronem Auftreten (12 Monate vs. 31 Monate). Das 5-Jahres-Überleben war jedoch in beiden Gruppen mit ca. 25 % vergleichbar [75].

Chirurgisches Vorgehen bei älteren Patienten (octogenarians)

Zurzeit sind mehr als die Hälfte der Patienten mit einem Lungenkarzinom älter als 65 und ca. 25 % über 70 Jahre alt. Unter Berücksichtigung der zunehmenden Lebenserwartung der Menschen muss man davon ausgehen, dass das Auftreten eines Lungenkarzinoms bei den über 70-jährigen Patienten auf über 40 % ansteigen wird [76]. Häufig wird bei älteren Patienten aufgrund der Komorbiditäten und der zu erwartenden perioperativen Mortalität eine stadiengerechte chirurgische Therapie abgelehnt [77–79]. Die häufigsten Ursachen perioperativer Mortalität bei alten Patienten sind Lungenentzündungen, respiratorische Insuffizienz, bronchopleurale Fisteln, Empyeme und Herzinfarkte [80]. Um das Risiko eines operativen Eingriffs sicher einschätzen zu können, sollten daher bei diesen Patienten unbedingt präoperativ neben der Standardlungenfunktion zusätzlich die Diffusionskapazität für CO_2, eine Perfusionsszintigrafie zur Errechnung der prädiktiven postoperativen Funktionswerte (FEV_1, VC, DLCO) sowie eine Ergospirometrie zur Bestimmung der max. Sauerstoffaufnahme erfolgen. Darüber hinaus sollte eine genaue Abklärung der kardialen Funktion durch Herzecho, Ergometrie sowie ggf. Perfusionsszintigrafie mit Persantin-Belastung erfolgen. Bei fraglichen Befunden sollte unter Umständen eine Herzkatheteruntersuchung veranlasst werden.

Perfusionsszintigrafie

Die Thorakotomie führt bei alten Patienten ≥ 70 Jahre zu einer höheren Mortalität (7,1 %) als bei Patienten im Alter zwischen 60 und 70 Jahren (4,1 %) bzw. Patienten ≤ 60 (1,3 %) [81]. Aus diesem Grund hat sich gerade bei alten Patienten, wenn möglich, die Durchführung einer VATS-Operation, entweder im Sinne einer Segmentresektion oder als VATS-Lobektomie, bewährt. In einigen Studien fand sich kein signifikanter Überlebensvorteil einer offenen Lappenresektion im Vergleich zu einer VATS-Segmentresektion bei alten Patienten [82–84]. Bei zentral gelegenen Tumoren oder fortgeschrittenen Tumoren, die ggf. eine Pneumonektomie erforderlich machen, ist das perioperative Mortalitätsrisiko der alten Patienten ≥ 70

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.10

deutlich höher als im Vergleich zu jüngeren Patienten, auch wenn die mittlere Lebenserwartung aller Altersklassen bezogen auf das Tumorstadium vergleichbar ist [85].

SEER-Datenbank

Aus der SEER-Datenbank wurden 1338 Patienten ≥ 80 Jahre mit NSCLC im Stadium I und II identifiziert und in Abhängigkeit der durchgeführten Therapie in 4 Behandlungsgruppen eingeteilt: Chirurgie, Bestrahlung, Chirurgie + Bestrahlung oder keine Behandlung. Das mediane Überleben betrug 3,8 Jahre bei den operierten Patienten, 1,6 Jahre bei bestrahlten Patienten und Patienten, die eine Operation in Kombination mit einer Bestrahlung erhielten, und 0,9 Jahre bei Patienten, die keine Behandlung erhielten ($p < 0{,}0001$). Zunehmendes Alter (Hazard Ratio [HR] 1,08; $p = 0{,}0005$), männliches Geschlecht (HR 1,33; $p = 0{,}01$), Tumoren des Stadiums II (HR 2,21; $p < 0{,}0001$) und Plattenepithelkarzinom (HR 1,36; $p = 0{,}01$) waren dabei Faktoren, die mit einem schlechteren Gesamtüberleben nach Chirurgie assoziiert waren [86].

Im Rahmen einer Lappenresektion oder eines erweiterten Lungeneingriffs sollte bei alten Patienten eine minimalinvasive Segmentresektion oder eine VATS-Lobektomie bevorzugt werden, soweit diese technisch vertretbar sind. Diese führen in der Regel postoperativ zu guten Langzeitergebnissen und besserer Lebensqualität bei verringerter perioperativer Morbidität und Mortalität [85]. Zusammenfassend sollte auch bei alten Patienten nach entsprechender Abklärung der Begleiterkrankungen eine onkologisch stadiengerechte chirurgische Therapie unbedingt in Erwägung gezogen werden. Das numerische Alter alleine darf nicht als Ausschlusskriterium für eine adäquate chirurgische Therapie herangezogen werden. Dies wird aufgrund von errechneten Sterbetafeln von 6 Jahren bei 85 Jahre alten Personen verdeutlicht. Eine optimale perioperative physiotherapeutische Betreuung ist gerade bei alten Patienten eine Voraussetzung für eine geringe Morbidität und Mortalität.

Perioperative Letalität und Komplikationen

Durch exaktes präoperatives Staging und Fortschritte in der kardiopulmonalen Risikobeurteilung hat die Letalität nach Lungenresektionen auch bei älteren Patienten eindrucksvoll abgenommen. Gemäß der neueren Literatur liegt sie global zwischen 3–5 %. Für die Pneumonektomie liegen die Werte zwischen 6 und 8 % und für die Lobektomie zwischen 1 und 3 %. In Subgruppen (höheres Alter, Begleiterkrankungen, neoadjuvante Therapie) können die Werte allerdings erheblich höher liegen [4, 87–89]. Die rein explorative Thorakotomie ist ungewöhnlich risikoreich mit einer Letalität von 6 %.

respiratorisches Versagen

Ursachen für postoperative Todesfälle waren früher in erster Linie auf respiratorisches Versagen infolge unzureichender präoperativer Risikobeurteilung, Pneumonien und septische Komplikationen als Folge einer Bronchusstumpfinsuffizienz oder -fistel zurückzuführen. Mit Einführung der Klammernahtgeräte (Stapler) ist der Bronchusverschluss auch in weniger erfahrenen Händen sicherer geworden. Die Insuffizienzrate konnte deutlich gesenkt werden, sie liegt zzt. in großen Serien knapp über 1 %, bei der Pneumonektomie – weiterhin mit sehr hoher Letalität verbunden – bei 2,4 % [90]. Da Patienten mit vorausgegangener neoadjuvanter Radiochemotherapie anscheinend eher gefährdet sind, eine Bronchusstumpfinsuffizienz zu entwickeln, werden für diese Subgruppe spezielle Verfahren der zusätzlichen Bronchusstumpfdeckung empfohlen (z. B. Muskel- oder Perikardlappen).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.10

Neben der COPD sind heute kardiovaskuläre Begleiterkrankungen, in erster Linie die koronare Herzerkrankung und Lungenembolien, für postoperative Morbidität und Mortalität verantwortlich. Das Ausmaß der Lungenresektion (z. B. Pneumonektomie), ein ASA-Status 3 und 4 und die KHK sind die bedeutendsten Risikofaktoren [89]. An dieser Stelle sei auf die Bedeutung der korrekten präoperativen Evaluation des perioperativen Risikos mittels aussagekräftiger Funktionstests nochmals ausdrücklich hingewiesen.

Palliative Eingriffe

Unabhängig vom Stadium der Tumorerkrankung und der Histologie können palliative Eingriffe zur Linderung lokaler oder metastasenbedingter Symptome sinnvoll sein. Durch Fortschritte auf dem Gebiet der interventionellen Bronchoskopie (Laser, Stent, endoluminale Bestrahlung) sind Operationen wegen lokaler Beschwerden (Blutung, Bronchusobstruktion etc.) eher selten indiziert. Die operative Entfernung von Hirnmetastasen (alternativ stereotaktische Bestrahlung), die Stabilisierung von pathologischen Frakturen oder die spinale Dekompression bei Wirbelmetastasen kann die Lebensqualität der Patienten verbessern oder ihre Pflege erleichtern. Bei starken Blutungen sowie auch bei obstruktionsbedingter Retentionspneumonie kann eine palliative Lappenresektion die Lebensqualität wie auch das Überleben der Patienten deutlich beeinflussen.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.10

Literatur

1 Mountain CF (1987) The new International Staging System for Lung Cancer. Surg Clin North Am 67: 925–935
2 Mountain CF (1997) Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 111: 1710–1717
3 Martini N, Bains MS, Burt ME et al (1995) Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 109: 120–129
4 Van Rens MT, de la Riviere AB, Elbers HR et al (2000) Prognostic assessment of 2,361 patients who underwent pulmonary resection for non-small cell lung cancer, stage I, II, and IIIA. Chest 117: 374–379
5 Williams DE, Pairolero PC, Davis CS et al (1981) Survival of patients surgically treated for stage I lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 82: 70–76
6 Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT et al (2009) ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). Eur Respir J 34: 17–41
7 Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT et al (2009) The European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons clinical guidelines for evaluating fitness for radical treatment (surgery and chemoradiotherapy) in patients with lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 36: 181–184
8 Olsen GN, Bolton JW, Weiman DS et al (1991) Stair climbing as an exercise test to predict the postoperative complications of lung resection. Two years' experience. Chest 99: 587–590
9 Izbicki JR, Thetter O, Habekost M et al (1994) Radical systematic mediastinal lymphadenectomy in non-small cell lung cancer: a randomized controlled trial. Br J Surg 81: 229–235
10 Keller SM, Adak S, Wagner H et al (2000) Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIa non-small cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. Ann Thorac Surg 70: 358–365
11 Keller SM, Adak S, Wagner H et al (2000) A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. N Engl J Med 343: 1217–1222
12 Belani CP (2005) Adjuvant and neoadjuvant therapy in non-small cell lung cancer. Semin Oncol 32: S9–15
13 Smythe WR (2003) Treatment of stage I non-small cell lung carcinoma. Chest. 123: 181S–187S
14 Deslauriers J, Gregoire J, Jacques LF et al (2004) Sleeve lobectomy versus pneumonectomy for lung cancer: a comparative analysis of survival and sites or recurrences. Ann Thorac Surg 77: 1152–1156
15 Whitson BA, Groth SS, Duval SJ et al (2008) Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy. Ann Thorac Surg 86: 2008–2016
16 Whitson BA, Andrade RS, Boettcher A et al (2007) Video-assisted thoracoscopic surgery is more favorable than thoracotomy for resection of clinical stage I non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 83: 1965–1970
17 Flores RM, Park BJ, Dycoco J et al (2009) Lobectomy by video-assisted thoracic surgery (VATS) versus thoracotomy for lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 138: 11–18
18 Zhang R, Ferguson MK (2015) Video-Assisted versus Open Lobectomy in Patients with Compromised Lung Function: A Literature Review and Meta-Analysis. PLoS One 10(7): e0124512
19 Yan TD, Black D, Bannon PG et al (2009) Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 27: 2553–2562
20 Detterbeck FC, DeCamp MM Jr, Kohman LJ et al (2003) Lung cancer. Invasive staging: the guidelines. Chest 123: 167S–175S
21 Ginsberg RJ, Rubinstein LV (1995) Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg 60: 615–622
22 Spir A, Ettinger DS (2004) Multidisciplinary management of lung cancer. N Engl J Med 350: 379–392
23 Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D et al (2002) Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 20: 247–253
24 Farray D, Mirkovic N, Albain KS (2005) Multimodality therapy for stage III non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 23: 3257–3269
25 Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ et al (2001) Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: Initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). J Thorac Cardiovasc Surg 121: 472–483
26 Sakurada A, Sagawa M, Usuda K et al (1997) The significance of surgical treatment for T4 lung cancer. Kyobu Geka 50: 95–100
27 Rendina EA, Venuta F, De Giacomo T et al (1999) Induction chemotherapy for T4 centrally located non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 117: 225–233
28 Adjei AA, Marks RS, Bonner JA (1999) Current guidelines for the management of small cell lung cancer. Mayo Clin Proc 74: 809–816
29 Dusmet M, Goldstraw P (2004) Surgery for small cell lung cancer. Hematol Oncol Clin North Am 18: 323–341
30 Simon GR, Wagner H (2003) Small cell lung cancer. Chest 123: 259S–271S
31 Riedel RF, Crawford J (2003) Small-cell lung cancer: a review of clinical trials. Semin Thorac Cardiovasc Surg 15: 448–456
32 Shepherd FA, Ginsberg RJ, Evans WK et al (1983) Reduction in local recurrence and improved survival in surgically treated patients with small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 86: 498–506

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.10

33 Gandhi S, Walsh GL, Komaki R et al (1999) A multidisciplinary surgical approach to superior sulcus tumors with vertebral invasion. Ann Thorac Surg 68: 1778–1784
34 Dartevelle PG, Chapelier AR, Macchiarini P et al (1993) Anterior transcervical-thoracic approach for radical resection of lung tumors invading the thoracic inlet. J Thorac Cardiovasc Surg 105: 1025–1034
35 Detterbeck FC, Jones DR, Kernstine KH et al (2003) Lung cancer. Special treatment issues. Chest 123: 244S–258S
36 Shaw RR, Paulson DL, Kee JL (1961) Treatment of Superior Sulcus Tumor by Irradiation Followed by Resection. Ann Surg 154: 29–40
37 Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ et al (2001) Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: Initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). J Thorac Cardiovasc Surg 121: 472–483
38 Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ et al (2007) Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). J Clin Oncol 25: 313–318
39 Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M et al (2008) Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small-cell lung cancers: report of Japan Clinical Oncology Group trial 9806. J Clin Oncol 26: 644–649
40 Ginsberg RJ, Martini N, Zaman M et al (1994) Influence of surgical resection and brachytherapy in the management of superior sulcus tumor. Ann Thorac Surg 57: 1440–1445
41 Jett JR, Schild SE, Keith RL et al (2007) Treatment of non-small cell lung cancer, stage IIIB: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 132: 266S–276S
42 Tsuchiya R, Asamura H, Kondo H et al (1994) Extended resection of the left atrium, great vessels, or both for lung cancer. Ann Thorac Surg 57: 960–965
43 Dartevelle PG (1997) Herbert Sloan Lecture. Extended operations for the treatment of lung cancer. Ann Thorac Surg 63: 12–19
44 Yildizeli B, Dartevelle PG, Fadel E et al (2008) Results of primary surgery with T4 non-small cell lung cancer during a 25-year period in a single center: the benefit is worth the risk. Ann Thorac Surg 86: 1065–1075
45 Wu L, Xu Z, Zhao X et al (2009) Surgical treatment of lung cancer invading the left atrium or base of the pulmonary vein. World J Surg 33: 492–496
46 Anraku M, Waddell TK, de Perrot M et al (2009) Induction chemoradiotherapy facilitates radical resection of T4 non-small cell lung cancer invading the spine. J Thorac Cardiovasc Surg 137: 441–447
47 Farjah F, Wood DE, Varghese TK et al (2008) Trends in the operative management and outcomes of T4 lung cancer. Ann Thorac Surg 86: 368–374
48 Goldstraw P, Mannam GC, Kaplan DK et al (1994) Surgical management of non-small-cell lung cancer with ipsilateral mediastinal node metastasis (N2 disease). J Thorac Cardiovasc Surg 107: 19–27
49 Ruckdeschel JC (1997) Combined modality therapy of non-small cell lung cancer. Semin Oncol 24: 429–439
50 Le Chevalier T (1998) Adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. Semin Oncol 25: 62–65
51 Leighl NB, Paz-Ares L, Douillard JY et al (2005) Randomized phase III study of matrix metalloproteinase inhibitor BMS-275291 in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group Study BR.18. J Clin Oncol 23: 2831–2839
52 Okawara G, Ung YC, Markman BR et al (2004) Postoperative radiotherapy in stage II or IIIA completely resected non-small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. Lung Cancer 44: 1–11
53 Rusch VW (1994) Surgery for stage III non-small cell lung cancer. Cancer Control 1: 455–466
54 Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C et al (1999) Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. Lung Cancer 26: 7–14
55 Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C et al (1994) A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 330: 153–158
56 Roth JA, Fossella F, Komaki R et al (1994) A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 86: 673–680
57 Roth JA (1994) Surgical approaches to locally advanced potentially resectable non-small cell lung cancer. Lung Cancer 11(Suppl 3): S25–30
58 Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H Jr et al (2007) Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 132: 243S–265S
59 Akhurst T, Downey RJ, Ginsberg MS et al (2002) An initial experience with FDG-PET in the imaging of residual disease after induction therapy for lung cancer. Ann Thorac Surg 73: 259–264
60 Hellwig D, Graeter TP, Ukena D et al (2004) Value of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography after induction therapy of locally advanced bronchogenic carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg 128: 892–899
61 Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B (2006) Restaging patients with N2 (stage IIIa) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a prospective study. J Thorac Cardiovasc Surg 131: 1229–1235
62 Keogan MT, Tung KT, Kaplan DK et al (1993) The significance of pulmonary nodules detected on CT staging for lung cancer. Clin Radiol 48: 94–96
63 Deslauriers J, Brisson J, Cartier R et al (1989) Carcinoma of the lung. Evaluation of satellite nodules as a factor influencing prognosis after resection. J Thorac Cardiovasc Surg 97: 504–512
64 Rosengart TK, Martini N, Ghosn P et al (1991) Multiple primary lung carcinomas: prognosis and treatment. Ann Thorac Surg 52: 773–778
65 Okada M, Tsubota N, Yoshimura M et al (1998) Operative approach for multiple primary lung carcinomas. J Thorac Cardiovasc Surg 115: 836–840
66 Detterbeck F, Sukumar MS (2008) Management algorithms for stage IIIA non-small cell lung cancer with N2 node involvement. Thorac Surg Clin 18: 437–41

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.10

67 Ferguson MK, DeMeester TR, Deslauriers J et al (1985) Diagnosis and management of synchronous lung cancers. J Thorac Cardiovasc Surg 89: 378–385
68 Antakli T, Schaefer RF, Rutherford JE et al (1995) Second primary lung cancer. Ann Thorac Surg 59: 863–866
69 Van Bodegom PC, Wagenaar SS, Corrin B et al (1989) Second primary lung cancer: importance of long term follow up. Thorax 44: 788–793
70 Ribet M, Dambron P (1995) Multiple primary lung cancers. Eur J Cardiothorac Surg 9: 231–236
71 Adebonojo SA, Moritz DM, Danby CA (1997) The results of modern surgical therapy for multiple primary lung cancers. Chest 112: 693–701
72 Alexander E III, Moriarty TM, Davis RB et al (1995) Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastases. J Natl Cancer Inst 87: 34–40
73 Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD et al (1994) A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 28: 797–802
74 Kim YS, Kondziolka D, Flickinger JC et al (1997) Stereotactic radiosurgery for patients with non small cell lung carcinoma metastatic to the brain. Cancer 80: 2075–2083
75 Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ et al (2008) Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis. J Clin Oncol 26: 1142–1147
76 Dienemann H, Hoffmann H, Herth F (2005) Thoracic surgery in the elderly. Chirurg 76: 126–130
77 Ramesh HS, Boase T, Audisio RA (2006) Risk assessment for cancer surgery in elderly patients. Clin Interv Aging 1: 221–227
78 Ramesh HS, Jain S, Audisio RA (2005) Implications of aging in surgical oncology. Cancer J 11: 488–494
79 Gonzalez-Aragoneses F, Moreno-Mata N, Simon-Adiego C et al (2009) Lung cancer surgery in the elderly. Crit Rev Oncol Hematol 71: 266–271
80 Meriggi F, Zaniboni A (2006) Non-small-cell lung cancer in the elderly. Crit Rev Oncol Hematol 57: 183–190
81 Ginsberg RJ, Hill LD, Eagan RT et al (1983) Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 86: 654–658
82 Jaklitsch MT, Pappas-Estocin A, Bueno R (2004) Thoracoscopic surgery in elderly lung cancer patients. Crit Rev Oncol Hematol 49: 165–171
83 Jaklitsch MT, Bueno R, Swanson SJ et al (1999) New surgical options for elderly lung cancer patients. Chest 116: 480S–485S
84 Landreneau RJ, Sugarbaker DJ, Mack MJ et al (1997) Wedge resection versus lobectomy for stage I (T1 N0 M0) non-small-cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 113: 691–698
85 Mizushima Y, Noto H, Sugiyama S et al (1997) Survival and prognosis after pneumonectomy for lung cancer in the elderly. Ann Thorac Surg 64: 193–198
86 Ganti AK, Shostrom V, Alorabi M et al (2016) Early Stage Non-Small-Cell Lung Cancer in Octogenarian and Older Patients: A SEER Database Analysis. Clin Lung Cancer 17(4): 285–291
87 Damhuis RA, Schutte PR (1996) Resection rates and postoperative mortality in 7,899 patients with lung cancer. Eur Respir J 9: 7–10
88 Licker M, de Perrot M, Hohn L et al (1999) Perioperative mortality and major cardio-pulmonary complications after lung surgery for non-small cell carcinoma. Eur J Cardiothorac Surg 15: 314–319
89 Roxburgh JC, Thompson J, Goldstraw P (1991) Hospital mortality and long-term survival after pulmonary resection in the elderly. Ann Thorac Surg 51: 800–803
90 Asamura H, Kondo H, Tsuchiya R (2000) Management of the bronchial stump in pulmonary resections: a review of 533 consecutive recent bronchial closures. Eur J Cardiothorac Surg 17: 106–110
91 Gonzalez-Rivas D (2012) VATS lobectomy: surgical evolution from conventional VATS to uniportal approach. ScientificWorldJournal: p 780842
92 Gonzalez D, et al (2011) Single-port video-assisted thoracoscopic lobectomy. Interact Cardiovasc Thorac Surg 12(3): 514-5
93 Hennon M, et al (2011) Safety of thoracoscopic lobectomy in locally advanced lung cancer. Ann Surg Oncol 18(13): 3732-6
94 Ismail M, et al (2017) Uniportal video-assisted thoracic surgery for major lung resections: pitfalls, tips and tricks. J Thorac Dis 9(4): 885-897

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.10

Chirurgie von Lungenmetastasen

C. Schneider, M. Lindner, R. Hatz

Schlagwörter

Funktionelle Diagnostik • Zugangswege • Operationstechnik • Lymphknotendissektion • Prognosefaktoren

Bei pulmonalen Metastasen kommen je nach spezifischer Situation neben der systemischen Therapie endoskopische, chirurgische und strahlentherapeutische Optionen zum Einsatz. Die Planung der Therapie von pulmonalen Metastasen sollte interdisziplinär im Tumorboard mit den spezifisch beteiligten Fachdisziplinen erfolgen und unbedingt auch den Therapiewunsch des Patienten mit berücksichtigen.

Etwa ein Drittel aller Patienten, die an einem Karzinom versterben, weisen Lungenmetastasen auf. Die Metastasierung ist Zeichen einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung und die Haupttodesursache dieser Patienten. Auch wenn eine Metastasierung als Ausdruck eines fortgeschrittenen, systemischen Tumorleidens gewertet wird und mit einer schlechten Prognose assoziiert ist, konnte für eine Vielzahl von unterschiedlichen Tumorentitäten nachgewiesen werden, dass eine aggressive chirurgische Therapie im Kontext eines multimodalen Therapiekonzeptes vorteilhaft für das Überleben und den Verlauf der Tumorerkrankung ist.

relativ lange Symptomlosigkeit

Patienten mit pulmonalen Metastasen bleiben relativ lange symptomlos, da die meisten metastatischen Herde in der Lungenperipherie angesiedelt sind.

Finden pulmonale Metastasen Anschluss an das Bronchialsystem oder Lungengefäße leiden Patienten häufig an Hustenreiz und Hämoptysen. Im weiteren Verlauf kann es durch die Arrosion eines Gefäßes zu einer Einblutung in die Lunge oder zu einer Infiltration der Pleura visceralis kommen. Als Folge hiervon kann ein Pneumothorax oder Hämopneumothorax auftreten. Diese Komplikationen werden besonders bei gutem Ansprechen auf eine Chemotherapie beobachtet.

Schmerzen erklären sich aus einer Infiltration der Pleura parietalis oder tieferer Schichten der Thoraxwand.

Diagnostik

Im Mittelpunkt der Diagnostik steht nach wie vor die Computertomografie.

Die hochauflösende Spiralcomputertomografie muss neben der Anzahl und Lokalisierung der Metastasen eine mögliche Beteiligung hilärer und mediastinaler Lymphknotenmetastasen aufzeigen, das Einwachsen in zentrale Gefäßstrukturen und ggf. den Armplexus abklären sowie das Ausmaß einer extrathorakalen Manifestation abbilden. Simultane extrathorakale solitäre Organ- oder Lymphknotenmetastasen stellen keine Kontraindikation zu lungenresezierenden Eingriffen dar.

Trotz der Fortschritte in der CT-Technologie in den letzten Jahren liegt die Sensitivität in der Auffindung von pulmonalen Metastasen nur bei 78 %.

Die Sensitivität ist abhängig von der Größe der Läsion und sinkt mit abnehmender Größe. Bei Metastasen, die kleiner als 6 mm sind, liegt sie zwischen 50 % und 70 % [1]. Bei 22 % der Patienten finden sich durch Palpation des Lungenparenchyms

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.11

Metastasen, die in der CT nicht aufgedeckt wurden. Durch manuelle Palpation können Lungenherde bis zu einer Größe von 3 mm identifiziert werden. Bei ca. 14 % dieser palpierten Herde handelt es sich um Metastasen [2].

Auffindung von Lymphknotenmetastasen

Auch die Identifizierung von mediastinalen und hilären Lymphknotenmetastasen ist schwierig. Grundsätzlich wird eine potenzielle Lymphknotenmetastase anhand eines Lymphknotendurchmessers von mehr als 10 mm identifiziert. Da jedoch bis zu 20 % aller Lymphknoten, die kleiner als 6 mm sind, Metastasen enthalten können und im Gegensatz dazu Lymphknoten, die größer als 10 mm sind, im Rahmen von Begleitentzündungen vergrößert sein können, ist die Sensitivität der Auffindung von Lymphknotenmetastasen nach wie vor eingeschränkt. *Toloza* et al. ermittelten bei der Identifizierung von Lymphknotenmetastasen durch die CT eine Sensitivität von 57 % und eine Spezifität von 82 % [3]. Insbesondere die Identifizierung von hilären Lymphknotenmetastasen ist mit einer Sensitivität von 66,7 % deutlich schlechter als die Identifizierung mediastinaler Lymphknoten mit einer Sensitivität von 93,3 % [4].

Die FDG-PET hat sich in den letzten Jahren fest im Rahmen der präoperativen Diagnostik etabliert. Sie ermöglicht insbesondere den Nachweis von Metastasen von HNO-Tumoren, des Lungenkarzinoms, kolorektaler Karzinome, des malignen Melanoms, des Mammakarzinoms, von Keimzelltumoren und von Sarkomen. Auch mediastinale und hiläre Lymphknoten können mit höherer Spezifität und Sensitivität als bei der CT-Diagnostik nachgewiesen werden. Die Sensitivität für den Nachweis mediastinaler Lymphknoten ist mit einer Spezifität von 100 % und einer Sensitivität von 97 % sehr hoch. Der Nachweis hilärer Lymphknoten ist jedoch von geringerer Spezifität [5].

Die Magnetresonanztomografie kann besonders hilfreich zur Abklärung der Lagebeziehung der Metastase zu großen Gefäßen, dem Herzen, der Thoraxwand, dem Ösophagus und der Wirbelsäule sein, insbesondere bei Verdacht auf eine Beteiligung des Spinalkanals.

Zum Ausschluss eines endoluminalen Tumorwachstums, zur histologischen Sicherung und zur Lokalisationsdiagnostik zentraler Metastasen ist die Bronchoskopie ein fester Bestandteil der präoperativen Diagnostik.

Funktionelle Diagnostik

Vor einem geplanten resezierenden Eingriff an der Lunge muss unbedingt die funktionelle Operabilität, d. h. die pulmonale und kardiale Leistungsfähigkeit des Patienten abgeklärt werden. Ziel der präoperativen Funktionsdiagnostik muss es sein, die Hochrisikopatienten zu erfassen, bei denen eine Lungenresektion absolut kontraindiziert wäre, andererseits aber Patienten mit kalkulierbaren, ggf. behebbaren Risiken nicht von der Operation auszuschließen.

präoperative Evaluation

Die präoperative Evaluation von Patienten beinhaltet die Messung von Lungenfunktionsparametern, Parametern des pulmonalen Gasaustausches sowie die Berechnung der postoperativ zu erwartenden Lungenfunktion mithilfe der Perfusionsszintigrafie. Die Interpretation der Messwerte und deren Wertigkeit in Bezug auf die Risikostratifikation sind in den aktuellen ETS/ESTS-Guidelines überarbeitet und von *Brunelli* et al. vorgestellt worden [6, 7].

Basierend auf der Messung der FEV_1 und DLCO werden mindestens 70 % des altersentsprechenden Sollwertes als unterer Grenzwert gefordert. Werden diese Werte vom Patienten nicht erfüllt, so folgt zur weiterführenden Einschätzung des

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.11

Ergospirometrie

perioperativen Risikos die Durchführung einer Ergospirometrie mit Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme unter Belastung. Die gemessene maximale Sauerstoffaufnahme stellt einen sehr verlässlichen Parameter dar, der sehr gut mit der postoperativen Letalität korreliert. Patienten mit einer ppo VO_2max von > 20 ml/kg/min oder > 75 % vom Sollwert haben kein erhöhtes perioperatives Risiko, bei ihnen kann ein thoraxchirurgischer Eingriff bis hin zu einer Pneumonektomie durchgeführt werden. Werden bei der Ergospirometrie Werte für die maximale Sauerstoffaufnahme zwischen 35–75 % des altersentsprechenden Solls bzw. 10–20 ml/kg/min ermittelt, so muss zur weiteren Berechnung der zu erwartenden postoperativen Werte der FEV_1, DLCO und maximalen Sauerstoffaufnahme eine Perfusionsszintigrafie durchgeführt werden. Mithilfe dieser Untersuchung können die prädiktiven postoperativen Werte der FEV_1, DLCO und Sauerstoffaufnahme (ppo FEV_1, ppo DLCO, ppo peak-VO_2) durch Subtraktion des prozentualen Anteils des zu resezierenden Lungenvolumens vom ermittelten Gesamtwert bestimmt werden. Ergeben sich hierbei für die ppo FEV_1 und die ppo DLCO Werte von > 30 % der altersentsprechenden Norm, so kann der Patient mit vertretbarem Risiko einem lungenresezierenden Eingriff unterzogen werden. Liegt einer der Werte unterhalb von 30 % der altersentsprechenden Norm, so muss die ppo VO_2max errechnet werden. Patienten mit einer ppo VO_2max < 10 ml/kg/min oder < 35 % vom altersentsprechenden Sollwert gelten als Hochrisikopatienten, bei denen man von einer Operation an der Lunge absehen muss und stattdessen alternative Behandlungsstrategien interdisziplinär in Erwägung ziehen sollte.

funktionelle Reserve

Grundsätzlich ist jedoch im Rahmen der Metastasenchirurgie, welche in der Regel keine anatomischen Resektionsgrenzen einhält, der zu erwartende Verlust der Lungenfunktion deutlich kleiner als nach onkologischen Resektionen i. R. der Therapie von primären Lungenkarzinomen. Zur Abschätzung der funktionellen Reserve eignet sich ggf. auch gut die Durchführung eines einfachen „Treppentests", bei dem der Patient 3–5 Stockwerke ohne Unterbrechung aufsteigen muss. Hierbei ist jedoch bei unterschiedlicher Stockwerkhöhe und unterschiedlicher Geschwindigkeit die einheitliche Beurteilung schwierig.

Die kardiale Leistungsfähigkeit wird mittels anamnestischer Daten, dem EKG sowie der Ergometrie abgeschätzt. Anerkannte kardiale Risikofaktoren, die die kardial bedingte perioperative Mortalität erhöhen, sind eine KHK mit einer EF < 40 %, ein stattgehabter Herzinfarkt in den letzten 6 Monaten, Vorhofflimmern und Klappenvitien. Bei Verdacht auf eine KHK sollten ein Belastungs-EKG, eine Myokardszintigrafie und ggf. eine Koronarangiografie durchgeführt werden, um relevante Stenosen ggf. durch PTCA mit oder ohne Stent behandeln zu können.

Zugangswege

Verschiedene Zugangswege stehen zur Entfernung pulmonaler Metastasen zur Verfügung:

- die laterale Thorakotomie (anterolateral, posterolateral)
- die mediane Sternotomie
- die Clam-shell-Inzision
- die videoassistierte thorakoskopische Chirurgie (VATS)

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.11

Die anterolaterale Inzision im 4. oder 5. Interkostalraum ermöglicht einen guten Zugang zur Lunge und den mediastinalen und hilären Lymphknoten. Der Nachteil dieses Zugangs ist die Schmerzauslösung durch Spreizung der kostovertebralen Gelenke und die Notwendigkeit eines zweiten Eingriffs im Falle einer bilateralen Metastasierung.

mediane Sternotomie und Clam-shell-Inzision

Die mediane Sternotomie und die Clam-shell-Inzision erlauben einen Zugang zu beiden Lungenflügeln, haben aber den Nachteil eines erschwerten Zugangs zu posterioren und zentralen Abschnitten der Lunge und zu den Lymphknoten. Darüber hinaus müssen bei diesem Zugang das Sternum und die Arteriae mammariae durchtrennt werden.

Die videoassistierte Chirurgie hat den Vorteil einer geringeren Traumatisierung der Thoraxwand, insbesondere weil eine Rippenspreizung vermieden wird. Da das Lungengewebe jedoch bei diesem Verfahren nur sehr eingeschränkt einer Palpation zugänglich ist, sollten VATS-Verfahren nur zur diagnostischen Abklärung unklarer solitärer, peripherer Lungenherde eingesetzt werden.

Operationstechnik

Die meisten Herde lassen sich mittels extraanatomischer, sogenannter atypischer Resektion parenchymsparend und zuverlässig entfernen. Dieses kann unter Einhaltung eines Sicherheitsabstandes zum Tumor von ca. 1 cm mithilfe eines Elektrokauters, Argon- oder Neodym-Yag-Lasers und von Klammernahtgeräten erreicht werden. In etwa 20 % der Fälle ist die anatomische Resektion von Segmenten oder Lappen erforderlich.

Eine parenchymsparende Resektion unter Einhaltung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes sollte unbedingt angestrebt werden, da wiederholte Eingriffe an der Lunge insbesondere bei Patienten mit NCC bzw. Kolonkarzinom durchaus mit einem guten Langzeitüberleben korrelieren.

Bedeutung der systematischen mediastinalen und hilären Lymphknotendissektion

Tumorinfiltrierte Lymphknoten stellen ein potenzielles Reservoir für ein Tumorrezidiv dar. In einer großen Autopsiestudie bei Patienten mit pulmonalen Metastasen extrapulmonaler Primärtumoren fanden sich bei 33 % mediastinale Lymphknotenmetastasen [8]. Ein metastatischer Befall bronchopulmonaler und mediastinaler Lymphknoten ist prognostisch ungünstig und in der Regel mit einem kurativen Therapieansatz nicht vereinbar. In einigen Studien konnte unabhängig voneinander gezeigt werden, dass tumorbefallene mediastinale/hiläre Lymphknoten mit einer schlechten Prognose assoziiert sind und einen unabhängigen negativen prognostischen Marker bei Patienten mit pulmonalen Metastasen darstellen [9–12]. Basierend auf diesen Studien wird der systematischen mediastinalen und hilären Lymphknotendissektion zunehmend eine prognostische Bedeutung beigemessen. Ob die systematische Lymphknotendissektion mediastinaler und hilärer Lymphknoten zu einem verlängerten Überleben von Patienten mit pulmonalen Metastasen führt, konnte bislang nicht sicher beantwortet werden [9]. In Zusammenschau zeigt sich bei zusätzlichen Lymphknotenmetastasen nach Metastasektomie meistens ein geringes, aber durchaus lohnenswertes Überleben.

prognostische Bedeutung

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.11

Aus diesem Grund sollten Patienten mit Lymphknotenmetastasen, wenn das Erreichen eins kompletten Resektion gegeben ist, nicht per se von einer Metastasektomie ausgeschlossen werden.

Prognosefaktoren

Für Lungenmetastasen verschiedener Primärtumoren wurden in retrospektiven Studien Prognosefaktoren ermittelt, mit deren Hilfe die Überlebenswahrscheinlichkeit für einzelne Patientengruppen präzisiert werden kann. Zu diesen Faktoren zählen u. a.

- die Radikalität des Eingriffs,
- die Anzahl pulmonaler Metastasen,
- das metastasenfreie Zeitintervall,
- der Tumorbefall mediastinaler und/oder hilärer Lymphknoten.

Die 30-Tage-Letalität beläuft sich unter Einschluss von Palliativeingriffen auf 2,2 %. Ganz im Vordergrund postoperativer Probleme stehen Störungen der Bronchialtoilette mit konsekutiver Sekretretention, Atelektase und Pneumonie. Durch schonende Operationstechnik, konsequente Schmerzausschaltung und krankengymnastische Trainingsprogramme lassen sich diese Komplikationen am ehesten vorbeugen und möglicherweise vermeiden.

Spezielle Aspekte verschiedener Primärtumoren

Malignes Melanom

Das mittlere Überleben von Patienten mit Fernmetastasen eines malignen Melanoms beträgt 7,5 Monate. Das 5-Jahres-Überleben dieser Patienten liegt bei 6 %.
Es konnten unabhängige Prognosefaktoren für das Überleben identifiziert werden: die Radikalität der Metastasektomie (R0), die Anzahl der Metastasen, die Lage der Metastasen ($p < 0{,}0001$), das krankheitsfreie Intervall ($p = 0{,}0001$) und das initiale Tumorstadium der Erkrankung ($p = 0{,}0001$) [13].
Patienten mit kutanen, nodalen oder gastrointestinalen Metastasen weisen in einer Studie von *Barth* et al. ein medianes Überleben von 12,5 Monaten und ein 5-Jahres-Überleben von 14 % auf, Patienten mit pulmonalen Metastasen ein mittleres Überleben von 8,3 Monaten (5-Jahres-ÜL 4 %) und bei Leber-, Hirn- oder Knochenmetastasen ein medianes Überleben von 4,4 Monaten (5-Jahres-ÜL 3 %). Nur etwa 3 % aller Patienten mit malignem Melanom entwickeln Lungenmetastasen, die eine Indikation zur Resektion darstellen. Bei 64 % aller Lungenmetastasen handelt es sich um Solitärherde [13–15].

Solitarherde

Howard et al. untersuchten 291 Patienten mit metastasiertem Melanom, von denen 161 (55 %) operiert wurden und zusätzlich eine systemische Therapie erhielten. Bei diesen Patienten lag das mediane Überleben bei 15,8 Monaten und das 4-Jahres-Überleben bei 20,8 % im Vergleich zu 6,9 Monaten und einem 4-Jahres-Überleben von 7,0 % bei Patienten, die ausschließlich systemisch medikamentös behandelt wurden ($p < 0{,}0001$; HR 0,406). Bei 67 Patienten, die aufgrund mul-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.11

tipler Metastasen mehrfach operiert werden mussten, wurde kein vermindertes Überleben beobachtet [16].

Keimzelltumoren

In den letzten Jahren nimmt die Häufigkeit der Hodentumoren zu, bei abnehmender Sterblichkeit aufgrund verbesserter Behandlungsmöglichkeiten. Pro Jahr sterben noch etwa 200 Männer an den Folgen der Erkrankung. Bei den Hodentumoren handelt es sich in über 80 % der Fälle um sogenannte Keimzelltumoren. Diese werden in die Gruppe der Seminome und die Gruppe der Nichtseminome eingeteilt. Die Lunge ist der häufigste Fernmetastasierungsort der Keimzelltumoren. Unter den testikulären Tumoren weisen die seminomatösen eine eher späte, die nichtseminomatösen, die Elemente von Chorionkarzinomen, embryonalen Karzinomen, Teratokarzinomen und reifen Teratomen enthalten können, eine frühe Metastasierung auf [17].

platinhaltige Chemotherapie

Die platinhaltige Chemotherapie erreicht bei über 70 % der Patienten eine Heilung, bei den übrigen Patienten werden nach Möglichkeit alle verbliebenen Herde im Anschluss an die Chemotherapie operativ entfernt und eine Lymphknotendissektion angeschlossen. Die Lungenherde können im Anschluss an die Chemotherapie Nekrosen und Narben oder reifes und malignes Gewebe nebeneinander enthalten. Am günstigsten ist die Prognose der Patienten, wenn in den Resektaten Narbengewebe oder ein reifes Teratom gefunden wird. Der Nachweis von unreifem, malignem Gewebe verschlechtert hingegen die Prognose erheblich. In diesen Fällen ist eine erneute Chemotherapie zwingend erforderlich [17].

Unabhängige Prognosefaktoren im eigenen Patientengut und in einer Studie von *Pfannschmidt* et al. waren die Radikalität des Eingriffs (R0) und der präoperative Nachweis erhöhter Tumormarker AFP bzw. βHCG [18, 19].

Nierenzellkarzinom

Pulmonale Nierenzellkarzinommetastasen werden synchron bei ca. 30 % der Patienten diagnostiziert und jeder 2. Patient entwickelt pulmonale Metastasen metachron nach Nephrektomie [20]. Die Lungen sind das bevorzugte Metastasierungsorgan sowohl auf hämatogenem wie auch auf lymphogenem Weg. Nach einer Metastasektomie überleben 59 % der Patienten 3 Jahre, 45 % 5 Jahre und 31 % 10 Jahre. Bei ca. 30 % der Patienten treten bilaterale Metastasen auf.

bilaterale Metastasen

In einer retrospektiven Untersuchung von 198 Patienten mit Lungenmetastasen eines Nierenzellkarzinoms konnten fünf unabhängige Prognosefaktoren für das Überleben identifiziert werden: der Lymphknotenstatus der Primäroperation bei Nephrektomie, die Radikalität der Metastasenresektion (R0-Resektion), die Metastasengröße (< 3 cm), eine pleurale Infiltration sowie tumorinfiltrierte mediastinale und hiläre Lymphknoten. Auch die Metastasenanzahl (> 3) und ein kurzes tumorfreies Intervall werden mit einer schlechten Prognose assoziiert [4, 21–23].

Mediastinale und hiläre Lymphknotenmetastasen wurden bei 28,4 % der Patienten nach systematischer Lymphadenektomie nachgewiesen. Patienten mit Lymphknotenmetastasen haben eine signifikant schlechtere Prognose als Patienten ohne Nachweis von Lymphknotenmetastasen [4].

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.11

Kolon- und Rektumkarzinom

Kolorektale Tumoren metastasieren entweder regional in tumordrainierende Lymphknoten oder systemisch in die Leber und/oder die Lunge. Etwa 15 % aller Patienten entwickeln Lungenmetastasen im Anschluss an Primärtumortherapien kolorektaler Tumoren, darunter häufiger bei Rektum- als bei Kolonkarzinomen. Von diesen wird nur bei 2–3 % eine pulmonale Metastasektomie durchgeführt.
In einer eigenen Studie an 170 Patienten mit metastasiertem kolorektalen Tumor lag das mediane Überleben nach Resektion der pulmonalen Metastasen bei 35,2 Monaten (95 %-CI 27,3–43,2). Das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben nach R0-Resektion der Patienten lag bei 88,8 %, 52,1 % und 32,9 %. Neuere Studien konnten sogar ein 5-Jahres-Überleben von 53 und 75,5% aufzeigen [24]. Auftretende intrathorakale Rezidive sind selten, betroffene Paitenten können jedoch nach interdisziplinärer Indikationsstellung jedoch mittels Remetastasektomie lokal therapiert werden.
Entscheidende positive unabhängige Prognosefaktoren nach Metastasektomie sind die Radikalität der Resektion (R0) sowie die Anzahl der Metastasen (< 2) [24–27]. Eine Matched-pair-Analyse von Patienten mit Lungenmetastasen eines kolorektalen Tumors zeigte ein signifikant besseres Überleben von Patienten, die nach adjuvanter Chemotherapie metastasektomiert wurden. Nach Therapie mit FUFIRI oder mIROX betrug das mediane ÜL 21,8 Monate und 18,9 Monate, nach zusätzlicher Operation der Metastasen 35,2 Monate. Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand ist bei synchronem Vorkommen von Leber- und Lungenmetastasen die Indikation zur sequenziellen Resektion der Leber- sowie Lungenmetastasen bei guten Langzeitergebnissen gegeben. Das mediane Überleben nach Resektion pulmonaler und hepatischer Metastasen liegt im eigenen Patientengut bei 66,8 Monaten, das 5-Jahres-Überleben bei 59,4 % [28, 29]. Bei synchronen hepatischen und pulmonalen Metastasen sollten diese sequenziell operiert werden, um einen Zweihöhleneingriff mit deutlich erhöhter Morbidität zu vermeiden.

Resektion von Leber- und Lungenmetastasen

Auch bei Patienten mit Leber- und Lungenmetastasen ist eine R0-Resektion von entscheidender Bedeutung für eine gute Prognose, wie auch das Grading des Primärtumors sowie tumorfreie Lymphknoten [28]. Patienten, die pulmonale Metastasen vor Lebermetastasen entwickeln, haben eine schlechtere Prognose als Patienten, bei denen die Lebermetastasen zuerst auftreten. Im Rahmen einer Matched-pair-Analyse konnten wir an einem kleinen Patientenkollektiv zeigen, dass die chirurgische Resektion von Leber- und Lungenmetastasen in Kombination mit einer Standardchemotherapie das Überleben der Patienten im Vergleich zu einer ausschließlichen Chemotherapie signifikant verbessert hat (65 vs. 30 Monate, p = 0,03) [29].
Eine randomisierte Studie in sieben Zentren in England, welche Metastasektomie vs. Beobachtung verglich, wurde aufgrund der schlechten Rekrutierung vorzeitig abgebrochen. Es konnten insgesamt 65 Patienten eingeschlossen werden und zeigte sich hier ein Überlebensvorteil im 5-Jahresüberleben nach Metastasektomie von 38% im Vergleich zur Verlaufsbeobachtung [30].

Schilddrüsenkarzinom

Anaplastische und follikuläre Karzinome metastasieren früh hämatogen in die Lunge, während papilläre Karzinome zunächst in zervikale Lymphknoten und spä-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.11

ter in die Lunge metastasieren. Eine Jod-131-Speicherung findet sich in etwa 50 % der Metastasen der differenzierten Karzinome und scheint mit einer besseren Prognose korreliert zu sein. Eine hiläre oder mediastinale Lymphknotenbeteiligung wird bei der Hälfte aller Patienten mit pulmonalen Metastasen gefunden. Bei Jod-131-Speicherung ist die Isotopenbehandlung die beste Therapie, eine Operation kommt nur als vorangehendes Verfahren zur Reduktion der Tumormasse oder bei nicht speichernden Herden infrage, insbesondere um ein Zweitkarzinom histologisch sicher auszuschließen [31].

Ovarialkarzinom, Zervix- und Endometriumkarzinom

Unter allen gynäkologischen Tumoren führt das Ovarialkarzinom am häufigsten zu intrathorakalen Absiedlungen. In den meisten Fällen ist der pulmonale Befall mit einem malignen Pleuraerguss verbunden und somit eine lokale Kuration nicht zu erreichen. Nur wenige Patientinnen weisen einen umschriebenen pulmonalen Befall ohne gleichzeitige pelvine oder peritoneale Ausbreitung auf, sodass ein Lungeneingriff in kurativer Absicht nur selten indiziert erscheint [32–35]. In einer japanischen Studie bei Patienten mit pulmonalen Metastasen eines Uteruskarzinoms wiesen 45 % ein kumulatives 10-Jahres-Überleben auf. Das 10-Jahres-Überleben von Patientinnen mit Zervixkarzinom bzw. Endometriumkarzinom lag bei 47 % bzw. 76 %. Patientinnen mit einem krankheitsfreien Intervall von weniger als 12 Monaten hatten eine deutlich schlechtere Prognose [35].

Mammakarzinom

15–23,9 % der Patientinnen mit Mammakarzinom entwickeln isolierte pulmonale Metastasen. Das Mammakarzinom bezieht in vielen Fällen Lunge und Pleura durch direkte Invasion, lymphogene oder hämatogene Aussaat mit ein. Das mediane Überleben dieser Patientinnen liegt bei 18,9–22 Monaten, das 10-Jahres-Überleben bei lediglich 9 %. Solitäre Rundherde sollten bei extrathorakaler Tumorfreiheit und ausreichendem Allgemeinzustand operativ entfernt werden, da sich im Vergleich zu Patientinnen, die konservativ behandelt werden, ein deutlich besseres Überleben zeigt. Nach R0-Resektion pulmonaler Metastasen liegt das mediane Überleben bei 103,4 Monaten.
Im Rahmen einer eigenen Studie fanden sich als unabhängige positive Prognosefaktoren nach Resektion pulmonaler Metastasen die Radikalität der Metastasektomie (R0), die Anzahl ($n = 1$), die Größe der Metastasen (< 3 cm) sowie der Nachweis von Östrogen- und/oder Progesteronrezeptoren. Befallene mediastinale/hiläre Lymphknoten korrelieren mit einer schlechten Prognose (32,1 versus 103,4 Monate; $p = 0{,}095$) [36–40]. Im Rahmen einer Matched-pair-Analyse konnte gezeigt werden, dass die chirurgische Metastasektomie signifikant das Überleben der Patienten verbessert.

Karzinome im HNO-Bereich

In Europa erkranken ca. 100 800 Patienten jährlich an HNO-Tumoren, von denen 40 000 an den Folgen des Tumors sterben.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.11

Die Lunge ist häufiger als andere Organe metastatisch befallen, dabei zum Teil in Abwesenheit einer Infiltration regionärer, zervikaler und supraklavikulärer Lymphknoten. Pulmonale Metastasen finden sich bei 66 % der Patienten. Bei Patienten mit einem HNO-Tumor treten häufig metachrone Lungenkarzinome auf. Aufgrund der häufig bei diesen Patienten diagnostizierten Plattenepithelkarzinome ist es histologisch ausgesprochen aufwendig, zwischen einer Metastase und einem primären Lungenkarzinom zu unterscheiden. Aufgrund der hohen Koinzidenz von Karzinomen im HNO-Bereich und Lungenkarzinomen sollten solitäre pulmonale Läsionen bei lokaler Tumorfreiheit unbedingt histologisch abgeklärt werden, da sich erhebliche therapeutische Konsequenzen daraus ergeben.

metachrone Lungenkarzinome

Darüber hinaus ist das mediane Überleben der Patienten mit pulmonalen Metastasen nach Metastasektomie signifikant besser als nach einer konservativen Behandlung. Bei der multivariaten Analyse operierter Patienten erwies sich insbesondere die Radikalität der Metastasektomie (R0) als unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben. Der Nachweis von mediastinalen oder hilären Lymphknotenmetastasen korreliert mit einer schlechten Prognose, nicht aber die Anzahl der pulmonalen Metastasen oder ein bilaterales Auftreten [41, 42].

Weichgewebssarkome

Die Lunge wird am häufigsten von Metastasen eines Weichgewebssarkoms betroffen. Das 5-Jahres-Überleben nach Metastasektomie pulmonaler Metastasen beträgt ca. 30 %. Nahezu 40 % aller Patienten präsentieren synchron oder metachron zum Primärtumor pulmonale Metastasen, besonders häufig zeitgleich mit einem Primärtumorrezidiv und weisen nur selten zusätzliche extrathorakale Metastasen auf. Die beste Prognose weisen Patienten mit G1–2-Tumoren auf, die erst nach 2,5 Jahren pulmonale Metastasen entwickeln. Diese erreichen bei einer Operationsmortalität von 0,9 % eine 5-Jahres-Überlebensrate von 38 %. Nach Operation einer einzelnen Metastase liegt das mediane Überleben bei 65 Monaten, bei Operation mehrerer Metastasen bei 14 Monaten [43–47].

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.11

Literatur

1 Parsons AM, Detterbeck FC, Parker LA (2004) Accuracy of helical CT in the detection of pulmonary metastases: is intraoperative palpation still necessary? Ann Thorac Surg 78: 1910–1916
2 Pfannschmidt J, Bischoff M, Muley T et al (2008) Diagnosis of pulmonary metastases with helical CT: the effect of imaging techniques. Thorac Cardiovasc Surg 56: 471–475
3 Toloza EM, Harpole L, McCrory DC (2003) Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. Chest 123: 137S–146S
4 Winter H, Meimarakis G, Angele MK et al (2010) Tumor infiltrated hilar and mediastinal lymph nodes are an independent prognostic factor for decreased survival after pulmonary metastasectomy in patients with renal cell carcinoma. J Urol 184: 1888–1894
5 deSouza NM, Liu Y, Chiti A eta al (2018) Strategies and technical challenges for imaging oligometastatic disease: Recommendations from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group. Eur J Cancer 91:153-163
6 Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT et al (2009) The European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons clinical guidelines for evaluating fitness for radical treatment (surgery and chemoradiotherapy) in patients with lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 36: 181–184
7 Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT et al (2009) ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). Eur Respir J 34: 17–41
8 Abrams HL, Spiro R, Goldstein N (1950) Metastases in carcinoma; analysis of 1000 autopsied cases. Cancer 3: 74–85
9 Meimarakis G, Angele MK, Schneider C et al (2010) Impact of systematic lymph node dissection in the resection of pulmonary metastases of solid extrapulmonary tumours. Zentralbl Chir 135: 556–563
10 Pfannschmidt J, Klode J, Muley T et al (2006) Nodal involvement at the time of pulmonary metastasectomy: experiences in 245 patients. Ann Thorac Surg 81: 448–454
11 Loehe F, Kobinger S, Hatz RA et al (2001) Value of systematic mediastinal lymph node dissection during pulmonary metastasectomy. Ann Thorac Surg 72: 225–229
12 Ercan S, Nichols FC 3rd, Trastek VF et al (2004) Prognostic significance of lymph node metastasis found during pulmonary metastasectomy for extrapulmonary carcinoma. Ann Thorac Surg 77: 1786–1791
13 Leo F, Cagini L, Rocmans P et al (2000) Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? Br J Cancer 83: 569–572
14 Barth A, Wanek LA, Morton DL (1995) Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. J Am Coll Surg 181: 193–201
15 Lewis CW Jr, Harpole D (2002) Pulmonary metastasectomy for metastatic malignant melanoma. Semin Thorac Cardiovasc Surg 14: 45–48
16 Howard JH, Thompson JF, Mozzillo N (2012) Metastasectomy for distant metastatic melanoma: analysis of data from the first Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-I). Ann Surg Oncol 19(8): 2547–2555
17 Kesler KA, Brooks JA, Rieger KM et al (2003) Mediastinal metastases from testicular nonseminomatous germ cell tumors: patterns of dissemination and predictors of long-term survival with surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 125: 913–923
18 Pfannschmidt J, Zabeck H, Muley T et al (2006) Pulmonary metastasectomy following chemotherapy in patients with testicular tumors: experience in 52 patients. Thorac Cardiovasc Surg 54: 484–488
19 Schirren J, Trainer S, Eberlein M et al (2012) The role of residual tumor resection in the management of nonseminomatous germ cell cancer of testicular origin. Thorac Cardiovasc Surg 60(6): 405-412
20 Dekernion JB, Ramming KP, Smith RB (1978) The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis. J Urol 120: 148–152
21 Piltz S, Meimarakis G, Wichmann MW et al (2002) Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastases. Ann Thorac Surg 73: 1082–1087
22 Pfannschmidt J, Hoffmann H, Muley T et al (2002) Prognostic factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. Ann Thorac Surg 74: 1653–1657
23 Meimarakis G, Angele M, Staehler M et al (2011) Evaluation of a new prognostic score (Munich score) to predict long-term survival after resection of pulmonary renal cell carcinoma metastases. Am J Surg 202: 158–167
24 Macherey S, Bruns C, Alakus H et al (2018) Lungenmetastasenchirurgie beim pulmonal metastasierten kolorektalen Karzinom. Zentralbl Chir 143: 193-204
25 Pfannschmidt J, Muley T, Hoffmann H et al (2003) Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 126: 732–739
26 Vogelsang H, Haas S, Hierholzer C et al (2004) Factors influencing survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. Br J Surg 91: 1066–1071
27 Sakamoto T, Tsubota N, Iwanaga K et al (2001) Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer. Chest 119: 1069–1072
28 Patel NA, Keenan RJ, Medich DS et al (2003) The presence of colorectal hepatic metastases does not preclude pulmonary metastasectomy. Am Surg 69: 1047–1053
29 Meimarakis G, Angele M, Conrad C et al (2013) Combined resection of colorectal hepatic-pulmonary metastases shows improved outcome over chemotherapy alone. Langenbecks Arch Surg 398: 265–276
30 Treasure T, Farewell V, Macbeth F et al (2019) PulMiCC Trial Group. Pulmonary Metastasectomy versus Continued Active Monitoring in Colorectal Cancer (PulMiCC): a multicentre randomised clinical trial. Trials 20: 718
31 Khan JH, McElhinney DB, Rahman SB et al (1998) Pulmonary metastases of endocrine origin: the role of surgery. Chest 114: 526–534
32 Anraku M, Yokoi K, Nakagawa K et al (2004) Pulmonary metastases from uterine malignancies: results of surgical re-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.11

section in 133 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 127: 1107–1112
33 Yamamoto K, Yoshikawa H, Shiromizu K et al (2004) Pulmonary metastasectomy for uterine cervical cancer: a multivariate analysis. Ann Thorac Surg 77: 1179–1182
34 Anderson TM, McMahon JJ, Nwogu CE et al (2001) Pulmonary resection in metastatic uterine and cervical malignancies. Gynecol Oncol 83: 472–476
35 Clavero JM, Deschamps C, Cassivi SD et al (2006) Gynecologic cancers: factors affecting survival after pulmonary metastasectomy. Ann Thorac Surg 81: 2004–2007
36 Ludwig C, Stoelben E, Hasse J (2003) Disease-free survival after resection of lung metastases in patients with breast cancer. Eur J Surg Oncol 29: 532–535
37 Tanaka F, Li M, Hanaoka N et al (2005) Surgery for pulmonary nodules in breast cancer patients. Ann Thorac Surg 79: 1711–1714
38 Friedel G, Pastorino U, Ginsberg RJ et al (2002) Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the International Registry of Lung Metastases. Eur J Cardiothorac Surg 22: 335–344
39 Winter H, Meimarakis G, Hoffmann G et al (2008) Does surgical resection of pulmonary metastases of head and neck cancer improve survival? Ann Surg Oncol 15: 2915–2926
40 Meimarakis G, Ruttinger D, Stemmler J et al (2013) Prolonged overall survival after pulmonary metastasectomy in patients with breast cancer. Ann Thorac Surg 95: 1170–1180
41 Liu D, Labow DM, Dang N et al (1999) Pulmonary metastasectomy for head and neck cancers. Ann Surg Oncol 6: 572–578
42 Casson AG, Putnam JB, Natarajan G et al (1992) Five-year survival after pulmonary metastasectomy for adult soft tissue sarcoma. Cancer 69: 662–668
43 Weiser MR, Downey RJ, Leung DH et al (2000) Repeat resection of pulmonary metastases in patients with soft-tissue sarcoma. J Am Coll Surg 191: 184–190
44 Casson AG, Putnam JB, Natarajan G et al (1991) Efficacy of pulmonary metastasectomy for recurrent soft tissue sarcoma. J Surg Oncol 47: 1–4
45 Temple LK, Brennan MF (2002) The role of pulmonary metastasectomy in soft tissue sarcoma. Semin Thorac Cardiovasc Surg 14: 35–44
46 Gossot D, Radu C, Girard P et al (2009) Resection of pulmonary metastases from sarcoma: can some patients benefit from a less invasive approach? Ann Thorac Surg 87: 238–243
47 Van Geel AN, Pastorino U, Jauch KW et al (1996) Surgical treatment of lung metastases: The European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients. Cancer 77: 675–682

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.11

Strahlentherapie

O. Roengvoraphoj, M. Dantes, L. Käsmann, J. Taugner, H. Specht, S. Münch, C. Eze, F. Manapov

Schlagwörter

Definitive Radiotherapie • trimodale Therapieoptionen • adjuvante Radiotherapie • postoperative Radiotherapie • prophylaktische Ganzhirnbestrahlung • Radiochemotherapie

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind mehr als zwei Drittel der Patienten mit Lungenkarzinom aufgrund der Tumorausbreitung und/oder wegen schwerwiegender Komorbiditäten nicht operabel [1]. Die meisten dieser Patienten erhalten im Verlauf ihrer Erkrankung eine Strahlentherapie. Der Strahlentherapie kommt hierbei sowohl in der kurativen als auch in der palliativen Behandlung des Lungenkarzinoms eine sehr große Bedeutung zu. Die Indikation zu einer Radiotherapie wird von einem Facharzt für Strahlentherapie nach ausführlicher Diskussion des individuellen Falles in einem interdisziplinären Tumorboard gestellt. Vor Behandlungsbeginn muss eine histologische Sicherung der Diagnose erfolgen und insbesondere bei kurativen Behandlungsansätzen eine Beteiligung regionaler Lymphknotenstationen ermittelt und eine Fernmetastasierung ausgeschlossen werden. Dies geschieht in der Regel mittels 18F-Fluordeoxyglukose-Positronenemissionstomografie/Computertomografie (18F-FDG-PET/CT), endobronchialem Ultraschall (EBUS) und/oder mittels Mediastinoskopie. Ggf. wird auch ein craniales MRT durchgeführt.

Technische Aspekte

innovative Bestrahlungstechniken

Die technische Durchführung der photonenbasierten Strahlentherapie erfolgt mit einem Linearbeschleuniger nach computergestützter, konformaler 3D-Bestrahlungsplanung (3D-CRT). Anhand der Analyse von Dosis-Volumen-Histogrammen kann das Nebenwirkungsrisikoprofil der thorakalen Bestrahlung recht genau abgeschätzt werden. Zur optimalen Erfassung des Zielvolumens und zur Schonung von in der Nähe befindlichen Risikoorganen werden alle modernen Techniken der Radiotherapie und Bestrahlungsplanung eingesetzt. Innovative Bestrahlungstechniken gewinnen in den vergangenen Jahren zunehmend an Bedeutung. Zum Beispiel entsteht durch den Einsatz der photonenbasierten, intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) die Möglichkeit, das gesunde, an das Zielvolumen angrenzende Normalgewebe (z. B. Rückenmark, Speiseröhre, Herz etc.) bestmöglich zu schonen. Im Vergleich zu 3D-CRT verbesserte die IMRT die Dosiskonformität und Schonung von Risikoorganen insbesondere bei zentralen Tumoren signifikant. Zugleich kann eine Dosiseskalation im Tumorareal erreicht werden. Trotz dieser Entwicklung sind prospektive Studien, die eine 3-dimensional konformale und intensitätsmodulierte photonenbasierte Radiotherapie direkt miteinander vergleichen, im Bereich der thorakalen Onkologie spärlich. Anhand von Daten aus

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.12

RTOG 0617 kann ersehen werden, dass die Raten schwerwiegender Pneumonitiden durch Einsatz der IMRT Technik bei simultaner Radiochemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel signifikant gesenkt werden können (bis zu 4 % Grad III und < 1 % Grad IV).

Zur verbesserten Definition der Zielvolumina (Tumor und betroffene Lymphknotenstationen) wird in den UICC Tumorstadien I bis III die Durchführung eines 18F-FDG-PET/CT in der Behandlungsposition empfohlen. Zur genauen Evaluation der Beweglichkeit des Primärtumors innerhalb eines Atemzyklus wird eine 4-dimensionale Planungs-Computertomografie (4D-CT) eingesetzt. Diese 4D-CT ist für eine stereotaktische ablative Radiotherapie in den Stadien I bis IIA obligat. Die praktische Durchführung einer 4-dimensionalen Planungs-Computertomografie wird in Abbildung 1. gezeigt.

4-dimensionale Planungs-Computertomografie

Im Jahr 2011 veröffentlichten *Sejpal* und Kollegen eine Studie bei Patienten mit Stadium III NSCLC, die zwei verschiedene Bestrahlungsarten miteinander verglich (Protonen vs. Photonen). Die erste Gruppe mit 62 Patienten bekam eine Protonenbestrahlung und eine simultane Chemotherapie. In der zweiten Gruppe wurde eine Photonenbestrahlung in IMRT-Technik oder auch nach konventioneller 3D-Planungstechnik (3D-CRT) und eine simultane Chemotherapie verabreicht. Die Pneumonitis- und Ösophagitisraten waren mit 2 % und 5 % nach der Protonentherapie deutlich geringer im Vergleich zur Photonenbestrahlung. Das Gesamtüberleben und die Tumorkontrollrate wurden aufgrund der kurzen Beobachtungszeit nicht erfasst [2]. *Chang* et al. konnten des Weiteren das verringerte Nebenwirkungsrisiko bei der Protonenbestrahlung in Kombination mit einer Chemotherapie im Rahmen einer Phase-II-Studie bestätigen [3]. In einer Phase III Studie von *Liao* et al., die 2016 auf dem Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) präsentiert wurde, zeigte sich hingegen kein Vorteil der Protonentherapie gegenüber einer intensitätsmodulierten Photonentherapie in Bezug auf schwerwiegende Pneumonitiden und die lokale Kontrolle, allerdings konnte mit der Protonentherapie eine viel bessere Herzschonung erzielt werden [4]:

Ein mit hoher Evidenz belegter Vorteil einer protonen- gegenüber einer photonenbasierten thorakalen Radio- bzw. Radiochemotherapie besteht damit derzeit nicht. Weiterführende Untersuchungen finden derzeit im Rahmen einer multizentrischen Phase-III-Studie (RTOG-1308) statt.



Abbildung 1 *4D-Planungs-Computertomografie mit angelegtem Atemgürtel zur Registrierung der Tumorbewegung während des Atemzyklus.*

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.12

Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC)

Definitive Radiotherapie

Frühes Stadium I/IIA ohne Lymphknotenbefall (TNM 8)

Verbesserte Screeningmethoden (z. B. Low-dose-Computertomografie) führen derzeit zu einer früheren Detektion der Patienten mit einem Lungenkarzinom. Dennoch liegt bei nur ca. 25 % aller Patienten bei Diagnosestellung ein frühes Krankheitsstadium I/IIA ohne Lymphknotenbefall vor [5]. Die Therapie der Wahl eines frühen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms stellt die radikale anatomische Resektion mit mediastinaler Lymphknotendissektion dar. Hierdurch können in der Regel 5-Jahres-Überlebensraten von ca. 75 % im Stadium I und 40–60 % im Stadium II erreicht werden [6].

Viele Patienten mit Lungenkarzinom leiden u. a. aufgrund eines langjährigen Nikotinabusus an schweren Komorbiditäten mit eingeschränkter pulmonaler Funktion. Bei funktioneller oder technischer Inoperabilität sowie bei der Ablehnung einer Operation stellt die kurativ intendierte Radiotherapie eine alternative Behandlungsoption dar. Die noch vor 10 Jahren regulär in der klinischen Routine eingesetzte konventionell fraktionierte, mehrwöchige Radiotherapie mit Gesamtdosen von > 60,0 Gy erfordert hierbei u. a. eine ausreichend gute Lungenfunktion. Die 5-Jahres-Überlebensraten bleiben mit einer solchen Therapie trotzdem mit 10–30 % enttäuschend [5, 7]. Heutzutage stellt die stereotaktisch-ablative Radiotherapie (SABR) in frühen Krankheitsstadien (I bis IIA ohne Lymphknotenbefall) ein modernes, bildgeführtes und präzises strahlentherapeutisches Behandlungsverfahren mit hoher zielgerichteter Gesamtdosis und kurzer Behandlungsdauer dar (3–10 Sitzungen). Hierdurch wird eine Dosiseskalation im Bereich des Tumors (biologisch effektive Dosis > 105 Gy) bei gleichzeitig maximaler Schonung des gesunden Lungenparenchyms und in der Nähe befindlicher Risikoorgane (Speiseröhre, Herz, Rückenmark etc.) möglich. Die positive Dosis-Wirkungs-Beziehung erzielt eine deutlich bessere lokale Tumorkontrolle und ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben im Vergleich zur konventionell fraktionierten thorakalen Radiotherapie [5, 8, 9] (siehe Tabelle 1).

stereotaktisch-ablative Radiotherapie

Die bis jetzt einzige randomisierte Phase III Studie (CHISEL) zeigte, dass die SABR bei inoperablen Patienten mit frühem Lungenkarzinom im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie zu signifikant höheren Tumorkontrollraten und Überlebensraten führt [20].

höhere Tumorkontroll- und Überlebensraten

Retrospektive Fallserien und prospektive Phase-II-Studien konnten sehr hohe lokale Kontrollraten zwischen 84–98 % bei funktionell inoperablen Patienten mit nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen in frühen Stadien zeigen [5, 6, 10–13]. In drei prospektiven randomisierten Phase-III-Studien (STARS: NCT00840749, ROSEL: NCT00687986, ACOSOG: Z4099/RTOG 1021) wurden bei funktionell operablen Patienten im Stadium I (maximaler Tumordurchmesser < 4 cm) die radikale chirurgische Resektion mit der stereotaktisch-ablativen Radiotherapie verglichen. Alle Studien wurden wegen mangelnder Patientenrekrutierung frühzeitig geschlossen. Eine dennoch publizierte Studie konnte mittels gepoolter Analyse für die stereotaktische Bestrahlung sowohl ein verbessertes Rezidiv-freies 3-Jahres-Überleben (86 % vs. 80 %) als auch ein verbessertes Gesamtüberleben (95 % vs. 79 %) zeigen. Die Grad-3-Toxizität war bei den strahlentherapeutisch behandelten Patienten im Vergleich zu der operierten Patientenkohorte (10 % vs. 44 %) [14] signi-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.12

fikant geringer. Ebenso wurde durch eine SEER-Analyse mit 1078 Patienten eine signifikant geringere Morbidität in den ersten 2 Jahren nach Abschluss der stereotaktisch-ablativen Radiotherapie im Vergleich zur operierten Kohorte bestätigt. Einschränkend war die Mortalität bei den strahlentherapeutisch behandelten Patienten durch einen Anstieg in der krebsunabhängigen Sterblichkeit höher. Schlussfolgernd profitieren insbesondere auch ältere Patienten mit einer kürzeren Lebenserwartung von der stereotaktischen Behandlung durch die geringe Toxizität [15]. *Chang* et al. beschrieben nach einem medianen Follow-up von 36 Monaten lediglich 3 % Pneumonitiden dritten Grades nach durchgeführter stereotaktischer Radiotherapie [16]. Eine signifikante Verschlechterung der Lungenfunktion trat ebenfalls nicht auf [17, 18].

bei zentral gelegenen Tumoren höhere Nebenwirkungsraten

Aufgrund der engen anatomischen Nachbarschaft zu kritischen Strukturen (Hauptbronchien, Herz und Ösophagus) wurden bei zentral gelegenen Tumoren höhere Nebenwirkungsraten nach stereotaktisch-ablativer Radiotherapie beobachtet. Hier ist eine Anpassung der applizierten Gesamt- und Einzeldosis erforderlich [12]. Die Definition der zentralen Lage erfolgt nach den Kriterien von RTOG 0263 (Abbildung 2). Im November 2014 wurde eine prospektiv kontrollierte Studie (LUNG-TECH, EORTC 22113-08113) initiiert, welche die Effektivität und Toxizität der stereotaktisch-ablativen Strahlentherapie bei zentral gelegenen Lungenkarzinomen untersucht [19].

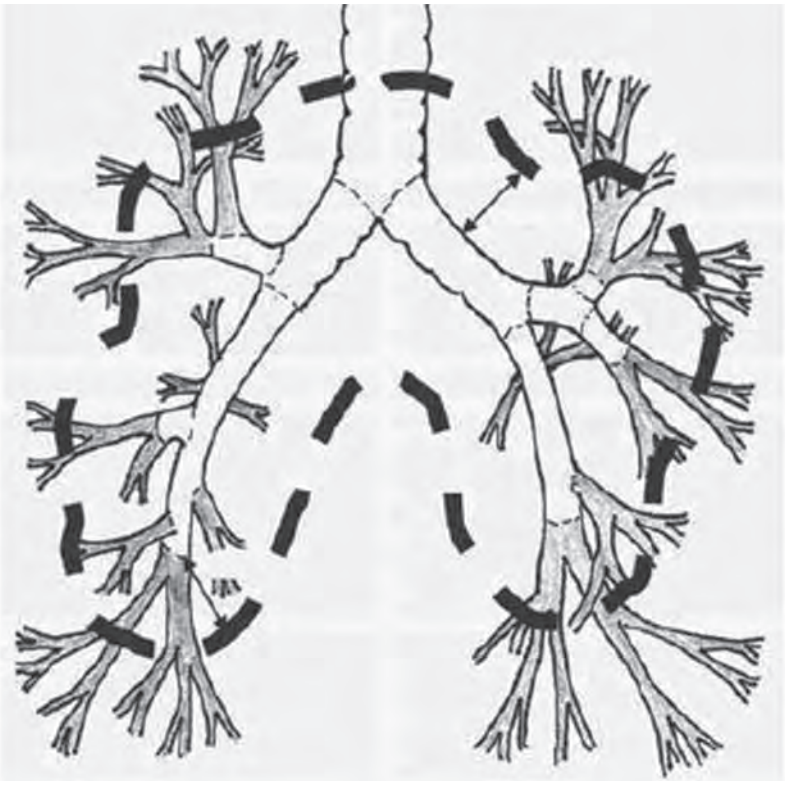


Abbildung 2 *Zwei-Zentimeter-Zone um den proximalen Bronchialbaum.*

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.12

Damit stellt die SABR zum jetzigen Zeitpunkt die effektivste nichtinvasive Behandlungsmethode beim NSCLC im Stadium I–IIA ohne Lymphknotenbeteiligung dar. Durch weitere Verbesserungen in der Therapieplanung z. B. Patientenimmobilisierung und das Managements der Tumorbewegung sowie durch Integration der funktionellen Bildgebung in den Bestrahlungsplanungsprozess sind weitere Verbesserungen in dem Nebenwirkungsprofil der Strahlentherapie in den nächsten Jahren zu erwarten.

Tabelle 1 *Zusammenfassende Ergebnisse der stereotaktisch-ablativen Strahlentherapie bei NSCLC im Stadium I/II,* Roesch *et al. 2014 [7].*

Studie	Jahr	Pat.(n)	Fraktionierungsschema	Toxizitätsgrad (Pneumonitis/ Rippenfraktur (%))	OS 3J (%)	CSS 3J (%)	LC 3J (%)	Median Follow-up Mo)
Retrospektiv								
Onishi et al.	2004	245		≥ 2 (6,5/0,8)	56	78	86,5	24
Onishi et al.	2007	257		≥ 2 (5,4/1,6)	56,8	76,9	86	38
Grills et al. SBRT	2012	505		≥ 3 (2/1)	48	77	91	30
Senthi et al.	2013	676			55 (2J)	–	95 (2J)	33
Guckenberger et al.	2013	582		≥ 2 (7/4)	49	–	80	21
Prospektiv								
Nagata et al.	2005	45	4 x 12 Gy (im Isozentrum)	> 3 (0)	72 (Stadium IB)	–	98	30
Baumann et al.	2009	57	3 x 15 Gy (67 % Isodose)	≥ 3 (29,8)	60	88	92	35
Fakiris et al.	2009	70	60–66 Gy in 3 Fraktionen (80 % Isodose)	≥ 3 (15,7)	42,7	81,7	88,1	50
Bral et al.	2011	40	60 Gy in 3–4 Fraktionen (im Isozentrum)	≥ 3 (20)	52 (2J)	64 (2J)	84 (2J)	16
Ricardi et al.	2010	62	3 x 15 Gy (80 % Isodose)	≥ 3 (3,2/1,6)	57,1	72,5	87,8	28
Ball et al. [20]	2019	66 von 101	3 x 18 Gy oder 4 x 12 Gy (im Isozentrum)	≤ °2 (10 % für allgemeine milde Nebenwirkungen)	–	–	86 % (2J)	25

SBRT = stereotactic-body-radiotherapy; OS = overall survival; CSS = cause-specific survival; LC = local control; 3J = 3-year-value; 2J = 2-year-value

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.12

Lokal fortgeschrittenes Stadium IIB–IIIA/B/C (TNM 8)

Bei inoperablen Patienten im Stadium IIB–IIIA-C ist eine kurativ intendierte Radiochemotherapie mit oder ohne konsolidierender Immuntherapie die Therapie der Wahl. Die Behandlungssequenz (Chemotherapie und thorakale Radiotherapie) kann variieren (siehe Abbildung), wobei mehrere Studien signifikant bessere Überlebensraten für die kombinierte Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie zeigen konnten [21, 22]. Die Kombination mit einer Chemotherapie verbessert das 1-Jahres-Überleben statistisch um mindestens 20 % [23].

In einer Zusammenfassung von *Baas* et al. wurde ein Vorteil der simultanen Radiochemotherapie im Vergleich zur sequenziellen Therapie in Bezug auf ihre Wirksamkeit sehr gut dargestellt [24]. Verschiedene randomisierte Studien und Metaanalysen bestätigen einen Vorteil für die simultan applizierte Radiochemotherapie gegenüber dem sequenziellen Einsatz bzw. der alleinigen, definitiven Strahlentherapie (siehe Tabelle 2). Andererseits kann eine simultane Radiochemotherapie nur Patienten in gutem Allgemein- und Ernährungszustand zugemutet werden, da sie mit höherer Akuttoxizität, insbesondere mit einer erhöhten Ösophagitisrate, einhergeht.

simultane Radiochemotherapie von Vorteil

Der Nutzen einer Induktionschemotherapie konnte bisher nicht eindeutig belegt werden. Eine Studie der „Cancer and Leukemia Group B" zeigte, dass die Induktionschemotherapie bei nicht optimaler simultaner Chemotherapie in der Gesamtpopulation die Prognose der Patienten nicht verbessert [25]. Alter, Gewichtsverlust und ein schlechter Performancestatus waren bei den eingeschlossenen Patienten signifikante prädiktive Faktoren, die das insgesamt schlechte Ergebnis erklären mögen. Das Gesamtergebnis dieser Studie steht in einem gewissen Gegensatz zu den Ergebnissen der BROCAT-Studie, in der nach Durchführung einer Induktionstherapie mit Paclitaxel und Carboplatin bei Therapieansprechen zwischen alleiniger Strahlentherapie oder konkomitanter Radiochemotherapie

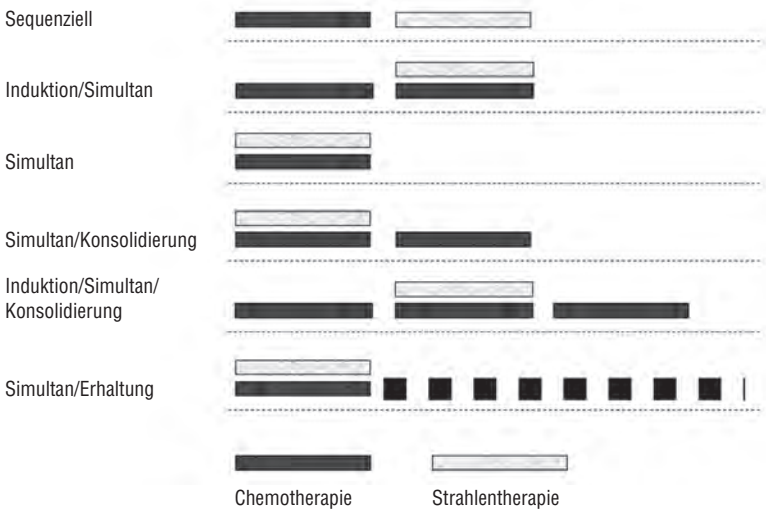


Abbildung 3 Mögliche Behandlungsalgorithmen im Rahmen einer multimodalen Therapie beim NSCLC Stadium IIB–IIIA-C [24].

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.12

mit wöchentlichen, niedrig dosierten Paclitaxelgaben randomisiert wurde [26]. Hier zeigte sich nach Induktionschemotherapie ein Vorteil der zusätzlichen Paclitaxelgabe ohne Erhöhung der Toxizität oder Einschränkung der Lebensqualität. Die im Jahr 2002 publizierte CALGB-Studie 9431 untersuchte drei unterschiedliche, platinbasierte Chemotherapie-Zweifachkombinationen beim NSCLC im nicht resektablen Stadium III [27]. 175 Patienten erhielten Cisplatin in Kombination mit entweder Gemcitabin, Paclitaxel oder Vinorelbin als Induktionstherapie sowie anschließend simultan zur Radiotherapie. Hierbei zeigte sich ein tendenzieller Vorteil hinsichtlich der Therapieverträglichkeit für die simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin/Vinorelbin in geringeren Raten von Ösophagitis und Hämatotoxizität bei äquivalenter Effektivität bezüglich des Tumoransprechens und des Überlebens.

In mehreren Studien wurde auch überprüft, ob eine konsolidierende Chemotherapie nach einer simultanen Radiochemotherapie das Gesamtüberleben verbessert. Von *Gandara* et al. konnte in einer Phase-II-Studie mit einer Konsolidierungschemotherapie (3 Zyklen Docetaxel) nach einer simultanen Radiochemotherapie (61 Gy, 2 Zyklen Cisplatin/Etoposid) ein vielversprechendes 3-Jahres-Überleben von 37 % erreicht werden [28]. Ein randomisierter Phase-III-Vergleich der „Hoosier Oncology Group" desselben Konsolidierungsprotokolls gegenüber der alleinigen, simultanen Radiochemotherapie konnte deren Überlegenheit jedoch nicht bestätigen [29]. In der GILT-Studie wurde eine simultane Radiochemotherapie mit 2 Zyklen Cisplatin/Vinorelbin im experimentellen Arm durchgeführt, gefolgt von zwei Konsolidierungszyklen. Zielvolumen für die Strahlentherapie war der makroskopisch sichtbare Primärtumor und das makroskopisch befallene Lymphknotenkompartiment. Die Gesamtdosis der Strahlentherapie lag bei 66 Gy, unter der Voraussetzung, dass weniger als 30 % des Volumens beider Lungen mit einer Dosis von 20 Gy belastet wurden (V20 < 30 %). Die präsentierten Studienergebnisse zeigten trotz Erhöhung der Krankheitskontrollrate letztlich keine Verbesserung des Gesamtüberlebens und damit keinen Vorteil der Erhaltungschemotherapie nach Abschluss einer simultanen Radiochemotherapie [30]. Prospektive Analysen zum Einfluss von biologischen Faktoren stehen weiterhin aus.

Konsolidierungsprotokoll

In einer im Jahr 2015 hochranging publizierten Phase-III-Studie aus den USA (RTOG 0617) mit insgesamt 544 Patienten wurde zwischen vier Armen mit unterschiedlicher Gesamtdosis der Radiotherapie (60 Gy vs.74 Gy) sowie mit und ohne zusätzliche Gabe vom Cetuximab randomisiert. Alle Patienten erhielten eine simultane Radiochemotherapie mit wöchentlichen Carboplatin/Paclitaxel-Applikationen. Das mediane Überleben im Standarddosis-Arm belief sich auf 28,7 Monate vs. 20,3 Monate im Hochdosis-Arm (95 %-CI 24,1–36,9 vs. 95 %-CI 17,7–25,0; HR 1,38; 95 %-CI 1,09–1,76; p = 0,004). Auch zusätzliche Gaben vom Cetuximab zur simultanen Radiochemotherapie erbrachten keinen Überlebensvorteil [31].

Die zu erzielende Gesamtdosis der konventionell fraktionierten Radiotherapie bleibt damit bei 60 bis 66 Gy. Eine Induktions- bzw. Konsolidierungschemotherapie bringt in der Gesamtpopulation keinen Überlebensvorteil.

Gesamtdosis von 60 bis 66 Gy

Hinsichtlich der radiobiologischen Zusammenhänge wurde in einer Studie versucht, die Auswirkungen der geschätzten Dosis der Strahlung auf Immunzellen (EDRIC) auf krebsspezifische Ergebnisse in einer unabhängigen Kohorte von Patienten, zu untersuchen. EDRIC wurde als Funktion der mittleren Herzdosis, der mittleren Lungendosis, der mittleren Körperdosis (MBD) und der Anzahl der Bestrahlungsfraktionen berechnet. Eine höhere EDRIC wurde mit einem höheren Risiko für die Lymphopenie des Grades ≥ 3 (p = .004) korreliert. Das mediane Überleben für Patienten mit einer EDRIC über 7,3 Gy und unter 5,1 Gy betrug 14,3 bzw. 28,2 Monate [32].

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.12

Tabelle 2 *Vergleich sequenzielle und simultane Radiochemotherapie.*

Autor	Jahr	Patienten (n)	ED/GD (Gy)	Chemotherapie	MST (Mo)	OS (2J) (%)	Ösophagitis Grad 3–4 (%)
Curran et al. [33]	2012	610	1,8–2,0/63	simultan	17	37	25
				sequenziell	14,6*	31	4
Zatloukal et al. [35]	2003		2,0/66	simultan	16,6	35	17
				sequenziell	12,9*	14	4
Fournel et al. [34]	2005		2,0/66	simultan	16,3	39	32
				sequenziell	14,5	26	3
Furuse et al. [23]	1999		2,0/56	simultan	16,5	35	3
				sequenziell	13,3*	27	2

MST (Mo): medianes Überleben in Monaten; OS (2J): Gesamtüberleben nach zwei Jahren in %
* $P < 0,05$

Durvalumab

In der PACIFIC-Studie wurden Patienten nach einer konkomitanten platin-basierten Radiochemotherapie zwischen einer anschließenden Konsolidierungstherapie mit dem PD-L1 Inhibitor Durvalumab und Placebo-Gaben randomisiert. Aufgrund des Studiendesigns liegen keine guten Daten für die genaue Tumorausdehnung zu Beginn der Radiochemotherapie und des Ausmaßes des Ansprechens auf die Radiochemotherapie vor. Die Durvalumab-Gabe wurde alle zwei Wochen für bis zu 12 Monate nach der Radiochemotherapie durchgeführt. Durvalumab wurde 1 bis 42 Tage nach Abschluss der primären multimodalen Behandlung begonnen. Von 713 randomisierten Patienten erhielten 709 eine Konsolidierungstherapie (473 erhielten Durvalumab und 236 erhielten ein Placebo). In der Zwischenanalyse betrug das mediane PFS von der Durvalumab-Gruppe 16,8 Monate vs. 5,6 Monate mit Placebo ($p < 0,001$); die 12-Monats-PFS-Raten belaufen sich auf 55,9 % vs. 35,3 % und die 18-Monats-PFS-Raten auf 44,2 % vs. 27,0 %. Wichtig ist, dass die höhergradigen Nebenwirkungen (Grad 3 oder 4 nach CTCTAE) in beiden Gruppen ähnlich waren (29,9 % in der Durvalumab-Gruppe bzw. 26,1 % in der Placebo-Gruppe). Die Therapie-Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkung lag bei 15,4 % der Patienten in der Durvalumab-Gruppe gegenüber 9,8 % der Patienten in der Placebogruppe [36]. In der Sekundäranalyse mit Gesamtüberlebensdaten betrug die 24-Monate OS-Rate 66,3 % in der Durvalumab-Gruppe gegenüber 55,6 % (95 % CI, 48,9 bis 61,8) in der Placebogruppe ($p = 0,005$) [37]. Der größte Vorteil zeigte sich dabei für die Patienten, bei denen die adjuvante Durvalumab-Therapie innerhalb von 14 Tagen nach Abschluss der simultanen Radiochemotherapie, begonnen wurde. Basierend auf diesen Ergebnissen hat die FDA am 16. Februar 2018 Durvalumab für die Behandlung von Patienten mit NSCLC im Stadium III zugelassen – insofern deren Tumore inoperabel sind und nach konkomitanter platin-basierten Radiochemotherapie keinen Progress aufweisen. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) folgte am 21. September 2018, entschied sich jedoch für die Zulassung des Medikaments für Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (PD-L1 mindestens 1 %), basierend auf den Ergebnissen einer sekundären Post-hoc-Analyse, die keinen Benefit im Gesamtüberleben bei PD-L1 negativen Tumoren aufzeigen konnte.

PD-L1 exprimierende Tumoren

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.12

Trimodale Therapieoptionen

präoperative Radiochemotherapie

Für selektionierte Patienten im Stadium IIIA und B kann ein trimodaler Behandlungsansatz unter Integration einer neoadjuvanten Radiochemotherapie und Operation diskutiert werden. In einer im Jahr 2010 hochrangig publizierten Phase-II-Studie wurden 120 Patienten hierzu untersucht. 25 % der Patienten wurden wegen Tumorprogression und/oder funktioneller Verschlechterung nach Abschluss der Induktionstherapie als nicht operabel eingestuft. Bei den nicht operablen Patienten wurde die eingeleitete präoperative Radiochemotherapie bis zu einer Gesamtdosis von 63 Gy fortgeführt. Die 5-Jahres-Überlebensrate für alle Studienpatienten betrug 21,7 %, für die komplett resezierten 43,1 % (medianes Überleben 39 Monate) und 53,3 % für in-sano resezierte Patienten ohne nachweisbare befallene Lymphknoten (ypN0, R0). Keiner der Patienten, die nicht operiert wurden, überlebte 5 Jahre [38].

In einer 2015 publizierten, multizentrischen Phase-III-Studie (ESPATÜ) wurden zwischen 2004 und 2013 Patienten (medianes Alter 59 Jahre) mit histologisch gesichertem und potenziell resektablem NSCLC im Stadium IIIA/B untersucht. Alle Patienten erhielten 3 Zyklen Induktionschemotherapie mit Cisplatin/Paclitaxel sowie anschließend eine neoadjuvante, simultane, hyperfraktioniert-akzelerierte Radiochemotherapie (2 x 1,5 Gy/Tag) mit kumulativ 45,0 Gy und Cisplatin/Vinorelbin. 161 von insgesamt 246 eingeschlossenen Patienten wurden letztlich zwischen der nachfolgenden Fortführung der Radiochemotherapie als Boost (Arm A, n = 80) und einer radikalen Resektion (Arm B, n = 81) randomisiert. Das mediane Follow-up betrug 78 Monate. Mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 34,1 % (aller 246 Patienten) in der Gesamtauswertung lagen sehr gute Ergebnisse vor. Zwischen den beiden untersuchten Armen zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des 5-Jahres-Gesamtüberlebens (40 % vs. 44 %, p = 0,34). Die Therapieverträglichkeit und die Nebenwirkungsraten waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar [39].

umfangreiches prätherapeutisches Staging

Nebenbei zeigte die ESPATÜ-Studie, dass die Durchführung multimodaler Konzepte bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC eine strenge multidisziplinäre Therapieführung mit hohen Erfahrungswerten des Behandlungsteams, eine gute Patientenselektion sowie ein umfangreiches prätherapeutisches Staging erfordert. Diese Faktoren stellen entscheidende Qualitätskriterien dar, durch die niedrige Akuttoxizitätsraten, eine beeindruckende Patientencompliance und sehr hohe Raten der kompletten pathologischen Remissionen erzielt werden konnten. Durch Vermeidung von Therapieunterbrechungen wird eine hohe Dosisdichte erzielt.

Pancoast-Tumor

Gemäß der S3-Leitlinie wird bei Pancoast-Tumoren im Stadium II–IIIA (ohne mediastinale Lymphknotenbeteiligung) eine neoadjuvante, simultane Radiochemotherapie mit anschließender Resektion durchgeführt. Patienten mit technischer oder funktioneller Inoperabilität sollen eine definitive simultane Radiochemotherapie erhalten. Die Evaluation des bestmöglichen Vorgehens und die Therapieentscheidung sind interdisziplinär im Tumorboard zu treffen.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.12

Adjuvante bzw. postoperative Radiotherapie

Bei operablen Tumoren bis einschließlich Stadium IIIA (mit Ausnahme „bulky" mediastinalem und multi-level-Lymphknotenbefall) stellt eine radikale anatomische Resektion, gefolgt von einer systematischen mediastinalen Lymphknotendissektion die Therapie der Wahl dar. Eine im Jahr 2006 publizierte SEER-Analyse mit 7465 Patienten aus 13 amerikanischen Krebszentren zeigte, dass die Subgruppe der Patienten mit mediastinalem Lymphknotenbefall (pN2) einen signifikanten Überlebensvorteil aufwies, wenn eine postoperative Strahlentherapie (PORT) durchgeführt wurde. Bei Patienten mit einer pN0- oder pN1-Situation hatte die postoperative Strahlentherapie hingegen eher einen negativen Einfluss auf das Überleben. Bei einer pN2-Situation sowie nach inkompletter Resektion verbesserte die sequenzielle multimodale Therapie (Chemotherapie gefolgt von Strahlentherapie) das krankheitsfreie 5-Jahres-Überleben nach Studienlage von 27 % auf 36 % und das 5-Jahres-Gesamtüberleben von 20 % auf 27 % [40].

pN2-Situation

In der ANITA-Studie wurden ca. 800 Patienten mit komplett reseziertem NSCLC im Stadium I bis IIIA mit einem medianen Follow-up von > 70 Monaten analysiert. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit der adjuvanten Chemotherapie zu überprüfen. Eine zusätzliche Strahlentherapie war erlaubt, aber nicht vorgeschrieben. Durch die Gabe einer Chemotherapie wurde eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Beobachtung erreicht (medianes Überleben 65,8 vs. 43 Monate). Die 5-Jahres-Überlebensrate war mit 51,2 % versus 42,6 % deutlich besser. Eine Subgruppenanalyse zeigte für Patienten mit mediastinalem Lymphknotenbefall (pN2) einen Überlebensvorteil durch eine zusätzliche adjuvante Strahlentherapie [41].

Überlebensvorteil

Zusätzlich zeigte eine nationale Krebsdatenbankanalyse aus den USA für Patienten, die 2004–2006 mit reseziertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und pathologischen N2 (pN2)-Lymphknoten, die mit Chemotherapie und PORT behandelt wurden, ein verbessertes Überleben im Vergleich zur alleinige Chemotherapie.

Der Einfluss der adjuvanten Strahlentherapie auf die lokale Kontrolle, das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben bei Patienten mit mediastinalem Lymphknotenbefall (pN2) nach kompletter radikaler Resektion ist Gegenstand der laufenden Studie EORTC 08053 (LUNG-ART).

Gemäß der S3-Leitlinie von 2010 wird bei operierten Patienten mit mediastinalem Lymphknotenbefall (pN2) und/oder nach inkompletter radikaler Resektion eine multimodale, adjuvante Therapie empfohlen, bestehend aus einer Chemotherapie, gefolgt von einer Strahlentherapie. Die Radiotherapie erfolgt meist über einen Zeitraum von 5 Wochen mit einer Gesamtdosis von 50 Gy.

Stadium IV

Die Prognose bei metastasierten Patienten ist insgesamt wesentlich schlechter im Vergleich zu anderen Tumorstadien. Seit einigen Jahren werden jedoch viele Patienten, die eine einzelne Metastase aufweisen, mit einer lokal-ablativen Behandlung mit kurativer Absicht behandelt. Der langfristige Nutzen der lokal-ablativen Therapie bei Patienten mit bis zu fünf synchronen Metastasen wurde ebenfalls in mehreren Studien untersucht. Meist waren dann die mediastinalen Lymphknoten nicht befallen bzw. wiesen ein schlechteres Ergebnis auf. Im Jahr 2012 veröffent-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.12

NSCLC mit synchronen Oligometastasen

lichten De Ruysscher et al. eine prospektive klinische Studie bei Patienten mit NSCLC mit synchronen Oligometastasen. In dieser Phase-II-Studie wurden 40 Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit weniger als fünf Metastasen eingeschlossen, die für die lokal-ablative Therapie geeignet waren. Zu beachten ist dabei jedoch, dass 87 % der Patienten lediglich eine einzelne Metastase aufwiesen. Die 2- und 3-Jahres-Überlebensraten betrugen 23,3 % bzw. 17,5 %. Dies zeigte, dass einige Patienten mit oligometastasiertem NSCLC langfristig von lokalen Therapien profitieren könnten [42].

In einer multizentrischen, randomisierten Phase-II-Studie von Gomez et al wurden Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit drei oder weniger Metastasen untersucht. Ein größerer Teil der Patienten wies Treibermutationen auf. Die Patienten wurden einer Erhaltungstherapie oder Beobachtung (Gruppe 1) oder der lokal-ablativen Therapie aller Metastasen (Gruppe 2) zugeordnet. Es zeigte sich ein deutlicher PFS-Vorteil (Median 14,2 Monate in Gruppe 2 vs. 4,4 Monate in Gruppe 1, $p = 0.022$). Auch ein Überlebensvorteil wurde beobachtet mit einem medianen Gesamtüberleben von 41,2 vs. 17 Monaten ($p = 0.017$) [43]. Daher sollte eine lokal-ablative Therapie bei Patienten mit oligometastasiertem NSCLC, die nach einer vorherigen systemischen Therapie keinen Erkrankungsprogress aufweisen im Tumorboard diskutiert werden.

Radioimmunotherapie-Phase-II-Studie

Besondere Bedeutung für das Stadium IV kommt einer ersten randomisierten Radioimmunotherapie Phase-II Studie (PEMBRO-RT) zu. In die Studie wurden 76 Patienten mit vortherapierten metastasierenden NSCLC eingeschlossen, die nach dem Zufallsprinzip eine stereotaktische Radiotherapie (SBRT) oder keine Bestrahlung erhielten, gefolgt von einer Systemtherapie mit PD-1 Inhibitor Pembrolizumab. SBRT wurde in drei Fraktionen von 8 Gy an einer ausgewählten Tumormanifestation durchgeführt. Die Patienten wurden unabhängig vom PD-L1-Status eingeschlossen. Eine nicht-signifikante Verdoppelung der Gesamtansprechrate und eine signifikante Erhöhung der Krankheitskontrollrate im Vergleich zur alleinigen Pembrolizumab-Therapie wurden beobachtet. Die Kombination schien in einer Subgruppenanalyse bei Patienten mit einer PD-L1-Expression von weniger als 1 % besonders wirksam zu sein [44].

Kleinzelliges Lungenkarzinom (small cell lung cancer, SCLC)

Die frühere Einteilung in „Limited" und „Extensive Disease" ist veraltet. Seit bereits 2010 wurde in TNM Version 7 die Einteilung nach dem TNM-System empfohlen. Im folgenden Text wird sie aufgrund der bisherigen Publikationen zum therapeutischen Vorgehen jedoch noch aufgeführt. Das Gesamtüberleben von Patienten mit SCLC liegt nach 5 Jahren abhängig vom Allgemeinzustand und Erkrankungsstadium bei 0 bis 25 % [35].

Lokal fortgeschrittenes Stadium (I–IIIA/B/C (TNM 8), vormals Limited Disease)

Trotz intensiver chemotherapeutischer Primärbehandlung ist die lokoregionäre Rezidivneigung des SCLC sehr hoch. Sie wird nach 2 Jahren auf ca. 80 % eingeschätzt. Diese Rate kann durch eine zusätzliche lokoregionale Radiotherapie des Primärtumors und des betroffenen Lymphabflussgebiets auf ca. 20–30 % gesenkt

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.12

werden. Bereits 1992 beschrieben *Warde* et al. in einer Metaanalyse, dass durch eine zusätzliche mediastinale Bestrahlung eine signifikante Verbesserung der lokalen Kontrolle nach 2 Jahren von 23 % auf 48 % erzielt werden kann [45]. Zusätzlich bestätigen Metaanalysen mit über 3000 Patienten, dass das relative Risiko, am Tumor zu versterben, durch die zusätzliche lokoregionäre Radiotherapie nach erfolgter Chemotherapie auf ca. 86 % gesenkt werden kann. Die 3-Jahres-Überlebensrate erhöht sich dadurch um ca. 5,4 % [45, 46]. Bis vor ca. 15 Jahren wurde eine lokoregionäre Bestrahlung als konventionell fraktionierte Radiotherapie mit Gesamtdosen von 50,0 bis 60,0 Gy nach Abschluss einer Chemotherapie eingesetzt. Dennoch zeigte die Mehrzahl der publizierten, randomisierten Studien und Metaanalysen bezüglich des „Timings" der Bestrahlung, dass es einen Vorteil für den frühen simultanen Einsatz zusammen mit der Chemotherapie gibt [47, 48].

hyperfraktioniert-akzelerierte Bestrahlung

Eine weitere Intensivierung der simultanen Radiochemotherapie durch den Einsatz von hyperfraktioniert-akzelerierten Bestrahlungsprotokollen konnte als vorteilhaft für die Gesamtprognose identifiziert werden. In der umfangreichsten Phase-III-Studie von *Turrisi* et al. wurde eine hyperfraktioniert-akzelerierte Radiotherapie (2 x 1,5 Gy/Tag, bis zu einer Gesamtdosis von 45,0 Gy, Gesamtdauer 3 Wochen) mit einer konventionell fraktionierten Radiotherapie (1,8 Gy/Tag bis 45 Gy in 5 Wochen) simultan zur Chemotherapie mit Cisplatin/Etoposid verglichen. Die 5-Jahres-Überlebensrate stieg im hyperfraktioniert-akzelerierten Therapiearm von 16 auf 26 % [47]. Die Ergebnisse sind jedoch unter Berücksichtigung des Patientenkollektivs zu betrachten, sodass ein simultaner, hyperfraktioniert-akzelerierter Einsatz vor allem jüngeren Patienten (< 65 Jahre) in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0–1) mit relativ kleinen Zielvolumina angeboten werden sollte. In der europäischen randomisierten Phase III Studie (CONVERT) wurde die konventionell fraktionierte mit der hyperfraktioniert-akzelerierten Radiotherapie in Kombination mit einer simultanen Chemotherapie verglichen (Gesamtdosis von 66 Gy vs. 45 Gy). In der Studie zeigte sich kein Überlebensvorteil für eines der beiden Therapieschemata. Die 2-Jahres Überlebensrate unterschied sich nicht signifikant (51 % vs. 56 %; p = 0,15). Auch die Toxizität war bei beiden Armen gleich [49]. In der Sekundäranalyse wurden Patienten mit Stadium I-II untersucht. Diese erreichten ein wesentlich längeres Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten im Stadium III (Median, 50 Monate vs. 25 Monaten, p = 0,001). Es wurde jedoch kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen beiden Therapie-Armen gefunden [50].

Für ältere Patienten (> 70 Jahre) existieren relativ wenig Daten. Aus diesem Grund muss bei der Indikationsstellung bezüglich Lebenserwartung und bestehender Komorbiditäten mit besonderer Sorgfalt agiert werden.

Metastasiertes Stadium (Stadium IV nach TNM 8, vormals Extensive Disease)

Eine zusätzliche thorakale Bestrahlung der Patienten mit „Extensive Disease" kann zu einer Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle führen. Die Rate der kompletten Remission nach alleiniger Chemotherapie beträgt lediglich 15–30 %. Dennoch ist eine Verbesserung der Überlebensrate nur dann zu erwarten, wenn nach applizierter Chemotherapie eine Remission der vorbekannten Fernmetastasen erzielt wird. In einer bekannten, randomisierten Phase III Studie aus dem Jahr 1999 mit 210 Patienten war die 5-Jahres-Überlebensrate mit 9,1 % versus 3,7 % signifikant höher, wenn nach chemotherapeutisch induzierter, kompletter Remission der

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.12

Fernmetastasen und wenigstens partieller Remission des Primärtumors zusätzlich eine lokoregionäre, hyperfraktioniert-akzelerierte Radiotherapie mit 54 Gy Gesamtdosis à 1,8 Gy Einzeldosis appliziert wurde [51].

mediastinale Radiotherapie

Des Weiteren zeigte eine im Jahr 2014 publizierte Phase-III-Studie von *Slotman* et al. einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil nach 18 und 24 Monaten bei Patienten, die mindestens eine partielle Remission nach erfolgter Chemotherapie erreichten und eine anschließende mediastinale Radiotherapie sowie eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung erhielten. Auch im progressionsfreien Überleben zeigte sich ein signifikanter Vorteil durch die thorakale Bestrahlung. Die Rate intrathorakaler Progressionen sank von 80 auf 44 % ($p < 0{,}001$) [52]. Auf der Basis dieser Studie kann bei Patienten mit gutem Ansprechen auf die primäre Chemotherapie eine konsolidierende thorakale Radiotherapie und prophylaktische Ganzhirnbestrahlung (s. u.) angeboten werden.

Außerdem ist eine lokale Radiotherapie indiziert, wenn trotz abgeschlossener Chemotherapie eine klinisch symptomatische Metastasierung vorhanden ist oder zu erwartende Beschwerden in der Folge ableitbar sind, wie z. B. eine obere Einflussstauung, Bronchus-, Tracheal-, Ösophagusobstruktionen oder eine Myelonkompression.

Prophylaktische Ganzhirnbestrahlung (PCI)

Knapp 50 % der Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom erleiden innerhalb von 2 Jahren eine symptomatische zerebrale Metastasierung. *Kristjansen* et al. konnte bereits 1993 bei der Auswertung von 10 randomisierten Studien eine deutliche Senkung der makroskopischen Hirnmetastaseninzidenz durch eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung belegen [53]. Die 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit, eine solche Hirnmetastasierung als erste Rezidivmanifestation zu erleiden, sank nach Durchführung einer PCI in einer prospektiv randomisierten Auswertung von 37 auf 20 % [54]. Dies ist insbesondere im Hinblick auf den Verlust der Lebensqualität zu beachten, der durch eine manifeste Hirnmetastasierung droht.

Erhöhung der 3-Jahres-Uberlebensrate

Eine Metaanalyse mit 987 Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom, die eine komplette Remission nach abgeschlossener Chemo- bzw. Radiochemotherapie erzielten und eine PCI erhielten, zeigte neben einer reduzierten Rate makroskopischer Hirnmetastasen eine Erhöhung der 3-Jahres-Überlebensrate von 15,3 % auf 20,7 % [55]. Dies wird auch durch die retrospektiven Daten von 7995 Patienten aus einer SEER-Analyse bestätigt [56].

Die CONVERT-Studie im Stadium „Limited Disease" zeigte, dass die beiden Arme dasselbe Risiko aufwiesen, Hirnmetastasen zu entwickeln. Des Weiteren waren größere Tumore mit einem signifikant höheren Risiko für die Entwicklung von Hirnmetastasen (BM) verbunden ($p = 0{,}007$) [57].

Die Studiengruppe der EORTC zeigte in einer randomisierten Phase-III-Studie, dass auch bei Patienten im Stadium „Extensive Disease", die eine alleinige Chemotherapie erhielten und eine partielle Remission erreichten, die Inzidenz von Hirnmetastasen nach einem Jahr durch eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung von 40 % auf 14,6 % gesenkt werden konnte. In dieser Studie waren keine mittels Kernspintomographie überprüfte anfängliche Freiheit von zerebralen Metastasen erforderlich. Dadurch wurde eine Verbesserung der 1-Jahres-Überlebensrate von 13 % auf 27 % erzielt [58]. In einer im Jahr 2017 veröffentlichten japanischen Studie bei Patienten im Stadium „Extensive Disease" mit engmaschigen kernspintomografi-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.12

schen Kontrollen des Gehirns konnten diese Ergebnisse nicht bestätigt werden [59].

In der Studie von Takahashi et al. wurden 224 Patienten zwischen 2009 und 2013 zwischen PCI und Beobachtung randomisiert. In einer geplanten Zwischenanalyse von 163 eingeschlossenen Patienten zeigte sich die prädizierte Überlegenheit einer prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung gegenüber alleiniger Beobachtung als verschwindend gering (PPOS = 0,011 %), was zu einem vorzeitigen Abbruch der Studie führte. In der Endauswertung betrug das mediane OS 11,6 Monate in der PCI-Gruppe gegenüber 13,7 Monaten in der Beobachtungsgruppe. Eine PCI könnte somit bei Therapieansprechpatienten unter der Prämisse weggelassen werden, dass diese Patienten umfassend durch eine regelmäßige kernspintomografische Bildgebung nachgesorgt werden und die Strahlentherapie bis zum Eintritt einer festgestellten Hirnmetastasierung verschoben wird [60].

Weitere Studien unter konsequenter Bildgebung mittels MRT des Gehirns sind dringend erforderlich und sollten dazu beitragen diese Unsicherheiten zu beseitigen [61].

Basierend auf der Empfehlung von 13 europäischen Experten der European Society for Therapeutic Radiation Oncology (ESTRO) und der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) sollte die PCI im metastasierten Stadium in erster Linie auf jüngere, fitte Patienten, mit gutem Ansprechen auf die Chemotherapie, beschränkt bleiben [62].

Beschränkung auf jüngere, fitte Patienten

Die Einzeldosen der PCI sollten in der Durchführung zwischen 2,0 und 2,5 Gy liegen. 15 x 2,0 Gy oder 10 x 2,5 Gy können als Standarddosierung angesehen werden [46]. Beschriebene neurologische Späteffekte nach PCI sind zum Teil auf die Verwendung hoher Einzeldosen (z. B. 3 Gy oder höher) oder simultane Anwendung mit einer platinhaltigen Chemotherapie zurückzuführen. Häufig wurde zudem kein neurokognitiver und vaskulärer Ausgangsbefund erhoben.

Als neue Technik bei der Applikation der prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung kann eine intensitätsmodulierte Radiotherapie mit Hippocampus-Schonung betrachtet werden. Hierdurch sollen Einschränkungen bzw. Gedächtnisstörungen vermieden werden, die als potenzielle Nebenwirkung einer Hirnbestrahlung hervorgerufen werden könnten. Mit dieser Technik wird die Dosisbelastung von beiden Hippocampi auf median unter 10 Gy gesenkt (siehe Abbildung 3). Retrospektive Analysen von unterschiedlichen Tumorentitäten zeigten mit 1 % bis 5 % eine sehr niedrige Wahrscheinlichkeit einer isolierten Hippocampusmetastasierung. Für das SCLC stehen spezifische Untersuchungen noch aus.

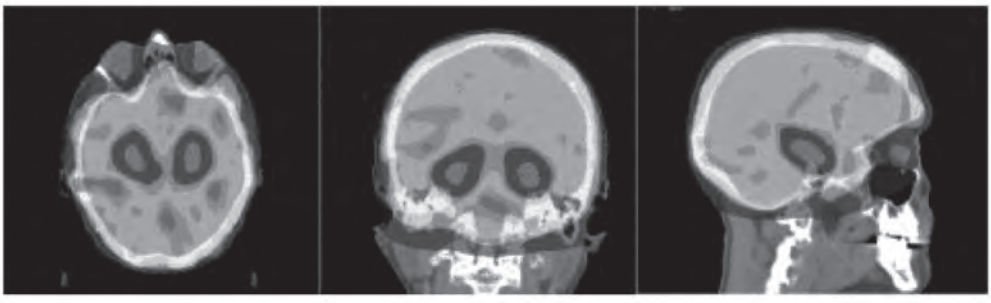


Abbildung 4 IMRT/VMAT-basierte Ganzhirnbestrahlung mit Hippocampus-Schonung.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.12

Literatur

1 Scott WJ, Howington J, Feigenberg S et al (2007) Treatment of Non-small Cell Lung Cancer Stage I and Stage II: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). Chest 132: 234S–242S

2 Sejpal S, Komaki R, Tsao A et al (2011) Early findings on toxicity of proton beam therapy with concurrent chemotherapy for non-small cell lung cancer. Cancer 117: 3004–3013

3 Chang JY, Komaki R, Lu C et al (2011) Phase 2 study of high-dose proton therapy with concurrent chemotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. Cancer 117: 4707–4713

4 Liao Z, Lee J, Komaki R et al (2016) Bayesian randomized trial comparing intensity modulated radiation therapy versus passively scattered proton therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 34(Suppl): abstr 8500

5 Guckenberger M, Andratschke N, Alheit H et al (2014) Definition of stereotactic body radiotherapy: principles and practice for the treatment of stage I non-small cell lung cancer. Strahlentherapie und Onkol Organ der Dtsch Röntgengesellschaft 190: 26–33

6 Lindberg K, Nyman J, Riesenfeld Kallskog V et al (2015) Long-term results of a prospective phase II trial of medically inoperable stage I NSCLC treated with SBRT – the Nordic experience. Acta Oncol 54: 1096–1104

7 Roesch J, Andratschke N, Guckenberger M (2014) SBRT in operable early stage lung cancer patients. Transl lung cancer Res 3: 212–224

8 Onishi H, Araki T, Shirato H et al (2004) Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I non-small cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. Cancer 101: 1623–1631

9 Shirvani SM, Jiang J, Chang JY et al (2012) Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. Int J Radiat Oncol Biol Phys 84: 1060–1070

10 Onishi H, Araki T (2013) Stereotactic body radiation therapy for stage I non-small-cell lung cancer: a historical overview of clinical studies. Jpn J Clin Oncol 43: 345–350

11 Timmerman R, Paulus R, Galvin J et al (2010) Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. JAMA 303: 1070–1076

12 Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C et al (2006) Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. J Clin Oncol 24: 4833–4839

13 Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT et al (2009) Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 75: 677–682

14 Chang JY, Senan S, Paul MA et al (2015) Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. Lancet Oncol 16: 630–637

15 Yu JB, Soulos PR, Cramer LD et al (2015) Comparative effectiveness of surgery and radiosurgery for stage I non-small cell lung cancer. Cancer 121: 2341–2349

16 Chang JY, Liu Y-H, Zhu Z et al (2013) Stereotactic ablative radiotherapy: a potentially curable approach to early stage multiple primary lung cancer. Cancer 119: 3402–3410

17 Guckenberger M, Kestin LL, Hope AJ et al (2012) Is There a Lower Limit of Pretreatment Pulmonary Function for Safe and Effective Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non-small Cell Lung Cancer? J Thorac Oncol 7: 542–551

18 Stanic S, Paulus R, Timmerman RD et al (2014) No clinically significant changes in pulmonary function following stereotactic body radiation therapy for early-stage peripheral non-small cell lung cancer: an analysis of RTOG 0236. Int J Radiat Oncol Biol Phys 88: 1092–1099

19 Adebahr S, Collette S, Shash E et al (2015) LungTech, an EORTC Phase II trial of stereotactic body radiotherapy for centrally located lung tumours: a clinical perspective. Br J Radiol 88: 20150036

20 Ball D, Mai GT, Vinod S, et al (2019) Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. The Lancet Oncology. 2019 Apr 1; 20(4): 494–503.

21 Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E et al (1991) Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. J Natl Cancer Inst 83: 417–423

22 Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ et al (1990) A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 323: 940–945

23 Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M et al (1999) Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 17: 2692–2699

24 Baas P, Belderbos JSA, van den Heuvel M (2011) Chemoradiation therapy in non-small cell lung cancer. Curr Opin Oncol 23: 140–149

25 Vokes EE, Herndon JE 2nd, Kelley MJ et al (2007) Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol 25: 1698–1704

26 Huber RM, Flentje M, Schmidt M et al (2006) Simultaneous chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer: study CTRT99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group. J Clin Oncol 24: 4397–4404

27 Vokes EE, Herndon JE 2nd, Crawford J et al (2002) Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.12

small-cell lung cancer: cancer and leukemia group B study 9431. J Clin Oncol 20: 4191–4198
28 Gandara DR, Chansky K, Albain KS et al (2003) Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. J Clin Oncol 21: 2004–2010
29 Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C et al (2008) Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. J Clin Oncol 26: 5755–5760
30 Flentje M, Huber RM, Engel-Riedel W et al (2016) GILT – A randomised phase III study of oral vinorelbine and cisplatin with concomitant radiotherapy followed by either consolidation therapy with oral vinorelbine and cisplatin or best supportive care alone in stage III non-small cell lung cancer. Strahlentherapie und Onkol Organ der Dtsch Röntgengesellschaft 192: 216–222
31 Bradley JD, Paulus R, Komaki R et al (2015) Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. Lancet Oncol 16: 187–199
32 Ladbury CJ, Rusthoven CG, Camidge DR, et al (2019). Impact of Radiation Dose to the Host Immune System on Tumor Control and Survival for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Definitive Radiation Therapy. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2019 Oct 1; 105(2): 346–55.
33 Curran WJJ, Paulus R, Langer CJ et al (2011) Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. J Natl Cancer Inst 103: 1452–1460
34 Fournel P, Robinet G, Thomas P et al (2005) Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie NPC 95–01 Study. J Clin Oncol 23: 5910–5917
35 Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M et al (2004) Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. Lung Cancer 46: 87–98
36 Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al (2017) Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non–small-cell lung cancer. New England Journal of Medicine. 2017 Nov 16; 377(20): 1919–29.
37 Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al (2018) Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. New England Journal of Medicine. 2018 Dec 13; 379(24): 2342–50.
38 Friedel G, Budach W, Dippon J et al (2010) Phase II trial of a trimodality regimen for stage III non-small-cell lung cancer using chemotherapy as induction treatment with concurrent hyperfractionated chemoradiation with carboplatin and paclitaxel followed by subsequent resection: a single-center. J Clin Oncol 28: 942–948
39 Eberhardt WEE, Pottgen C, Gauler TC et al (2015) Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPATUE). J Clin Oncol 33: 4194–4201
40 Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM et al (2006) Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. J Clin Oncol 24: 2998–3006
41 Douillard J-Y, Rosell R, De Lena M et al (2006) Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. Lancet Oncol 7: 719–727
42 De Ruysscher D, Wanders R, van Baardwijk A, et al (2012) Radical treatment of non–small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial (Nct01282450). Journal of Thoracic Oncology. 2012 Oct 1; 7(10): 1547–55.
43 Gomez D, Tang C, Zhang J et al (2019) Local consolidative therapy vs. maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non–small-cell lung cancer: long-term results of a multi-institutional, phase II, randomized study. Journal of Clinical Oncology. Jan 1; 37(18): 1558–65.
44 Theelen WS, Peulen HM, Lalezari F et al (2019) Effect of pembrolizumab after stereotactic body radiotherapy vs pembrolizumab alone on tumor response in patients with advanced non–small cell lung cancer: results of the PEMBRO-RT phase 2 randomized clinical trial. JAMA oncology. Sep 1; 5(9): 1276–82.
45 Warde P, Payne D (1992) Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. J Clin Oncol 10: 890–895
46 Fried DB, Morris DE, Poole C et al (2004) Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol 22: 4837–4845
47 Turrisi AT, Kim K, Blum R et al (1999) Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. N Engl J Med 340: 265–271
48 Watkins JM, Fortney JA, Wahlquist AE et al (2010) Once-daily radiotherapy to > or = 59.4 Gy versus twice-daily radiotherapy to > or = 45.0 Gy with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: a comparative analysis of toxicities and outcomes. Jpn J Radiol 28: 340–348
49 Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L et al (2017) Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. The Lancet Oncology. 2017 Aug 1; 18(8): 1116–25.
50 Salem A, Mistry H, Hatton M, Locke I et al (2019) Association of chemoradiotherapy with outcomes among patients with stage I to II vs stage III small cell lung cancer: secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA oncology. 2019 Mar 1; 5(3): e185335-.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.12

51 Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N et al (1999) Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. J Clin Oncol 17: 2092–2099
52 Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO et al (2015) Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. Lancet 385: 36–42
53 Kristjansen PE, Kristensen CA (1993) The role of prophylactic cranial irradiation in the management of small cell lung cancer. Cancer Treat Rev 19: 3–16
54 Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F et al (1995) Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. J Natl Cancer Inst 87: 183–190
55 Auperin A, Arriagada R, Pignon JP et al (1999) Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. N Engl J Med 341: 476–484
56 Patel S, Macdonald OK, Suntharalingam M (2009) Evaluation of the use of prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. Cancer 115: 842–850
57 Levy A, Le Péchoux C, Mistry H et al (2019) Prophylactic Cranial Irradiation for Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer Patients: Secondary Findings From the Prospective Randomized Phase 3 CONVERT Trial. Journal of Thoracic Oncology. 2019 Feb 1; 14(2): 294–7.
58 Slotman BJ, Mauer ME, Bottomley A et al (2008) Prophylactic Cranial Irradiation in Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer: Short-Term Health-Related Quality of Life and Patient Reported Symptoms – Results of an International Phase III Randomized Controlled Trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups. J Clin Oncol 27: 78–84
59 Nosaki K, Seto T (2015) The Role of Radiotherapy in the Treatment of Small-Cell Lung Cancer. Curr Treat Options Oncol 16: 56
60 Takahashi T, Yamanaka T, Seto T et al (2017) Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2017 May 1; 18(5): 663–71.
61 Manapov F, Käsmann L, Roengvoraphoj O, et al (2018) Prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: update on patient selection, efficacy and outcomes. Lung Cancer: Targets and Therapy. 2018; 9: 49.
62 Putora PM, Glatzer M, Belderbos J et al. Prophylactic cranial irradiation in stage IV small cell lung cancer: Selection of patients amongst European IASLC and ESTRO experts. Radiother Oncol. 2019 Apr; 133: 163–166. doi: 10.1016/j.radonc.2018.12.014. Epub 2019 Jan 31. PubMed PMID: 30935574.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.12

Systemische Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC)

R.M. Huber, T. Duell, D. Kauffmann, F. Schneller, A. Tufman

Schlagwörter

Monochemotherapie • zielgerichtete Therapie • Immuntherapie • Kombinationschemotherapie • Rezidivtherapie • Prognosekriterien • thorakale Radiatio • Schädelbestrahlung

SCLC zeigen frühzeitige Metastasierung

Das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC) ist durch eine besonders hohe und rasche Proliferation gekennzeichnet. Es verhält sich klinisch äußerst maligne und führt zu einer frühzeitigen Metastasierung. In alten Studien betrug die mediane Überlebenszeit ohne eine spezifische Therapie im Stadium Limited Disease (LD) 11–14 Wochen und im Stadium Extensive Disease (ED) nur 5–7 Wochen [1]. Bei der Primärdiagnose lassen sich mit differenzierten Untersuchungsmethoden in ca. ¾ der Fälle bereits Metastasen nachweisen. Bei diesem aggressiven biologischen Verhalten verwundert es nicht, dass selbst im Stadium Limited Disease in alten Studien, die nur eine Operation und/oder eine lokale Strahlentherapie, nicht aber eine Chemotherapie beinhalteten, die Ergebnisse enttäuschend waren und Langzeitremissionen praktisch nicht beobachtet wurden. Im Gegensatz zu den verschiedenen Formen des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms ist die Chemotherapie beim SCLC in allen Stadien ein integraler Bestandteil des Therapiekonzeptes. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten profitiert nicht nur in der Bildgebung und biochemisch von einem Ansprechen auf die Chemotherapie, sondern meist kommt es innerhalb weniger Tage auch zu einer oft beeindruckenden klinischen Besserung, wobei insbesondere die Besserung von Dyspnoe und Husten dem Patienten Erleichterung bringt. Daher müssen heute alle Patienten mit SCLC im Stadium Limited Disease und die weit überwiegende Mehrzahl auch der Patienten mit metastasierter Erkrankung chemotherapiert werden!

Einteilung des SCLC nach TNM-System

Seit TNM 7 soll das kleinzellige Lungenkarzinom ebenfalls nach dem TNM-System eingeteilt werden. Dies führt zu einer besseren prognostischen Zuordnung und möglicherweise auch zu besseren Therapie-Algorithmen insbesondere in der multimodalen Therapie. Die im Folgenden beschriebenen Empfehlungen zur Therapie des SCLC beruhen überwiegend auf den Ergebnissen randomisierter Phase-III-Studien, Metaanalysen und eigenen klinischen Erfahrungen und stehen weitgehend noch in Einklang mit den aktuellen S3-Leitlinien (Stand 2010) [2].

Monochemotherapie

Ähnlich wie bei den Lymphomen und den malignen Hodentumoren geht die rasche Proliferation des SCLC mit einer hohen Sensitivität gegenüber Zytostatika einher. Es sind eine Reihe von Substanzen bekannt, die zu Remissionsraten von wenigstens 20 %

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.13

führen [1, 3, 4, 5]. In Tabelle 1 sind Remissionsraten verschiedener Zytostatika aufgeführt, wie sie in älteren Übersichtsarbeiten, hier z. B. von *Morstyn* et al. angegeben wurden [4, 6, 7]. Es ist problematisch, die verschiedenen Substanzen an Hand der hier angegebenen Remissionsraten zu vergleichen. Die Ergebnisse hängen sehr stark von der Patientenauswahl und der Art der Studienführung ab. Während bei nicht vorbehandelten Patienten im Allgemeinen sehr günstige Remissionsraten erzielt werden, verschlechtern sich die Ergebnisse erheblich, wenn eine Substanz als Second-line-Therapie eingesetzt wird. Insofern zählt Cisplatin zu den besonders effektiven Substanzen, da es anfänglich nur in Studien mit bereits vorbehandelten Patienten untersucht wurde. Von den verschiedenen in Tabelle 1 genannten Substanzen haben sich in der Klinik besonders die Anthrazykline, die Epipodophyllotoxin-Derivate, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Methotrexat und die Platinverbindungen Cisplatin und Carboplatin bewährt.

Bei den Epipodophyllotoxin-Derivaten hat das prinzipiell ebenfalls wirksame Teniposid klinisch keine Bedeutung erlangt und ist nicht mehr auf dem Markt, während das Etoposid weiterhin ein besonders wichtiger Therapiebaustein ist. Die orale Gabe von Etoposid hat sich bei oft erheblicher Knochenmarktoxizität nicht durchsetzen können, sodass zumindest in der Primärtherapie die i. v. Gabe weiterhin die Standardapplikation von Etoposid ist.

Amrubicin ist außerhalb Japans nicht verbreitet, Lurbinectedin hat positive Phase-II-Daten gezeigt, die Ergebnisse der randomisierten Phase-III-Studie stehen noch aus.

Tabelle 1 *Monochemotherapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms.*

Ältere Studien [nach 4, 6, 7]	**Patienten (n)**	**Remissionsrate (%)**	
Adriamycin	53	30	
Carboplatin	77	51	
CCNU	76	14	
Cisplatin	110	16	
Cyclophosphamid	389	39	
Epirubicin	40	42	
Etoposid i. v.	288	37	
Etoposid oral	53	62	
Ifosfamid	28	71	
Methotrexat	73	30	
Procarbazin	43	21	
Teniposid	51	78	
Vincristin	43	42	
Vindesin	47	32	
Neuere Studien [nach 8, 9]	**Patienten (n)**	**Remissionsrate (%)**	**Überlebenszeit (Monate)**
Docetaxel	43	23	9

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.13

Tabelle 1 *Fortsetzung.*

Gemcitabin		29	27	12	
Paclitaxel		32	34	10	
Topotecan		48	39	10	
Vinorelbin		22	18	8	
Second line [nach 10, 11, 18]		**Patienten (n)**	**Remissions-rate (%)**	**medianes Überleben (Monate)**	**1-Jahres-Überleben (%)**
Topotecan i. v.	sensitiv PIII	153	21,9	8,2	29,2
Topotecan oral	sensitiv PIII	151	18,3	7,7	32,6
Topotecan i. v.	sensitiv PII R	26	15	7,6	33
Second line [nach 11, 18]		**Patienten (n)**	**Remissions-rate (%)**	**progressi-onsfr. Überle-ben (Monate)**	**Überlebens-zeit (Monate)**
Amrubicin LD und ED	sensitiv PII R	50	44	4,6	9,3
	sensitiv	152	43–60	3,9–4,6	9,3–12
	refraktär	144	17–60	2,6–4,0	5,3–11
Lurbinectedin [24]	Sensitiv PII	58	46,6		15,2
	Resistent PII	47	21,3		5,1

Aktuelle Entwicklungen

In den letzten Jahrzehnten war der Schwerpunkt bei der Entwicklung neuer Medikamente in erster Linie beim NSCLC. Meist wurden daher in der Erst- oder Zweittherapie des SCLC die für die Behandlung des NSCLC bereits etablierten und zugelassenen Substanzen Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel und zusätzlich Topotecan untersucht. An vergleichsweise kleinen Fallzahlen (Phase-II-Studien mit zumeist < 50 Patienten) wurde für diese Substanzen eine prinzipielle Effektivität mit Remissionsraten von 29–48 % nachgewiesen, ohne dass genügend Angaben zur Dauer der Remission und des Überlebens vorliegen [8]. Der Grund für diese spärlichen Daten zur Monotherapie liegt auch darin, dass wegen der prinzipiellen Notwendigkeit, in der Therapie des SCLC Zytostatikakombinationen einzusetzen, die neuen Substanzen sehr rasch mit einer Platinverbindung kombiniert werden. Zudem wird in aktuellen Studien die Wirksamkeit einer Monotherapie praktisch immer erst nach Versagen der Primärtherapie untersucht [9, 10, 11].

Topotecan selbst in Second-line-Therapie effektiv

Von klinischer Bedeutung ist, dass der Topoisomerase-I-Hemmer *Topotecan* selbst in der Second-line-Therapie noch effektiv sein kann [12]. Handelt es sich um ein sensitives SCLC, d. h. einen Rückfall > 3 Monate nach Ende der Primärtherapie, kann in 15–37 % mit einer erneuten Remission und in ¾ der Fälle mit einem Krankheitsstillstand gerechnet werden [12]. Hat das SCLC primär nicht angesprochen oder kommt es in < 3 Monaten nach Ende der Primärtherapie zu einem Progress, kann nur in maximal 10 % eine Remission erwartet werden [12].

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.13

Der Stellenwert einer oralen Topotecantherapie wurde in einer randomisierten Studie untersucht [10]. Patienten mit günstiger Prognose (Ansprechen auf die Primärtherapie, therapiefreies Intervall > 90 Tage) erhielten bei Progress entweder Topotecan i. v. oder oral [10]. Beide Applikationsformen erwiesen sich mit Remissionsraten von 21,9 bzw. 18,3 % , einer medianen Überlebenszeit vom 35 bzw. 33 Wochen und einer 1-Jahres-Überlebensrate von 29,2 % bzw. 32,6 % als gleich effektiv [10].

Irinotecan (CPT-11), das ebenfalls die Topoisomerase I hemmt, führte in zwei Phase-II-Studien zu Remissionsraten von 47 % bzw. 16 % [13] und wurde sehr rasch in Kombinationsprotokolle aufgenommen. Besonders die Kombination Cisplatin/Irinotecan hat sich als hoch effektiv erwiesen (s. u.) [14, 15, 16].

Pemetrexed, das sich als Monotherapie und in Kombination mit Cisplatin in der Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC sowie des Mesothelioms als effektiv erwiesen hat, wurde in einer großen randomisierten Studie in Kombination mit Carboplatin mit Carboplatin/Etoposid verglichen [17]. Nachdem die Pemetrexedkombination in einer Zwischenauswertung von 908 Patienten zu signifikant niedrigeren Remissionsraten (31 % versus 52 %), einem niedrigeren progressionsfreien Überleben (PFS 3,8 versus 5,4 Monate) und vor allem zu einem schlechteren Gesamtüberleben (8,1 gegenüber 10,6 Monate) geführt hat, wurde diese Studie nach Einschluss von 908 der geplanten 1820 Patienten abgebrochen. Damit gibt es beim SCLC keine Indikation für eine Pemetrexedbehandlung!

Keine Indikation für Pemetrexed bei SCLC

Ein weiteres neues Zytostatikum, das bisher besonders in Japan untersucht wurde, ist *Amrubicin*. Es handelt sich um ein vollständig synthetisches 9-Aminoanthrazyklin, das besonders nach Umwandlung in Amrubicinol als starker Inhibitor der Topoisomerase II wirkt.

Kimura und Mitarbeiter fassten die Ergebnisse von sieben Phase-II-Studien mit Amrubicin zur Second-line-Therapie mit insgesamt 296 Patienten zusammen und zeigten die Effektivität im Rezidiv [11]. Selbst Patienten mit einem refraktären Relaps (< 90 Tage) profitierten in 36,8 % von einer Remission (Bereich 17–60 %) und überlebten noch 5,3–11 Monate.

Die Ergebnisse von zwei randomisierten Phase-II-Studien mit Vergleich von Amrubicin gegen Topotecan weisen die prinzipielle Effektivität von Amrubicin in der Zweittherapie des SCLC nach [18, 19]. Die Remissionsraten waren in der Studie von *Jotte* et al. für die Gesamtgruppe und bei den Patienten mit platinsensitivem SCLC sogar signifikant höher als unter Topotecan [18]. Ein signifikanter Überlebensvorteil konnte aber noch nicht nachgewiesen werden [18, 19]. In einer randomisierten Phase-III-Studie zeigte sich insgesamt kein Überlebensvorteil gegenüber Topotecan [20]. Ein geringer Unterschied fand sich bei den refraktären Patienten: Amrubicin: medianes Überleben 6,2 Monate (95 % -CI 5,5–6,7) und Topotecan: medianes Überleben 5,7 Monate (95 % -CI 4,1–7,0) mit einer HR von 0,766 (95 % -CI 0,589–0,997; p = 0,047).

In der Erstlinientherapie wurde Amrubicin in Kombination mit Cisplatin in einer randomisierten Phase-III-Studie in Japan untersucht [21]. 284 Patienten (Durchschnittsalter 63 Jahre, 84 % männlich) wurden entweder mit Irinotecan/Cisplatin (Irinotecan 60 mg/m^2 d1, 8, 15, Cisplatin 60 mg/m^2 d1; Wiederholung alle 4 Wochen) oder Amrubicin/Cisplatin (Amrubicin 40 mg/m^2 d1–3, Cisplatin 60 mg/m^2 d1; Wiederholung alle 3 Wochen) behandelt. Nach Einschluss von 191 Patienten musste die Amrubicindosis wegen zu häufiger febriler Neutropenien auf 35 mg/m^2 reduziert werden. Eine Zwischenanalyse wies unter Amrubicin/Cisplatin mit 15,0 Monaten ein schlechteres medianes Überleben als unter Irinotecan/Cisplatin

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.13

(18,3 Monate) nach [21]. Die Knochenmarktoxizität in der Amrubicin-Gruppe war mit einer Grad-4-Neutropenie von 78,6 % im Vergleich zu 22,5 % in der Irinotecan-Gruppe erheblich gesteigert. Entsprechende Unterschiede fanden sich auch bei der febrilen Neutropenie (Grad 3–4) mit 32,1 % gegen 10,7 % . Die Studie wurde daher beendet [21]. Trotz Effektivität ist aktuell nicht mit einer Marktzulassung von Amrubicin in Europa zu rechnen.

Interessant sind erste Ergebnisse zu *Bendamustin* [22]. In der Zweittherapie an allerdings sehr kleiner Fallzahl (21 Patienten mit primär sensitiver Tumorerkrankung) konnte noch einmal in 29 % eine Remission erzielt werden und bei einer medianen Überlebenszeit von 7 Monaten betrug die 1-Jahres-Überlebensrate noch 16 % [22]. Lammers und Kollegen untersuchten eine etwas größere Gruppe von nordamerikanischen Patienten im sensitiven und resistenten ersten oder zweiten Rezidiv und fanden mäßiges Ansprechen–vergleichbar mit anderen Substanzen [23]. Eigene Erfahrungen bei allerdings intensiv vorbehandelten Patienten sind wenig überzeugend.

Lurbinectedin inhibiert die aktive Transkription

Lurbinectedin ist ein RNA Polymerase II Inhibitor, der die aktivierte Transkription inhibiert und DNA-Doppelstrangbrüche induziert, was zur Apoptose führt. Die Substanz wird u.a. beim kleinzelligen Lungenkarzinom geprüft. In einer Phase-II-Studie mit 105 Patienten im Rezidiv nach Chemotherapie (58 Patienten sensitives, 47 Patienten resistentes Rezidiv) fanden sich Ansprechraten von 35,2 % (sensitiv 46,6 % , resistent 21,3 %) und ein medianes Überleben in der Gesamtgruppe von 10,8 Monaten (sensitiv 15,2, resistent 5,1 Monate) [24].

Die randomisierte Atlantis-Studie (Phase III) verglich Lurbinectedin (PM01183)/ Doxorubicin (DOX) versus Cyclophosphamid (CTX), Doxorubicin (DOX) und Vincristin (VCR) (CAV) oder Topotecan bei Patienten mit SCLC, die nach einer Platin-haltigen Chemotherapie rezidivierten. Die Rekrutierung ist abgeschlossen, der Ergebnisse stehen noch aus.

Zielgerichtete Therapien und Immuntherapie

Beim NSCLC hat die zielgerichtete Therapie bereits einen hohen Stellenwert erlangt, wobei insbesondere bei den Adenokarzinomen mit einer aktivierenden EGFR-Mutation und bei ALK-mutierten Adenokarzinomen Tyrosinkinase-Inhibitoren eine hohe und klinisch relevante Effektivität gezeigt haben. Beim SCLC aber konnte für keine der zahlreichen zielgerichteten Therapien eine wirklich befriedigende Effektivität nachgewiesen werden, sodass es bis jetzt noch zu keiner Zulassung gekommen ist [25].

Keine befriedigende Therapieeffektivität beim SCLC

Rovalpituzumab-Tesirin (Rova-T) ist ein Antikörper-Arzneimittel-Konjugat. Es bindet an das Delta-like Protein 3 (DLL3), das häufig beim SCLC, aber nicht im Normalgewebe exprimiert wird [26, 27]. Die zytotoxische Substanz kommt damit direkt an die Tumorzelle, die DLL3 exprimiert.

Nach einer positiven Phase II-Studie wurden zwei Phase III-Studien beim SCLC initiiert. Die TAHOE-Studie prüfte in 2nd-line bei hoher DLL3-Expression Rova-T versus Topotecan. Die Patientenaufnahme in die Studie wurde gestoppt, da die Patienten mit Rova-T in einer Sicherheitsanalyse ein kürzeres OS zeigten. Weitere Daten sind dazu noch nicht verfügbar. In eine Erhaltungstherapie-Studie mit Rova-T vs. Placebo (MERU) beim metastasierten SCLC nach einer Erstlinientherapie auf Platin-Basis wird weiter rekrutiert, sodass der Stellenwert bei nicht zu vernachlässigender Toxizität von Rova-T bei SCLC abzuwarten bleibt.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.13

Alisertib ist ein selektiver Aurora-A-Kinase-Inhibitor, der präklinisch in in-vivo SCLC-Modellen Aktivität zeigt. Es fand sich auch eine Synergie mit Paclitaxel. Niedrige TTF1-Expression und eine hohe cMYC-Expression scheinen günstig für die Effektivität von Alisertib zu sein [26].

In einer randomisierten Phase II-Studie wurden 178 SCLC-Patienten mit einem Rezidiv/Progress innerhalb von 180 Tagen nach einer Standardchemotherapie auf Platin-Basis eingeschlossen [28]. Es wurde 1: 1 zu Alisertib 40 mg oral 2-mal täglich d 1–3, 8–10, 15–17 +Paclitaxel 60 mg/m^2 IV an d 1, 8, 15 (Arm A) oder Placebo + Paclitaxel 80 mg/m^2 (Arm B) randomisiert. Die Zykluslänge war 28 Tage. Primärer Endpunkt war das PFS im stratifizierten log-rank-Test. Das mediane PFS war 101 Tage im Arm A und 66 Tage im Arm B. Die vorläufigen OS-Daten erschienen günstiger für Arm A. Wesentliche QoL-Unterschiede im EORTC QLQ-C30 fanden sich nicht.

Auch für die Immun-Checkpoint-Inhibitoren und andere immunologische Ansätze ist die Situation unklarer als beim NSCLC [29].

Als erstes wurden prospektive Studien zu Ipilimumab, einem CTLA-4 Antikörper durchgeführt. In einer randomisierten Phase-II-Studie mit Carboplatin und Paclitaxel beim metastasierten SCLC wurde eine sofortige Ipilimumab-Gabe mit einer Gabe nach 2 Zyklen der Chemotherapie und einem Placebo-Arm verglichen. Hier ergab die verzögerte Gabe eine signifikante Verlängerung des irPFS und eine Tendenz zu einem verlängerten Überleben, allerdings auch eine vermehrte Toxizität [30]. Die darauf aufbauende Phase III-Studie mit Ipilimumab nach zwei Zyklen Platin und Etoposid konnte jedoch kein besseres Überleben im Vergleich zu Placebo zeigen (medianes OS 11 vs. 10,9 Monate, HR 094 [CI 081–1.09]) [31].

PDL1-Inhibition im Rezidiv

Die PD1-Inhibition mit Nivolumab oder Pembrolizumab plus teilweise Ipilimumab wurde im Rezidiv geprüft.

CheckMate 032 ist eine Phase I/II-Studie mit einem randomisierten Expansionsteil. Es erfolgte ein Vergleich beim Rezidiv nach 1 oder 2 Chemotherapielinien von Nivolumab 3 mg/kg q2w und Nivolumab 1 mg/kg und Ipilimumab 3 mg/kg q3w für 4 Zyklen, dann Nivolumab 3 mg/kg q2w. Das ORR war 11 % vs. 23 % im nicht-randomisierten und 12 % vs. 21 % im randomisierten Teil. Das 2-Jahresüberleben war im nicht-randomisierten Teil für Nivolumab + Ipilimumab 26 % und für Nivolumab 14 % [32, 33]. Patienten im zweiten oder höheren Rezidiv, die Nivolumab 3 mg/kg alle zwei Wochen erhielten, hatten ein objektives Ansprechen von 11,9 % (95 % CI 6,5–19,5) mit einer medianen Dauer des Ansprechens von 17,9 Monaten (Spannbreite 3–42,1 Monate). Nach 6 Monaten waren 17,2 % ohne Progression. Die Überlebensraten nach 12-und 18 Monaten waren 28,3 % bzw. 20 % . Das mediane Gesamtüberleben war 5,6 Monate (3,1–6,8). Unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 und 4 traten in 11,9 % der Patienten auf. 2.8 % beendeten die Therapie wegen Nebenwirkungen [34].

Mit Pembrolizumab wurden zwei Multikohorten-Studien veröffentlicht, die dessen Einsatz bei vorbehandelten Patienten mit metastasiertem SCLC untersuchten. KEYNOTE-028 ist eine Phase Ib-Studie bei Patienten mit PD-L1-positivem Tumor [35]. KEYNOTE-158 ist eine Phase II-Studie ohne PD-L1-Selektion [36]. Pembrolizumab wurde bis zu zwei Jahren gegeben. Objektives Ansprechen war in 33,3 % bzw. 18,7 zu sehen. Die Dauer des Ansprechens wurde mit 19,4 Monaten bzw. als noch nicht erreicht berichtet. Das mediane PFS wurde mit 1,9 bzw. 2 Monaten und das mediane Gesamtüberleben mit 9,7 bzw. 8,7 Monaten angegeben. Eine gepoolte Analyse von 83 Patienten aus diesen beiden Studien mit zwei oder mehr Vortherapien fand in 19 % ein objektives Ansprechen (2 % CR, 17 % PR) [37]. 18 % erzielten

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.13

SD. 61 % hatten eine geschätzte Dauer des Ansprechens von mindestens 18 Monaten. Das mediane PFS betrug 2 Monate, das mediane Gesamtüberleben 7,7 Monate. Bei der gepoolten Analyse hatten 64 % 2 Vortherapien, 36 % 3 oder mehr; in 57 % waren die Tumoren PD-L1– positiv; 80 % hatten früher eine Strahlentherapie. Nebenwirkungen vom Grad 3 traten in 8 % bzw. 7 % auf. Es wurden keine Grad 4-Toxizitäten berichtet, aber zwei 2 % starben aufgrund von Toxizität. Therapieabbrüche wegen Toxizität gab es in 7 % bzw. 6 % .

Zulassung in den USA

Aufgrund dieser Studien wurden Nivolumab und Pembrolizumab beim SCLC nach mindestens einer platinhaltigen sowie einer weiteren Therapie in den USA zugelassen.

Atezolizumab wurde in Second line gegenüber Chemotherapie verglichen [38]. Das mediane PFS war mit Chemotherapie (n=24) 4,3 Monate (95 % CI 1,5–5,9), mit Atezolizumab (n=49) 1,4 Monate (95 % CI 1,2–1,5). Die adjustierte HR war für Atezolizumab 2,26 (95 % CI 1,30–3,93, p = 0,004). Die geplante Phase III-Studie wurde aufgrund dieser Ergebnisse nicht begonnen.

Nivolumab und die Kombination von Ipilimumab und Nivolumab wurden beim SCLC im Stadium IV als Erhaltungstherapie nach einer Platin-basierten Chemotherapie gegenüber Placebo 1: 1: 1 randomisiert untersucht (CheckMate 451) [39]. 834 Patienten wurden bis zu zwei Jahren behandelt. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben des Kombinationsarmes gegenüber Placebo. Das Gesamtüberleben der Kombination war nicht signifikant von Placebo unterschiedlich (HR 0,92; 95 % CI = 0,75–1,12; *P* = .3693). Dies gilt auch für den Nivolumab-Arm (HR = 0,84; 95 % CI = 0,69–1,02). Die Hazard Ratio versus Placebo fürs PFS war 0,72 (0,60–0,87) für Nivolumab und Ipilimumab und 0,67 (0,56–0,81) für Nivolumab. Patienten mit einem frühen Beginn der Erhaltung nach der Chemotherapie scheinen einen besseren Vorteil zu erreichen.

Atezolizumab wurde in der IMpower 133-Studie zusätzlich zu Carboplatin und Etoposid bei 403 Patienten mit SCLC, Stadium IV in der Erstlinie gegeben und dann als Erhaltungstherapie weitergegeben [40, 41]. Die Randomisierung war gegenüber Placebo. Das mediane Gesamtüberleben war 12,3 Monate mit zusätzlich Atezolizumab und 10,3 Monate mit Placebo (HR 0,7 [95 % CI 0,54–0,91]; *P*=0.0069). Das mediane PFS war 5,2 bzw. 4,3 Monate (HR 0,77 [95 % CI 0,62–0.96]; *P*=0.017). Das im Zentrum bestimmte objektive Ansprechen war 60,2 % mit Atezolizumab und 64,4 % mit Placebo, die mediane Dauer des Ansprechens 4,2 bzw. 3,9 Monate.

Überlebensvorteil bei SCLC

Somit konnte in dieser Studie erstmalig seit Jahren ein, wenn auch nur geringer, signifikanter Überlebensvorteil in der Erstlinienbehandlung des SCLC erzielt werden. Diese Daten haben zur Zulassung von Atezolizumab in dieser Indikation geführt. Ähnliche Ergebnisse ergaben sich mit Durvalumab zusätzlich zu Platin und Etoposid in der Caspian-Studie, die auf dem WCLC 2019 bezüglich Gesamtüberleben vorgestellt wurde [42].

Weitere Immunmodulationen werden geprüft. Hierbei wäre es durchaus wichtig, die jeweiligen Patienten mit SCLC besser zu charakterisieren. Beispielsweise führte der TLR9-Agonist Lefitolimod als Erhaltungstherapie nach einer Platin-basierten Erstlinientherapie beim metastasierten SCLC in einer randomiserten Phase II-Studie mit 103 Patienten in der vordefinierten Untergruppe mit aktivierten CD86+ B Zellen zu einem besseren Gesamtüberleben (HR 0,53, 95 % CI: 0,26–1,08). Dies zeigte sich auch in der Untergruppe von Patienten, die über eine COPD berichteten (HR 0,48, 95 % CI: 0,20–1,17) [43].

Möglicherweise sind auch Kombinationen von Immun-Checkpoint-Inhibitoren und TLR9-Agonisten oder auch DNA-repair-Inhibitoren sinnvoll [44].

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.13

Kombinationschemotherapie

Ziel ist die Vollremission

Ziel der Chemotherapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms muss besonders im Stadium I bis III praktisch immer die Vollremission sein, da nur diese die Chance auf eine Langzeitremission und damit in Einzelfällen auch eine Heilung beinhaltet. Ausnahmen hiervon sind nur in Einzelfällen gerechtfertigt: Risikopatienten mit hohem Lebensalter, schlechtem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index < 60 %), zusätzlichen Begleiterkrankungen oder auch Resistenz auf die First- und/oder Second-line-Chemotherapie.

Im Allgemeinen werden heute zwei bis drei der bereits in der Monotherapie effektiven Substanzen kombiniert. Auch nach neuesten Übersichten gelten cisplatinhaltige Protokolle, üblicherweise die Cisplatin/Etoposid-Kombination (PE), für Patienten mit guter Prognose, also besonders für Patienten im Stadium I bis III, immer noch als der Goldstandard. Hierfür spricht auch die bessere Kombinierbarkeit mit einer thorakalen Strahlentherapie. Besonders in Europa waren aber doxorubicinhaltige Kombinationen lange ein Standard [45], besonders weil bei ihnen auf die forcierte Diurese verzichtet werden kann. Hier hatte sich besonders die ursprünglich schon vor über 25 Jahren von *Livingston* beschriebene ACO-Therapie, also die Kombination aus Adriamycin, Cyclophosphamid und Oncovin (= Vincristin), in ihren verschiedenen Modifikationen durchgesetzt [1, 3, 46]. In dem Versuch, die mögliche Kardiotoxizität zu reduzieren, wurde in der ACO-Kombination das Adriamycin durch Epirubicin ersetzt und führte als EPICO ebenfalls zu günstigen Ergebnissen [47]. Im Rahmen von EORTC-Studien erwies sich die ACE-Therapie als besonders effektiv, da hier im Vergleich zu den ACO-Therapien das Vincristin durch das erwiesenermaßen hocheffektive Etoposid ersetzt wurde [48].

Alle Versuche, ein Therapieprotokoll zu finden, das den anderen etablierten Protokollen in Bezug auf Remissionsraten und besonders auf das Langzeitüberleben überlegen ist, schlugen bisher leider fehl. Eine Metaanalyse von *Pujol* et al. aus dem Jahr 2000 belegt, dass cisplatinhaltige Protokolle zu signifikant besseren Ergebnissen führen als Therapien ohne dieses Alkylanz [29]: Die Remissionsraten steigen von 62 % auf 69 % und die Überlebensraten von 65,8 % auf 68,4 % nach 6 Monaten und von 24,4 % auf 28,8 % nach 12 Monaten an. Daten zum Langzeitüberleben wurden leider nicht angegeben [49]. Diese Daten bedeuten, dass der klinische Gewinn durch die Zugabe von Cisplatin dennoch vergleichsweise gering ist.

Eine Cochrane-Auswertung von 29 Studien mit insgesamt 5530 Patienten konnte keine signifikanten Vorteile zugunsten von Platinkombinationen belegen, die Überlebensraten nach 6, 12 und 24 Monaten waren in den Protokollen mit oder ohne Platinsalze gleich [28]. Bei gleichen Remissionsraten wurden zwar unter Platinsalzen signifikant häufiger Vollremissionen erzielt. Die Platinkombinationen waren aber zudem durch eine signifikant höhere Toxizität bezüglich Übelkeit und Erbrechen, Anämie und Thrombozytopenie gekennzeichnet [50].

Cisplatin/Etoposid überlegen

In einer neueren randomisierten Studie erwies sich hingegen Cisplatin/Etoposid der anthrazyklinhaltigen Therapie (Cyclophosphamid/Epirubicin/Vincristin (CEV)) als überlegen mit einer signifikant längeren medianen Überlebenszeit von 10,2 Monaten gegenüber 7,8 Monaten [45, 51]. In der Subgruppenanalyse wurde gezeigt, dass Patienten im Stadium IV nicht von der intensiveren und aufwendigeren Cisplatintherapie profitieren, dass aber bei Patienten im Stadium I–III das mediane Überleben signifikant von 9,7 auf 14,5 Monate ansteigt [51].

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.13

Cisplatin wurde durch Carboplatin ersetzt

Wegen der möglichen Toxizitäten von Cisplatin und der Notwendigkeit der Hydrierung wurde in vielen Studien das Cis- durch das Carboplatin ersetzt, das keine forcierte Diurese benötigt und zudem der Nierenfunktion angepasst werden kann. In diesen Studien wurden ähnlich hohe Remissionsraten und Überlebenszeiten bestimmt.

Lange Zeit war nicht klar, ob der Wechsel von Cisplatin auf Carboplatin bezüglich der Therapieeffektivität zu vertreten ist. Eine Metaanalyse ging dieser Frage nach und verglich individuelle Patientendaten aus vier randomisierten Therapiestudien zu Cis- oder Carboplatin in der Erstlinientherapie des SCLC [52]. Im primären Studienziel, dem Überleben, fanden sich mit 9,6 Monaten unter Cisplatin und 9,4 Monaten unter Carboplatin keine Unterschiede (HR 1,08; 95 % -CI 0,92–1,27; p = 0,37). Es ergaben sich auch keine Unterschiede, wenn nach dem Geschlecht, dem Stadium, dem AZ und dem Alter analysiert wurde. Auch das progressionsfreie Überleben und die Remissionsraten unter Cis- und Carboplatin lagen mit 5,5 und 5,3 Monaten bzw. 67,1 % und 66 % im gleichen Bereich [52]!

Therapiewahl von Patientenbedingungen abhängig

Damit stehen Cisplatin/Etoposid und Carboplatin/Etoposid als mögliche Standardtherapien zur Verfügung, wobei die Wahl entscheidend von den Patientenbedingungen, der Verträglichkeit und den möglichen Nebenwirkungen abhängt.

Der Ersatz von Cisplatin durch Carboplatin gerade bei Patienten mit schlechterer Prognose, d. h. in den Stadien IV oder I–III mit schlechtem AZ, wird auch durch eine randomisierte Studie von *Lee* et al. unterstützt. Cisplatin/Etoposid wurde mit einer Kombination aus Carboplatin und (statt Etoposid) Gemcitabin verglichen [53]. Die Effektivität beider Therapien war bezüglich des PFS mit 5,9 bzw. 6,3 Monaten und des Überlebens mit 5,9 bzw. 6,3 Monaten gleich. Die Knochenmarktoxizität war unter Carboplatin/Gemcitabin zwar höher, insgesamt war diese Therapie aber besser tolerabel.

Von den neueren Substanzen sind insbesondere Irinotecan, Topotecan und Amrubicin interessante Kombinationspartner für Cis- oder Carboplatin. *Noda* und Mitarbeiter wiesen in einer randomisierten Studie mit Patienten im Stadium Extensive Disease ihres SCLC eine sehr hohe Aktivität von Irinotecan/Cisplatin (IP) nach [14]. Im direkten Vergleich zu Etoposid/Cisplatin (EP) wurde unter der neuen Kombination ein signifikant längeres Überleben von 12,8 Monaten gegenüber 9,4 Monaten unter EP und ein Anstieg der 2-Jahres-Überlebensrate von 5,2 % auf 19,5 % nachgewiesen [14]. Wegen einer vergleichsweise kleinen Fallzahl und anderer Ethnie wurde der Therapievergleich an 331 Patienten in den USA, Kanada und Australien wiederholt [15]. Die Remissionsraten unter IP und EP lagen mit 48 % und 43,6 % im gleichen Bereich, und auch die medianen Überlebenszeiten unterschieden sich mit 9,3 und 10,2 Monaten nicht signifikant voneinander [15]. Wie erwartet unterschieden sich die Toxizitäten, wobei unter Irinotecan natürlich mit Diarrhöen zu rechnen ist. In einer aktuellen Metaanalyse mit insgesamt 535 Patienten wurde das unterschiedliche Toxizitätsspektrum mit größerer Knochenmarktoxizität unter EP und größeren GI-Nebenwirkungen unter IP bestätigt [16, 34].

Es wurden zwei weitere randomisierte Studien in Europa und Nordamerika durchgeführt, die in platinhaltigen Therapien Irinotecan mit Etoposid verglichen [55, 56]. In der Studie von *Hermes* et al. [56] mit 220 Patienten wurde Carboplatin/Irinotecan mit Carboplatin/Etoposid verglichen, wobei Etoposid aber oral gegeben wurde. In dieser Studie stieg die mediane Überlebenszeit unter Carboplatin/Irinotecan im Vergleich zu Carboplatin/Etoposid(oral) signifikant von 7,1 auf 8,5 Monate an. In der mit 651 auswertbaren Patienten größeren nordamerikanischen Studie wurde eine klassische Cisplatin/Etoposid-Therapie mit Cisplatin/Irinotecan vergli-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.13

chen [55]. In dieser Studie lagen die Remissionsraten unter Etoposid und Irinotecan mit 57 % und 60 % ebenso im gleichen Bereich wie das Überleben mit 9,1 und 9,8 Monaten. Auch wenn nach einer asiatischen Metaanalyse ein leichter Lebensgewinn unter Irinotecan gegenüber Etoposid möglich erscheint, gilt für Patienten der westlichen Welt, dass mit Platin/Etoposid und Platin/Irinotecan ähnlich effektive Kombinationen zur Verfügung stehen, die sich nur durch ihre Toxizitäten unterscheiden.

Unterschiede nur in den Toxizitäten

Nachdem Topotecan bisher die einzige Substanz war, für die in der Zweittherapie des SCLC ein eindeutiger Lebensgewinn gesichert werden konnte [57], wurde Topotecan vermehrt auch in Studien zur Ersttherapie des SCLC untersucht.

Im direkten Vergleich Topotecan/Cisplatin gegen Cisplatin/Etoposid konnte eine Unterlegenheit der Topotecankombination ausgeschlossen werden [58]. Bei diesen Patienten mit einem SCLC im Stadium IV betrug die mediane Überlebenszeit 44,9 Wochen unter Topotecan und 40,9 Wochen unter Etoposid. Bei den Remissionsraten und der TTP (Zeit bis zum Progress) schnitt die Topotecankombination mit 55,5 % versus 45,5 % bzw. 27,4 versus 24,3 Wochen sogar signifikant besser ab. Die Knochenmarktoxizität war aber stärker ausgeprägt, sodass Topotecan/Cisplatin in den bisher gewählten Dosierungen Cisplatin/Etoposid nicht als ein Standard in der Ersttherapie des fortgeschrittenen SCLC ablöst [58].

In dem Bestreben auf Cisplatin zu verzichten, wurden und werden in einer Vielzahl aktueller Studien Kombinationen aus Carboplatin mit z. B. Topotecan, Irinotecan oder auch völlig platinfrei, z. B. Gemcitabin/Irinotecan oder Gemcitabin/Paclitaxel untersucht. An den jeweiligen vergleichsweise kleinen Patientengruppen erwiesen sich diese und andere Kombinationen erwartungsgemäß als effektiv. Solange aber nicht größere randomisierte Studien im Vergleich dieser Protokolle mit einem Standard wie Cisplatin/Etoposid vorliegen, werden sie noch nicht Eingang in die Standardtherapie des SCLC finden.

Eine Steigerung auf drei oder mehr Zytostatika führt zu größeren toxischen Nebenwirkungen, ohne die Gesamtprognose der Patienten wirklich entscheidend zu verbessern [59, 60].

70–90%ige Remissionsrate

Bei nicht vorbehandelten Patienten im Stadium I–III eines SCLC werden heute mit den verschiedenen Kombinationschemotherapien (plus lokaler Bestrahlung) Remissionsraten von 70–95 % , einschließlich 40–70 % kompletter Remissionen erzielt [4, 5, 61]. Die mediane Überlebenszeit steigt auf 10 bis 15 Monate, bei Patienten mit Vollremission sogar auf bis zu 20 Monate an [4]. Nach 1 Jahr überleben 40–70 % der Patienten [4]. Die Langzeiterfolge sind aber auch im Stadium I–III immer noch nicht befriedigend, da nur in ca. 10 % mit einer Langzeitremission (bis 5 Jahre und darüber hinaus) und damit einer möglichen Heilung gerechnet werden darf. Eine Untersuchung von *Janne* et al. zeigt, dass mit den derzeit üblichen Therapieprotokollen und der zusätzlichen Strahlentherapie die Prognose seit 1976 zwar signifikant, aber immer noch viel zu wenig gebessert werden konnte: Die 5-Jahres-Überlebensrate stieg nur von 5 auf 12 % an [62].

Im Stadium IV können mit den verschiedenen Therapieprotokollen ggf. noch sehr hohe Remissionsraten von 50–90 % erzielt werden, die Zahl der klinischen Vollremissionen liegt jedoch nur zwischen 20 und 50 % [5]. Die mediane Überlebenszeit steigt auf 7 bis 10 Monate, die 1-Jahres-Überlebensrate auf 20–40 % an. Selbst nach Erreichen einer Vollremission kommt es in der Mehrzahl der Fälle sehr rasch zu einem Rückfall der Erkrankung. Langzeitremissionen und Heilungen sind in diesem Stadium leider nur auf seltene Einzelfälle beschränkt. Mit Ausnahme einer

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.13

Studie mit Atezolizumab und Carboplatin und Etoposid und Atezolizumab-Erhaltung zeigen sich bis jetzt keine klaren Zugewinne.

Wahl der Therapie

In Tabelle 2 sind die wichtigsten Protokolle zur Therapie des SCLC dargestellt. Bei der Auswahl sind zwei wichtige Aspekte zu berücksichtigen: Langzeitremissionen sind in erster Linie bei Patienten im Stadium I–III zu erzielen, also muss bei diesen Patienten das Ziel der Therapie eine Vollremission sein. Im Stadium IV halten selbst Vollremissionen in der großen Mehrzahl nur vergleichsweise kurz an, sodass hier nicht immer die intensivsten Therapien gewählt werden müssen. Besonders Patienten im Stadium I–III profitieren von einer cisplatinhaltigen Therapie, während dies in metastasierten Stadien nicht der Fall ist [63]. Da es sich bei der Mehrzahl der Patienten um Raucher handelt, müssen immer auch die dadurch bedingten Begleiterkrankungen, wie z. B. eine KHK und allgemeine Gefäßkomplikationen, berücksichtigt werden. Es muss für jeden einzelnen Patienten eine Balance zwischen möglichem Gewinn und unnötigen Nebenwirkungen gefunden werden.

praktisch immer klinischer Benefit in Ersttherapie

Wichtig ist, dass bei der Ersttherapie des SCLC praktisch immer mit einem klinischen Benefit gerechnet werden kann. Besonders tumorbedingte Symptome wie Husten, Dyspnoe und Schmerzen bessern sich meist sehr rasch unter der Chemotherapie. Im Stadium I–III wird man bei gutem AZ und normalen Organfunktionen weiterhin eine cisplatinhaltige Therapie wählen. Besonders bei weniger gutem AZ und/oder im Stadium IV wird man sich heute nach der Metaanalyse von *Rossi* und Mitarbeitern [52] eher für eine Carboplatin- als für eine Cisplatinkombination entscheiden.

Auch wenn in den aktuellen Übersichten die Platin/Etoposid-Kombination als Goldstandard bezeichnet wird, bestehen an der hohen Effektivität und Praktikabilität anthrazyklinhaltiger Protokolle keine Zweifel.

Berücksichtigung der potenziellen Nebenwirkungen

Im Übrigen wird man bei der Wahl der Therapie die Organfunktionen des Patienten und die zu erwartenden Nebenwirkungen berücksichtigen müssen: So verbieten sich bei Herzinsuffizienz die Anthrazykline und natürlich auch Cisplatin. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist Cisplatin kontraindiziert, hier kann bis zu einer Kreatinin-Clearance von 30 ml/min Carboplatin gewählt und in der Dosis mittels der Calvert-Formel angepasst werden. Bei der oft erheblichen Knochenmarktoxizität der Etoposid/Cisplatin-Kombination kann im Einzelfall die Kombination aus Irinotecan/Cisplatin als Erstlinientherapie gewählt werden, da hierunter eine Neutro- und Thrombozytopenie signifikant seltener auftreten. Die erhebliche gastrointestinale Toxizität mit den oft sehr schweren und loperamidbedürftigen Durchfällen ist aber der Grund, weswegen sich die Irinotecankombinationen nicht zu einem Routinestandard entwickelt haben.

In höherem Lebensalter (≥ 70 Jahre) und bei reduziertem AZ sollte man auf Cisplatin verzichten und eine Carboplatinkombination wählen [63].

Topotecan in der primär angegeben Dosis von 1,5 mg/m^2 i. v. an den Tagen 1–5 ist sehr knochenmarktoxisch [10, 64]. Wir haben daher in Übereinstimmung mit [65] im Therapieprotokoll in Tabelle 2 die Tagesdosis auf 1,25 mg/m^2 gesenkt. Auch bei der oralen Therapie muss die mögliche Knochenmarktoxizität bedacht werden.

Für (ältere) Patienten im reduzierten klinischen Zustand (ECOG > 2) und ausgeprägter Symptomatik besteht die Option, mit einer Carboplatinmonotherapie bei geringer Toxizität eine Symptomlinderung zu erreichen. Mit einer Kombination

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.13

aus Paclitaxel und Carboplatin existiert zudem eine hochwirksame und gut verträgliche Therapie, die entsprechend unseren eigenen Erfahrungen sowohl als Primär- als auch Salvage-Therapie eingesetzt werden kann.

Tabelle 2 *Chemotherapieprotokolle für das kleinzellige Lungenkarzinom.*

Cisplatin/Etoposid [14]			
Cisplatin	80 mg/m^2 *	i. v. Kurzinfusion	Tag 1
Etoposid	100 mg/m^{2**}	i. v. 1-Std.-Infusion	Tag 1–3
Wiederholung alle 3 Wochen bzw. nach Normalisierung der Blutwerte, normale Nierenfunktion und forcierte Diurese zwingende Voraussetzung, ggf. Aufteilung der Cisplatindosis auf 40 mg/d Tag 1 und Tag 8 möglich * teilweise auch mit 75 mg/m^2 dosiert ** Dosierungsvariation zwischen 80 und 120 mg/m^2			
ACO-I nach *Livingston & Seeber* [1, 3, 46]			
Adriamycin	60 mg/m^2	i. v. Kurzinfusion	Tag 1
Cyclophosphamid*	750 mg/m^2	i. v. Kurzinfusion	Tag 1
Oncovin = Vincristin	≤ 2 mg/m^2	i. v. Bolus	Tag 1, (8)
Vincristindosis altersabhängig: Alter ≤ 50 J.: 2 mg; ≤ 60 J.: 1,5 mg; > 60 J.: 1 mg, Wiederholung alle 3 Wochen. Cave Neurotoxizität!			
ACE-Kombination nach *Klastersky* et al. [48]			
Adriamycin	45 mg/m^2	i. v. Kurzinfusion	Tag 1
Cyclophosphamid*	1000 mg/m^2	i. v. Kurzinfusion	Tag 1
Etoposid	80 mg/m^{2*}	i. v. 1-Std.-Infusion	Tag 1–3
Wiederholung alle 3 Wochen unter Berücksichtigung des Blutbildes * Dosierungsvariation zwischen 80 und 120 mg/m^2			
EPICO-Therapie nach *Drings* [47]			
Epirubicin	70 mg/m^2	i. v. über 15–30 Min.	Tag 1
Cyclophosphamid*	1000 mg/m^2	i. v. 30 Min.	Tag 1
Oncovin = Vincristin	2 mg	i. v. Bolus	Tag 1
Wiederholung alle 3 Wochen unter Berücksichtigung des Blutbildes			
Carboplatin/Etoposid [7]			
Carboplatin	300 mg/m^{2**}	i. v. Kurzinfusion	Tag 1**
Etoposid	100 mg/m^{2*}	i. v. 1-Std.-Infusion	Tag 1–3
Wiederholung alle 3 Wochen bzw. nach Normalisierung der Blutwerte * Dosierungsvariation zwischen 80 und 120 mg/m^2			
Cisplatin/Irinotecan [14]			
Cisplatin	60 mg/m^2	i. v. Kurzinfusion	Tag 1

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.13

Tabelle 2 Fortsetzung.

Irinotecan	60 mg/m^2	i. v. über 30 Min.	Tag 1, 8, 15
Atropin	0,25 mg	½ Std. vor Irinotecan s. c.	
Wiederholung alle 4 Wochen bzw. nach Erholung von Toxizitäten (Diarrhö!)			
Topotecan (Second line) [10, 71]			
Topotecan i. v. [69]	1,25 mg/m^2	i. v. 30-Min.-Infusion	Tag 1–5
Wiederholung alle 3 Wochen bzw. nach Normalisierung der Blutwerte			
Topotecan oral [10]	2,3 mg/m^2	p. o.	Tag 1–5
Wiederholung alle 3 Wochen bzw. nach Normalisierung der Blutwerte			

* Zur Vermeidung einer sog. Endoxan-Zystitis i. v. Gabe von Mesna zur Stunde 0 und 4 + 8 nach der Cyclophosphamidtherapie: Die Mesna-Einzeldosis beträgt jeweils 20 % der Cyclophosphamid-Dosis. Die 2. und/oder 3. Mesna-Dosis kann auch oral gegeben werden. Wegen der verzögerten und inkompletten Resorption beträgt die orale Mesna-Dosis jeweils 40 % der Cyclophosphamid-Dosis und wird bereits nach 2 bzw. 6 Std. gegeben.
** Dosierung heute nach Ziel-AUC 5 mg/ml × min, Berechnung über Calvert-Formel

Dauer der systemischen Therapie

Lange Zeit herrschte Unklarheit über die notwendige Dauer der Chemotherapie. *Spiro* et al. untersuchten in einer randomisierten Studie an 610 Patienten mit SCLC (Stadium I–III 32,1 % ; Stadium IV 67,9 %) den Einfluss der Therapiedauer auf Ansprechraten und Überleben [66]. Die Patienten wurden entweder mit 4 oder 8 Zyklen Chemotherapie behandelt und bei einem Relaps erneut randomisiert. Sie erhielten entweder eine Zweitlinien-Chemotherapie oder eine aus heutiger Sicht BSC (best supportive care) unter Einschluss auch von Bestrahlungen. Mit 61 % und 63 % wurden nach 4 und 8 Therapiezyklen aus Cyclophosphamid/Vincristin und Etoposid praktisch identische Remissionsraten bestimmt. Die mediane Überlebenszeit war nach 4 Therapiezyklen mit 43 Wochen (I–III) und 28 Wochen (IV) zwar signifikant kürzer als nach 8 Therapiezyklen (median 48 bzw. 35 Wochen). Der Unterschied war aber ohne größere klinische Relevanz, da eine erneute Chemotherapie (damals Adriamycin/Methotrexat) bei Relaps die Überlebenszeit der kürzer behandelten Patienten mit 38 Wochen in den gleichen Bereich anhob wie bei den Patienten mit 8 Zyklen primärer Chemotherapie und erneuter Chemotherapie oder BSC bei Relaps (42 bzw. 38 Wochen). Lediglich die Patienten ohne Relapstherapie lebten mit 30 Wochen signifikant und klinisch relevant kürzer, was auf die Sinnhaftigkeit einer Zweitlinientherapie beim SCLC hindeutet [86].

Zweitlinientherapie beim SCLC sinnvoll

In einer Studie der ECOG wurden 223 Patienten mit SCLC Stadium IV, die unter 4 Zyklen Cisplatin/Etoposid wenigstens einen Krankheitsstillstand oder eine Remission erzielt hatten, entweder in einen Arm mit einer Erhaltungstherapie oder einen Kontrollarm randomisiert [67]. 4 Zyklen einer Topotecantherapie ermöglichten im Vergleich zur Kontrolle zwar einen signifikanten Anstieg des progressionsfreien Überlebens, das Überleben vom Zeitpunkt der Remission an unterschied sich mit 8,9 bzw. 9,3 Monaten aber nicht. Auch wenn eine Metaanalyse meist älte-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.13

rer Studien auf einen möglichen Nutzen einer Erhaltungstherapie hinweist, ist gerade nach der Studie von *Schiller* et al. [67] auch nach neuesten Richtlinien eine Erhaltungstherapie nicht indiziert [68]. In diesem Zusammenhang sind die Studien mit Atezolizumab plus Carboplatin und Etoposid mit einer Atezolizumab-Erhaltung und Durvalumab mit Platin und Etoposid plus Durvalumab-Erhaltung zu sehen und positiv zu werten.

maximal 6 Zyklen Chemotherapie

Für die Praxis bedeuten die Ergebnisse, dass im Stadium I–III üblicherweise 4 Zyklen und im Stadium IV 4 bis maximal 6 Zyklen der Chemotherapie gegeben werden sollen.

Nichtansprechen und Rezidiv

Für die klinische Einschätzung von Studienergebnissen zur Zweitlinientherapie des SCLC ist die Art des Rezidivs zu berücksichtigen, da die Chancen auf ein Ansprechen bei einem erst nach 4 Monaten erneuten Tumorwachstum natürlich höher sind als bei einem Progress bereits unter der Erstlinientherapie. Nach den S3-Leitlinien sind die Rezidive beim SCLC folgendermaßen definiert [2]:

- Refraktäres Rezidiv: kein Ansprechen auf Primärtherapie
- Resistentes Rezidiv: PR/NC unter first line, Progress < 90 Tage
- Sensitives Rezidiv: PR/NC unter first line, Progress > 90 Tage und < 6 Monate
- Spätrezidiv: Progress > 6 Monate

Studien zur Zweitlinien-Monotherapie des SCLC wurden zunächst nur vereinzelt–mit Ausnahme des Topotecans–und an wenigen Patienten durchgeführt. In einer sehr wichtigen randomisierten Studie mit 141 Patienten untersuchten *O`Brien* et al., ob bei Progress eines primär sensitiven SCLC eine Zweittherapie überhaupt noch Sinn ergibt [57]. Im Vergleich zu BSC (best supportive care) stieg das mediane Überleben unter einer oralen Topotecantherapie signifikant (p = 0,0104) von 13,9 auf 25,9 Wochen, also fast auf das Doppelte an [57]. In diese Studie wurden überwiegend Patienten aufgenommen, bei denen der Rückfall innerhalb von 90 Tagen nach Ende der primären Chemotherapie aufgetreten war und/oder denen man eine erneute intravenöse Chemotherapie nicht zumuten wollte bzw. durfte. Trotz dieser ungünstigen Kriterien und der möglichen Toxizitäten profitierten die Patienten unter Topotecan im Vergleich zur Kontrollgruppe auch durch eine bessere Symptomkontrolle und eine langsamere Verschlechterung der Lebensqualität [57].

Ardizzoni et al. berichteten bereits 1997, dass eine Zweitlinientherapie mit intravenösem Topotecan bei Patienten mit primär sensitivem SCLC noch einmal in 38 % eine erneute Remission ermöglicht und dass selbst bei primär progredienter Erkrankung noch vereinzelt eine Remission erzielt wird [12, 69]. Nachdem *von Pawel* und Mitarbeiter in einer randomisierten Studie mit 211 Patienten die Effektivität der Zweittherapie des SCLC auch im Vergleich zur Kombination aus Doxorubicin/Cyclophosphamid/Vincristin belegen konnten [64] und der Vergleich der oralen mit der intravenösen Topotecantherapie keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Remissionsraten und Überlebenszeiten zeigte [10], stehen beide Applikationsformen des Topotecans für die Therapie des Relaps zur Verfügung.

Besonders die Knochenmarktoxizität des Topotecans kann sehr gravierend sein. Daher wählten wir in Tabelle 2 nach Ergebnissen von *Huber* [65] und auch unter

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.13

Berücksichtigung von *O`Brien* [70] eine Dosis von 1,25 ml/m^2 statt der oft angegebenen 1,5 mg/m^2 an den Tagen 1–5 jedes Zyklus i. v.
An der Effektivität auch der ACO-Therapie bestehen nach der bereits erwähnten Studie von *von Pawel* keine Zweifel [64], immerhin profitierten noch einmal etwa ¼ der Patienten von einer Remission und die mediane Überlebenszeit betrug 22 Wochen. Auch wenn es sich bereits um ältere Ergebnisse handelt, besteht auch unter einer Zweittherapie mit Cisplatin/Etoposid eine Chance von etwa 30 % auf eine allerdings meist nur kurz anhaltende Remission [71].

günstigere Prognose bei sensitivem Rezidiv

Kommt es nach einer primären Remission erst nach einem längeren Intervall zu einem Rückfall (sensitives Rezidiv), ist die Prognose deutlich günstiger als bei einem frühen oder primären Progress. Diese Patienten sollten erneut die ursprünglich bereits effektive Therapie erhalten [45]. In allen anderen Fällen mit Progress wird man bei der endgültigen Wahl der Zweitlinientherapie versuchen, noch nicht genutzte Substanzen einzusetzen. Nach Cisplatin/Etoposid wird man z. B. oft Topotecan als Monotherapie oder auch ACO oder im Einzelfall–am besten in Studien–auch eine der modernen Zweierkombinationen aus Irinotecan, Paclitaxel oder Gemcitabin wählen, auf deren Ergebnisse hier nicht eingegangen werden konnte. Wichtig ist, dass dem Patienten überhaupt eine weiter Therapie angeboten wird [68] und dass gerade in dieser Situation die möglichen Toxizitäten der verschiedenen Substanzen bzw. Kombinationen bedacht werden müssen. Inwieweit Lurbinectedin, Rovalpituzumab-Tesirin und Alisertib–ggf. in Untergruppen–eine relevante Rolle spielen können, ist derzeit nicht ausreichend beurteilbar.
Amrubicin wäre als Topoisomerase-II-Hemmer nach den oben geschilderten Ergebnissen wahrscheinlich eine Bereicherung, besonders für die Zweittherapie des SCLC. Die oft erhebliche Knochenmarktoxizität muss aber berücksichtigt werden: Man wird dann mit einer auf 35 mg/m^2 (Tag 1–3, alle 3 Wochen) reduzierten Dosis beginnen [72]. Eine vorbestehende Lungenfibrose scheint eine Kontraindikation gegen Amrubicin zu sein.
Die hier anhand der Einzelstudien gegebene Einschätzung bezüglich der Zweittherapie des SCLC wird auch durch eine aktuelle Analyse von 21 Studien mit 1682 Patienten bestätigt: Die 912 Patienten mit einem sensitiven SCLC (Rückfall/Progress nach > 90 Tagen) profitierten in 27,7 % von einer Remission, wobei der Bereich aber zwischen 0 und 77 % schwankte [73]. Diese Remissionsraten waren bei den Patienten mit einem refraktären Rezidiv (Progress < 90 Tagen) mit 14,8 % erwartungsgemäß signifikant schlechter. Die Überlebenszeiten wurden mit median 7,7 Monaten (sensitiv) bzw. 5,4 Monaten (refraktär) bestimmt [73]. Damit wird auch in dieser Auswertung der–allerdings nur moderate–klinische Nutzen einer Zweittherapie bestätigt, wobei Patienten mit einem sensitiven SCLC von der Zweittherapie am meisten profitieren.
Im zweiten und auch späteren Rezidiv ist bei Patienten mit adäquaten Bedingungen eine erneute systemische Therapie denkbar. Hier ist auch der off-label-Einsatz von Nivolumab und Pembrolizumab zu diskutieren.

Prognosekriterien und Überleben mit der Chemotherapie

Das Stadium eines SCLC (LD/ED) ist für die Prognose entscheidend. In allen größeren Chemotherapiestudien wird der Überlebensvorteil für Patienten im Stadium I–III nachgewiesen. Im Stadium I ist die Prognose mit einer medianen Überlebens-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.13

zeit von 386 Tagen am günstigsten, um im Stadium IV mit 164 Tagen auf weniger als die Hälfte abzufallen [74]. Die mediane Überlebenszeit von 2580 Patienten verschiedener SWOG-Studien ist in Tabelle 3 in Abhängigkeit vom Stadium und anderen wichtigen Prognosekriterien dargestellt [75].

Im Stadium I–III weisen folgende Parameter in der Univariat- wie in der Multivariatanalyse hochsignifikant auf eine günstige Prognose hin: normale LDH, guter Allgemeinzustand (Performancestatus 0–1), Alter unter 70 Jahren und weibliches Geschlecht [75, 76]. Im Stadium IV konnte für eine normale LDH und ein Alter unter 70 Jahren mit beiden Analyseformen ebenfalls ein hochsignifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden [75]. In diesem Stadium beeinflusst die Lokalisation und die Ausdehnung der Metastasen die Remissionsraten und die mediane Überlebenszeit [77]: Bei alleinigem Pleurabefall betrug die Remissionsrate 60 % , bei ≥ 3 Metastasen nur 41 % . Die mediane Überlebenszeit fiel von 341 Tagen (nur Pleurabefall) über 275 Tage (1 Metastasenlokalisation außerhalb der Pleura) und 193 Tage (2 Metastasenlokalisationen) auf 168 Tage bei ≥ 3 Lokalisationen ab [76]. Diese hier modellhaft vorgestellten Ergebnisse wurden durch zahlreiche andere Studien bestätigt [78].

Die Art der Therapie beeinflusst hochsignifikant die Prognose der Patienten: Ohne Therapie beträgt die mediane Überlebenszeit beim SCLC nach *Manegold* nur 58 Tage, mit Chemotherapie 148 Tage, mit Chemo- und Strahlentherapie 303 Tage, nach Operation und adjuvanter Chemotherapie immerhin 452 Tage [74]. Bei diesen Angaben ist zu bedenken, dass die hier angegebenen Zahlen nicht alleine die Effektivität der Therapieart widerspiegeln, sondern auch durch die unterschiedlichen Stadien und andere Prognosekriterien mit beeinflusst werden [74].

Tabelle 3 CLC: Mediane Überlebenszeit in Abhängigkeit von den Prognosekriterien. Daten aus verschiedenen SWOG-Studien [75].

Prognosekriterien	**Mediane Überlebenszeit (Monate)**
Stadium IV, LDH erhöht	6,3
Stadium IV, alle	*7,2*
Stadium IV, LDH normal	10,5
Stadium I–III, LDH erhöht	11,6
Stadium I–III, alle	*15,5*
Stadium I–III, LDH normal	17,2
Stadium I–III, LDH normal; Erguss +	13,9
Stadium I–III, LDH normal; Erguss –	18,3
Stadium I–III, LDH normal; Erguss –, Alter > 70	14,7
Stadium I–III, LDH normal; Erguss –, Alter < 70	19,0
Stadium I–III, LDH normal; Erguss –, Alter < 70, männlich	17,7
Stadium I–III, LDH normal; Erguss –, Alter < 70, weiblich	24,4

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.13

Diese kurzen Ausführungen über die wichtigsten Prognosekriterien wurden bewusst in dieses Kapitel über die systemische Therapie des SCLC mit aufgenommen, damit klar wird, dass Studienergebnisse nur dann nachvollziehbar, verlässlich und vergleichbar sind, wenn alle wichtigen prognostischen Patientenkriterien mit aufgeführt sind. Eine (neue) Therapie nur nach den Remissionsraten und der medianen Überlebenszeit beurteilen zu wollen, ist ohne die entscheidenden Zusatzangaben über die Patienten unmöglich.

Stellung der systemischen Therapie im Gesamtkonzept beim kleinzelligen Lungenkarzinom

An der Notwendigkeit einer Chemotherapie bei allen Stadien eines SCLC besteht heute kein Zweifel. Selbst im Stadium I–III würde wegen der sehr hohen Tendenz zu frühzeitiger Metastasierung eine lokal sonst sehr effektive Therapie wie Bestrahlung ± Operation nicht zu einer Überlebensverlängerung führen können. Nachdem aber selbst bei einer zunächst effektiven systemischen Chemotherapie mit Teil- oder Vollremission in einem hohen Prozentsatz Lokalrezidive im Vordergrund stehen, ist für jeden Patienten auch die Frage der optimalen Lokaltherapie zu diskutieren.

Frage der optimalen Lokaltherapie relevant

Chirurgie im Stadium I–III

Nachdem frühe Studien zeigten, dass das Überleben nach Strahlentherapie besser als nach Operation des SCLC war, wurde die gezielte Operation des Primärtumors verlassen [45]. Gleichwohl wurden immer wieder Patienten mit kleinen Tumoren unklarer Dignität oder unsicherer histologischer Zuordnung operiert, die sich dann als SCLC erwiesen. Die Prognose dieser Patienten, die anschließend mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt wurden, ist vergleichsweise günstig mit 5-Jahres-Überlebensraten um 50 % (Übersicht [45]). In einer Studie von *Brock* et al. betrug die 5-Jahres-Überlebensrate sogar 86 % , wenn ein SCLC im Stadium T1–2N0 komplett reseziert werden konnte und wenn anschließend eine adjuvante Chemotherapie auf Cisplatinbasis gegeben wurde [77]. Die adjuvante Therapie nach R0-Resektion ist daher zwingend erforderlich [68]. Wird primär ein SCLC im Stadium I mit T1–2N0 mit peripherer Lage des Tumors diagnostiziert, kann heute die primäre Operation diskutiert werden [68]. Natürlich bedürfen auch die wenigen Patienten mit weniger günstigen Stadien, die aus den o. g. Gründen operiert wurden, im Falle der (sehr seltenen) R0-Resektion einer adjuvanten Chemotherapie. In der Situation der R1- oder R2-Resektion ist klassisch mit primärer Chemotherapie, konsolidierender Bestrahlung der Tumorregion und gegebenenfalls prophylaktischer Schädelbestrahlung vorzugehen.

Bei größeren und/oder zentral sitzenden Tumoren ist die Operation derzeit in keinem Fall zu rechtfertigen. Selbst wenn nach einer erfolgreichen Chemotherapie eine Resektionsrate von bis zu 50 % erzielt werden kann, konnte bisher kein zusätzlicher Überlebensgewinn gesichert werden [45]. Immerhin nahm sich eine randomisierte Studie dieser Fragestellung an und verglich bei Patienten, die auf eine ACO-Therapie mit einer Remission reagiert hatten, die sekundäre Operation gefolgt von der Strahlentherapie mit der alleinigen Strahlentherapie [79]. Durch die zusätzliche Operation konnte kein Lebensgewinn erzielt werden.

keine Operation bei größerem/zentralem Tumor

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.13

Thorakale Bestrahlung (siehe auch Kapitel zur multimodalen Therapie)

Im Stadium I–III bestehen schon seit den Metaanalysen von *Pignon* und *Warde* keine Zweifel mehr an dem Nutzen und der Notwendigkeit der thorakalen Bestrahlung [45, 80, 81]. Auch Patienten im Stadium IV kann die Nachbestrahlung angeboten werden, wenn die Chemotherapie außerhalb des Thorax zu einer Vollremission geführt und der Tumor intrathorakal zumindest mit einer Teilremission reagiert hat [68]. Dies gilt auch für lokale Tumorkomplikationen.

Der optimale Zeitpunkt der Strahlentherapie bei Patienten im Stadium I–III wurde in zahlreichen Studien untersucht. Ein geringer aber signifikanter Überlebensvorteil konnte in zwei Metaanalysen durch einen frühen Beginn der Strahlentherapie innerhalb von 9 Wochen nach Einleitung der Chemotherapie gesichert werden [82, 83]. In der Metaanalyse von *Fried* betrug der Überlebensvorteil nach 2 Jahren immerhin 9,8 % [82]. Eine erst nach diesen Metaanalysen publizierte negative Studie von *Spiro* et al. [84] wurde in eine spätere Cochrane-Analyse mit einbezogen [45, 85]. In dieser Auswertung wurde nach 2 und 3 Jahren noch kein signifikanter Überlebensvorteil für die frühe Strahlentherapie (hier definiert als Start innerhalb von 30 Tagen nach Beginn der Chemotherapie) gesehen, wohingegen der Überlebensgewinn nach 5 Jahren mit einem p-Wert von 0,02 signifikant war [45, 85]. Auch die Frage der Hyperfraktionierung der Strahlentherapie ist bei einer simultanen Radiochemotherapie im limitierten Stadium zu stellen. Außerhalb von Studien müssen bei der Festlegung des Zeitpunktes der thorakalen Strahlentherapie auf der einen Seite der noch relativ geringe Gewinn und auf der anderen Seite die möglichen Nebenwirkungen der früheren Strahlentherapie berücksichtigt werden! Die günstigen Ergebnisse der frühen Strahlentherapie wurden nur bei Kombination mit einer Cisplatin enthaltenden Chemotherapie erzielt [85], sodass die frühe Strahlentherapie nur Sinn ergibt, wenn der Patient eine Cisplatintherapie toleriert. Eine zusätzliche Immun-Checkpoint-Inhibition wird in klinischen Studien geprüft.

Kombination aus Strahlentherapie und Cisplatin

Prophylaktische Schädelbestrahlung (PCI)

Während die Strahlentherapie des Primärtumors im Stadium I–III schon seit Längerem anerkannter Therapiestandard ist [80, 81], war der Nutzen der prophylaktischen Schädelbestrahlung (PCI, prophylactic cranial irradiation) lange Zeit umstritten. Erst durch eine Metaanalyse von *Aupérin* et al. konnte eindeutig bewiesen werden, dass Patienten nach Erreichen einer Vollremission von einer PCI profitieren. Das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben stiegen signifikant an und nach 3 Jahren überlebten in der PCI-Gruppe 20,7 % , im Kontrollarm hingegen nur 15,3 % (p = 0,001) [86]. In der Subgruppenanalyse profitierten nicht nur die Patienten im Stadium I–III, sondern auch die deutlich kleinere Zahl der Patienten, die trotz Stadium IV eine Vollremission erzielt hatten, von der adjuvanten Strahlentherapie des Schädels [86, 87].

Patienten in Vollremission profitieren von PCI

In eine randomisierte Studie der EORTC wurden nur Patienten im Stadium IV aufgenommen, die auf die primäre Chemotherapie mit einer Remission angesprochen hatten [88, 89]. Eine Kernspintomographie des Gehirns war nicht durchgehender Teil des Studienprotokolls. Das Auftreten symptomatischer Hirnmetastasen konnte von 40,4 auf 14,6 % nach 1 Jahr signifikant gesenkt und das Überleben signifikant verlängert werden (p = 0,0033). Die 1-Jahres-Überlebensrate stieg von 13,3 auf 27,1 % an [88].

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.13

Eine Metaanalyse von 16 randomisierten Studien und 1983 Patienten aller Stadien eines SCLC (LD und ED!) bestätigte die Effektivität der PCI mit einer Reduktion der Gesamtmortalität um absolut 4,4 % [90]. Bei Patienten mit einer Remission unter der Chemotherapie führte die PCI zu einer signifikanten Reduktion (5 %) der Gesamtmortalität, Patienten ohne Ansprechen profitierten aber nicht [90].
Auch in der Analyse nach dem Stadium des SCLC zeigte sich der Vorteil der PCI gleichermaßen für Patienten im Stadium I–III wie Stadium IV.
Eine japanische Studie fand diesen Überlebensvorteil einer prophylaktischen Schädelbestrahlung bei Patienten im metastasierten Stadium nicht. In dieser Studie wurde jedoch konsequent eine Kernspintomografie des Gehirns in der Primärtherapie und dann alle 3 Monate im Verlauf durchgeführt [91].
Somit kann heute allen Patienten mit SCLC, die auf eine Chemotherapie ansprechen, eine PCI angeboten werden. Diese sollte aber gemäß [90] erst nach Ende der Chemotherapie durchgeführt werden und Gesamtdosen von 25 Gy beinhalten [88, 89, 92]. Alternativ ist eine engmaschige Diagnostik und Kontrolle mittels Kernspintomografie denkbar.

Weitere Indikationen zur Strahlentherapie

stereotaktische Bestrahlung einzelner Tumorherde

Kommt es zu manifesten Hirnmetastasen, steht weiterhin die Strahlentherapie in ihren verschiedenen Formen, insbesondere die Ganzhirnbestrahlung oder die stereotaktische Strahlentherapie einzelner Tumorherde nach stattgehabter Ganzhirnradiatio oder PCI, im Vordergrund. Ein relevanter Einfluss einer Chemotherapie konnte in dieser Indikation zwar immer noch nicht nachgewiesen werden [93], kann aber bei Patienten in gutem Allgemeinzustand im Einzelfall versucht werden.
Im Stadium IV kann/muss die Chemotherapie unter individuellen Gesichtspunkten durch strahlentherapeutische Maßnahmen ergänzt werden: Bei Lokalproblemen trotz Chemotherapie (Husten, Hämoptysen, Retentionspneumonie) kann ebenso wie bei einem guten Ansprechen mit Remission aller extrathorakalen Tumormanifestationen die lokale Strahlentherapie indiziert sein. Bei Bedarf müssen zur Palliation zusätzlich die lokalen Tumor-destruierenden bronchoskopischen Methoden und die Brachytherapie sowie prothetische Maßnahmen in Betracht gezogen werden. Selbstverständlich ist eine Strahlentherapie bei Hirnmetastasen und/oder bei Skelettmetastasen mit Schmerzen und/oder Frakturgefahr indiziert.

Erklärung zu Interessenkonflikten

R. M. Huber war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied von Abbvie, AstraZeneca, Bayer, BI, BMS, Celgene, Guardant, Lilly, Merck, Mologen, Novartis, Pfizer, Roche und Takeda und hat von diesen auch Honorare oder Kostenerstattungen erhalten. Seine Institution hat Forschungsunterstützung von AstraZeneca erhalten. T. Duell war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied von BI, Chugai, Lilly und Roche. A. Tufman war Berater oder Beiratsmitglied von AstraZeneca, BMS, BI, Celgene, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche und Takeda. Sie hat persönliche Forschungsunterstützung von AstraZeneca und Takeda und Honorare oder Kostenerstattungen von AstraZeneca, BMS, BI, Celgene, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche und Takeda erhalten. D. Kauffmann und F. Schneller geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.13

Literatur

1 Livingston RB (1980) Small cell carcinoma of the lung. Blood 56: 575–584
2 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL, http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html
3 Livingston RB (1988) Treatment of advanced non-small cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. Sem Oncol 15(Suppl 7): 37–41
4 Morstyn G, Ihde DC, Lichter SA et al (1984) Small cell lung cancer 1973–1983: early progress and recent obstacles. Int J Rad Oncol Biol Phys 10: 515–539
5 Niederle N, Schütte J (1985) Chemotherapeutic results in small cell lung cancer. Rec Results cancer Res 97: 127–145
6 Rowinsky EK, Ettinger DS (1996) Drug development and new drugs for lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT (eds) Lung Cancer: Principles and practice. Lippincott-Raven, Philadelphia, pp 793–810
7 Schalhorn A, Sunder-Plassmann L (1999) Lungenkarzinome. In: Wilmanns W, Huhn D, Wilms K (Hrsg) Internistische Onkologie. Thieme, Stuttgart, pp 617–640
8 Simon M, Argiris A, Murren JR (2004) Progress in the therapy of small cell lung cancer. Crit Rev Oncol Hematol 49: 119
9 Schiller J, Kim HM, Hutson P et al (1996) Phase II study of topotecan in patients with extensive stage small-cell carcinoma of the lung. An Eastern Cooperative Oncology Group trial. J Clin Oncol 14: 2345–2352
10 Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL et al (2007) Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second line therapy in small-cell lung cancer. J Clin Oncol 25: 2086–2092
11 Kimura T, Kudih S, Hirata K (2011) Review of the management of relapsed small-cell lung cancer with amrubicin hydrochloride. Clin Med Insights Oncol 5: 23–34
12 Rocha Lima CM, Chiappori A (2003) Treatment of relapsed small cell lung cancer–a focus on the evolving role of topotecan. Lung Cancer 40: 229–236
13 Fukuoka M (2001) Role of topoisomerase I inhibitors in small cell-lung cancer. Oncology 15(Suppl 8): 9–13
14 Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M et al (2002) Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. New Engl J Med 346: 85–91
15 Hanna N, Bunn PA, Langer C et al (2006) Randomized phase III trial of irinotecan and carboplatin versus etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive stage disease small-cell lung cancer. J Clin Oncol 24: 2038–2043
16 Jiang L, Yang GH, Mi DH et al (2007) Safety of irinotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin for patients with extensive stage small cell lung cancer: a metaanalysis. Clin Lung Cancer 8: 497–501
17 Socinsky MA, Smit EF, Lorigan P et al (2009) Phase III study of pemetrexed plus carboplatin compared with etoposide plus carboplatin in chemotherapy-naive patients with extensive stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol 27: 4787–4792
18 Jotte R, Conkling P, Reynolds C et al (2010) Randomized phase II trial of single agent amrubicin or topotecan as second-line treatment in patients with small-cell lung cancer sensitive to first-line platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol 29: 287–293
19 Inoue A, Sugawara S, Yamazaki K et al (2008) Randomized phase II trial comparing amrubicin with topotecan in patients with previously treated small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Study Group trial 0402. J Clin Oncol 26: 5401–5406
20 Von Pawel J, Jotte R, Spigel DR et al (2014) Randomized Phase III Trial of Amrubicin Versus Topotecan As Second-Line Treatment for Patients With Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 32: 4012–4019
21 Kotani Y, Satouchi M, Ando M et al (2012) A phase III study comparing amrubicin and cisplatin (AP) with irinotecan and cisplatin (IP) for the treatment of extended-stage small cell lung cancer (ED-SCLC): JCOG0509. J Clin Oncol 30, Suppl; abstr # 7003
22 Schmittel A, Knödler M, Hortig P et al (2007) Phase II trial of second-line bendamustine chemotherapy in relapsed small cell lung cancer patients. Lung Cancer 55: 109–113
23 Lammers PE, Shyr Y, Li CI et al (2014) Phase II study of bendamustine in relapsed chemotherapy sensitive or resistant small-cell lung cancer. J Thorac Oncol (4): 559–62
24 Paz-Ares LG, Perez JMT, Besse B et al (2019) Efficacy and safety profile of lurbinectedin in second-line SCLC patients: Results from a phase II single-agent trial. J Clin Oncol 37, suppl; abstr 8506
25 Lu HY, Wang XJ, Mao WM (2013) Targeted therapies on small cell lung cancer (Review). Oncol Letters 5: 3–11
26 Cardnell RJ, Li L, Sen T et al (2017) Protein expression of TTF1 and cMYC define distinct molecular subgroups of small cell lung cancer with unique vulnerabilities to aurora kinase inhibition, DLL3 targeting, and other targeted therapies. Oncotarget Sep 1; 8(43): 73419–73432
27 Tanaka K, Isse K, Fujihira T et al (2018) Prevalence of Delta-like protein 3 expression in patients with small cell lung cancer. Lung Cancer 115: 116–120
28 Owonikoko T, Nackaerts K, Csoszi T et al (2017) Randomized Phase 2 Study: Alisertib (MLN8237) or Placebo + Paclitaxel as Second-Line Therapy for Small-Cell Lung Cancer (SCLC). J Thorac Oncol 12, Issue 1, suppl: S261–S262
29 Kahnert K, Kauffmann-Guerrero D, Huber RM (2016) SCLC-State of the Art and What Does the Future Have in Store? Clinical lung cancer 17(5): 325–333
30 Reck M, Bondarenko I, Luft A, et al (2013) Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. Ann Oncol 24: 75–83. 10.1093/annonc/mds213
31 Reck M, Luft A, Szczesna A, et al (2016) Phase III randomized trial of ipilimumab plus etoposide and platinum versus placebo plus etoposide and platinum in extensive-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.13

stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol 34: 3740–8. 10.1200/JCO.2016.67.6601
32 Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, et al (2016) Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol 17: 883–95. 10.1016/S1470–2045(16)30098–5
33 Hellmann MD, Ott PA, Zugazagoitia J, et al (2017) Nivolumab (nivo) ± ipilimumab (ipi) in advanced small-cell lung cancer (SCLC): First report of a randomized expansion cohort from CheckMate 032. J Clin Oncol 35: S8503
34 Ready N, Farago AF, de Braud F et al (2019) Third-Line Nivolumab Monotherapy in Recurrent SCLC: CheckMate 032. J Thorac Oncol (2): 237–244
35 Ott PA, Elez E, Hiret S, et al (2017) Pembrolizumab in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Results from the phase Ib KEYNOTE-028 study. J Clin Oncol 35: 3823–3829
36 Chung HC, Lopez-Martin JA, Kao SCH, et al (2018) Phase 2 study of pembrolizumab in advanced small-cell lung cancer: KEYNOTE-158. 2018 ASCO Annual Meeting. Abstract 8506. Presented June 4
37 Chung HC, Piha-Paul SA, Lopez-Martin J, et al (2019) Pembrolizumab after two or more lines of prior therapy in patients with advanced small-cell lung cancer: Results from the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 studies. 2019 AACR Annual Meeting. Abstract CT073. Presented April 1
38 Pujol J, et al (2018) A randomized non-comparative phase II study of anti–PD-L1 atezolizumab or chemotherapy as second-line therapy in patients with small cell lung cancer: results from the IFCT-1603 Trial. ESMO 2018. Ann Oncol 29(suppl 5): Abstr 1664O
39 Abstract LBA-1_PR 'Nivolumab (nivo) plus ipilimumab (ipi), nivo, or placebo (pbo) as maintenance therapy in patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC) after first-line (1L) platinum-based chemotherapy (chemo): Results from the double-blind, randomized phase III CheckMate 451 study' will be presented by Taofeek Owonikoko during the Proffered Paper Session on Thursday, 11 April, 14: 45 to 16: 15 (CEST) in Room B. Annals of Oncology, Volume 30, 20019 Supplement 2. doi: 10.1093/annonc/mdz072
40 Liu S, Mansfield A, Szczesna A et al (2018) PL02.07 IMpower 133: Primary PFS, OS and Safety in a PH1/3 Study of 1L Atezolizumab + Carboplatin + Etoposide in Extensive-Stage SCLC. Thor Oncol 13: S185–S186
41 Horn L, Mansfield AS, Szczęsna A, et al (2018) First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 379: 2220–2229 IMpower133
42 Paz-Ares, L., Dvorkin, M., Chen, Y (2019) Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet DOI 10.1016/s0140-6736(19)32222-6
43 Thomas M, S Ponce-Aix, Navarro et al (2018) IMPULSE study team: Immunotherapeutic maintenance treatment with toll-like receptor 9 agonist lefitolimod in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Results from the exploratory, controlled, randomized, international phase 2 IMPULSE study. Annals of Oncology29: 2076–2084. mdy326, https://doi.org/10.1093/annonc/mdy326
44 Gay CM, Byers LA (2019) PARP Inhibition Combined with Immune Checkpoint Blockade in SCLC: Oasis in an Immune Desert or Mirage? J Thorac Oncol 14: 1323–1326
45 Ferraldeschi R, Baka S, Jyoti B et al (2007) Modern management of small-cell lung cancer. Drugs 67: 2135–2152
46 Seeber S, Niederle N (1983) Chemotherapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms. In: Hellriegel KP, Sack H (Hrsg) Lungenkarzinom, Mammakarzinom. Springer, Berlin, pp 11–18
47 Drings P, Bülzebruck H, Hruska D et al (1986) EPICO in der Chemotherapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms. Aktuelle Onkologie 29: Fortschritte in der Chemotherapie, pp 104–114
48 Klastersky J, Sculier JP, Dumont JP et al (1995) Combination chemotherapy with adriamycin, etoposide, and cyclophosphamide for small cell carcinoma of the lung. Cancer 56: 71–75
49 Pujol JL, Carestia L, Daurès JP (2000) Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. Br J Cancer 83: 8–15
50 Amarasena IU, Walters JA, Wood-Baker R et al (2008) Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 4: Oct 8 2008
51 Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S et al (2002) Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide. epirubicin and vincristine regimen in small cell lung cancer: Results from a randomized phase III trial with 5 years` follow up. J Clin Oncol 20: 4665–4672
52 Rossi A, Di Maio M, Chiodini P et al (2012) Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. J Clin Oncol 30: 1692–1698
53 Lee SM, James LE, Qian W et al (2009) Comparison of gemcitabine and carboplatin versus cisplatin and etoposide für patients with poor-prognosis small cell lung cancer. Thorax 64: 75–80
54 Jiang J, Liabng X, Zhou X et al (2010) A meta-analysis of randomized controlled trials comparing irinotecan/platinum with etoposide/platinum in patients with previously untreated extensive-stage small cell lung cancer. J Thorac Oncol 5: 867–873
55 Lara Jr PN, Natale PN, Crowley J et al (2009) Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cispatin in extensive stage small cell lung cancer: Clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. J Clin Oncol 27: 2530–2535
56 Hermes A, Bergman B, Bremnes R et al (2008) Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer: A randomized phase III trial. J Clin Oncol 26: 4261–4267
57 O`Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H et al (2006) Phase III trial comparing supportive therapy alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. J Clin Oncol 24: 5441–5447
58 Fink TH, Huber RM, Heigener DF et al (2012) Topotecan/cisplatin compared with cisplatin/etoposide as first-line

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.13

treatment for patients with extensive disease small-cell lung cancer. Final Results of a randomized phase III trial. J Thorax Oncol 7: 1432–1439
59 Laurie SA, Logan D, Markman BR et al (2004) Practice guidelines for the role of combination chemotherapy in the initial management of limited stage small-cell lung cancer. Lung Cancer 43: 223–240
60 Pujol JL, Daures JP, Riviere A et al (2001) Etoposide plus cisplatin with or without the combination of epidoxorubicin plus cyclophosphamide in the treatment of extensive small-cell lung cancer: a French Federation of Cancer Institutes multicenter phase III randomized study. J Natl Cancer Inst 93: 300–308
61 Ihde DC (1984) Current status of therapy for small cell carcinoma of the lung. Cancer 54: 2722–2728
62 Janne PA, Freidlin B, Saxman S et al (2002) Twenty-five years of clinical research for patients with limited-stage small cell lung carcinoma in North America. Cancer 95: 1528–1538
63 Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H et al (2007) Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs. split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. Br J Cancer 97: 162–169
64 Von Pawel J, Schiller J, Shepherd F et al (1999) Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine for the treatment of patients with recurrent small cell lung cancer: a phase III study. J Clin Oncol 17: 658–667
65 Huber RM, Gatzemeier U, Gosse H et al (2000) Topotecan as second line treatment of small-cell lung cancer. Onkologie 23(Suppl 3): 9–12
66 Spiro SG, Souhami RL, Geddes DM et al (1989) Duration of chemotherapy in small cell lung cancer: a Cancer Research Campaign trial. Br J Cancer 4: 578–583
67 Schiller JH, Adak S, Cella D et al (2001) Topotecan versus observation after cisplatin plus etoposide in extensive stage small-cell lung cancer: E7593–a phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 19: 2114–2122
68 Simon GR, Turrisi A (2007) Management of small cell lung cancer. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 132: 324S–339S
69 Ardizzoni A, Hansen H, Dombernowsky P et al (1997) Topotecan, a new active drug in the second line treatment of small-cell lung cancer: a phase II study in patients with refractory and sensitive disease. J Clin Oncol 15: 2090–2096
70 O`Brien M, Eckardt J, Ramlau R (2007) Recent advances with topotecan in the treatment of lung cancer. The Oncologist 12: 1194–1204
71 Evans WK, Osoba D, Feld R et al (1985) Etoposide (VP-16) and Cisplatin: an effective treatment for relapse in small-cell lung cancer. J Clin Oncol 3: 65–71
72 Kaira K, Sunaga N, Tomizawa Y et al (2009) A phase II study of amrubicin, a synthetic 9-aminoanthracycline, in patients with previously treated lung cancer. Lung Cancer 69: 99–104
73 Owonikoko TK, Behera M, Chen Z et al (2012) A systematic analysis of efficacy of second-line chemotherapy in sensitive and refractory small-cell lung cancer. J Thorax Oncol 7: 866–872
74 Manegold C, Bülzebruck H, Drings P et al (1989) Prognostische Faktoren beim kleinzelligen Lungenkarzinom. Onkologie 12: 240–245
75 Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M et al (1990) Determinants of improved outcome in small cell lung cancer: an analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group data base. J Clin Oncol 8: 1563–1574
76 Feld R, Sagman U, LeBlanc M (1996) Staging and prognostic factors: Small cell lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT (eds) Lung Cancer: Principles and practice. Lippincott-Raven, Philadelphia, pp 495–509
77Brock MV, Hooker CM, Syphard JE et al (2005) Surgical resection of limited disease small cell lung cancer in the new era of platinum chemotherapy: its time has come. J Thorac Cardiovasc Surg 129: 64–72
78 Spiegelman D, Maurer H, Ware JH et al (1989) Prognostic factors in small-cell carcinoma of the lung: an analysis of 1521 patients. J Clin Oncol 7: 344–354
79 Lad T, Pintadosi S, Thomas P et al (2007) A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination therapy. Chest 106: 320–323S
80 Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC et al (1992) A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. New Engl J Med 327: 1618
81 Warde P, Payne D (1992) Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited stage small-cell lung carcinoma of the lung. A meta-analysis. J Clin Oncol 10: 890
82 Fried DB, Morris DE, Poole C et al (2004) Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol 22: 4837–4845
83 Huncharek M, MaGarry R (2004) A Meta-analysis of the timing of chest irradiation in the combined modality treatment of limited stage small cell lung cancer. The Oncologist 9: 665–672
84 Spiro SG, James LE, Rudd RM et al (2006) Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: A London Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis. J Clin Oncol 24: 3823–3830
85 De Ruysscher D, Pijls-Johannesma M, Vansteenkiste J et al (2006) Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage, small-cell lung cancer. Ann Oncol 17: 543–552
86 Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP et al (1999) Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. New Engl J Med 341: 476–484
87 Samson DJ, Seidenfeld J, Simon GR et al (2007) Evidence for management of small cell lung cancer: ACCP evidence based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 132(Suppl 3): 314S–323S
88 Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G et al (2007) A randomized trial of prophylactic cranial irradiation (PCI) versus no PCI in extensive disease small cell lung cancer after response to chemotherapy (EORTC 08993-22993). J Clin Oncol 25, No 18S: #4, p 2s
89 Blanchard P, Le Péchoux C (2010) Prophylactic cranial irradiation in lung cancer. Curr Opin Oncol 22: 94–101

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.13

90 Viani GA, Boin AC, Ikeda VY et al (2012) Thirty years of prophylactic cranial irradiation in patients with small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. J Bras Pneumol 38: 372–381
91 Seto T, Takahashi T, Yamanaka T et al (2014) Prophylactic cranial irradiation (PCI) has a detrimental effect on the overall survival (OS) of patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC): Results of a Japanese randomized phase III trial (abstract 7503). 2014 American Society of Clinical Oncology meeting
92 Slotman BJ, Mauer ME, Bottomley A et al (2009) Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short term health related quality of life and patient reported symptoms: results of an international phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups. J Clin Oncol 27: 78–84
93 Reveiz L, Rueda JR, Cardona AF (2012) Chemotherapy for brain metastases from small-cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 6: CD007464

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.13

Systemische Therapie des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)

R.M. Huber, A. Tufman, A. Schalhorn, N. Reinmuth, F. Schneller

Schlagwörter

Monochemotherapie • Kombinationschemotherapie • Rezidivtherapie • Erhaltungstherapie • zielgerichtete Therapie • Resistenzentwicklung • Nebenwirkungen • Immuntherapie • Immun-Checkpoint-Inhibition

Die Entdeckung von therapierbaren Treibermutationen und von Immun-Checkpoint-Inhibitoren hat die Möglichkeiten der systemischen Therapie beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom deutlich erweitert. Für viele Patienten ist jedoch die Chemotherapie weiterhin wesentlicher Bestandteil der systemischen Therapie.

Nach wie vor bestehen entscheidende Unterschiede in der Effektivität und in der Indikation zu einer Chemotherapie in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp des Lungenkarzinoms: Im Gegensatz zum zumindest anfänglichen beeindruckenden Effekt beim kleinzelligen Lungenkarzinom ist die Chemotherapie des NSCLC trotz der in den letzten Jahren erzielten eindeutigen Fortschritte immer noch nicht befriedigend. Oft wurde der Wert der Chemotherapie in der Behandlung des NSCLC überhaupt infrage gestellt, obwohl bereits mit älteren Kombinationen immer wieder Patienten von einer Chemotherapie durch eine Remission und besonders durch eine klinische Besserung erheblich profitierten. Gerade die Symptomenverbesserung und der Gewinn an Lebensqualität sind für Patienten im metastasierten Stadium relevant. Nach Zweifeln an der Relevanz der Überlebensdaten erster randomisierte Studien wurde durch mehrere Metaanalysen eindeutig bestätigt, dass die Chemotherapie im Vergleich zur best supportive care (BSC) nicht nur das Überleben moderat verlängert, sondern auch eindeutig die Lebensqualität verbessern kann [1–8].

Die Immuncheckpoint-Blockade gewinnt an Bedeutung

Durch die Einführung von EGFR-Tyrosinkinase- und EML4-ALK-Inhibitoren sowie weiteren spezifischen Inhibitoren hat sich neben der Histologie-basierten Therapie inzwischen auch die molekularbiologisch ausgerichtete Therapie in den entsprechenden Untergruppen des NSCLC etabliert. Gleichermaßen gewinnt auch die Immuncheckpoint-Blockade zunehmend an Bedeutung, wobei besonders die PD1- bzw. PD-L1-Inbibitor-Therapie im Vordergrund steht.

Im Folgenden wird zuerst auf die einzelnen eingesetzten Monosubstanzen und Wirkmechanismen eingegangen, danach werden die Daten zur Kombinationschemotherapie sowie zur Therapie im Rezidiv bzw. Erhaltungstherapie und zu den zielgerichteten Substanzen und Immuntherapie beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom dargelegt.

Monochemotherapie

Ein Überblick mit 134-Phase-II-Studien mit 4340 Patienten zur Monoaktivität der Chemotherapie beim NSCLC wies nur für 5 von 51 verschiedenen Zytostatika eine

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

mäßige Effektivität mit Remissionsraten zwischen 15 % und 20 % für Vindesin, Vinblastin, Mitomycin C und Cisplatin [9, 9a, 10, 11] nach. Eine etwas höhere Effektivität wurde für Ifosfamid mit 27 % angegeben [9].
Bei Carboplatin und Etoposid lagen die Remissionsraten nur bei 10 % , da diese Substanzen meist in der Second- oder Last-line untersucht wurden. Sie können aber wichtige Parten in Kombinationen sein. Die erzielten Remissionen der Monotherapie dauern praktisch immer nur kurz, üblicherweise um 2 bis maximal 4 Monate an.

Neuere Substanzen

Remissionsraten um 20 %

In den letzten 20 Jahren wurde die Chemotherapie des fortgeschrittenen NSCLC durch die Entwicklung neuer Substanzen bereichert, die in der Monotherapie in zahlreichen Studien zu Remissionsraten um 20 % führen und in der Mehrzahl zudem gut verträglich sind (Tabelle 1) [9a, 12, 13]. Gemcitabin und Vinorelbin zählen ebenso wie die Taxane Docetaxel, Paclitaxel und nab-Paclitaxel zum Standardrepertoir in der Therapie der NSCLC. Das Antifolat Pemetrexed (MTA, multitargeted antifolate) erwies sich nicht nur beim Pleuramesotheliom, sondern auch beim nicht plattenepithelialen NSCLC als effektiv [9a, 13, 14]. Im Folgenden gehen wir auf diese sechs wichtigen Substanzen näher ein.

Vinorelbin

Das semisynthetische Vinorelbin, dass weniger neurotoxisch als die die älteren Vincaalkaloide ist, wurde in zahlreichen Phase-II- und -III-Studien untersucht mit Remissionsraten bei nicht vorbehandelten Patienten zwischen 12 % und 42 % [9a,15–17]. Bei gemeinsamer Auswertung von zusammen mehr als 1000 Patienten betrug die Remissionsrate 23,6 % ± 9,6 % mit einer Remissionsdauer vo 19,8 ± 6,4 Wochen und einem medianen Überleben von 32,5 ± 4,1 Wochen [15].

Tabelle 1 Monochemotherapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms mit neuen Substanzen [12, 19].

Substanz	Studien (n)	Patienten (n)	Remissionsraten (%)	
			Median	Bereich
Gemcitabin	5	398	21	16–25[a]
Vinorelbin	3	361	20	13–26[a]
Paclitaxel	7	259	27	21–33[a]
Docetaxel	6	205	26	19–32[a]
CPT-11	3	151	36	29–44[a]
Topotecan	3	115	11	5–18[a]
Pemetrexed	2	90		16–23

[a] Konfidenzintervall

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

Gerade ältere Patienten (≥ 70 Jahre) können von einer Vinorelbin-Monotherapie profitieren. In einer randomisierten Studie wurde die Vino-Monotherapie (30 mg/m^2 d1 + d8, q3Wo) mit best supportive care (BSC) verglichen. Bei vergleichsweise guter Verträglichkeit wurde in 19,7 % eine Remission erzielt, und das Überleben stieg im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant von 21 auf 28 Wochen an [6]. In Kombination mit Cisplatin ist Vino ähnlich effektiv wie Carboplatin/Paclitaxel [18].

Paclitaxel

Paclitaxel greift am Spindelapparat an

Paclitaxel, das von den Taxanen als erstes für die klinische Anwendung zugelassen wurde, greift ebenfalls am Spindelapparat an und führt zu einer verstärkten Tubulinpolymerisation. Nach entsprechender antiallergischer Vortherapie (Dexamethason 20 mg p. o., 12 Std. vor Therapie sowie ½ Std. vor der Taxangabe Dexamethason 20 mg, Ranitidin 50 mg und Clemastin 2 mg i. v.) ist Paclitaxel ein gut verträgliches Medikament, das in der Monotherapie in > 20 % zu Remissionen führt. Nimmt man die Ergebnisse von 7 Studien mit insgesamt mehr als 200 Patienten, geben *Carney* und Mitarbeiter Remissionsraten von 21–42 % an [19], die damit im ähnlichen Bereich liegen wie die in Tabelle 1 angegebenen Daten von *Hansen* [12]. In einer Studie von *Gatzemeier* et al. mit 58 Patienten wurde eine Remissionsrate von 24 % erzielt und die Überlebenszeit betrug immerhin 10 Monate [20, 21]. In einer randomisierten Studie verglichen *Ransom* et al. bei fortgeschrittenem NSCLC Paclitaxel (200 mg/m^2 als 3-Std.-Infusion alle 3 Wochen) mit einer best supportive care [3]: Das Überleben konnte um median 2,0 Monate signifikant gesteigert werden.

Üblicherweise werden in der Monotherapie Paclitaxeldosen von 175–225 mg/m^2 alle 3 Wochen infundiert. Die früher häufig angewandte 24-Stunden-Infusion ist weitgehend durch die wesentlich praktischere und gut verträgliche 3-Stunden-Infusion ersetzt worden. In letzter Zeit gewinnen auch wöchentliche Therapieprotokolle an Bedeutung. Mögliche knochenmarktoxische Nebenwirkungen sind im Allgemeinen durch Dosisanpassung leicht zu regulieren. Mit zunehmender Zeitdauer können aber neurotoxische Nebenwirkungen, Arthralgien und Myalgien auftreten, die zum Abbruch der Therapie zwingen können.

Docetaxel

Docetaxel bewirkt eine Tubulinpolymerisation

Docetaxel ist ein semisynthetisches Taxan, das wie Paclitaxel seine Zytotoxizität über eine verstärkte Tubulinpolymerisation erfährt. In Phase-II-Studien werden Ansprechraten von 18–38 % , im Mittel um 25 % angegeben [14]. Auch in der Second-line-Therapie können Remissionen erzielt werden [22, 23]. Unter Dosierungen von 100 mg/m^2 kann bereits eine schwere Myelosuppression auftreten, weshalb sich Protokolle mit der Gabe von 75 mg/m^2 alle 3 Wochen durchsetzten [5, 24]. Die Wirksamkeit von Docetaxel wird besonders durch zwei randomisierte Studien belegt, in denen das Taxan jeweils mit einem Arm mit best supportive care verglichen wird [4, 5]. Bei chemonaiven Patienten lebten im Therapiearm nach 2 Jahren immerhin 12 % , im Kontrollarm jedoch kein Patient mehr [4]. Sogar nach Versagen einer cisplatinhaltigen Therapie verlängert Docetaxel in der Second Line das mediane Überleben noch einmal signifikant um 2,6 Monate im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit best supportive care [5]. Nach Versagen einer primären Chemotherapie bietet sich eine Zweittherapie mit Docetaxel an [5].

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

Das allergische Potenzial von Docetaxel ist geringer als das von Paclitaxel, weswegen man auch mit einer alleinigen, niedriger dosierten Steroidtherapie auskommt. Beginnend mindestens 12 Stunden vor der Docetaxelinfusion werden üblicherweise 6 Dosen zu je 8 mg Dexamethason im Abstand von 12 Std. gegeben. Bei der wöchentlichen Therapie, die vermutlich gleich effektiv aber weniger toxisch ist [25], scheint nach unseren Erfahrungen die dreimalige Dexamethasongabe ausreichend zu sein. Die früher häufiger beschriebene Flüssigkeitsretention tritt unter den Steroiden wesentlich seltener, später und weniger ausgeprägt auf. Als wichtige Nebenwirkung einer Langzeittherapie sind Nagelveränderungen zu nennen, die bei Fortsetzung der Therapie gelegentlich bis zur vollständigen Onycholyse führen können.

Nab-Paclitaxel

Nanopartikelformulierung

Nab-Paclitaxel enthält Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikelformulierung. Durch diese Formulierung wird eine Anreicherung von Paclitaxel im Tumorgewebe erreicht. Ein spezieller Lösungsvermittler ist nicht erforderlich, wodurch die begleitende Gabe von Steroiden entfällt. Neben dem NSCLC liegen Zulassungen für das Mammakarzinom und das Pankreaskarzinom vor.
Durch die Nanopartikelformulierung ändert sich u. a. auch etwas das Nebenwirkungsprofil. Insgesamt scheinen die Toxizitäten gegenüber dem klassischen Paclitaxel vermindert zu sein. In seltenen Fällen wurden schwere Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet, einschließlich sehr selten auftretender anaphylaktischer Reaktionen mit tödlichem Ausgang. Sensorische Neuropathie tritt unter der Therapie häufig auf, die Entwicklung schwerer Symptome ist jedoch weniger häufig.
Bei Patienten, die eine mäßig bis stark eingeschränkte Leberfunktion (Gesamtbilirubin > 1,5 bis ≤ 5 x ULN und AST ≤ 10 x ULN) haben, wird eine Dosisreduktion um 20 % empfohlen. Sofern der Patient die Behandlung über mindestens zwei Zyklen verträgt, kann die reduzierte Dosis auf die für Patienten mit normaler Leberfunktion vorgesehene Dosis gesteigert werden. Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (geschätzte Kreatinin-Clearance ≥ 30 bis < 90 ml/min) ist keine Anpassung der Initialdosis von nab-Paclitaxel erforderlich. Es gibt keine ausreichenden Daten zur Empfehlung von Dosisanpassungen von nab-Paclitaxel bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz (geschätzte Kreatinin-Clearance < 30 ml/min). Neben den für alle Patienten geltenden Dosisreduktionen gibt es für Patienten ab 65 Jahren keine zusätzlichen Dosisempfehlungen.

Gemcitabin

doppelt fluoriertes Analogon von Desoxycytidin

Gemcitabin ist ein doppelt fluoriertes Analogon von Desoxycytidin und entfaltet seine hauptsächliche Wirkung nach Einbau von dFdCTP in die DNA. In fünf Studien mit je 67–161 und insgesamt 467 Patienten wurde die Wirkung von Gemcitabin in der Monotherapie fortgeschrittener NSCLC untersucht. Bei Einzeldosen von 800–1250 mg/m^2 wurden jeweils Remissionsraten von mindestens 20 % bestimmt. Die Einzelwerte schwankten zwischen 20 % und 26 % und die mediane Überlebenszeit betrug, soweit angegeben, zwischen 8,1 und 9,4 Monate [26]. Bei diesen vergleichsweise sehr günstigen Ergebnissen ist zu berücksichtigen, dass der Anteil an

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

Patienten mit metastasierter Erkrankung (Stadium IV nach TNM 6) nur zwischen 42 und 65 % lag.
Auch in randomisierten Studien wurde die Effektivität von Gemcitabin mit Remissionsraten von knapp unter 20 % nachgewiesen [27–29]. Wichtig ist, dass Patienten unter dem Gemcitabin von einer Symptomverbesserung profitieren und dass Husten, Hämoptysen und Luftnot sich in der Mehrzahl der Fälle bessern können. Zu erwähnen ist aber, dass unter anderem in ca. 1 % pulmonale Toxizitäten auftreten können [26, 30].
In der Monotherapie hat sich die Infusion von 1000 mg/m^2 Gemcitabin an den Tagen 1, 8, 15 mit Wiederholung alle 4 Wochen oder 1250 mg/m^2 an den Tagen 1 und 8 mit Wiederholung alle 3 Wochen als sehr praktikabel durchgesetzt. Wichtig ist, dass die Infusionszeit von 30 Min. exakt eingehalten wird, da im Gegensatz zu 5-Fluorouracil beispielsweise die zeitliche Ausdehnung zu einer höheren Toxizität führt.

Pemetrexed

Antimetabolit

Pemetrexed (multitargeted antifolate = MTA) ist ein Antimetabolit, der im Gegensatz zum Methotrexat nicht nur die Dihydrofolatreduktase, sondern auch wichtige Enzyme der Pyrimidin- und Purinsynthese, hemmt [13]. In mehreren Phase-II-Studien konnte die Effektivität von Pemetrexed in der Therapie des fortgeschrittenen NSCLC nachgewiesen werden: In der Erstlinientherapie lagen die Remissionsraten zwischen 16 und 23 % [13] und in einer Studie zur Zweitlinientherapie lagen sie bei 9 % , wobei Patienten ohne platinhaltige Vortherapie in 14 % ansprachen [13].
Die Bedeutung von Pemetrexed für die Zweittherapie des NSCLC wurde in einer randomisierten Phase-III-Studie von Hanna et al mit 571 Patienten, die auf die Ersttherapie nicht mehr ansprachen, abgesichert [24]. In der Mehrzahl lag ein Stadium IV vor, und etwa 90 % der Patienten hatten bereits eine platin- und ca. ¼ eine taxanhaltige Therapie erhalten. In beiden Studienarmen wurden ähnliche Ergebnisse erzielt mit knapp 10 % Remissionen, einem Krankheitsstillstand in 40–50 % , einer medianen Überlebenszeit um 8 Monate und einer 1-Jahres-Überlebensrate von je 29,7 % [24]. Auch der klinische Benefit war in beiden Studienarmen sehr ähnlich mit Besserung von Husten, Dyspnoe und Schmerzen. In der Subgruppenanalyse zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil für Pemetrexed bei Pat. mit einem Nicht-Plattenepithelkarzinom (9,3 Monate), wohingegen beim Plattenepithelkarzinom Docetaxel mit 7,4 gegenüber 6,2 Monaten etwas effektiver war [24]. Im Docetaxel-Arm hatte die Histologie des NSCLC keinen Einfluss auf das Überleben.
Unter der Maßgabe, dass Pemetrexed immer mit einer Vitamin-B_{12}- und Folsäuregabe supplementiert wird, ist die Verträglichkeit dieses Therapieansatzes günstig. Pemetrexed in Kombination mit Folsäure und Vitamin B_{12} ist für die Second-line-Therapie des NSCLC, außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie, zugelassen.
Wesentliche Aspekte der einzelnen Substanzen sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Übliche Schemata zur Monochemotherapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms werden in Tabelle 3 aufgeführt.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

Tabelle 2 *Wesentliche Aspekte der einzelnen Chemotherapeutika.*

Substanz	Eigenschaften
Cisplatin	stark emetogen (adäquate Antiemese ist essenziell), nephrotoxisch; bei Patienten mit eingeschränkter GFR vermeiden, Prähydrierung (≥ 500 ml NaCl 0,9 % pro 50 mg Cisplatin) vermindert das Risiko Nephrotoxizität
Carboplatin	mögliche Alternative zu Cisplatin bei älteren Patienten oder bei Kontraindikationen für Cisplatin, Dosierung nach AUC
Vinorelbin	kann zu Neuropathie oder Neutropenie führen, orale oder intravenöse Applikation
Gemcitabin	Infusion über 30 Minuten (höhere Toxizität bei langsamerer Infusion), Nebenwirkungen in Kombination mit Strahlentherapie
Pemetrexed	kurze Infusionsdauer (10 Minuten), Indikation bei Patienten mit Nicht-Plattenepithel-NSCLC und Mesotheliom, deutliche Reduktion des Risikos einer Myelosuppression durch Gabe von Vitamin B_{12} (1000 IU i. m. alle 9 Wochen) und Folat (0,35–1 mg/Tag)
Paclitaxel	Prämedikation zur Prävention allergischer Reaktionen erforderlich (Dexamethason und Antihistaminikum)
Docetaxel	Prämedikation zur Prävention allergischer Reaktionen erforderlich (Dexamethason)

GFR: glomeruläre Filtrationsrate; AUC: area under the curve; NSCLC: non-small cell lung cancer; i. m.: intramuskulär

Tabelle 3 *Protokolle zur Monochemotherapie beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom.*

Substanz	Dosis	Applikationsform
Docetaxel[a] [5, 24]	75 mg/m^2 35 mg/m^2	Kurzinfusion, alle 3 Wochen Kurzinfusion; Tag 1, 8, 15; alle 3–4 Wochen
Gemcitabin	1000 mg/m^2 1250 mg/m^2	30-Min.-Infusion; Tag 1, 8, 15; alle 4 Wochen 30-Min.-Infusion; Tag 1 und 8; alle 3 Wochen
Paclitaxel[a]	175–200 mg/m^2 80–100 mg/m^2	3-Std.-Infusion, alle 3 Wochen wöchentliche 1- bis 3-Std.-Infusion
Vinorelbin	25–30 mg/m^2 30 mg/m^2	wöchentlich i. v. Tag 1 und 8, alle 3 Wochen bei älteren Patienten
Pemetrexed [24]	500 mg/m^2	10-Min.-Infusion, Tag 1, alle 3 Wochen + Dexamethason 2 × 4 mg p. o., Tag -1, 1 und 2 + Folsäure- und Vitamin-B_{12}-Supplementierung: Folsäure 350–1000 µg als Dauertherapie täglich p. o. Vitamin B_{12} 1 mg alle 9 Wochen i. m. während den 7 Tagen vor der Pemetrexedinfusion müssen mindestens 5 Folsäuregaben erfolgen; Ende 21 Tage nach der letzten Pemetrexedinfusion

[a] Antiallergische Therapie zwingend erforderlich!

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

Kombinations-Chemotherapie in der Erstlinie

verdoppelte Remissionsrate

Bei den schlechten Ergebnissen mit zum Beispiel Doxorubicin, Cyclophophamid und Methotrexat brachten die oben genannten neueren Substanzen wie Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel und Vinorelbin erste Fortschritte, da Sie zu doch zu klinisch relevanten Remissionsraten um 20 % führten [9a, 32–36]. Durch die Kombination mit Platinsalzen hoffte man die Effektivität zu steigern. In einer Meta-Analyse [37] konnte eindeutig nachgewiesen werden, dass Zweier-Kombinationen mit einem Platin-Salz die Remissionsraten etwa verdoppeln mit Anstieg der Medianwerte von 16 auf 35 % , mit einer allerdings weiten Streubreite. Beim Überleben wurde ebenfalls ein positiver Effekt nachgewiesen, der Anstieg um 13 % war allerdings nicht beeindruckend [37].

In einer unüberschaubar großen Zahl von randomisierten Studien wurden verschiedene Zweier Kombinationen getestet [9a, 41]. Die in der Tab. 4 dargestellten randomisierten Studien mit teilweise sehr großen Fallzahlen zeigen, dass platinhaltige Kombinationen mit Substanzen wie Paclitaxel, Gemcitabin, Paclitaxel und Vinorelbin effektiv sind, dass sich aber keine der Kombination einer anderen als signifikant überlegen erwiesen hat. Die medialen Überlebenszeiten liegen in diesen Studien, auch von der Patientenauswahl beeinflusst, zwischen zumeist 8 und 11 Monaten. In der 1-Jahres Überlebensrate werden Werte von meist 30–40 % erzielt. Praktisch alle Patienten befanden sich in einem sehr guten Allgemeinzustand, so dass die Ergebnisse nicht auf Patienten mit einem schlechteren Allgemeinzustand übertragen werden dürfen.

In Tab. 5 sind die Toxizitäten in den 4 Therapiearmen der so wichtigen Studie von Schiller et al. dargestellt [54]. Durch die Wahl der Nicht-Platin-Substanz und deren Dosierung ergeben sich teilweise doch deutliche Unterschiede, die bei der Wahl einer entsprechenden Therapie berücksichtigt werden müssen.

Die Kombination aus Cisplatin mit Pemetrexed hat in den letzten Jahren eine besondere Bedeutung erlangt, besonders weil diese Kombination die Effektivität der Chemotherapie beim Nicht-Plattenepithel-SCLC im Vergleich zu Cisplatin/Docetaxel noch etwas steigern kann [45]. Da auch Zweierkombinationen ohne ein Platinsalz Effektivität zeigen [109–113], können sie in Erwägung gezogen werden, wenn man auf Cis- oder Carboplatin verzichten möchte.

Die früher vor allem im angelsächsischen Raum häufig angewandte MIC-Kombination [2] hat heute weitgehend an Bedeutung verloren, weil sie als Dreierkombination wesentlich weniger praktikabel ist und die MMC-Komponente mit zunehmender Dauer zu relevanten Toxizitäten (HUS) führen kann.

Neuere Kombinationen

Eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie [45] von *Pemetrexed* in Kombination mit Cisplatin gegenüber Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin an chemonaiven Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem (Stadium IIIB oder IV) NSCLC zeigte, dass die Pemetrexed/Cisplatin-Kombination (Intent-to-treat(ITT)-Gruppe, n = 862) den primären Endpunkt erreichte und bei günstigem Toxizitätsprofil ähnliche klinische Wirksamkeit zeigte wie Gemcitabin/Cisplatin (ITT, n = 863) (bezogen auf Überleben angepasste HR = 0,94; 95 % -CI 0,84–1,05). Alle in diese Studie eingeschlossenen Patienten hatten einen ECOG-Performancestatus (PS) von 0 oder 1. Die Analyse des Einflusses der weiteren

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

Gemcitabin bzw. Pemetrexed plus Cisplatin

Unterteilung der Histologie der nichtkleinzelligen Lungenkarzinome auf das Überleben zeigte allerdings klinisch relevante Unterschiede entsprechend der Histologie [45]: Beim Plattenepithelkarzinom war Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin günstiger (medianes Überleben 10,8 vs. 9,4 Monate), beim Adenokarzinom und großzelligen Karzinom Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin (medianes Überleben Adenokarzinom 12,6 vs. 10,9 Monate).

Für *Nab-Paclitaxel* wurde eine multizentrische, randomisierte, unverblindete Studie an 1052 chemotherapienaiven Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium IIIB/IV durchgeführt [46]. Verglichen wurde in der Studie nab-Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin versus lösungsmittelhaltiges Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin als Erstlinienbehandlung. Über 99 % der Patienten hatten einen ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-Leistungsstatus von 0 oder 1. Patienten mit vorbestehender Neuropathie ≥ Grad 2 oder schwerwiegenden medizinischen Risikofaktoren, die eines der wichtigen Organsysteme betrafen, waren von der Teilnahme ausgeschlossen. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Gesamtansprechrate (independent review). Die Patienten in der experimentellen Gruppe wiesen eine signifikant höhere Gesamtansprechrate auf: 33 % versus 25 % , p = 0,005. Bei Patienten mit Plattenepithelhistologie bestand ein signifikanter Vorteil in der Gesamtansprechrate (n = 450, 41 % vs. 24 % , p < 0,001), dieser Unterschied schlug sich jedoch nicht in einem Unterschied hinsichtlich PFS oder OS nieder. Bei Patienten mit vom Plattenepithelkarzinom abweichender Histologie bestand zwischen den Behandlungsarmen kein Unterschied in Bezug auf ORR (n = 602, 26 % vs. 25 % , p = 0,808). Zwischen den beiden Behandlungsarmen bestand in der Gesamtpopulation beim progressionsfreien Überleben (independent review) und Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Subgruppenanalyse der über 70 Jahre alten Patientengruppe zeigte im nab-Paclitaxel plus Carboplatin-Arm ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben im Vergleich zum Standardarm (19,9 vs. 10,4 Monate; HR = 0,58; p = 0,009) [47]. Der OS-Vorteil blieb auch dann bestehen, wenn die Altersgruppe der Patienten ≥ 60 Jahre (n = 546) betrachtet wurde (13,8 vs. 11,0 Monate; HR = 0,76; p = 0,009) [48].

signifikant verlängertes Gesamtüberleben

Eine randomisierte Studie mit Einschluss aller nichtkleinzelligen Lungenkarzinomhistologien, die den Effekt eines Antikörpers gegen den EGF-Rezeptor (*Cetuximab*) zusätzlich zur Gabe von Vinorelbin und Cisplatin in der Erstlinientherapie prüfte, konnte im Gegensatz zu den früheren Studien mit Tyrosinkinase-Inhibitoren einen Überlebensvorteil für die zusätzliche Gabe von Cetuximab zeigen. Voraussetzung für den Einschluss war der immunhistochemische Nachweis von mindestens einer EGFR-positiven Zelle [49]. Eine Analyse dieser Studie nach dem Expressionsgrad des EGF-Rezeptors zeigt einen Vorteil für die zusätzliche Gabe von Cetuximab vor allem bei den Patienten, deren Tumorgewebe eine hohe Expression des EGF-Rezeptors aufweist. Die HR für das Gesamtüberleben beträgt 0,73 (95 % -CI 0,58–0,93; p = 0,011). Der Median beträgt 12 vs. 9,6 Monate, die 2-Jahres-Überlebensraten sind 24 % vs. 15 % [50]. Diese Ergebnisse führten jedoch zu keiner Zulassung von Cetuximab in der Kombination mit Vinorelbin und Cisplatin beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom.

IgG1-Antikörper gegen EGFR

Necitumumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Zweitgenerations-Immunoglobulin-IgG1-Antikörper gegen EGFR. Die Ligandenbindungsstelle wird blockiert, somit die Aktivierung durch alle bekannten Liganden verhindert. Zudem induziert Necitumumab die Internalisierung und den Abbau von EGFR in vitro. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen (Grad ≥ 3), die bei Patienten unter Necitumumab beobachtet wurden, waren Hautreaktionen (6,3 %) und

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

venöse thromboembolische Ereignisse (4,3 %). Necitumumab kann beim plattenepithelialem NSCLC zusätzlich zu einer gemcitabin- und cisplatinbasierten Chemotherapie für bis zu 6 Behandlungszyklen angewendet werden. Die Patienten, die bis dahin noch keinen Progress der Grunderkrankung hatten, erhalten anschließend eine Necitumumab-Monotherapie bis zur Progression der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität. Die Zulassung beruht auf den Daten der SQUIRE-Studie.
In SQUIRE, einer globalen, multizentrischen, randomisierten Studie, wurden 1093 Patienten mit plattenepithelialem NSCLC Stadium IV, einschließlich Patienten mit ECOG PS 2, die zuvor keine onkologische Therapie für das metastasierte Stadium der Tumorerkrankung erhalten hatten, eingeschlossen. Die Patienten wurden randomisiert auf eine Erstlinientherapie mit 800 mg Necitumumab plus Chemotherapie, bestehend aus Gemcitabin 1250 mg/m^2 und Cisplatin 75 mg/m^2, oder auf eine Gemcitabin/Cisplatin-Chemotherapie allein. Zusätzliches Necitumumab verbesserte das Gesamtüberleben (HR = 0,84; 95 % -CI 0,74–0,96; p = 0,01), wurde gut vertragen und beeinflusste die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht negativ [51]. Bei Patienten über 70 Jahren konnten keine Gesamtunterschiede in der Wirksamkeit zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. In einer im Voraus geplanten Analyse war das Gesamtüberleben beim Nachweis der EGFR-Expression mit Necitumumab signifikant verlängert (stratifizierte HR 0,79; 95 % -CI 0,69–0,92; p = 0,002; medianes OS 11,7 Monate, 95 % -CI 10,7–12,9, vs. 10,0 Monate, 95 % -CI 8,9–11,4). Ohne Expression von EGFR lag die HR für OS hingegen bei 1,52 [52].
Folgende Schlussfolgerungen lassen sich aus der großen Zahl früherer und der hier besprochenen Studien ziehen:

- Kombinationen aus zwei Substanzen führen im Vergleich zu einer Monotherapie zu höheren Remissionsraten und zu einem geringen, aber in der Metaanalyse signifikanten Überlebensgewinn.
- Cis-/Carboplatin und eine neuere Substanz enthaltende Kombinationen führen im Vergleich untereinander im Wesentlichen zu ähnlichen Ergebnissen, wenngleich in einigen Untersuchungen v. a. bei Adenokarzinomen ein Vorteil von Cisplatin beim Überleben erkennbar ist.
- Derzeit ist bezüglich der Effektivität der verschiedenen Chemotherapien eine Art Plateau erreicht worden [54, 55].
- Die Effektivität der Chemotherapie muss weiter verbessert werden [56].
- Der Einfluss der Histologie für die verschiedenen Kombinationen ist zu beachten und muss weiter verfolgt werden.
- Derzeit kann keine Therapie als der allgemein gültige Standard bezeichnet werden.

Chemotherapie-Standard in der Erstlinientherapie ist eine platinhaltige Zweifachkombination, falls keine spezifische genetische Alteration bezüglich EGFR, EML4-ALK und ROS1 und keine Indikation zu einer Monotherapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor vorliegt. Die genaue histologische Klassifizierung sollte Eingang in die Therapieüberlegungen finden. Meist wird jetzt die Chemotherapie in Kombination mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor eingesetzt.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

Tabelle 4 *Phase-III-Studien mit ≥ 3 Studienarmen in der Erstlinien-Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC [43, 53–55], Angabe der Medianwerte.*

	Patienten (n)	AZ (%)	Stadium IV (%)	CR/PR (Monate)	TTP (Monate)	Med. ÜLZ (Monate)	1-J-ÜLR (%)
Van Meerbeek		PS 0/1		31		8,1	35,5
et al. 2001 [53]	480	88	79	36		8,8	36,2
Cisplatin/Paclitaxel				27		6,9	26,5
Cisplatin/Gemcitabin							
Paclitaxel/Gemcitabin							
Schiller		PS 0/1					
et al. 2002 [54]	1155	94	87	19	3,6	7,9	33
Cisplatin/Paclitaxel	288	94	89	21	3,4	7,8	31
Cisplatin/Gemcitabin	288	95	86	22	4,2	8,1	36
Cisplatin/Docetaxel	289	94	86	17	3,7	7,4	31
Carboplatin/Paclitaxel	290	95	86	17	3,1	8,1	34
Scagliotti	612	PS 0/1	81	30	5,5	9,8	37
et al. 2002 [55]			82	32	5,5	9,9	43
Cisplatin/Gemcitabin	205	95	81	30	4,6	9,5	37
Carboplatin/Paclitaxel	201	92					
Cisplatin/Vinorelbin	203	92					
Fossella et al. 2004 [43]	1218	KI ≥ 80					
Cisplatin/Docetaxel	408	96	67	31,6	22	11,3	46
Carboplatin/Docetaxel	406	96	68	23,9	20	9,4	38
Cisplatin/Vinorelbin	404	96	67	24,5	23	10,1	41

TTP: Zeit bis Progression, PS: Performancestatus, KI: Karnofsky-Index

Tabelle 5 *Toxizitäten der vier Therapiearme der Phase-III-Studie von Schiller et al. [54], Angaben in %.*

	Toxizitäten (%)			
	Cisplatin/ Paclitaxel (n = 300)	Cisplatin/ Gemcitabin (n = 293)	Cisplatin/ Docetaxel (n = 297)	Carboplatin/ Paclitaxel (n = 293)
Neutropenie Grad 4	57	39	48	43
Thrombopenie Grad 4	2	28[a]	1	1
Übelkeit Grad 3	25	37	24	9[a]
Neuropathie Grad 3	5	9	5	10
Febrile Neutropenie Grad 3/4	14	3[a]	10	4[a]
Nephrotoxizität ≥ Grad 3	3	9[a]	3	1
Gesamttoxizitäten > Grad 3	73	72	67	57[a]

[a] Unterschiede gegenüber Cisplatin/Paclitaxel signifikant

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

Therapie im Rezidiv und bei Progression

Nach Versagen einer Erstlinientherapie waren früher die Chancen, auf eine Zweittherapie anzusprechen, so minimal, dass nur wenige Patienten erneut chemotherapiert wurden. Mit den zumeist recht gut verträglichen neueren Substanzen wurden inzwischen zahlreiche Phase-II-Studien durchgeführt, die eindeutig zeigen, dass zumindest ein Teil der Patienten von einer weiteren systemischen Therapie profitieren kann [23]. In Tabelle 6 sind die Ergebnisse von über 30 Phase-II-Studien zur *Second-line-Monotherapie* des NSCLC in Anlehnung an *Huisman* [23] dargestellt. Naturgemäß schwanken die Ergebnisse in Abhängigkeit von der Patientenauswahl und vor allem der Vortherapie erheblich. Prinzipiell konnte aber belegt werden, dass mit den Substanzen Docetaxel, Gemcitabin und Paclitaxel in bis zu 15 % , maximal 20 % eine Remission erzielt werden kann, obwohl in der Mehrzahl der Fälle bereits mit Cisplatin vorbehandelt worden war [23]. Die Chancen sind etwas günstiger, wenn bereits die Ersttherapie effektiv gewesen ist. Auch wenn die Ergebnisse in den zitierten Arbeiten oft nicht vollständig dargestellt sind, können bei günstiger Konstellation noch mediane Überlebenszeiten von über 30 Wochen und 1-Jahres-Überlebensraten von bis zu ca. 30 % erzielt werden [23, 57].

Docetaxelmonotherapie

Den Beweis, dass eine Zweittherapie effektiv ist und von klinischem Nutzen sein kann, erbrachte die Phase-III-Studie von *Shepherd* et al. [5]: Im Vergleich zu einer best supportive care führte die Monotherapie mit 75 mg/m^2 *Docetaxel* alle 3 Wochen zu einer signifikanten Überlebensverlängerung um 2,9 auf 7,5 Monate und zu einem klinischen Benefit [5]. Bei Remissionsraten um 7 % profitierten 47 % der Patienten durch einen Krankheitsstillstand und die 1-Jahres-Überlebensrate stieg von 11 % auf 37 % an. Diese Studie demonstriert aber auch die Bedeutung der richtigen Dosierung. Im Arm mit der höheren Docetaxeldosis von 100 mg/m^2 nahm die Toxizität unverhältnismäßig zu und das Überleben war im Vergleich zum Kontrollarm nicht mehr verlängert [5]. In einer weiteren randomisierten Studie wurden Docetaxel und *Pemetrexed* (mit Vitamin-B_{12}- und Folatsupplementierung) verglichen: Die Remissionsraten lagen um 9 % , die 1-Jahres-Überlebensrate betrug je 29,7 % und die mediane Überlebenszeit unterschied sich mit 8,3 Monaten (Pemetrexed) und 7,9 Monaten (Docetaxel) nicht wesentlich [24]. Damit steht für die Zweittherapie des NSCLC neben Docetaxel auch Pemetrexed als für diese Indikation zugelassene Substanz zur Verfügung–außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie. Die unterschiedliche Effektivität von Pemetrexed in Abhängigkeit von der Histologie wurde bereits im Abschnitt „Neuere Substanzen" dargestellt. Diese Ergebnisse zeigten sich auch bei einer retrospektiven Analyse der verschiedenen histologischen Gruppen in der Rezidivsituation [39]. Auf die Ergebnisse der Behandlung mit einem *Tyrosinkinase-Inhibitor des EGF-Rezeptors* beim ersten und zweiten Rezidiv wird weiter unten eingegangen (Abschnitt „Targeted Therapien beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom").

Pemetrexed in der Zweittherapie des NSCLC

Es liegen auch zahlreiche Phase-II-Studien zu *Kombinationen* vor, wobei zumeist Zweierkombinationen mit Cis-/Carboplatin, Docetaxel, Gemcitabin, MMC, Paclitaxel oder Vinorelbin zum Einsatz kamen. Bei geringen Fallzahlen (9–83, meist um 20) schwanken die Ergebnisse wieder erheblich zwischen 0 und 25 % und liegen oft bei 15 % [23]. Da diese Ergebnisse und die nur selten angegebenen Daten zur medianen Überlebenszeit und zu den 1-Jahres-Überlebensraten nicht besser als unter einer Monotherapie sind, ist eine Indikation zu einer Second-line-Kombinationstherapie nach einer platin-haltigen Erstlinientherapie außerhalb von Studien nur im Einzelfall gegeben. Gegebenenfalls anders zu sehen ist die Situation nach

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

einer primär zielgerichteten Therapie oder Immuntherapie. Selbst wenn in einzelnen Studien bereits Remissionsraten bis 30 % und noch einmal eine mediane Überlebenszeit von bis zu 8 Monaten angegeben werden, darf nach einer früheren Cisplatingabe die oft erhebliche Knochenmarktoxizität nicht außer Acht gelassen werden [58]. Wie bei allen Therapien des NSCLC gilt, dass nur Patienten in wirklich gutem AZ Chancen auf ein erneutes Ansprechen haben [58].

Auf die Daten mit der zusätzlichen Gabe von *Nintedanib* oder *Ramucirumab* wird weiter unten im Abschnitt „Angiogenese-Inhibition" eingegangen.

PD-1/PD-L1-Inhibitoren

Eine grundsätzlich neue Therapieoption stellt die Therapie mit *PD-1/PD-L1-Inhibitoren* dar, die ebenfalls weiter unten im Abschnitt „Immuntherapie" dargestellt wird.

Im Rezidiv sind Nivolumab und Pembrolizumab (mit Nachweis von PD-L1-Expression), Atezolizumab sowie Docetaxel für jede Unterform des NSCLC, Pemetrexed für Nicht-Plattenepithel-NSCLC sowie Erlotinib ohne Rücksicht auf den Mutationsstatus und für jede Unterform des NSCLC und Afatinib für das Plattenepithelkarzinom zugelassen. Docetaxel kann mit Nintedanib (Adenokarzinom) oder Ramucirumab (NSCLC) kombiniert werden.

Tabelle 6 Second-line-Monotherapie des NSCLC in Anlehnung an Huisman et al. [23]. Es wurden primär Studien aufgenommen, in denen die angegebenen Zytostatika entsprechend den üblichen Standardprotokollen angewendet wurden. Abweichungen davon sind entsprechend gekennzeichnet. Die Medianwerte beziehen sich auf die Studienarme und nicht auf die Gesamtzahl der eingeschlossenen Patienten. Ergänzung durch [13, 32], k. A. = keine Angabe dieser Anzahl von Studien vorhanden.

	Studien (n)	**Patienten (n)**	**Platinvorbehandelt (%)**	**Remissionsrate (%)**	**Überlebenszeit (Wochen)**	**1-Jahres-Überleben (%)**
				Median (Bereich)	**Median (Bereich)**	**Median (Bereich)**
Docetaxel	9[a]	11–120	100	21 (7–27)	30 (24–42)	27 (15–44)
Paclitaxel	7[b]	10–35	87–100 k. A. = 1	6 (0–38) k. A. = 1	26 (17–42) k. A. = 4	45 k. A. = 6
Gemcitabin	10[c]	16–83	79–100 k. A. = 4	17 (0–21)	30 (22–36) k. A. = 5	(29, 45) k. A. = 8
Vinorelbin	3	10–18	87, 100 k. A. = 1	0 (0–20)	13 k. A. = 2	k. A.
Vindesin	3[d]	7–25	50 k. A. = 2	12 (0–14)	12 k. A. = 2	k. A.
Pemetrexed	2[e]	44 33	100 0	8 15	26 18	19 24

[a] Einschließlich 2 Arme von *Fossella* (Arm A: Docetaxel 100 mg/m^2, Arm B: Docetaxel 75 mg/m^2)
[b] Einschließlich 2 Subgruppen von *Hainsworth* (Paclitaxel 135 mg/m^2, Paclitaxel 200 mg/m^2)
[c] Einschließlich 2 Subgruppen von *Garfield* (Gemcitabin 1000 mg/m^2, Gemcitabin 3500 mg/m^2)
[d] Einschließlich Arm A (Vindesin-Monotherapie) von *Fuks*, aber nicht Arm B (Vindesin + Cisplatin)
[e] 2 Arme (mit Platinum vorbehandelt im Vergleich zu ohne Platinum) von *Postmus*

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

Erhaltungstherapie

Es gibt schon lange Bemühungen, über eine Verlängerung der Therapiephase bessere Ergebnisse zu erzielen. Dies scheiterte vor allem an der zunehmenden kumulativen Toxizität. Deshalb war die Empfehlung, die Erstlinienchemotherapie auf 4–6 Zyklen zu beschränken. In den letzten Jahren konnte aufgrund der besseren Verträglichkeit der neueren Substanzen das Konzept der Erhaltungstherapie in die Therapieüberlegungen mit einbezogen werden. Es werden zwei Wege verfolgt: nach der Erstlinientherapie Fortsetzen einer Substanz (z. B. Docetaxel, Pemetrexed, Bevacizumab, PD-1/PD-L1-Inhibition siehe auch weiter unten Angiogenese-Inhibition [59, 60] und Immuntherapie) bis zum Progress (continuation maintenance) oder Einsatz einer neuen Substanz bzw. eines neuen Wirkprinzips unmittelbar nach der Erstlinientherapie (switch maintenance, z. B. mit Pemetrexed).

continuation maintenance bzw. switch maintenance

Datenlage

In diesem Zusammenhang sind vor allem vier randomisierte Phase-III-Studien für diese zwei prinzipiellen Wege zu erwähnen:
In der Studie von *Fidias* und Kollegen [61] wurde eine andere Chemotherapiesubstanz nach der Erstlinientherapie überprüft. In der Erstlinientherapie wurden Gemcitabin (1000 mg/m^2 d 1 und d 8) und Carboplatin (AUC 5) für 4 Zyklen gegeben. Patienten im Stadium IV (TNM 7) ohne Progression wurden randomisiert entweder zu einer Erhaltungstherapie mit sofortiger Gabe von Docetaxel (75 mg/m^2 alle 21 Tage bis zu 6 Zyklen) oder einer Therapie mit Docetaxel im Progress. Von 566 Patienten beendeten 398 Patienten die Erstlinientherapie und 309 Patienten wurden randomisiert. Bei vergleichbarer Toxizität und Lebensqualität ($p = 0{,}76$) ergab sich ein nicht signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben (primärer Endpunkt) von im Median 12,3 vs. 9,7 Monaten ($p = 0{,}0853$). Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) war für die sofortige Docetaxelgabe (5,7 Monate) signifikant länger als für die verzögerte Gabe (2,7 Monate; $p = 0{,}0001$). Bei den Patienten, die eine Rezidivtherapie im verzögerten Arm bekamen, war das Überleben nicht von dem bei unmittelbarer Docetaxelgabe unterschiedlich.
In der JMEN-Studie [62] wurde ebenfalls eine andere Chemotherapiesubstanz nach Erstlinientherapie geprüft. 663 Patienten im Stadium IIIB oder IV ohne Progression unter 4 Zyklen einer platinhaltigen Doublette wurden 2 : 1 randomisiert für Pemetrexed 500 mg/m^2 an d 1 ($n = 441$) oder Placebo ($n = 222$) bis zur Progression in Zyklen von jeweils 21 Tagen. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Das progressionsfreie Intervall als primärer Endpunkt wurde durch Pemetrexed signifikant verbessert: 4,3 vs. 2,6 Monate; HR 0,50; 95 % -CI 0,42–0,61; $p < 0{,}0001$. Das Gesamtüberleben war 13,4 vs. 10,6 Monate (HR 0,79; 95 % -CI 0,65–0,95; $p = 0{,}012$). Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen und die Toxizitäten von Grad 3 oder höher waren in der Pemetrexed-Gruppe höher: 5 % vs. 1 % bzw. 16 % vs. 4 % ($p < 0{,}0001$). Dies betraf vor allem Fatigue (5 % vs. 1 % , $p = 0{,}001$) und Neutropenie (3 % vs. 0 % , $p = 0{,}006$). Der Einsatz von systemischer Therapie nach Studienabbruch war signifikant unterschiedlich: 51 % vs. 67 % , $p = 0{,}0001$. Insgesamt bekamen die Patienten im Placebo-Arm deutlich weniger Rezidivtherapie und kaum Pemetrexed. Pemetrexed ist für das Nicht-Plattenepithel-NSCLC in dieser Konstellation für die Erhaltungstherapie zugelassen.

Pemetrexed beim Nicht-Plattenepithel-NSCLC

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

Die SATURN-Studie [63] prüfte den Ansatz der Erhaltungstherapie mit einem anderen Wirkprinzip, nämlich der EGFR-Inhibition mit Erlotinib (siehe auch „Targeted Therapien beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom") nach 4 Zyklen einer platinhaltigen Doublette. 1949 therapienaive Patienten wurden eingeschlossen, 889 Patienten mit mindestens stabiler Erkrankung konnten randomisiert werden. 84 % bzw. 83 % der Patienten waren Kaukasier und 18 % bzw. 17 % Nichtraucher. Der Anteil an Plattenepithelkarzinomen war 38 % bzw. 43 % . Nur eine stabile Erkrankung erreichten 58 % bzw. 52 % . Die HR für PFS in der Gesamtgruppe war 0,71 (0,62–0,82), im Log-rank-Test fand sich ein $p < 0{,}0001$. Für das Gesamtüberleben war HR = 0,81 (0,70–0,95) und $p < 0{,}0088$ im Log-rank-Test. Die Unterschiede fanden sich auch beim Plattenepithelkarzinom und beim EGFR-Wildtyp. In der Lebensqualität zeigte sich kein Unterschied. Der klarste Unterschied im Gesamtüberleben zeigte sich bei den Patienten, die nur eine stabile Erkrankung unter Erstlinienchemotherapie erreichten: 13,4 vs. 10,6 Monate (HR 0,72; 95 % -CI 0,59–0,89; Log-rank-Test: $p = 0{,}0019$).

In der PARAMOUNT-Studie [64] wurden primär europäische Patienten mit nicht plattenepithelial differenziertem NSCLC bei zumindest stabiler Erkrankung nach 4 Zyklen mit Pemetrexed und Cisplatin in einen Placebo-Arm und einen Arm mit Pemetrexed als Monotherapie randomisiert. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Von 939 eingeschlossenen Patienten wurden 539 randomisiert. 38 % der Patienten mit Pemetrexed-Erhaltungstherapie und 24 % der Patienten unter Placebo waren zum Datenschluss noch in der Studie. Die disease control rate war 71,8 % im Pemetrexed-Arm und 59,6 % im Placebo-Arm ($p = 0{,}009$). Die therapieassoziierten schweren unerwünschten Ereignisse (SAE) waren im Pemetrexed-Arm 8,9 % , 9,2 % der Patienten hatten Grad 3/4 nach CTC AEs in den Laborwerten. Die entsprechenden Zahlen für den Placebo-Arm waren 2,8 % bzw. 0,6 % . Eine Beendigung der Therapie aufgrund von Nebenwirkungen erfolgte in 5,3 % im Pemetrexed-Arm und in 3,3 % im Placebo-Arm. Das mediane PFS lag für Pemetrexed bei 4,1 (3,2–4,6) Monaten und für Placebo bei 2,8 (2,6–3,1) Monaten. Im Log-rank fand sich ein $p = 0{,}00006$ und eine unadjusted HR von 0,62 (0,49–0,79). Das Gesamtüberleben betrug im Erhaltungs-Arm 13,9 Monate, im Placebo-Arm 11 Monate [65]. Pemetrexed ist für das Nicht-Plattenepithel-NSCLC in dieser Konstellation für die Erhaltungstherapie zugelassen.

Offene Fragen zur Erhaltungstherapie

- Soweit Lebensqualitätsdaten vorliegen, zeigt sich kein Unterschied. An sich müsste aber bei längerer krankheitsfreier Zeit eine bessere Lebensqualität zu erwarten sein.
- Warum bekommen so viele Patienten im Placebo-Arm keine Rezidivtherapie? In der Fidias-Studie leben die Patienten, die eine Rezidivtherapie bekommen, genauso lange wie die Patienten im Erhaltungs-Arm. Wie sind die Daten in den anderen Studien?
- Wie sollen die Nachsorgeintervalle gestaltet sein?
- Es scheint einen Unterschied zu geben, ob die Patienten nur eine stable disease oder ein Ansprechen auf die Erstlinientherapie zeigen. Entsprechend scheint das Konzept der Fortführung einer Substanz oder des Wechselns auf eine andere Substanz von Relevanz zu sein: Hazard Ratio für Überleben JMEN-Responder nicht signifikant, stabile Erkrankung 0,61 ($p < 0{,}05$), SATURN-Responder n. s.,

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

stabile Erkrankung 0,72 (p = 0,0019), PARAMOUNT-Responder 0,48 (signifikant), stabile Erkrankung 0,74 (n. s.).
- Spielt der Allgemeinzustand eine Rolle?
- Wie sind die Bedürfnisse und Wünsche der Patienten?

Beim Konzept der Erhaltungstherapie muss zwischen der Fortführung einer Substanz und dem Einsatz einer anderen Substanz bzw. eines anderen Wirkprinzips in der Erhaltungsphase unterschieden werden. Das Profil der Patienten, die eine bestimmte Erhaltungstherapie bekommen sollten, ist noch nicht ausreichend definiert. Patienten mit nur Stabilisierung der Erkrankung profitieren möglicherweise von einem Wechsel des Therapieprinzips.

„Targeted" Therapien beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC)

Tyrosinkinase-Inhibitoren

Aufgrund der zunehmenden biologischen Erkenntnisse und der nicht befriedigenden Ergebnisse der Chemotherapie wurden auch beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom eine Reihe sog. „targeted" Therapien in Studien getestet. Es wird weiterhin empfohlen, Patienten, die nicht primär für eine Standardtherapie infrage kommen, in diese Studien einzuschließen. In Deutschland für das NSCLC bereits zugelassen sind Vertreter aus der Klasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren des EGF(epidermal growth factor)-Rezeptors, Tyrosinkinase-Inhibitoren von EML4-ALK, ein antiangiogenetischer Tyrosinkinase-Inhibitor und Antikörper gegen VEGF bzw. gegen den VEGF-Rezeptor sowie ein Antikörper gegen den EGF-Rezeptor und eine Kombination bei der B-RAF V600E-Mutation und ein NTRK-Inhibitor. Weitere Inhibitoren für die Hemmung von Wachstumswegen und der Gefäßbildung sind in fortgeschrittener klinischer Prüfung. Auf diese beiden Prinzipien wird deshalb im Folgenden eingegangen. Aufgrund der molekularbiologischen Erkenntnisse sind für einzelne Patienten auch andere Substanzen denkbar, die in anderen Tumorentitäten zugelassen sind.

Wachstumssignale der Tumorzelle

Epidermal growth factor receptor (EGFR)

Der epidermal growth factor receptor (EGFR) gehört zu der Gruppe der HER-Wachstumsfaktor-Rezeptoren, die Tumorzellwachstum, Differenzierung und Überleben regulieren. Die Bindung spezifischer Liganden, wie z. B. EGF (epidermal growth factor) oder TGF-α (transforming growth factor alpha), aktiviert durch Bildung von Rezeptor-Homo- oder -Heterodimeren die jedem dieser Rezeptoren typische intrazelluläre Tyrosinkinasedomäne. Dieser Mechanismus setzt Signaltransduktionskaskaden in Gang, die die DNA-Synthese, das Zellwachstum und -überleben steuern [66]. Am Ende dieser Signalkaskade steht für Tumorzellen ein Überlebensvorteil durch Schutz vor Apoptose, eine gesteigerte Proliferation, eine Dedifferenzierung der Zellen und eine Förderung von Angiogenese und Metastasierung. In verschiedenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass EGFR bei

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

soliden Tumoren und in 40–90 % auch bei den nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen exprimiert wird.
Damit ist die Hemmung des EGFR ein sehr interessanter Ansatz für eine zielgerichtete (targeted) Therapie solider Tumoren und besonders auch des NSCLC. Entsprechend dem Aufbau von EGFR bieten sich verschiedene Therapieansätze an:
Monoklonale Antikörper wie Cetuximab und Necitumumab sind gegen die extrazelluläre Domäne gerichtet und verhindern durch ihre Bindung an EGFR dessen Aktivierung durch Liganden, wie z. B. EGF. Dieser Ansatz erwies sich bisher schon vor allem beim kolorektalen Karzinom als effektiv und führte u. a. zur Zulassung für die Behandlung Irinotecan-refraktärer kolorektaler Karzinome. Ein zweiter Weg, die Aktivierung von EGFR zu unterbinden, ist die Hemmung der intrazellulären Rezeptortyrosinkinase durch sog. „small molecules" wie Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Dacomitinib oder Osimertinib [31, 67–69], die oral als Tablette zum Einsatz kommen. In der Therapie fortgeschrittener und chemotherapierefraktärer NSCLC haben diese Substanzen Ergebnisse gezeigt, die teilweise auch ohne aktivierende Mutation zur Zulassung im asiatischen Raum (Gefitinib) bzw. in Europa (Erlotinib, Afatinib) geführt haben. Die wesentliche Indikation der EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren ist jedoch beim Vorliegen einer entsprechenden Mutation gegeben (siehe weiter unten).

Indikation bei Mutation gegeben

In zwei Phase-II-Studien an Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC wurde die Wirkung von Gefitinib nach Versagen der Chemotherapie untersucht. In der IDEAL-1-Studie hatten alle 210 Patienten zumindest eine und 44 % zwei Vortherapien erhalten. Unter 250 oder 500 mg Gefitinib oral täglich wurde in 18,4 bzw. 19,0 % eine Remission erzielt und etwa ¾ der Patienten erreichte noch einen Krankheitsstillstand [67]. In der IDEAL-2-Studie hatten alle Patienten bereits zwei und 30 bzw. 28 % drei oder vier verschiedene Chemotherapien erhalten. Auch in dieser Studie sprachen die Patienten unter 250 oder 500 mg Gefitinib auf die Tyrosinkinasehemmung an, auch wenn die Remissionsraten mit 12 bzw. 9 % niedriger lagen [68]. In beiden Studien profitierten Patienten auch durch klinische Besserung und das mediane Überleben betrug noch einmal 6–8 Monate.

Erstlinienkombinationstherapie ohne aktivierende Mutation

Bei diesen ermutigenden Ergebnissen war die Hoffnung groß, durch Kombination von Gefitinib oder Erlotinib mit einer First-line-Chemotherapie die Ergebnisse zu verbessern. In vier großen randomisierten Studien (INTACT 1, INTACT 2, TALENT und TRIBUTE) war keiner der Tyrosinkinase-Inhibitoren in der Lage, die Effektivität potenter Kombinationen wie Cisplatin/Gemcitabin oder Carboplatin/Paclitaxel in den Gesamtgruppen weiter zu steigern: Remissionsraten und Überlebenszeiten mit und ohne *EGFR-Tyrosinkinase-Inhibition* (TKI) unterschieden sich in den vier Studien nicht voneinander.
Eine Studie mit *Cetuximab* zusätzlich zu einer Chemotherapie mit Vinorelbin und Cisplatin zeigte bezüglich des Gesamtüberlebens, dem primären Endpunkt, einen signifikanten Vorteil. Im Median betrug das Überleben 11,3 vs. 10,1 Monate (HR für Tod 0,871; 95 % -CI 0,762–0,996; p = 0,044). In die Studie wurden Patienten mit nichtkleinzelliger Histologie und dem immunhistochemischen Nachweis von EGFR eingeschlossen [49].
Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin wurde in der SQUIRE-Studie im plattenepithelialen NSCLC-Stadium IV in der Erstlinie geprüft. Zusätzli-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

ches Necitumumab verbesserte in der Gesamtgruppe das Gesamtüberleben (HR = 0,84; 95 % -CI 0,74–0,96; p = 0,01) [51]. Bei Patienten über 70 Jahren konnten keine Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. In einer im Voraus geplanten Analyse war das Gesamtüberleben beim Nachweis einer EGFR-Expression mit Necitumumab signifikant verlängert (stratifizierte HR 0,79; 95 % -CI 0,69–0,92; p = 0,002; medianes OS 11,7 Monate, 95 % -CI 10,7–12,9, vs. 10,0 Monate, 95 % -CI 8,9–11,4). Ohne Expression von EGFR lag die HR für OS hingegen bei 1,52 [52].

Monotherapie im Rezidiv (molekular unselektiert)

Es stellte sich deshalb die Frage nach der Wirksamkeit dieses Prinzips in der Monotherapie im Rezidiv. Daher sind die Ergebnisse zweier Studien von entscheidender Bedeutung, in denen doppelblind und placebokontrolliert *Gefitinib* oder *Erlotinib* nach Versagen einer Chemotherapie mit best supportive care verglichen wird. In beiden Studien werden unter der Tyrosinkinase-Inhibition Remissionen erzielt und eine Verlängerung des Überlebens nachgewiesen, die für Erlotinib statistisch signifikant waren. In der BR21-Studie des NCIC (National Cancer Institute in Kanada) mit 150 mg Erlotinib täglich bei 488 Patienten (Kontrollarm mit Placebo bei 243 Patienten) mit mindestens einer Vorbehandlung konnte in 9 % eine Remission und in 35 % ein Krankheitsstillstand erzielt werden. Die Überlebenszeit stieg unter Erlotinib von 4,7 Monaten hochsignifikant (p 0,001) auf 6,7 Monate an [31, 70].
Erfahrungsgemäß profitieren besonders Nichtraucher, Frauen und Patienten mit Adenokarzinom sowie Patienten mit asiatischer Herkunft von einer Hemmung der Tyrosinkinase. Aktivierende Mutationen im EGFR begünstigen das Ansprechen auf eine Hemmung der Tyrosinkinase, z. B durch Gefitinib oder Erlotinib, deutlich. Ob aber in der Rezidivtherapie Mutationen in der Tyrosinkinasedomäne, die Expression von EGFR in der Histochemie oder eine Genamplifikation einen signifikanten Einfluss auf das Überleben unter einer Therapie, z. B. mit Erlotinib, haben, ist auch nach einer Auswertung der BR21-Studie keineswegs klar [69]. Die Suche nach und der Nachweis einer Mutation in der Tyrosinkinasedomäne des EGFR sind derzeit nicht erforderlich, um nach Versagen einer Chemotherapie eine Behandlung mit Gefitinib oder Erlotinib einzuleiten [68]. Es ist jedoch empfehlenswert, bei nichtplattenepithelialen Tumoren immer eine entsprechende molekulare Testung durchzuführen, um spezifisch behandelbare Mutationen zu erkennen. Erlotinib ist in Deutschland zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom zugelassen, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat. Die empfohlene Dosis beträgt 1-mal täglich 150 mg.
Afatinib als irreversibler Hemmer der ErbB-Familie wurde in der Zweitlinie beim Plattenepithelkarzinom gegenüber Erlotinib in einer randomisierten Phase-III-Studie geprüft [71]. 795 Patienten wurden randomisiert. Nach einem medianen Follow-up von 6,7 Monaten war das progressionsfreie Überleben mit Afatinib signifikant länger als mit Erlotinib (Median 2,4 Monate, 95 % -CI 1,9–2,9, vs. 1,9 Monate, 95 % -CI 1,9–2,2; HR 0,82; 95 % -CI 0,68–1,00; p = 0,0427). Nach einem medianen Follow-up von 18,4 Monaten war das Gesamtüberleben im Median 7,9 Monate, 95 % -CI 7,2–8,7, vs. 6,8 Monate, 95 % -CI 5,9–7,8 (HR 0,81; 95 % -CI 0,69–0,95; p = 0,0077), und die Krankheitskontrollrate 51 % vs. 40 % (p = 0,0020).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

EGFR-Inhibition bei aktivierender Mutation

Gefitinib (609 Patienten) wurde mit 250 mg oral täglich u. a. in der IPASS-Studie [72] in einer asiatischen Population mit Adenokarzinom und einem Nichtraucher- bzw. Leicht-/Exraucherstatus im Stadium IIIB/IV (TNM 6) in der Erstlinientherapie gegenüber Paclitaxel und Carboplatin (608 Patienten) geprüft. Das progressionsfreie Überleben (primärer Endpunkt) nach 12 Monaten war 24,9 % mit Gefitinib und 6,7 % mit Carboplatin/Paclitaxel. Die HR für Progression oder Tod war 0,74 (95 % -CI 0,65–0,85; $p < 0{,}001$). Dieser Unterschied war von den Patienten mit aktivierender Mutation getragen. Patienten ohne aktivierende Mutation hatten insgesamt eine schlechtere Prognose und hatten einen Nachteil von Gefitinib. Bezüglich des Gesamtüberlebens konnte kein Vorteil von Gefitinib gezeigt werden.

Gefitinib ohne Mutation von Nachteil

Gefitinib ist für die Monotherapie bei aktivierender EGFR-Mutation zugelassen.

Bezüglich der Erstlinientherapie mit ***Erlotinib*** ist die OPTIMAL-Studie wichtig [73]. Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation wurden in der Erstlinientherapie mit Erlotinib 150 mg pro Tag oder Gemcitabin 1000 mg/m^2 an den Tagen 1 und 8 sowie Carboplatin AUC 5 an Tag 1 behandelt. In diese randomisierte Studie wurden chinesische Patienten mit ECOG-Performancestatus 0–2 eingeschlossen. Die 165 Patienten wurden nach Mutationsstatus und Raucherstatus stratifiziert und alle 6 Wochen beurteilt. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Diesbezüglich ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied zugunsten der Erlotinib-Gruppe (13,1 Monate vs. 4,6 Monate) mit einer Hazard Ratio von 0,16 (0,10–0,26) und einem hochsignifikanten Ergebnis im Log-rank-Test ($p < 0{,}0001$). Eine Studie in einer europäischen Population bestätigte diese Ergebnisse [74].

Erlotinibmonotherapie bei Mutationsnachweis

Erlotinib ist für die Monotherapie bei aktivierender EGFR-Mutation zugelassen.

Afatinib ist ein EGFR-Inhibitor der zweiten Generation, der neben der Blockade von EGFR auch an HER2, ErbB3 und ErbB4 bindet. Diese Bindung am Rezeptor ist irreversibel. Die Wirkung ist damit vom Ansatz her breiter und potenziell auch bei einer Resistenzmutation wirksam.

In der LUX-Lung-1-Studie wurde Afatinib geprüft [75]. In die Studie wurden 585 Patienten mit Adenokarzinom der Lunge eingeschlossen, die nach ein bis zwei Chemotherapien (mindestens einer platinbasierten Therapie) einen Progress aufwiesen und sich einer mindestens 12 Wochen andauernden Therapie mit Erlotinib oder Gefitinib unterzogen hatten. Die Patienten wurden 2 : 1 doppelblind randomisiert und bekamen entweder oral 50 mg Afatinib oder Placebo. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben mit einem Median von 3,3 Monaten mit Afatinib und 1,1 Monaten mit Placebo (Log-rank-Test: $p < 0{,}0001$). In der Verumgruppe war eine klare Verbesserung der Symptome zu verzeichnen. Bis zu einer Verschlechterung dauerte es länger als in der Placebogruppe. Ein Unterschied im Gesamtüberleben konnte jedoch nicht gezeigt werden–möglicherweise aufgrund der nachfolgenden Therapien.

Die LUX-Lung-3-Studie randomisierte bei derselben Patientengruppe in der Erstlinie Afatinib vs. Pemetrexed und Cisplatin [76]. Im primären Endpunkt, dem progressionsfreien Überleben, zeigte sich in der unabhängigen zentralen Auswertung ein Vorteil von Afatinib (medianes PFS 11,1 vs. 6,9 Monate; HR 0,58 (0,43–0,78); $p = 0{,}0004$). Bei den üblichen Mutationen Del19 und L858R war der Unterschied im PFS noch deutlicher. Ansonsten gab es keinen relevanten Unterschied in der Subgruppenanalyse. Darüber hinaus war insbesondere die Zeit bis zur symptomatischen Verschlechterung unter Afatinib signifikant länger und die Lebensqualität im EORTC QLQ C-30-Score besser.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

Die Randomisation von Afatinib versus Gemcitabin und Cisplatin in der Erstlinientherapie von EGFR-mutierten Patienten an chinesischen Patienten wurde in der LUX-Lung-6-Studie geprüft [77]. Hier ergab sich der gleiche Vorteil im PFS, in der Symptomenkontrolle und der Lebensqualität.

Afatinib in Erstlinie bei ERFR-Mutation

Die Ergebnisse der LUX-Lung-3- und der LUX-Lung-6-Studie führten 2013 zur Zulassung von Afatinib in der Erstlinientherapie von EGFR-mutierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen.

Dacomitinib ist ebenfalls ein EGFR-Inhibitor der zweiten Generation mit irreversibler Bindung. Dacomitinib wurde in der ARCHER 1050-Studie bei Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation (Exon-19-Deletion und L858R-Mutation in Exon 21) randomisiert gegenüber Gefitinib verglichen [78, 79]. Bei Patienten, die auf Dacomitinib randomisiert wurden, wurde eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS gemäß IRC-Beurteilung im Vergleich zu Patienten festgestellt, die auf Gefitinib randomisiert wurden. Das mediane PFS war 14,7 Monate (95 % -KI: 11,1–16,6) für Dacomitinib versus 9,2 Monate (95 % -KI: 9,1–11,0) für Gefitinib. Die Hazard Ratio betrug 0,589 (95 % -KI: 0,469–0,739). Die Ergebnisse in Bezug auf das OS, nachdem 48,7 % der Ereignisse aufgetreten waren, zeigten eine HR von 0,760 (95 % -KI: 0,582–0,993) und eine Verlängerung des medianen OS um 7,3 Monate (medianes OS: 34,1 Monate [95 % -KI: 29,5–37,7] im Dacomitinib-Arm). Die häufigsten Nebenwirkungen Grad 3–4 waren die akneiforme Dermatitis (14 % Dacomitinib *vs.* 0 % Gefitinib), Diarrhoe (8 % *vs.* 1 %), and erhöhte GPT-Werte (1 % *vs.* 8 %). Therapie-bezogene SAEs gab es bei 9 % mit Dacomitinib und 4 % mit Gefitinib sowie 2 Todesfälle mit Dacomitinib und einen mit Gefitinib.

Dacomitinib ist als Monotherapie für die Erstlinientherapie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit aktivierender EGFR-Mutation zugelassen.

Inhibition der TKI-Resistenz-Mutation T790M

Osimertinib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor, der den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptoren (EGFR) mit aktivierenden Mutationen (EGFRm) und mit der TKI-Resistenz-Mutation T790M irreversibel inhibiert.

Osimertinib bei Nachweis einer T790M-Mutation: Zwei einarmige, unverblindete klinische Studien, wurden mit Patienten mit EGFR-T790M-mutations-positivem Lungenkrebs durchgeführt, die während einer vorhergehenden systemischen Therapie, einschließlich eines EGFR-TKIs progredient waren und ein EGFR-T790M-mutationspositives NSCLC aufwiesen, das vor der Behandlung mittels des cobas-EGFR-Mutationstests in einem Zentrallabor nachgewiesen wurde. Zusätzlich wurde beim Screening die T790M-Mutation im Plasma bestimmt. In AURAex (Phase-II-Extensionskohorte) wurden 201 [80] und in AURA2 210 Patienten [81] eingeschlossen. Die Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten war Asiaten. Alle erhielten Osimertinib 80 mg einmal täglich. Der primäre Endpunkt war die Rate des objektiven Ansprechens (ORR) gemäß RECIST, durch eine verblindete unabhängige zentrale Bewertung (BICR) bestimmt. Sekundäre Endpunkte waren die Dauer des Ansprechens, die Krankheitskontrollrate und progressionsfreies Überleben. Die ORR durch BICR in AURAex betrug 62 % (95 % CI: 55–68) sowie 70 % (95 % CI: 63–77) in AURA2. Eine Phase III-Studie (AURA3) randomisierte im Verhältnis 2: 1 bei mit EGFR-TKI vorbehandelten T790M-positiven NSCLC-Patienten Osimertinib versus Pemetrexed/Platin und ggf. Pemetrexed-Erhaltung [82]. Es wurde bezüglich Asiaten und Nicht-Asiaten stratifiziert. Ein cross-over auf Osimertinib im Progress war möglich. Primärer Endpunkt war das am Zentrum bestimmte PFS. 419 Patienten wurden eingeschlossen, 34 % hatten asymptomatische stabile ZNS-Metastasen. Das mediane PFS war bei besserer Verträglichkeit und Besserung der Symptome

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

mit Osimertinib 10, 1 (95 % CI: 8,3–12,3) und mit Chemotherapie 4,4 (95 % KI: 4,2–5,6) Monate (HR 0,3, 95 % CI 0,23–0,41, p < 0.001). Das mediane PFS betrug bei den 144 Patienten mit ZNS-Metastasen mit Osimertinib 8,5 Monate und mit Chemotherapie 4,2 Monate (HR 0,32, 95 % CI 0,21–0,49). Das Gesamtüberleben war noch nicht signifikant unterschiedlich.

Osimertinib in der Erstlinientherapie bei aktivierender Mutation (Ex19del oder L858R): Osimertinib wurde versus Gefitinib oder Erlotinib randomisiert geprüft [FLAURA. 83]. Es wurde nach Mutationstyp und ethnischer Zugehörigkeit stratifiziert. Bei Progress und Nachweis von T790M war ein cross-over zu Osimertinib möglich. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß Bewertung durch den Prüfarzt. Die Gesamtpopulation der Studie wies bei der Baseline die folgenden demografischen und Krankheitseigenschaften auf: medianes Alter 64 Jahre (Spanne: 26–93 Jahre), ≥ 75 Jahre (14 %), Frauen (63 %), Weiße (36 %), Asiaten (62 %), nie geraucht (64 %). Alle Patienten wiesen einen WHO-Performance-Status von 0 oder 1 (100 %) auf. 36 % der Patienten hatten Knochenmetastasen, 35 % der Patienten hatten extrathorakale viszerale Metastasen und 21 % der Patienten hatten ZNS-Metastasen. Das mediane, lokal beurteilte PFS von Osimertinib gegenüber dem EGFR-TKI-Vergleichsarm war 18,9 versus 10,2 Monate (HR 0,46, 95 % CI: 0,37–0,57, p < 0,0001).

Osimertinib als Monotherapie ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit lokal fort-geschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und einer positiven T790M-Mutation des EGF-Rezeptors sowie zur Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGF-Rezeptors.

Nebenwirkungen

Hautausschlag

Wie unter einer Therapie mit dem EGFR-Antikörper Cetuximab ist auch unter einer oralen Hemmung der Rezeptortyrosinkinase mit Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Dacomitinib oder Osimertinib mit einem Hautausschlag zu rechnen, der in der BR21-Studie in 75 % (Schweregrade 3 und 4: 9 %) auftrat und der zum Teil in den Studien mit dem Überleben der Patienten korreliert [31]. Das Nebenwirkungsprofil der einzelnen Substanzen ist etwas unterschiedlich. Die kutanen Nebenwirkungen der EGFR-Inhibition können mit allgemeinen Verhaltensmaßnahmen (z. B. rückfettende Salben, Vermeidung von hautreizenden Substanzen und mechanischen Belastungen) sowie topischer (z. B. Hydrocortisoncreme, Metronidazolsalbe) bzw. systemischer Therapie (z. B. Tetrazyklin) behandelt werden [84, 85]. Bei etwa 50 % der Patienten trat Diarrhö auf, die bei mittelschwerer bis schwerer Ausprägung z. B. mit Loperamid behandelt werden sollte. Teilweise sind Dosisreduktionen und Therapieunterbrechungen erforderlich. Weitere Haut- und Haarveränderungen sowie Nagelveränderungen sind zu beachten [86]. Eine entsprechende Aufklärung und Betreuung der Patienten sind wichtig.

Resistenzentwicklung

Resistenzmutation im EGF-Rezeptor

Nach meist 12 bis 18 Monaten tritt nach primärem Ansprechen auf Gefitinib, Erlotinib oder Afatinib in der Regel ein langsamer Progress auf. Auch bei Dacomitinib und Osimertinib kommt es praktisch immer zur Resistenzentwicklung. Mögliche Resistenzmechanismen sind u. a. Resistenzmutationen im EGF-Rezeptor und Ausweichen auf andere Wachstumswege wie den MET-Weg. Bei bildgebend langsa-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

mem und klinisch asymptomatischem Progress kann unter engmaschiger Kontrolle die Therapie weiter gegeben werden. Einzelne Metastasen können mit einer lokalen Therapie behandelt werden. Bei Vorliegen der Resistenzmutation T790M wurden EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren der dritten Generation (Olmutinib, Osimertinib, Rociletinib) geprüft. Für Osimertinib konnte in einer randomisierten Phase-III-Studie (AURA3-Studie) ein Vorteil im progressionsfreien Überleben gegenüber einer Chemotherapie mit Pemetrexed/Platin gezeigt werden [82]. In dieser Studie waren 419 Patienten nach TKI-Versagen bei Nachweis der T790M-Mutation (Gewebe- und Plasmatest) 2 : 1 randomisiert worden. Dabei zeigte sich ein signifikant verlängertes PFS (medianes PFS 10,1 vs. 4,4 Monate; HR 0,3; $p < 0{,}001$) bei signifikant besserem Ansprechen (71 % vs. 31 %) und insgesamt geringerer Toxizität. Da nur bei ca. der Hälfte die T790M-Mutation für das Therapieversagen zuständig ist, sollte bei Fehlen derselben bioptisch eine Transformation z. B. in ein kleinzelliges Karzinom und andere spezifisch therapierbare Veränderungen (z. B. MET-Amplifikation) ausgeschlossen werden. Wenn möglich sollten diese Patienten in Studien eingeschlossen werden. Auf Osimertinib entstehen wieder Resistenzen, u.a. die C797S-Mutation [87].

EML4-ALK-Fusionsprotein

Die bis jetzt rascheste Entwicklung in der Therapie des NSCLC nahm die Prüfung von ***Crizotinib*** [88, 89]. Diese Substanz wird bei Patienten mit Expression des EML4-ALK-Fusionsproteins geprüft. Es wurde über ursprünglich 82, inzwischen 113 Patienten einer multizentrischen Phase-I/II-Studie berichtet. Diese Patienten waren meist bereits multipel vortherapiert und befanden sich im ECOG-Performancestatus zwischen 0 und 2. In dieser Studie ergab sich ein objektives Ansprechen von 56 % mit einem 95 % -Konfidenzintervall von 46–66 % und einem medianen progressionsfreien Überleben von 9,2 Monaten. 2012 wurde eine randomisierte Phase-III-Studie vorgestellt, die in der Rezidivsituation Crizotinib mit Pemetrexed oder Docetaxel verglich [90]. Im primären Endpunkt, dem progressionsfreien Überleben, ergab sich ein klarer Vorteil von 7,7 vs. 3 Monaten ($p < 0{,}0001$). Die Hazard Ratio war 0,49 (0,37–0,64). Auch die Symptomenkontrolle und die Lebensqualität waren besser. Bemerkenswert ist auch, dass Pemetrexed in dieser Konstellation wirksamer als Docetaxel war. Auch in der Erstlinientherapie wurde eine randomisierte Phase-III-Studie durchgeführt [91]. In der PROFILE 1014-Studie ($n = 343$), in der Patienten mit ALK-Genfusion 1 : 1 randomisiert Crizotinib oder eine Kombinationschemotherapie mit Pemetrexed und Cis- oder Carboplatin erhielten, wurde der primäre Endpunkt erreicht: medianes progressionsfreies Überleben 10,9 vs. 7 Monate; HR 0,45; $p < 0{,}001$. Das 1-Jahres Überleben war ebenfalls besser (84 vs. 79 %) bei verbessertem Ansprechen (74 vs. 45 %) und geringerer Toxizität.

Crizotinib ist auch bei einer ROS1-Fusion wirksam. In einer Phase-I-Studie mit 50 ROS1-FISH-positiven, zumeist vorbehandelten Patienten zeigten 72 % ein Ansprechen, das im Median über 17,6 Monate anhielt [92].

Entwicklung sekundärer Resistenzen

Crizotinib wurde entsprechend in der EU für die Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms mit EML4-ALK-Translokation oder ROS1-Überexpression zugelassen.

Ähnlich wie bei den EGFR-mutierten Tumoren kommt es unter Crizotinib zur Entwicklung von *sekundären Resistenzen*, die teilweise durch Mutationen im Rezeptor hervorgerufen werden. Aber auch hier findet sich eine Reihe von anderen Escape-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

Mechanismen. Die häufigsten Mutationen im Rezeptor werden durch weitere Tyrosinkinase-Inhibitoren erfasst.

Ceritinib hat eine 20-fach höhere Potenz gegen ALK als Crizotinib, zeigt weiterhin Aktivität gegen ROS1 und IGF-1, aber nicht gegen MET. Eine Phase-I-Studie an 130 ALK-positiven Patienten (68 % mit Crizotinib, 94 % chemotherapeutisch vorbehandelt) mit Dosiseskalation zeigte bei denjenigen mit einer Mindestdosis von 400 mg (n = 114) eine Ansprechrate von 58 % (bei Crizotinib-Vorbehandelten (n = 80) von 56 %) und ein medianes progressionsfreies Überleben von 7 Monaten [85]. Dosislimitierende Nebenwirkungen waren v. a. Durchfall, Übelkeit und Erbrechen, die stark dosisabhängig sind, überdies Leberwerterhöhungen. Bei 4 Patienten wurden interstitielle Pneumonien beobachtet, die nach Absetzen und Steroidgabe sistierten [92].

In der ASCEND-5-Studie [93] wurde Ceritinib mit einer Rezidivchemotherapie bei Crizotinib-Vorbehandelten verglichen. Es fand sich ein verbessertes progressionsfreies Überleben (5,4 vs. 1,6 Monate; HR 0,49; p < 0,001) sowie Ansprechen (39,1 vs. 6,9 %) zugunsten von Ceritinib, jedoch kein Vorteil im Gesamtüberleben (18,1 vs. 20,1 Monate; HR 1,0). Ceritinib wurde auch in der first line ASCEND-4-Studie gegenüber Pemetrexed/Platin geprüft [94]. 376 unbehandelte ALK-positive Patienten wurden randomisiert. Ein Cross-over zu einem ALK-TKI erfolgte in 72 % . Es konnte ein signifikanter Vorteil im progressionsfreien Überleben demonstriert werden (16,6 vs. 8,1 Monate; HR 0,55; p < 0,001). Es zeigte sich auch ein Trend für ein besseres Gesamtüberleben (NE vs. 26,2 Monate; HR 0,73; p = 0,056). Deutlich wurde auch ein signifikant besseres Ansprechen (72,5 vs. 26,7 %), das wesentlich länger anhielt (23,9 vs. 11,1 Monate). Auch Patienten mit Hirnmetastasen profitierten deutlich vom TKI. Die bekannte Toxizität von Ceritinib erforderte allerdings häufigere Unterbrechungen bzw. Dosisreduktionen. Deshalb wurde eine Studie durchgeführt, die eine niedrigere Dosis mit Nahrungsaufnahme gegenüber der ursprünglich getesteten Dosis ohne Nahrungsaufnahme testete (ASCEND-8) [95]. 450 mg mit Nahrungsaufnahme waren gleich effektiv wie 750 mg ohne Nahrungsaufnahme, aber weniger toxisch. 450 mg mit Nahrungsaufnahme sind inzwischen die zugelassene Dosis.

Ceritinib ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung und im Rezidiv nach Crizotinib des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven NSCLC zugelassen.

Tyrosinkinaseinhibitor von ALK und RET

Alectinib ist ein selektiver und spezifischer Tyrosinkinaseinhibitor von ALK und RET. In der Erstlinie wurde Alectinib gegenüber Crizotinib randomisiert in einer Phase III-Studie getestet (Alex) [96]. Insgesamt wurden 303 Patienten (55 % bzw. 54 % nicht asiatisch) in die Studie aufgenommen. Primärer Endpunkt war das PFS nach Bewertung des Prüfarztes. Das mediane PFS war mit Crizotinib 11,1 Monate und mit Alectinib noch nicht erreicht (HR 0,47, 95 % CI 0,34–0,65, p < 0,0001). Für die ZNS-Progression ergab sich ein HR von 0,16 (95 % CI 0.10–0,28, P<0.001). Nach Platin-Dublette und Crizotinib wurde ein randomisierter Vergleich gegenüber Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel) durchgeführt (ALUR) [97]. Primärer Endpunkt war das lokal bestimmte PFS. Das mediane PFS mit Alectinib war 9,6 Monate, mit Chemotherapie 1,4 Monate (HR 0,15, 95 % CI 0,08–0,29, p < 0,001).

Alectinib ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung und im Rezidiv nach Crizotinib des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven NSCLC zugelassen.

Brigatinib ist ein Tyrosinkinase-Hemmer, der gegen ALK, ROS1 und den Insulin-like Growth Factor 1 Receptor (IGF-1R) gerichtet ist. Es hemmt die in vitro- und in

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

vivo-Lebensfähigkeit von Zellen, die mutierte Formen von EML4-ALK exprimieren, die mit einer Resistenz gegen ALK-Inhibitoren in Verbindung gebracht werden, einschließlich G1202R und L1196M. In der ALTA-Studie wurde an 222 Patienten nach Crizotinib Brigatinib in zwei verschiedenen Dosierungsschemata (90 mg vs. 180 mg nach 7 Tagen 90 mg) geprüft [98, 99]. Patienten mit stabilen ZNS-Metastasen konnten eingeschlossen werden, solche mit interstitieller Lungenerkrankung oder medikamentöser Pneumonitis nicht. Das lokal bestimmte mediane PFS war 9,2 und 12,9 Monate. Die intrakranielle objektive Ansprechrate (BIRC) war 42 % und 67 % . Die Nebenwirkungen waren nicht wesentlich unterschiedlich, so dass 180 mg (nach 7 Tagen 90 mg) für die weitere Entwicklung der Substanz verwandt wurde. In einer gepoolten Analyse der Phase I/II- und der ALTA-Studie wurde nochmals die gute intrakranielle Wirksamkeit dargestellt [100]. In der ALTA-1L wurde Brigatinib 180 mg (nach 7 Tagen 90 mg) in der Erstlinie versus Crizotinib randomisiert geprüft [101]. Das Hazard Ratio für PFS war in der Interims-Analyse 0,49 (95 % CI 0,33–0,74; P<0,001) zugunsten von Brigatinib. Die bestätigten intrakraniellen Ansprechraten der messbaren Läsionen waren 78 % (95 % CI 52–94) and 29 % (95 % CI 11–52).

Brigatinib ist als Monotherapie im Rezidiv nach Crizotinib des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven NSCLC zugelassen.

Weitere Substanzen wie ***Lorlatinib*** [101a, 101b], das kürzlich eine bedingte Zulassung nach Alectinib oder Ceritinib in der Erstlinie und Crizotinib und einem weiteren ALK-Inhibitor erhalten hat, sind in fortgeschrittener klinischer Prüfung.

Weitere zielgerichtete Therapieansätze

Eine Reihe weiterer Wachstumswege können prinzipiell gezielt angegangen werden [102]. Dies gilt insbesondere für ROS1, MET, RET, B-Raf, HER2-Amplifikationen und Mutationen sowie Alterationen im PI3K/AKT-Pathway, die sich v. a. beim Plattenepithelkarzinom der Lunge finden. Auch Genfusionen im Bereich der NTRK-Rezeptor-Genfamilie (Tropomyosin-Rezeptor-Kinasen) sind ein mögliches Target [103].

Behandlung von ROS1-Fusionen mit ALK-Inhibitoren

ROS1*-Fusionen* können–wie im obigen Kapitel beschrieben–teilweise mit ALK-Inhibitoren behandelt werden.

Eine ***MET***-Überexpression kann für erworbene Resistenzen unter EGFR-Inhibition verantwortlich sein oder als eigenständiger molekularer Treiber fungieren, wobei man hier 2 verschiedene molekulargenetische Ansätze kennt. In 0,4–2 % finden sich höhergradige MET-Genamplifikation, die mittels FISH detektiert werden, in 3–4 % sehr variable MET-Exon14-Skipping-Mutationen, die mittels PCR oder NGS nachweisbar sind. Therapierelevante primäre MET-Amplifikationen kommen nur sehr selten, bei starken Rauchern und gelegentlich auch in Plattenepithelkarzinomen vor. Skipping-Mutationen (Exon 14) findet man zu 50 % bei Nichtrauchern und meist in Adenokarzinomen. Sie scheinen aber gehäuft auch bei den seltenen sarkomatoiden Karzinomen der Lunge (20–30 %) aufzutreten. Beide MET-Alterationen werden auch in Kombination gefunden und sprechen teils sehr gut auf MET-Inhibitoren wie Crizotinib an [104, 105]. Weitere Substanzen wie Cabozantinib, Capmatinib, Tepotinib, and Glesatinib sind in klinischer Entwicklung [106].

RET*-Protoonkogen-Fusionen* sind ein weiteres Ziel beim NSCLC, die sich in 1–2 % der Adenokarzinome und bevorzugt bei jüngeren Patienten, die nicht oder wenig geraucht haben, finden. Es gibt verschiedene Inhibitoren von RET wie Cabozantinib und Vandetanib. Unter anderem mit Vandetanib gibt es Erfahrungen an RET-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

positiven Patienten bei Ansprechraten bis 50 % [107, 108]. Spezifischere RET-Inhibitoren mit besseren Ansprechraten wie Blu-667 und Loxo-292 sind in weit fortgeschrittener klinischer Entwicklung.

Bei ***B-Raf***-Mutationen wurden einige Studien durchgeführt. Es scheint sinnvoll zu sein, einen B-Raf-Inhibitor mit einem MEK-Inhibitor zu kombinieren [109]. In einer Phase-II-Studie mit Dabrafenib und Trametinib konnte bei 57 vorbehandelten Patienten mit einer B-Raf-V600E-Muation in 63,2 % ein objektives Ansprechen gezeigt werden [110]. Schwere Nebenwirkungen wurden in 56 % berichtet.

BRAF-V600E-Mutation

Die Kombination Dabrafenib/Trametinib ist beim fortgeschrittenen NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen.

Auch für ***NTRK***-Fusionen bestehen mit neuen Substanzen wie Larotrectinib Therapieoptionen [111].

Für die **K-RAS**-Mutationen bestand lange Zeit keine spezifische Therapiemöglichkeit. Dies scheint sich durch die Entwicklung von AMG 510 zu ändern, was in frühen klinischen Studien eine Wirkung bei den Mutationen vom **G12C**-Typ zeigt [112, 113].

Nicht immer ist ein biologisches Therapieprinzip trotz guter Phase-II-Daten effektiv, was–wann immer möglich–die Durchführung von randomisierten Phase-III-Studien zwingend nahelegt. Dies zeigte wieder die Phase-III-Studie zur Wirksamkeit des MEK1/2-Inhibitors Selumetinib beim KRAS-mutierten Lungenkarzinom. In der Zweitlinientherapiestudie an 510 Patienten mit KRAS-mutiertem Adenokarzinom konnte kein Vorteil im Überleben durch Zugabe der Substanz zu Docetaxel gegenüber der alleinigen Chemotherapie nachgewiesen werden (HR 1,05; 95 % -CI 0,85–1,3) [114].

Es sollte eine Subtypisierung des nicht plattenepithelialen NSCLC, insbesondere des Adenokarzinoms, zumindest bezüglich der Mutation von EGFR und der EML4-ALK- sowie ROS1-Fusion und B-Raf-Mutation erfolgen. Die entsprechenden Patienten sollten eine Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren des EGF-Rezeptors bzw. von ALK oder ROS1 bzw. B-RAF V600E erhalten. In der sekundären Resistenz gegenüber EGFR-TKI sollte das Vorhandensein von u.a. T790M überprüft werden und ggf. eine entsprechende Therapie eingeleitet werden. Für die sekundäre Resistenz gegenüber Crizotinib stehen je nach Erst-Linientherapie Ceritinib, Alectinib, Brigatinib und Lorlatinib zur Verfügung. Weitere Therapien stehen für RET- und NTRK-Fusionen zur Verfügung. Ansonsten sollten die Patienten mit weiteren molekularen Alterationen in klinische Studien eingebracht werden.

Angiogenese-Inhibition

Das mehr oder minder bei allen soliden Tumoren relevante Prinzip der Tumorangiogenese [59] scheint auch beim NSCLC von Bedeutung zu sein. Die Angiogenese ist sehr intensiv über verschiedene Wege geregelt. Eine wesentliche Rolle für die Tumorangiogenese scheint dabei VEGF (vascular endothelial growth factor) zu spielen. VEGF, dem eine Schlüsselrolle bei der vom Tumor induzierten Neoangiogenese zukommt, wird von zahlreichen Tumoren überexprimiert und steigert so Tumorinvasivität und Metastasierung.

Überexpression von VEGF in zahlreichen Tumoren

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

Ein interessanter Therapieansatz ist deshalb der monoklonale Antikörper *Bevacizumab*, der alle 3 Isoformen des VEGF bindet. Beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom zeigte sich in den Phase-II-Studien neben den auch bei anderen Tumoren bekannten Nebenwirkungen (arterielle Hypertonie, Proteinurie, Thromboembolien, Magen-Darm-Perforationen und Komplikationen der Wundheilung) eine vermehrte pulmonale Blutung, wenn die Patienten nicht bzgl. möglicher Risikofaktoren selektiert wurden. Es wurden deshalb in den folgenden Studien in unterschiedlicher Intensität Patienten mit Plattenepithelkarzinom, Hämoptysen, zentralen Tumoren und Tumoren mit Gefäßinvasion ausgeschlossen.
Nintedanib ist ein oraler Tyrosinkinase-Inhibitor. Er hemmt die Rezeptoren von VEGF, FGF (fibroblast growth factor) und PDGF (platelet-derived growth factor). Relevante Nebenwirkungen sind Diarrhö und reversible Leberenzymerhöhungen (Alanin-Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase).
Ramucirumab ist ein voll humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper gegen VEGFR-2. Relevante Nebenwirkungen sind Neutropenie, febrile Neutropenie und Hypertension.

Randomisierte Phase-III-Studien

In der ECOG-Studie 4599 wurde beim fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (ohne Plattenepithelkarzinome) durch zusätzliche Gabe von ***Bevacizumab*** (15 mg/kg Körpergewicht 1-mal alle 3 Wochen) zu einer Standardtherapie mit Paclitaxel und Carboplatin eine signifikante Überlebensverlängerung im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie erzielt (12,5 vs. 10,2 Monate; p = 0,007) [60]. Bevacizumab wurde im Protokoll nach Beendigung der Chemotherapie bis zum Progress weiter gegeben. In den USA avancierte die Tripeltherapie daraufhin zum Referenzarm in neuen Studien der ECOG.
In Europa wurden die Ergebnisse der ECOG-Studie in einer weiteren dreiarmigen Phase-III-Studie überprüft, in der Bevacizumab 7,5 mg/kg bzw. 15 mg/kg Körpergewicht 1-mal alle 3 Wochen mit Gemcitabin und Cisplatin kombiniert wurde. Bevacizumab wurde ebenfalls nach Beendigung der Chemotherapie bis zum Progress weiter gegeben. Auch hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil im progressionsfreien Überleben für die Zugabe von Bevacizumab [115]. Der höher dosierte Arm zeigte keinen Vorteil. Auf dem ESMO-Kongress 2008 wurde von *Manegold* der signifikante Vorteil im progressionsfreien Überleben bestätigt, für die Gesamtgruppe aber bei insgesamt sehr guten Überlebensdaten kein statistisch signifikanter Vorteil für Bevacizumab berichtet [116].

Bevacizumab wird bis zum Progress weitergegeben

Bevacizumab ist in Deutschland zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem NSCLC, außer bei vorwiegender Plattenepithelhistologie, zugelassen. Die empfohlene Dosis beträgt 7,5 mg/kg bzw. 15 mg/kg Körpergewicht 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion. Bevacizumab wird nach Beendigung der Chemotherapie bis zum Progress weitergegeben. Unseres Erachtens sollte als Dosierung aufgrund der Studiendesigns bei Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel 15 mg/kg Körpergewicht Bevacizumab zum Einsatz kommen, wohingegen bei Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin 7,5 mg/kg Körpergewicht ausreichend sind. Bevacizumab ist kontraindiziert bei Patienten mit unbehandelten ZNS-Metastasen. Die Inzidenz von Hypertonie war bei Patienten unter Bevacizumab erhöht. Eine vorbestehende Hypertonie sollte deshalb vor Beginn der Behandlung angemessen eingestellt werden. Entsprechende Kontrol-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

len unter Therapie sind bzgl. Hypertonie und Proteinurie erforderlich. Bezüglich der pulmonalen Blutungen sei darin erinnert, dass in den Zulassungsstudien durch Ausschluss von Patienten mit Hämoptysen, zentralen Tumoren und Tumoren mit Gefäßinvasion das Blutungsrisiko deutlich vermindert werden konnte.

Nintedanib wurde in den randomisierten Phase-III-Studien LUME-Lung 1 und LUME-Lung 2 plus Pemetrexed (LUME-Lung 2) beziehungsweise Docetaxel (LUME-Lung 1) in der Zweitlinie gegenüber der jeweiligen Monosubstanz bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom getestet. LUME-Lung 2 wurde vorzeitig geschlossen, zeigte jedoch trotzdem einen statistisch signifikanten Vorteil beim progressionsfreien Überleben der Kombination gegenüber Pemetrexed alleine [117].

In LUME-Lung 1 wurde Nintedanib plus Docetaxel nach einer platinhaltigen Erstlinientherapie gegenüber Docetaxel an 1314 Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom geprüft [118]. Das progressionsfreie Überleben war in der Kombination statistisch signifikant besser (HR 0,79; 95 % -CI 0,68–0,92; p = 0,0019). Beim Adenokarzinom zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil im progressionsfreien und auch Gesamtüberleben (HR 0,83; 95 % -CI 0,70–0,99; p = 0,0359). Am stärksten ausgeprägt war der Vorteil bei Patienten, die innerhalb von 9 Monaten einen Progress der Erkrankung hatten (HR 0,75; 95 % -CI 0,60–0,92; p = 0,0073). Nintedanib wurde in der EU für die Zweitlinientherapie beim Adenokarzinom in Kombination mit Docetaxel zugelassen.

Ramucirumab wurde in der REVEL-Studie, einer randomisierten Phase-III-Studie mit 1253 Patienten mit Rezidiv eines NSCLC, in Kombination mit Docetaxel versus Docetaxel alleine geprüft [119]. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens von 1,4 Monaten (10,5 versus 9,1 Monate; HR = 0,86; 95 % -CI 0,75–0,98; p = 0,024). Das progressionsfreie Überleben lag bei 4,5 versus 3 Monaten (HR = 0,76; 95 % -CI 0,68–0,86; p < 0,0001) [23]. Diese Daten haben zur Zulassung durch die FDA und in der EU geführt.

Die Gabe einer Antiangiogenese in Kombination mit Docetaxel ist möglicherweise insbesondere beim frühen Rezidiv sinnvoll [120].

Immuntherapie beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC)

Beim Lungenkarzinom gibt es seit vielen Jahren verschiedenste immuntherapeutische Ansätze. Nach den Erfolgen der Immun-Checkpoint-Inhibitoren beim Melanom wurden diese Substanzen (PD-1/PD-L1- und CTLA4-Inhibitoren) auch beim Lungenkarzinom geprüft.

Immun-Checkpoint-Regulatoren

Der *„programmed cell death protein 1"-Rezeptor (PD-1) und sein Ligand-1 (PD-L1)* spielen neben einer Reihe anderer Immun-Checkpoint-Regulatoren eine wesentliche Rolle bei der Immunregulation. Physiologischer Wirkmechanismus ist hier die Verhinderung einer überschießenden Immunantwort, um Gewebeschäden durch exzessive Entzündungsreaktionen zu unterbinden. Es kann dadurch aber auch eine eigentlich sinnvolle T-Zell-Aktivierung gegen maligne entartete Zellen verhindert werden. Krebszellen setzen für das Immunsystem erkennbare Antigene frei, die durch antigenpräsentierende Zellen aufgenommen, prozessiert und präsentiert werden. Die Menge an potenziell antigenen Strukturen eines Tumors hängt von der Quantität an somatischen Mutationen ab (Mutationslast), die wiederum von exogenen Faktoren bei der Krebsentstehung beeinflusst werden. So

Mutationslast

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

erklärt sich wohl, dass Tumoren wie Melanome (UV-Exposition) und durch Rauchen induzierte NSCLC bevorzugt auf eine solche Immuntherapie ansprechen. Die PD-L1-Expression als potenzieller Biomarker kann mittels IHC am Tumor bestimmt werden. Die PD-L1-Expression ist allerdings nicht ausreichend, um eine Effektivität der PD-1-/PD-L1-Inhibition vorherzusagen. Derzeit werden 4 verschiedene Antikörper mit unterschiedlichen Scoringsystemen und Cut-off-Werten verwendet, deren Wert als prädiktiver Biomarker für die Immuntherapie auch deshalb nicht einheitlich zu beurteilen ist. Entsprechend wurden auch die Studien zu den verschiedenen PD-1- und PD-L1-Inhibitoren je nach Firma auf deren jeweiliger Plattform mit unterschiedlichen Antikörpern durchgeführt und sind auch deshalb nicht gut zu vergleichen.

PD-1-Inhibitoren im Rezidiv des NSCLC

Nivolumab ist ein humaner IgG4-MAB gegen PD-1. Die positiven Daten in der Rezidivtherapie haben 2015 zur Zulassung von Nivolumab für die Behandlung des vorbehandelten, fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms **(**Plattenepithelkarzinome und Nicht-Plattenepithelkarzinome) geführt. Grundlage für die Zulassung ist zum einen die CheckMate-017-Studie [121], in der 272 Patienten mit vorbehandeltem Plattenepithelkarzinom randomisiert entweder Nivolumab (n = 135; 3 mg/kg i. v. 2-wöchentlich) oder Docetaxel (n = 137; 75 mg/m^2 i. v. 3-wöchentlich) erhalten haben. Der Endpunkt war das Gesamtüberleben, welches in der experimentellen Gruppe gegenüber dem Standard deutlich verbessert war (medianes Überleben 9,2 vs. 6 Monate; HR 0,59; p = 0,00025). Es zeigte sich nach längerer Beobachtungszeit eine Art Plateaubildung in der Überlebenskurve, das 2-Jahres-Überleben liegt bei 23 versus 8 % .

deutlich verbessertes Gesamtüberleben

Ähnlich günstige Daten haben sich zum anderen in einer praktisch identischen Studie (CheckMate 057) bei Patienten mit vorbehandeltem, nicht plattenepithelial differenziertem Karzinom gezeigt [122]. Bei 582 randomisierten Patienten zeigte sich für das Gesamtkollektiv ein signifikanter Vorteil im Überleben (12,2 vs. 9,4 Monate; HR 0,73; p = 0,002), das Ansprechen und die DCR lagen bei 19 bzw. 44 % vs. bei 12 bzw. 44 % . Die Dauer des Ansprechens lag im Median bei 17,2 vs. 5,6 Monaten, wobei in einem aktuellen Follow-up nach 2 Jahren noch 29 % vs. 16 % der Patienten am Leben waren. Im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom war beim Adenokarzinom eine gewisse Abhängigkeit des Überlebens und der Ansprechraten vom PD-L1-Expressionsstatus festzustellen. Das Toxizitätsprofil von Nivolumab war durchgehend günstiger als unter Docetaxel, Grad 3–4 Toxizitäten traten bei 10 vs. 54 % auf. Relevante Nebenwirkungen unter einer Immuntherapie sind immunvermittelte Reaktionen, die aber insgesamt selten auftreten. In der CheckMate-057-Studie wurden potenziell bedrohliche UAW unter Nivolumab in folgender Häufigkeit berichtet: Hauterscheinungen 9 % , Diarrhö 8 % , Hypothyreose 7 % , Leberwerterhöhungen/Hepatitis 3 % und Pneumonitis 3 % . Wichtig ist, unter einer Immuntherapie immer an solche potenziell bedrohlichen immunvermittelten UAW zu denken und ggf. zügig immunsuppressiv mit Steroiden und ggf. weiteren Immunsuppressiva zu behandeln. Grundsätzlich kann jedes Organsystem betroffen sein.

bedrohliche immunvermittelte UAW

Der Anti-PD-1-MAB ***Pembrolizumab*** wurde ebenfalls in der Rezidivtherapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms geprüft. Pembrolizumab ist für das vorbehandelte, PD-L1-exprimierende NSCLC zugelassen. Es handelt sich um einen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

hochselektiven humanisierten IgG4-MAB gegen PD-1. In der 3-armigen Zulassungsstudie (KEYNOTE-010) wurden 1034 NSCLC-Patienten 1 : 1 : 1 zwischen Pembrolizumab 2 mg/kg bzw. 10 mg/kg und Docetaxel randomisiert [123]. Voraussetzung hier war eine PD-L1-Expression in ≥ 1 % der Tumorzellen, was bei 66 % der ursprünglich untersuchten NSCLC-Patienten zutraf. Im Gesamtkollektiv fand sich ein signifikanter Überlebensvorteil (primärer Endpunkt) für die experimentellen Arme gegenüber der Standardchemotherapie (10,4 bzw. 12,7 vs. 8,5 Monate; HR 0,71 bzw. 0,61; p < 0,001). In der Subgruppe mit PD-L1 ≥ 50 % (28 % der Ausgangspopulation) waren die Unterschiede noch prägnanter (14,9 bzw. 17,3 vs. 8,2 Monate; HR 0,54 bzw. 0,5; p < 0,001). Die Ansprechraten in beiden experimentellen Armen lagen im Gesamtkollektiv bei 18 vs. 8 % , bei den Hochexprimierenden 30 vs. 8 % . Am wenigsten scheinen die Patienten von einer PD-1-Inhibition zu profitieren, die eine aktivierende EGFR-Mutation aufweisen oder nicht geraucht haben. Das Toxizitätsspektrum war in der KEYNOTE-010-Studie ähnlich wie in den Nivolumabstudien (CheckMate 017 und 057).

Atezolizumab ist ein PD-L1-Antikörper und wurde auch in der Rezidivsituation geprüft. In einer randomisierten Phase III-Studie (OAK) wurde es gegenüber Docetaxel 1 : 1 getestet [124, 125]. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Das stratifizierte Hazard Ratio war 0,73 (95 % CI 0,62–0,87) mit einem p < 0,003. Es profitierte auch die Untergruppe mit einem PD-L1-Nachweis von < 1 % .

Nivolumab und Atezolizumab sind in dieser Indikation ohne PD-L1-Beschränkung zugelassen. Für Pembrolizumab wird eine Expression > 1 % gefordert.

Wichtig bei der Indikationsstellung ist, dass Patienten mit präexistenter Autoimmun-Erkrankung, Pneumonitis oder aktiver Hepatitis von den entsprechenden Studien ausgeschlossen waren. Ausreichende Sicherheitsdaten liegen derzeit noch nicht vor. Daten zu einem reduzierten Allgemeinzustand und höherem Alter liegen nur spärlich vor.

PD-1-Inhibitoren im Stadium IV des NSCLC–Erstlinientherapie

Die Ergebnisse einer Phase-III-Studie (CheckMate 026, n = 341), in der ***Nivolumab*** (3 mg/kg i. v. 2-wöchentlich) in der Erstlinientherapie eines NSCLC gegenüber einer frei zu wählenden platinbasierten Chemotherapie 1st-Line 1 : 1 randomisiert geprüft wurde, sind negativ [126]. Einschlusskriterium war u. a. eine PD-L1-Expression in ≥ 1 % der Tumorzellen. Der primäre Endpunkt PFS war nicht signifikant unterschiedlich (4,2 vs. 5,9 Monate) und auch das Gesamtüberleben in einer präspezifizierten Subgruppe mit PD-L1-Expression ≥ 5 % (bei einem Cross-over zu Nivolumab von 57 %) war vergleichbar (14,4 vs. 13,2 Monate; HR 1,02). Die DCR lag bei 64 vs. 81 % , entsprechend wiesen mehr Patienten unter Nivolumab einen Progress auf (27,5 vs. 9,9 %). Keine Subgruppe hatte einen Überlebensvorteil unter der Immuntherapie, auch nicht die mit hoher PD-L1-Expression von ≥ 50 % .

Im Gegensatz dazu ließ sich in einer ähnlichen randomisierten Studie mit ***Pembrolizumab*** (KEYNOTE-024, n = 305) ein Überlebensvorteil darstellen [127]. Pembrolizumab wurde hier in einer Fixdosis von 200 mg i. v. 3-wöchentlich gegenüber einer Standardplatinchemotherapie 1 : 1 geprüft, Einschlusskriterium war eine PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen (30 % der Screeningpopulation). Im Gesamtkollektiv zeigte sich ein Überlebensvorteil für die Immuntherapie, die laut Protokoll bis zu 2 Jahre gegeben werden konnte. Das primäre Ziel PFS wurde erreicht (10,3 vs. 6 Monate; HR 0,5; p < 0,001), trotz Cross-over-Rate > 40 % fand sich

PD-L1-Experession in ≥ 50 % der Tumorzellen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

auch ein signifikanter Überlebensvorteil (median NR; HR 0,6; p = 0,005), auch im 1-Jahres-Überleben (70 vs. 54 %). Die Ansprechrate war höher (45 % vs. 28 %), die Toxizität insgesamt dagegen geringer, wobei es aber zum Auftreten relevanter immunvermittelter Reaktionen kam (u. a. Hypothyreose 9 % , Hyperthyreose 8 % , Pneumonitis 6 % , schwere Hautreaktion 4 % , Thyreoiditis 3 % , Kolitis 2 %).
Auf Basis dieser Daten erfolgte eine Zulassung von Pembrolizumab für die Erstlinienbehandlung des NSCLC mit hoher PD-L1-Expression.
Warum bei zumindest vergleichbarem Studiendesign die Ergebnisse in der Erstlinientherapie des NSCLC so unterschiedlich ausfielen, ist derzeit nicht geklärt. Möglicherweise sind Selektionsfaktoren für den Erfolg der alleinigen PD-1-Inhibition in der Erstlinientherapie entscheidend. In KEYNOTE-024 wurden beispielsweise 1934 Patienten gescreent, 500 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien einschließlich TPS (PD-L1-Expression) ≥ 50 % und 305 Patienten wurden letztendlich eingeschlossen.
Weitere Studien wurden in ***Kombination mit Chemotherapie (plus Bevacizumab)*** durchgeführt.
Keynote 189 prüfte randomisiert als Phase III-Studie die Zugabe von Pembrolizumab zu Pemetrexed und Platin [124, 135]. Die primären Endpunkte waren Gesamtüberleben und PFS (BIRC). Die Hazard Ration für das Gesamtüberleben sprach mit 0,49 (95 % CI 0,38–0,64, p < 0,001) für die Zugabe von Pembrolizumab. Das mediane PFS war 8,8 versus 4,9 Monate (HR 0,52, 95 % CI 0,43–0,64, p < 0,001).
Keynote 407 prüfte beim Plattenepithel als randomisierte Phase III-Studie die Zugabe von Pembrolizumab zu Carboplatin zu Paclitaxel oder nab-Paclitaxel [129]. Die primären Endpunkte waren Gesamtüberleben und PFS (BIRC). Das mediane Gesamtüberleben war 15,9 versus 11,4 Monate (HR 0,64; 95 % CI 0,49–0,85; P<0.001). Das mediane PFS war 6,4 versus 4,8 Monate (HR 0,56; 95 % CI, 0,45–0,70; P<0.001).
Pembrolizumab ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK- positive Tumormutationen zugelassen. Pembrolizumab ist ferner in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC zugelassen.
Atezolizumab wurde in IMpower150 in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin, mit oder ohne Bevacizumab, bei chemotherapienaiven Patienten mit metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie randomisiert geprüft [130]. Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen, die bereits eine Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren erhalten hatten, konnten eingeschlossen werden. Bis jetzt liegen publiziert primär Daten des Vergleichs der Gruppen Atezolizumab plus Paclitaxel/Carboplatin plus Bevacizumab versus Paclitaxel/Carboplatin plus Bevacizumab vor. Das mediane PFS war 8,3 vs. 6,8 Monate (HR 0,62; 95 % CI 0,52–0,72; p < 0,001). Das PFS war auch für die EGFR- und ALK-Patienten nach bereits erfolgter EGFR-TKI-Therapie günstiger. Das mediane Gesamtüberleben in der Wildtyp-Gruppe war 19,2 versus 14,7 Monate (HR 0,78; 95 % CI 0,64–0,96; P=0,02).
Atezolizumab ist in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie zugelassen. Bei Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC ist es in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien zugelassen.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

Auch die **Kombination von PD-1- und CTLA-4- Inhibition** wurde randomisiert geprüft [131, 132]. Nivolumab und Ipilimumab führten in der Erstlinie–unabhängig vom PD-1-Status–zu einem längeren Überleben als eine Platin-basierte Chemotherapie alleine.

Weitere Entwicklungen bei den Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Durch den Einsatz der PD-1- und PD-L1-Inhibitoren in der Erstlinientherapie müssen die Therapie-Algorithmen für die verschiedenen Stufen der Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms überdacht werden [133].
Derzeit laufen verschiedenste Studien in der Rezidiv- und in der Erstlinientherapie im Stadium IV des NSCLC und SCLC und auch in Kombinationen mit CTLA-4-MAB, Antiangiogenese [134], Chemotherapie und Strahlentherapie sowie im neoadjuvanten und adjuvanten Setting. Da die PD-L1-Expression nicht gut genug prädiktiv ist, werden weitere Biomarker wie die Mutationslast (TMB), die Interferon-Signatur, STK-11- und KEAP-1-Mutation aber auch die Immunzellinfiltration untersucht.

PD-L1-Expression ist nicht gut genug prädiktiv

Weitere Substanzen, wie die Anti-PD-L1 monoklonalen Antikörper Durvalumab sowie Avelumab, werden derzeit ebenfalls in Studien zum NSCLC in den verschiedenen Therapielinien geprüft und zeigen Wirksamkeit.
Die konsolidierende Therapie mit ***Durvalumab nach simultaner Radiochemotherapie*** im Stadium III führte in der Pacific-Studie zu einem deutlichen Überlebens- (stratifiziertes HR 0,68; 99,73 % CI 0,47–0,997; P=0,0025) und PFS-Vorteil [136, 137]. Der Studieneinschluss und die Randomisation erfolgte nach Abschluss der Radiochemotherapie. Das mediane PFS war 16,8 versus 5,6 Monate (stratifiziertes HR 0,52, 95 % CI 0,42–0,65, $p < 0,001$). In einer nicht vorgeplanten Untergruppen-Analyse galt dies nicht für Tumoren, die keine PD-L1-Expression aufwiesen.
Durvalumab ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen NSCLC bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.

Welche systemische Therapie wann?

Erstlinientherapie

Falls eine spezifische genetische Alteration im EGF-Rezeptor, eine EML4-ALK- oder ROS1-Überexpression vorliegt, sollte bereits in der Erstliniensituation eine entsprechende zielgerichtete Therapie eingeleitet werden. Weitere spezifische Therapien bei genetischen Alterationen wie B-RAF, RET und NTRK sollten zumindest im Rezidiv in Betracht gezogen werden.
Bei allen anderen Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom ist zu prüfen, ob eine Immun-Checkpoint-Inhibition mit PD-1-/PD-L1-Antikörpern als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie in Frage kommt.
Vor Zulassung der Immun-Checkpoint-Inhibitoren kam sonst primär eine systemische Chemotherapie zum Einsatz. Auch wenn heute meistens eine Kombination mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren zum Einsatz kommt, ist es sinnvoll, sich die Er-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

fahrungen mit der Chemotherapie für die derzeitige Situation zu Nutze zu machen:

In Phase-II-Studien kann die prinzipielle Effektivität einer Therapie nachgewiesen werden, die klinische Bedeutung einer Therapie und ihre Stellung im Gesamtkonzept lässt sich erst im Vergleich mit anderen Therapien im Rahmen von Phase-III-Studien absichern. Gerade eine Stratifizierung der Patienten und große Fallzahlen vermindern das Risiko, unterschiedliche Ergebnisse durch unterschiedliche Patienten erzielt zu haben. Für praktisch alle (neuen) Zytostatika für die Therapie des NSCLC gilt beispielsweise, dass die Remissionsraten sinken, wenn die Ergebnisse der Phase II in randomisierten Phase-III-Studien überprüft werden. Studien, die alle derzeit empfohlenen und häufig angewandten Kombinationen zusammen randomisiert vergleichen, sind bei deren Vielzahl unmöglich zu realisieren, da die notwendige Patientenzahl in die Tausende gehen würde. Einen guten Überblick über Chemotherapie-Kombinationen der neueren Substanzen Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel und Vinorelbin mit Platinsalzen erhält man, wenn man z. B. die Studienergebnisse der großen drei- bzw. vierarmigen Studien mit 480 bis 1218 Patienten von *van Meerbeek*, *Schiller*, *Scagliotti* und *Fossella* [43, 53–55] vergleichend darstellt (Tabelle 4).

In der Tabelle 7 und Tabelle 8 sind Protokolle für die Chemotherapie des NSCLC aufgeführt. Gerade die erfreulich große Zahl randomisierter Phase-III-Studien belegt eindrücklich, dass „die" Standardtherapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms leider nach wie vor nicht existiert. Gleichzeitig belegen die Studienergebnisse eindeutig, dass verschiedene Ansätze zur Verfügung stehen, die zumindest auch mit Chemotherapie für einen Teil der Patienten reelle Chancen auf ein Ansprechen, eine Überlebensverlängerung und vor allem auch auf Besserung klinischer Symptome, wie z. B. Husten, Dyspnoe und Schmerzen, beinhalten.

Chance auf Ansprechen und Überlebensverlängerung

Trotz der Vielzahl der Studien bleibt bei der Auswahl der Protokolle leider ein stark subjektiver Aspekt. Die früher als eine Art Standard geltenden Platin/Etoposid-Kombinationen haben durch die neuen Substanzen und deren Kombinationen untereinander oder mit Platinsalzen an Bedeutung verloren, zumal die neuen Therapien meist praktikabler und besser verträglich sind. Da die Etoposid/Platin-Kombination in der Studie von *Bonomi* et al. einer modernen Kombination (mit Cisplatin/Paclitaxel) signifikant unterlegen ist, haben wir die früher oft genutzten Cisplatin- und Carboplatin/Etoposid-Kombinationen [21] nicht wieder aufgeführt. Obwohl Ifosfamid unzweifelhaft eine beim NSCLC wirksame Substanz ist, hat es erheblich an Bedeutung verloren. Früher häufig angewandte 5-Tage-Protokolle (in Kombination mit Etoposid), wie sie z. B. von *Drings* et al. angegeben wurden [32], können heute den Patienten kaum empfohlen werden, wenn moderne 1-Tages-Therapien zumindest gleichwertige Ergebnisse bei besserer Verträglichkeit und größerer Praktikabilität ermöglichen. In der Kombination mit Cisplatin und MMC und als relativ intensive und aufwendige Tagestherapie gegeben hat die von *Cullen* et al. genau untersuchte und in ihrer Effektivität gut belegte MIC-Kombination [35] in Großbritannien weiterhin Bedeutung.

Die im Text und teilweise tabellarisch (Tabelle 4) aufgeführten Studien belegen, dass Kombinationen aus Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel und Vinorelbin mit einem Platinsalz zu Remissionsraten um 20–30 % und zu einer medianen Überlebenszeit von meist 8 bis 9 Monaten führen, ohne dass wirklich relevante Unterschiede zwischen den Studienarmen bewiesen werden konnten. Die entsprechenden Therapieprotokolle sind in Tabelle 7 zusammengestellt. Wir haben uns bei der Mehrzahl der angegebenen Protokolle auf die in den randomisierten

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

Studien verwendeten Dosen gestützt. In der von *Schiller* et al. vorgestellten Studie waren toxische Nebenwirkungen von Cisplatin/Gemcitabin etwas stärker ausgeprägt, was aber nicht verwundert, da im Gegensatz zu den anderen Studienarmen Cisplatin nicht mit 75 mg/m^2, sondern 100 mg/m^2 dosiert wurde [54]. Da *Parra* et al. in einer randomisierten Phase-II-Studie mit einem in der Dosis reduzierten Cisplatin/Gemcitabin-Protokoll sehr günstige Ergebnisse bei geringeren Nebenwirkungen auf die Thrombopoese beschrieben, haben wir diese Cisplatin/Gemcitabin-Kombination in die Tabelle 7 aufgenommen [138].

Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin lieferte beim NSCLC im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin bei günstigerem Toxizitätsprofil ansonsten vergleichbare Ergebnisse, wobei allerdings in der geplanten Subgruppenanalyse beim Adenokarzinom und beim großzelligen Karzinom ein Vorteil und beim Plattenepithelkarzinom ein Nachteil bzgl. des Gesamtüberlebens bestand [45].

In den Paclitaxel-Kombinationen mit Cis- bzw. Carboplatin geben wir im Gegensatz zur Originalpublikation [53] die Dosis von 175 mg/m^2 Paclitaxel über 3 Std. i. v. an. Diese Dosis hat sich bei vielen anderen Tumortypen, wie z. B. dem Ovarialkarzinom, durchgesetzt und liegt zwischen den Dosierungen, die in der Studie von *Bonomi* et al. zu gleichen Remissionsraten geführt haben.

Nach neueren randomisierten Studien können auch platinfreie Zweierkombinationen aus einem Taxan, Gemcitabin oder Vinorelbin zu günstigen Ergebnissen führen [139–143]. Aus der Vielzahl möglicher Therapien haben wir in Tabelle 8 u. a. zwei Taxan/Gemcitabin- und eine Vinorelbin/Gemcitabin-Kombination mit aufgenommen [139–142].

Aufgrund der derzeit vorliegenden Daten kann bei nicht vorliegenden Kontraindikationen die Zugabe des VEGF-Antikörpers Bevacizumab zu Carboplatin und Paclitaxel bzw. Cisplatin und Gemcitabin das Überleben bzw. progressionsfreie Überleben verlängern.

Situation des Patienten ist zu berücksichtigen

Bei der Wahl der systemischen Therapie ist außerhalb von Studien die individuelle Situation des Patienten zu berücksichtigen, besonders sein Allgemeinzustand, klinische Symptome und seine Einstellung. Je besser der AZ und je niedriger das Alter des Patienten ist, umso eher wird man sich für eine der modernen Kombinationen entscheiden, da bei etwas höheren Chancen auf eine Remission und damit auf klinischen Benefit (z. B. Besserung von Symptomen) auch mögliche Nebenwirkungen zu rechtfertigen sind. Dann ist sicher die Kombination eines Platinsalzes mit einem Taxan, Gemcitabin oder Vinorelbin bzw. beim Nicht-Plattenepithelkarzinom auch Pemetrexed der Standard [37]. Bei nicht vorliegenden Kontraindikationen ist hier auch die zusätzliche Gabe von Bevacizumab sinnvoll.

In Grenzsituationen, in denen früher eine Chemotherapie im Allgemeinen nicht mehr sinnvoll war (z. B. Karnofsky-Index < 70 % , internistische Begleiterkrankungen), wird man eher zu einer Monotherapie neigen.

Die Wahl der Therapie sollte jeweils mögliche Nebenwirkungen und auch die Belastbarkeit des Patienten berücksichtigen. Bei den begrenzten Ressourcen wird die endgültige Wahl der Therapie heute bei jeweils gleichwertigen Protokollen auch die sehr unterschiedlichen Kosten der Einzelsubstanzen und die Praktikabilität für den Therapeuten wie für den Patienten berücksichtigen müssen.

War man früher bei älteren Patienten mit einer Chemotherapie sehr zurückhaltend, konnte in einer aktuellen Auswertung von über 6000 Patienten gezeigt werden, dass auch Patienten im Alter von über 65 Jahren von einer Chemotherapie profitieren können [144]. Befinden sich Patienten noch in einem guten AZ, sollte daher in jedem Einzelfall mit metastasierter Erkrankung eine palliative Chemothe-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

rapie in Betracht gezogen werden [6]. Teilweise kann auch eine Kombinationschemotherapie durchgeführt werden. Beispielsweise war Carboplatin mit wöchentlichem Paclitaxel für 3 Wochen, gefolgt von einer Woche Pause, trotz erhöhter Toxizität mit einem Überlebensvorteil (medianes Überleben 10,3 vs. 6,2 Monate; HR 0,64) gegenüber einer Monotherapie mit Vinorelbin oder Gemcitabin verbunden [145].

Die Frage, wie lange eine Chemotherapie des fortgeschrittenen NSCLC andauern soll, ist noch nicht endgültig geklärt. Früher wurde die Therapie für 4 bis 6 Zyklen und/oder bis zum Progress der Erkrankung gegeben. Auch wenn eine randomisierte Studie mit Vergleich von 6 versus 3 Zyklen MVP (MMC/Vinblastin/Cisplatin) für die längere Therapiedauer keine signifikanten Vorteile belegen kann [146], erscheint diese Frage nicht abschließend beantwortet, zumal diesbezügliche Studien mit den neuen, derzeit üblichen Therapieprotokollen nicht vorliegen. Die aktuellen Empfehlungen favorisieren eine eher kürzere Phase einer platinhaltigen Chemotherapie von 4 Zyklen. Deshalb muss zum Teil individuell in Abhängigkeit des Verlaufs unter Therapie entschieden werden.

Die Frage der Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapie wurde bei besserer Verträglichkeit der neueren Substanzen wieder in Studien mit jetzt signifikantem Vorteil bzgl. progressionsfreiem und teilweise Gesamtüberleben geprüft. Der Einsatz der Erhaltungstherapie führt bei einigen Patienten zu einem besseren Ergebnis.

Durch die Zulassung von Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab haben sich die Therapiemöglichkeiten für die Patienten ohne Treibermutationen wesentlich verbessert und die Therapie-Algorithmen entsprechend verändert. Natürlich fehlen noch verschiedene Studien und Vergleiche, um auf den Evidenz-Stand wie bei der alleinigen Kombinationschemotherapie zu kommen. Falls eine PD-L1-Expression von 50 % oder höher vorliegt, kann beim Fehlen von Kontraindikationen Pembrolizumab als Monotherapie oder in Kombination mit Pemetrexed/Platin bzw. Paclitaxel/nab-Paclitaxel und Carboplatin gegeben werden. Beim Vorliegen von weniger als 50 % PD-L1-Expression ist die Kombination von Pembrolizumab mit Pemetrexed/Platin beim nicht-Plattenepithel-Karzinom und mit Paclitaxel/nab-Paclitaxel und Carboplatin beim Plattenepithelkarzinom möglich. Für Atezolizumab ist die Kombination mit Paclitaxel, Carboplatin und Bevacizumab beim nicht-Plattenepithel-Karzinom verfügbar.

Rezidivtherapie

Second-line-Therapie meist gerechtfertigt

Kommt es unter einer laufenden systemischen Therapie zu einem Progress, ist meist der Versuch einer Second-line-Therapie gerechtfertigt. Dies gilt insbesondere für Patienten mit spezifischen genetischen Alterationen, die am besten durch next generation sequencing untersucht werden und für die meist eine weitere zielgerichtete Therapie sinnvoll ist. Falls bei den anderen Konstellationen in der Erstlinie kein Immun-Checkpoint-Inhibitor gegeben wurde, ist die Gabe von Nivolumab, Pembrolizumab (≥ 1 % PD-L1) oder Atezolizumab zu empfehlen. Gezielte molekulare Therapien wie auch die Therapie mit PD-1-Inhibitoren können auch ein besseres progressionsfreies und Gesamtüberleben bewirken. Patienten können aber auch durch den Wechsel auf eine neue Substanz oder eine neue Kombination profitieren. Dabei ist es in einer Chemotherapie meist schon zufriedenstellend, wenn sich Symptome erneut bessern oder wenn nach eindeutigem Progress wieder ein Krankheitsstillstand erreicht wird. Mögliche Substanzen sind in dieser

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

Situation Docetaxel, Pemetrexed, Erlotinib und Afatinib [5, 24, 31]. Die Zugabe von Nintedanib (Adenokarzinom) oder Ramucirumab (NSCLC) ist vermutlich vor allem beim frühen Progress sinnvoll. Eine optimale Sequenztherapie oder der differenzierte Einsatz der verschiedenen Substanzen ist aufgrund der derzeit vorliegenden Studiendaten nicht ausreichend beschreibbar. Die unterschiedlichen Ergebnisse je nach Histologie und weiteren Faktoren wie Raucherstatus, Mutationsstatus sollten bei der Entscheidungsfindung herangezogen werden.
Der Einsatz einer erneuten systemischen Therapie gilt natürlich auch für ein Rezidiv nach der Erstlinientherapie und inzwischen bei geeigneten Patienten beim wiederholten Rezidiv. Einige neuere in Entwicklung befindliche Substanzen werden derzeit beim dritten Rezidiv innerhalb von Studien geprüft.
Aufgrund der immer noch unbefriedigenden Ergebnisse der derzeitigen Therapie und dem Zuwachs an biologischem Wissen wird empfohlen, Patienten, die nicht primär für eine Standardtherapie infrage kommen, in Studien einzuschließen, die biologisches Wissen fördern und neue Ansätze überprüfen.

Tabelle 7 Cisplatinhaltige Protokolle zur Kombinationschemotherapie beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom. Die Besonderheiten der jeweiligen Therapie sind im Text besprochen.

Substanzen	Dosis	Applikationsform	Zeitpunkt
Cisplatin/Docetaxel [54]			
Cisplatin	75 mg/m^2	i. v.	Tag 1
Docetaxel[a]	75 mg/m^2	1 Stunde i. v.	Tag 1
Wiederholung alle 3 Wochen			
Cisplatin/Gemcitabin [108]			
Cisplatin	70 mg/m^2	i. v.	Tag 1
Gemcitabin	1000 mg/m^2	30 Minuten i. v.	Tag 1 + 8
Wiederholung alle 3 Wochen			
Cisplatin/Paclitaxel [54]			
Cisplatin	75 mg/m^2	i. v.	Tag 1
Paclitaxel[b]	175 mg/m^2	3 Stunden i. v.	Tag 1
Wiederholung alle 3 Wochen			
Cisplatin/Vinorelbin [147]			
Cisplatin	80 mg/m^2	Kurzinfusion	Tag 1
Vinorelbin	30 mg/m^2	i. v.	Tag 1, 8, 15
Wiederholung alle 3 Wochen			

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

Tabelle 7 Fortsetzung.

Substanzen	Dosis	Applikationsform	Zeitpunkt
„MIC" Mitomycin C/Ifosfamid/ Cisplatin [2]	6 mg/m^2 3000 mg/m^2 1000 mg/m^2	Bolus i. v. Infusion Infusion	Stunde 1 Stunde 1–4 Stunde 1–4
Mitomycin C	600 mg/m^2	Kurzinfusion	Stunde 7
Ifosfamid	50 mg/m^2	Infusion	Stunde 7–8
Mesna	600 mg/m^2	Kurzinfusion	Stunde 11
Mesna Cisplatin Mesna Wiederholung alle 3(–4) Wochen			
Pemetrexed/Cisplatin	500 mg/m^2	über 10 Min. i. v.	Tag 1
Pemetrexed	75 mg/m^2	über 2 Stunden	Tag 1
Cisplatin	2 x 4 mg	i. v.	Tag -1, 1, 2
Dexamethason		p. o.	
Wiederholung alle 3 Wochen sowie Folsäure- und Vitamin-B_{12}-Gabe (wie in Tabelle 4 dieses Kapitels)			
Gemcitabin/Cisplatin und Necitumumab	1250 mg/m^2 75 mg/m^2	30 Minuten i. v über 2 Stunden	Tag 1 + 8 Tag 1
Gemcitabin	800 mg	i. v.	Tag 1 + 8
Cisplatin Necitumumab[c] Wiederholung alle 3 Wochen		i. v. Infusion über etwa 60 Min. über eine Infusionspumpe	

[a] Antiallergische Therapie mit Dexamethason erforderlich.
[b] Antiallergische Therapie mit Dexamethason und H1- und H2-Rezeptorantagonisten zwingend erforderlich.
[c] Prämedikation mit einem Corticosteroid und einem Antipyretikum zusätzlich zu einem Antihistaminikum empfohlen. Vor jeder Necitumumab-Infusion muss eine Prämedikation zur Prophylaxe möglicher Hautreaktionen in Betracht gezogen werden.

Tabelle 8 Cisplatinfreie Protokolle zur Kombinationschemotherapie beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom. Die Besonderheiten der jeweiligen Therapie sind im Text besprochen.

Substanzen	Dosis	Applikationsform	Zeitpunkt
Carboplatin/Paclitaxel	175 mg/m^2	3-Std.-Infusion	Tag 1
Paclitaxel[a]	300 mg/m^2	Kurzinfusion	Tag 1
Carboplatin (AUC 5–6) Wiederholung alle 3 Wochen			

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

Tabelle 8 Cisplatinfreie Protokolle zur Kombinationschemotherapie beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom. Die Besonderheiten der jeweiligen Therapie sind im Text besprochen.

Substanzen	Dosis	Applikationsform	Zeitpunkt
Mitomycin C/Vinorelbin [148]	6–8 mg/m^2	i. v.	Tag 1
Mitomycin C[b]	25 mg/m^2	i. v.	Tag 1 + 8
Vinorelbin			
Wiederholung alle 3 Wochen			
Paclitaxel/Gemcitabin [109, 110]	200 mg/m^2	3-Std.-Infusion	Tag 1
Paclitaxel[a]	1000 mg/m^2	30-Min.-Infusion	Tag 1 + 8
Gemcitabin			
Wiederholung alle 3 Wochen			
Docetaxel/Gemcitabin [110]	1100 mg/m^2	30-Min.-Infusion	Tag 1 + 8
Gemcitabin	100 mg/m^2	1-Std.-Infusion	Tag 8
Docetaxel[c]			
Wiederholung alle 3 Wochen			
Vinorelbin/Gemcitabin [111, 112]	1000 mg/m^2	30-Min.-Infusion	Tag 1 + 8
Gemcitabin	25 mg/m^2	15-Min.-Infusion	Tag 1 + 8
Vinorelbin			
Wiederholung alle 3 Wochen			
nab-Paclitaxel/Carboplatin [46]	100 mg/m^2	i. v. Infusion über 30 Min.	Tag 1, 8 + 15 eines jeden 21-Tage-Zyklus
nab-Paclitaxel			
Carboplatin	AUC = 6 mg x min/ml	i. v. unmittelbar nach nab-Paclitaxel	Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus
Wiederholung alle 3 Wochen			

[a] Antiallergische Therapie mit Dexamethason und H1- und H2-Rezeptorantagonisten zwingend erforderlich.

[b] Gabe von ≥ 50 mg Solu-Decortin vor MMC i. v.

[c] Antiallergische Therapie mit Dexamethason erforderlich.

Erklärung zu Interessenkonflikten

R. M. Huber war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied von Abbvie, AstraZeneca, Bayer, BI, BMS, Celgene, Guardant, Lilly, Merck, Mologen, Novartis, Pfizer, Roche und Takeda und hat von diesen auch Honorare oder Kostenerstattungen erhalten. Seine Institution hat Forschungsunterstützung von AstraZeneca erhalten. A. Tufman war Berater oder Beiratsmitglied von AstraZeneca, BMS, BI, Celgene, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche und Takeda. Sie hat persönliche Forschungsunterstützung von AstraZeneca und Takeda und Honorare oder Kostenerstattungen von AstraZeneca, BMS, BI, Celgene, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche und Takeda erhalten. A. Schalhorn, N. Reinmuth und F. Schneller geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

Erstlinientherapie bei Patienten in gutem Allgemeinzustand und **ohne aktivierende EGFR-Mutation oder EML4-ALK-/ROS1-Überexpression** und **PD-L1-Expression < 50 % :** platinhaltige Zweifachkombination mit Immun-Checkpoint-Inhibition: beim nicht-Plattenepithel NSCLC Pembrolizumab plus Pemetrexed/Platin oder Atezolizumab plus Paclitaxel/Carboplatin/Bevacizumab (Kontraindikationen beachten), ggf. Erhaltungstherapie, beim Plattenepithelkarzinom Pembrolizumab plus Carboplatin/Paclitaxel oder nab-Paclitaxel.

Erstlinientherapie bei Patienten in gutem Allgemeinzustand und **ohne aktivierende EGFR-Mutation oder EML4-ALK-/ROS1-Überexpression und PD-L1-Expression ≥ 50 %** : platinhaltige Zweifachkombination mit Immun-Checkpoint-Inhibition: beim nicht-Plattenepithel NSCLC Pembrolizumab plus Pemetrexed/Platin oder Atezolizumab plus Paclitaxel/Carboplatin/Bevacizumab (Kontraindikationen beachten), ggf. Erhaltungstherapie, beim Plattenepithelkarzinom Pembrolizumab plus Carboplatin/Paclitaxel oder nab-Paclitaxel oder Pembrolizumab-Monotherapie.

Beim Adenokarzinom sollten chemotherapeutisch eher Cisplatin und Pemetrexed gegeben werden.

Bei nicht vorliegenden Kontraindikationen ist auch die zusätzliche Gabe von Bevacizumab zu Gemcitabin/Cisplatin oder Paclitaxel/Carboplatin zu überlegen.

Beim Plattenepithelkarzinom kann bei Gabe von Gemcitabin und Cisplatin und Expression des EGF-Rezeptors Necitumumab hinzugefügt werden.

Beim Nicht-Plattenepithelkarzinom, ggf. auch bei Nichtrauchern sowie Exrauchern mit längerer Abstinenz und wenigen pack years sollte **mindestens eine Mutationsanalyse von EGFR und eine Bestimmung des EML4-ALK- und ROS1-Status erfolgen**. Eine entsprechende Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren sollte bei Nachweis dieser genetischen Veränderungen erfolgen.

Patienten in schlechterem Allgemeinzustand (ohne Nachweis einer spezifischen EGFR-, EML4-ALK- und ROS1-Alteration) können ggf. von einer Monotherapie mit einer der neueren Substanzen profitieren.

Im ***Rezidiv*** sollte nochmals die **Möglichkeit einer gezielten Therapie einer Treibermutation** unter Einschluss von Resistenzmutationen auf eine spezifische Erstlinientherapie sowie–falls noch nicht erfolgt–von B-RAF, RET und NTRK überprüft werden. Ansonsten kommen **PD-1-Inhitoren** wie Nivolumab (ohne geforderten Nachweis der PD-L1-Expression) und Pembrolizumab (mit Nachweis von PD-L1-Expression) oder Atezolizumab (PD-L1-Inhibitor) zum Einsatz. Darüber hinaus können **Docetaxel** und **Erlotinib** ohne Beschränkung in der Histologie und Pemetrexed beim Nicht-Plattenepithel-NSCLC sowie **Afatinib** beim Plattenepithelkarzinom eingesetzt werden. Docetaxel kann dabei mit **Nintedanib** (beim Adenokarzinom) oder **Ramucirumab** (beim NSCLC) kombiniert werden.

Zumindest bei weiteren Rezidiven sollten die Patienten in **klinische Studien** mit weiteren Wirkprinzipien eingeschlossen werden. Re-Biopsien und molekularbiologische Untersuchungen sind dann meistens zu empfehlen.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

Literatur

1 Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group (1995) Chemotherapy in non-small cell lung cancer. A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. BMJ 311: 899–909

2 Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM et al (1999) Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non-small cell lung cancer: Effects on survival and quality of life. J Clin Oncol 17: 3188–3194

3 Ransom M, Davidson N, Nicolson M et al (2000) Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 92: 1074–1080

4 Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M et al (2000) A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy naive patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer. Lung Cancer 27: 145–157

5 Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R et al (2000) Prospective randomized trial of docetaxel versus supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum based chemotherapy. J Clin Oncol 18: 2095–2103

6 The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group (1999) Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 91: 66–72

7 Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ et al (2000) Gemcitabine plus best supportive care (BSC) versus BSC in inoperable non-small cell lung cancer–a randomized trial with quality of life as the primary outcome. Br J Cancer 83: 447–453

8 NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group (2008) Chemotherapy in Addition to Supportive Care Improves Survival in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 16 Randomized Controlled Trials. J Clin Oncol 26(28): 4617–4625

9 Kris M (1985) An analysis of 134 phase II trials in non-small cell lung cancer. Proc ASCO 4: #39

9a Huber RM, Tumorzentrum München (Hrsg.) (2017) Tumoren der Lunge und des Mediastinums. 11. Auflage. W. Zuckschwerdt Verlag München

10 Joss RA (1984) New agents in non-small cell lung cancer. Cancer Treat Rep 11: 205–236

11 Kreisman H et al (1987) Carboplatin or iproplatin in advanced non-small cell lung cancer: A Cancer and Leukemia Group B study. Cancer Treat Rep 71: 1049–1052

12 Hansen HH (1998) Is there any impact of new drugs on the outcome of lung cancer? Educational book of 23rd ESMO Congress Athens, pp 27–31

13 Adjei AA (2004) Pemetrexed (Alimta), a novel multitargeted antineoplastic agent. Clin Cancer Res 10(Suppl): 4276–4280

14 Shepherd FA (1999) Chemotherapy for non-small cell lung cancer: Have we reached a new plateau? Semin Oncol 26(Suppl 4): 3–11

15 Gralla R, Harper P, Johnson S et al (1999) Vinorelbine in the treatment of non-small-cell lung cancer: Studies with single-agent therapy and in combination with cisplatin. Ann Oncol 10(Suppl 5): 41–45

16 Le Chevalier T, Brisgand D, Soria JC et al (2001) Long term analysis of survival in the European randomized trial comparing vinorelbine/cisplatin to vindesine/cisplatin and vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer. Oncologist 6(Suppl 1): 8–11

17 Wozniak A, Crowley JJ, Balcerzak SP et al (1998) Randomized trial comparing cisplatin with Cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 16: 2459–2465

18 Kelly K, Crowley J, Bunn PA (2001) Randomized phase III trial of paclitaxel plus caboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. J Clin Oncol 19: 3210–3218

19 Carney DN (1996) Chemotherapy in the management of patients with inoperable non-small cell lung cancer. Semin Oncol 23(Suppl 16): 71–75

20 Gatzemeier U, Neuhaus R, Schlüter I et al (1996) Single-agent paclitaxcel as a 3-hour infusion. Semin Oncol 23(Suppl 16): 94–97

21 Von Pawel J (2000) Chemotherapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. In: Schalhorn A (Hrsg) Tumorzentrum München: Manual Tumoren der Lunge und des Mediastinums. Zuckschwerdt, München, pp 70–78

22 Gandara DR, Vokes E, Green M et al (2000) Activity of docetaxel in platinum-treated nonsmall-cell lung cancer: Results of a phase II multicenter trial. J Clin Oncol 18: 131–135

23 Huisman C, Smit EF, Giaccone G et al (2000) Second-line chemotherapy in relapsing or refractory non-small cell lung cancer: a review. J Clin Oncol 18: 3722–3730

24 Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al (2004) Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 22: 1589–1597

25 Schuette W, Nagel S, Blankenburg T et al (2005) Phase III study of second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with weekly compared with 3-weekly docetaxel. J Clin Oncol 23: 8389–8395

26 Manegold C, Zatloukal P, Krejcy K et al (2000) Gemcitabine in non-small cell lung cancer. Invest New Drugs 18: 29–42

27 Manegold C (2001) Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. Semin Oncol 28(Suppl 7): 1–6

28 Manegold C, Bergman B, Chemaissani A et al (1997) Single-agent gemcitabine versus cisplatin-etoposide: early results of a randomised phase II study in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 8: 525–529

29 Perng RP, Chen YM, Ming-Liu J et al (1997) Gemcitabine versus the combination of cisplatin and etoposide in patients with inoperable non small cell lung cancer in a phase II randomized study. J Clin Oncol 15: 2097–2101

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

30 Cortes-Funes H, Martin C, Abratt R et al (1997) Safety profile of gemcitabine–a novel anticancer agent in non-small cell lung cancer. Anticancer Drugs 8: 81–89
31 Shepherd FA, Pereira RJ, Ciuleanu T, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group et al (2005) Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 353: 123–132
32 Drings PH, Becker H, Bülzebruck H et al (1990) Chemotherapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms mit Ifosfamid und Etoposid. Tumordiagn Ther 11: 79–84
33 Gralla RJ, Casper ES, Kelsen DP et al (1981) Cisplatin and vindesine combination chemotherapy for advanced carcinoma of the lung. Ann Intern Med 95: 414–420
34 Schalhorn A, Sunder-Plassmann L (2000) Bronchialkarzinome. In: Wilmanns W, Huhn D, Wilms K (Hrsg) Internistische Onkologie. Thieme, Stuttgart, pp 617–640
35 Cullen MH, Joshi R, Chetiyawardana AD et al (1988) Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in non-small cell lung cancer: treatment good enough to compare. Br J Cancer 58: 359–361
36 Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY et al (1994) Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin and vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer: Results of a European multicenter trial including 612 patients. J Clin Oncol 12: 360–367
37 Hotta K, Matsuo K, Ueoka H et al (2004) Addition of platinum compounds to a new agent in patients with advanced non-small cell lung cancer: a literature based meta-analysis of randomised trials. Ann Oncol 15: 1782–1789
38 Drings P, Becker H, Bülzebruck H et al (1988) Die Chemotherapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms mit Ifosfamid in Kombination mit Cisplatin, Etoposid oder Vindesin. Onkologie 11(Suppl 2): 47–56
39 Peterson P et al (2007) Is pemetrexed more effective in adenocarcinoma and large cell lung cancer than in squamous cell carcinoma? A retrospective analysis of a phase III trial of pemetrexed vs docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). WCLC, Seoul, abstract #P2–328
40 Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M et al (2007) Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. J Natl Cancer Inst 99: 847–857
41 Schalhorn A (2002) Moderne Chemotherapie beim Bronchialkarzinom. Internist 43: 416–430
42 Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R et al (2005) Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. Lung Cancer 47: 69–90
43 Fossella F, Pereira JR, von Pawel J et al (2004) Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 Study Group. J Clin Oncol 21: 3016–3024
44 Douillard JY, Laporte S, Fossella F et al (2007) Comparison of docetaxel and vinca alkaloid-based chemotherapy in the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of seven randomized clinical trials. J Thorac Oncol 2(10): 939–946
45 Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J et al (2008) Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 26: 3543–3551
46 Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA et al (2012) Weekly nab-Paclitaxel in Combination With Carboplatin Versus Solvent-Based Paclitaxel Plus Carboplatin as First-Line Therapy in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Final Results of a Phase III Trial. J Clin Oncol 30: 2055–2062
47 Socinski MA, Langer CJ, Okamoto I et al (2013) Safety and efficacy of weekly nab®-paclitaxel in combination with carboplatin as first-line therapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. Ann Onc 24: 314–321
48 Langer CJ, Hirsh V, Okamoto I et al (2015) Survival, quality-adjusted survival, and other clinical end points in older advanced non-small-cell lung cancer patients treated with albumin-bound paclitaxel. Brit J Cancer 113: 20–29
49 Pirker R, Pereira JP, Szczesna A et al (2009) Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. Lancet 373(9674): 1525–1531
50 Pirker R et al (2011) Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression as a predictor of survival for first-line chemotherapy plus cetuximab in FLEX study patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). WCLC, Amsterdam, abstract O01.06
51 Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV et al (2015) Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 16: 763–774
52 Paz-Ares L, Socinski MA, Shahidi J et al (2016) Correlation of EGFR-expression with safety and efficacy outcomes in SQUIRE: a randomized, multicenter, open-label, phase III study of gemcitabine-cisplatin plus necitumumab versus gemcitabine-cisplatin alone in the first-line treatment of patients with stage IV squamous non-small cell lung cancer. Ann Oncol 27: 1573–1579
53 Van Meerbeek JP, Smit EF, Lianes P et al (2001) A EORTC randomized phase III trial of three chemotherapy regimens in advanced non-small cell lung cancer. Proc ASCO 20/1: 308a (#1228)
54 Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al (2002) Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 346: 92–98
55 Scagliotti GV, de Marinis F, Rinaldi M et al (2002) Phase III randomized trial comparing three platinum based doublets in advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 20: 4285–4291
56 Breathnach OS, Freidlin B, Cionley B et al (2001) Twenty-two years of phase III trials for patients with advanced non-small-cell lung cancer: sobering results. J Clin Oncol 19: 1734–1742
57 Fossella FV, DeVore R, Kerr RN et al (2000) Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum containing chemotherapy regimens. J Clin Oncol 18: 2354–2362
58 Spiridonidis CH, Laufman LR, Carman L et al (2001) Second-line chemotherapy for non-small-cell lung cancer with monthly docetaxel and weekly gemcitabine: a phase II trial. Ann Oncol 12: 89–94
59 Folkman J (1971) Tumor angiogenesis: therapeutic implications. N Engl J Med 285: 1182–1186
60 Sandler A, Gray R, Perry MC et al (2006) Paclitaxel-Carboplatin alone or with Bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 355: 2542–2550
61 Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP et al (2009) Phase III Study of Immediate Compared With Delayed Docetaxel After Front-Line Therapy With Gemcitabine Plus Carboplatin in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 27: 591–598
62 Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C et al (2009) Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet 374: 1432–1440
63 Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L et al (2010) Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 11: 521–529
64 Paz-Ares LG et al (2011) PARAMOUNT: Phase III study of maintenance Pemetrexed (Pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC immediately following induction treatment with Pem plus Cisplatin for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 29(Suppl): abstr CRA7510
65 Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M et al (2013) PARAMOUNT: final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 31(23): 2895–2902
66 Baselga J (2001) The EGFR as a target for anticancer therapy–focus on cetuximab. Eur J Cancer 37: S16–S22
67 Fukuoka M, Yano S, Giaccone G et al (2003) Multi-institutional randomized phase II trial of Gefitinib for previously treated patients with non-small-cell lung cancer (the IDEAL 1 trial). J Clin Oncol 21: 2237–2246
68 Kris MG, Natale RB, Herbst RS et al (2003) Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer. JAMA 290: 2149–2158
69 Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC et al (2005) Erlotinib in lung cancer–molecular and clinical predictors of outcome. N Engl J Med 353: 133–144
70 Thatcher N, Chang A, Parikh P et al (2005) Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). The Lancet 366(9496): 1527–1537
71 Soria JC, Felip E, Cobo M et al (2015) Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 16: 897–907
72 Mok TS, Wu YL et al (2009) Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. N Engl J Med 361(10): 947–957
73 Zhou C, Wu YL, Chen G et al (2010) Efficacy results from the randomised phase III OPTIMAL (CTONG 0802) study comparing first-line erlotinib versus carboplatin plus gemcitabine, in chinese advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR activating mutations. Ann Oncol 21(Suppl 8): viii1–viii12, LBA13
74 Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al (2012) Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase III trial. Lancet Oncol 13(3): 239–246
75 Miller VA, Hirsh V, Cadranel J et al (2012) Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. Lancet Oncol 13(5): 528–538
76 Yang JCH, Schuler MH, Yamamoto N et al (2012) LUX-Lung 3: a randomized, open-label, phase III study of afatinib versus pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. J Clin Oncol (ASCO annual meeting) Suppl: LBA7500
77 Wu YL, Zhou C, Hu CP et al (2013) LUX-Lung 6: a randomized open label, phase III study of afatinib versus gemcitabine/cisplatin as first line treatment for asian patients with EGFR mutation positive advanced adenocarcinoma of the lung. J Clin Oncol (meeting abstracts) 31: abstr 8016
78 Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, Tsuji F, Linke R, Rosell R, Corral J, Migliorino MR, Pluzanski A, Sbar EI, Wang T, White JL, Nadanaciva S, Sandin R, Mok TS. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Nov; 18(11): 1454–1466.
79 Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, Lee M, Linke R, Rosell R, Corral J, Migliorino MR, Pluzanski A, Sbar EI, Wang T, White JL, Wu YL. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. J Clin Oncol. 2018 Aug 1; 36(22): 2244–2250.
80 Yang JC, Ahn MJ, Kim DW, Ramalingam SS, Sequist LV, Su WC, Kim SW, Kim JH, Planchard D, Felip E, Blackhall F, Haggstrom D, Yoh K, Novello S, Gold K, Hirashima T, Lin CC, Mann H, Cantarini M, Ghiorghiu S, Jänne PA. Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. J Clin Oncol. 2017; 35(12): 1288–1296
81 Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, Bazhenova L, Lee JS, Chang GC, Crino L, Satouchi M, Chu Q, Hida T, Han JY, Juan O, Dunphy F, Nishio M, Kang JH, Majem M, Mann H, Cantarini M, Ghiorghiu S, Mitsudomi T. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2016 (12): 1643–1652

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

82 Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, Shepherd FA, He Y, Akamatsu H, Theelen WS, Lee CK, Sebastian M, Templeton A, Mann H, Marotti M, Ghiorghiu S, Papadimitrakopoulou VA; AURA3 Investigators. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. N Engl J Med. 2017; 376(7): 629–640
83 Soria Jean-Charles, Yuichiro Ohe, Johan Vansteenkiste, Thanyanan Reungwetwattana, Busyamas Chewaskulyong, Ki Hyeong Lee, Arunee Dechaphunkul, Fumio Imamura, Naoyuki Nogami, Takayasu Kurata, Isamu Okamoto, Caicun Zhou, Byoung Chul Cho, Ying Cheng, Eun Kyung Cho, Pei Jye Voon, David Planchard, Wu-Chou Su, Jhanelle E. Gray, Siow-Ming Lee, Rachel Hodge, Marcelo Marotti, Yuri Rukazenkov, and Suresh S. Ramalingam, for the FLAURA Investigators. N Engl J Med 2018; 378: 113–125
84 Potthoff K, Hofheinz R, Hassel JC et al (2011) Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor-induced skin reactions: a German expert opinion. Ann Oncol 22: 524–535
85 Gutzmer R, Becker JC, Enk A et al (2011) Management kutaner Nebenwirkungen von EGFR-Inhibitoren: Empfehlungen eines deutschen Expertengremiums für den primär behandelnden Arzt. Journal der deutschen dermatologischen Gesellschaft JDDG 9: 195–203
86 Derrick Chen-Wee Aw, Eng Huat Tan, Tan Min Chin, Hong Liang Lim, Haur Yueh Lee, Ross A. Soo. Management of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-related cutaneous and gastrointestinal toxicities. Asia-Pac J Clin Oncol.2018; 14: 23–31
87 Thress KS, Paweletz CP, Felip E, Cho BC, Stetson D, Dougherty B, Lai Z, Markovets A, Vivancos A, Kuang Y, Ercan D, Matthews SE, Cantarini M, Barrett JC, Jänne PA, Oxnard GR (2015) Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. Nat Med 21: 560–562.
88 Kwak EL, BangYJ, Camidge DR et al (2010) Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 363(18): 1693–1703
89 Bang Y et al (2010) Clinical activity of the oral ALK inhibitor PF-02341066 in ALK-positive patients with non-small cell lung cancer. Ann Oncol 21(Suppl 8): viii1–viii12
90 Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al (2013) Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 368(25): 2385–2394
91 Solomon B, Mok T, Kim D et al (2014) First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. N Engl J Med 371: 2167–2177
92 Shaw AT Ou S, Bang Y et al (2014) Crizotinib in ROS1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 371: 1963–1971
93 Scagliotti G et al (2016) Ceritinib vs chemotherapy (CT) in patients (pts) with advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with CT and crizotinib (CRZ): results from the confirmatory phase 3 ASCEND-5 study. ESMO 2016, Abstract LBA42_PR
94 De Castro G, Tan DS, Crinò L et al (2016) First-line Ceritinib Versus Chemotherapy in Patients With ALK-rearranged (ALK+) NSCLC: A Randomized, Phase 3Study (ASCEND-4). Presented at: 17th World Lung CancerConference, the Annual Meeting of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC); December 4–7, 2016. Vienna, Austria
95 Cho BC, Kim DW, Bearz A, Laurie SA, McKeage M, Borra G, Park K, Kim SW, Ghosn M, Ardizzoni A, Maiello E, Greystoke A, Yu R, Osborne K, Gu W, Scott JW, Passos VQ, Lau YY, Wrona A. ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). J Thorac Oncol. 2017 ; 12(9): 1357–1367
96 Solange Peters, D. Ross Camidge, Alice T. Shaw, Shirish Gadgeel, Jin S. Ahn, Dong-Wan Kim, Sai-Hong I. Ou, Maurice Pérol, Rafal Dziadziuszko, Rafael Rosell, Ali Zeaiter, Emmanuel Mitry, Sophie Golding, Bogdana Balas, Johannes Noe, Peter N. Morcos, and Tony Mok for the ALEX Trial Investigators Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2017; 377: 829–838
97 S Novello, J Mazières, I -J Oh, J de Castro, M R Migliorino, Å Helland, R Dziadziuszko, F Griesinger, A Kotb, A Zeaiter, A Cardona, B Balas, H K Johannsdottir, A Das-Gupta, J Wolf. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. Ann Oncol. 2018; 29: 1409–1416
98 Dong-Wan Kim, Marcello Tiseo, Myung-Ju Ahn, Karen L. Reckamp, Karin Holmskov Hansen, Sang-We Kim, Rudolf M. Huber, Howard L. West, Harry J.M. Groen, Maximilian J. Hochmair, Natasha B. Leighl, Scott N. Gettinger, Corey J. Langer, Luis G. Paz-Ares Rodríguez, Egbert F. Smit, Edward S. Kim, William Reichmann, Frank G. Haluska, David Kerstein, and D. Ross Camidge. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. J Clin Oncol 35 (2017), 2490–2498.
99 Huber RM, Kim DW, Ahn MJ, et al. Brigatinib (BRG) in crizotinib (CRZ)-refractory ALK+ non–small cell lung cancer (NSCLC): efficacy updates and exploratory analysis of CNS ORR and overall ORR by baseline (BL) brain lesion status. J Clin Oncol 2018; 36: Suppl: 9061–9061. abstract.
100 Camidge DR, Kim DW, Tiseo M, et al. Exploratory analysis of brigatinib activity in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer and brain metastases in two clinical trials. J Clin Oncol 2018; 36: 2693–2701.
101 D. Ross Camidge, Hye Ryun Kim, Myung-Ju Ahn, James Chih-Hsin Yang, Ji-Youn Han, Jong-Seok Lee, Maximilian J. Hochmair, Jacky Yu-Chung Li, Gee-Chen Chang, Ki Hyeong Lee, Cesare Gridelli, Angelo Delmonte, Rosario Garcia Campelo, Dong-Wan Kim, Alessandra Bearz, Frank Griesinger, Alessandro Morabito, Enriqueta Felip, Raffaele Califano, Sharmistha Ghosh, Alexander Spira, Scott N. Gettinger, Marcello Tiseo, Neeraj Gupta, Jeff Haney, David Kerstein, and Sanjay Popat. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018; 379: 2027–2039
101a Shaw AT, Solomon B, Besse B, et al (2019) ALK Resistance Mutations and Efficacy of Lorlatinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 37: 1370-1379

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

101b Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, et al (2019) Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. Lancet Oncol 20:1691-1701

102 Barlesi F et al (2013) Biomarkers (BM) France: Results of routine EGFR, HER2, KRAS, BRAF, PI3KCA mutations detection and EML4-ALK gene fusion assessment on the first 10,000 non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts). J Clin Oncol 31(Suppl): abstr 8000

103 Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S (2016) NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. ESMO Open 1: e000023

104 Caparica R, Yen C, Coudry R et al (2016) Responses to crizotinib can occur in high-level MET-amplified Non-Small Cell Lung Cancer independent of MET Exon 14 alterations. J Thorac Oncol 12: 141–144

105 Drilon A, Cappuzzo F, Ou S et al (2016) Targeting MET in lung cancer: will expectations finally be MET? J Thorac Oncol 12: 15–26

106 Thanyanan Reungwetwattana, Ying Liang, Viola Zhu, Sai-Hong Ignatius Ou. The race to target MET exon 14 skipping alterations in non-small cell lung cancer: The Why, the How, the Who, the Unknown, and the Inevitable. Lung Cancer 103 (2017), 27–37

107 Seto et al (2016) A phase II open-label single-arm study of vandetanib in patients with advanced RET-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC): Luret study. J Clin Oncol 34(Suppl): abstr 9012

108 Falchook G et al (2016) Effect of RET inhibitor Vandetanib in a patient with RET Fusion-positive metastatic non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 34: e141–144

109 Joshi M, Rice SJ, Liu X et al (2015) Trametinib with or without Vemurafenib in braf mutated non-small cell lung cancer. PLoS ONE 10(2): e0118210

110 Planchard D, Besse B, Groen HJM et al (2016) Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF-V600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. Lancet Oncol 17(7): 984–993

111 Alexander Drilon, Theodore W. Laetsch, Shivaani Kummar, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion–Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med 2018; 378: 731–739

112 Canon J, Rex K, Saiki AY, Mohr C, Cooke K, Bagal D, et al. (2019) The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. Nature. 575(7781): 217–23

113 Govindan R, Fakih M, Price T, Falchook G, Desai J, Kuo J, et al. (2019) OA02.02 Phase 1 Study of Safety, Tolerability, PK and Efficacy of AMG 510, a Novel KRAS ^{G12C} Inhibitor, Evaluated in NSCLC. Journal of Thoracic Oncology. 14(10): S208.

114 Jänne et al (2016) Selumetinib in combination with docetaxel as second-line treatment for patients with KRAS-mutant advanced NSCLC: Results from the phase III SELECT-1 trial. Ann Oncol 27(Suppl 6): abstr LBA47_PR

115 Manegold C, von Pawel J, Zatloukal P et al (2007) Randomised, double-blind multicentre phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer: BO17704. J Clin Oncol 25(18S): LBA7514

116 Manegold C, von Pawel J, Zatloukal P et al (2008) BO17704 (AVAIL): A phase III randomised study of first-line Bevacizumab combined with Cisplatin/Gemcitabine in patients with advanced or recurrent non-squamous, non-small cell lung cancer (NSCLC). Ann Oncol 19(Suppl 8): viii1–viii4

117 Hanna NH, Kaiser R, Sullivan RN et al (2016) Nintedanib plus pemetrexed versus placebo plus pemetrexed in patients with relapsed or refractory, advanced non-small cell lung cancer (LUME-Lung 2): A randomized, double-blind, phase III trial. Lung Cancer 102 (12): 65–73

118 Reck M, Kaiser R, Mellemgaard A et al (2014) Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. Lancet Oncol 15(2): 143–155

119 Garon EB, Ciulleanu TE, Arrieta O et al (2014) Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet 384(9944): 665–673

120 Reck M, Kerr KM, Grohé C, et al. (2019) Defining aggressive or early progressing nononcogene-addicted non-small-cell lung cancer: a separate disease entity? Future oncology (London, England). DOI 10.2217/fon-2018–0948

121 Brahmer J, Reckamp K, et al (2015) Nivolumab versus Docetaxel in Advanced squamous-cell Non-Small-Cell Lung Cancer. NEJM 373: 123–135

122 Borghaei H, Paz-Ares L, et al (2015) Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. NEJM 373: 1627–1639

123 Herbst R, Baas P, Kim D (2016) Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet 387: 1540–1550

124 Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet 389 (2017), 255–265

125 Fehrenbacher L, von Pawel J, Park K et al. Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Results for OAK: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2018; 13(8): 1156–1170

126 Socinski et al (2016) CheckMate 026: A Phase 3 Trial of Nivolumab vs Investigator's Choice of Platinum-Based Doublet Chemotherapy as First-line Therapy for Stage IV/Recurrent Programmed Death Ligand 1–Positive NSCLC. ESMO Congress, Abstract LBA7_PR

127 Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson A et al (2016) Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Eng J Med 375: 1823–1833

128 Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018; 378: 2078–2092

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

129 Paz-Ares L, Luft A, Vicente D et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018; 379: 2040–2051
130 Mark A. Socinski, Robert M. Jotte, Federico Cappuzzo et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. N Engl J Med 2018; 378: 2288–2301
131 Hellmann MD, Ciuleanu T-E, Pluzanski A et al. (2018) Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. N Engl J Med 378(22): 2093–2104.
132 Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R et al. (2019) Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 381(21): 2020–2031
133 Huber RM. Disease progression in non-small cell lung cancer on immune-checkpoint inhibition, what are the options? Precision Cancer Medicine. 2019. DOI 10.2217/fon-2018–0948
134 Manegold C, Dingemans AC, Gray JE, et al. (2017) The Potential of Combined Immunotherapy and Antiangiogenesis for the Synergistic Treatment of Advanced NSCLC. J Thorac Oncol. 12(2): 194–207
135 Barlesi F, Park K, Ciradiello F et al (2016) Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing Atezolizumab with Docetaxel in advanced NSCLC. ESMO Congress, Abstr. LBA44_PR
136 Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non–small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017; 377: 1919–1929.
137 Scott J. Antonia, Augusto Villegas, Davey Daniel, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. N Engl J Med 2018; 379: 2342–2350
138 Parra H (2000) Superiority of three-week versus four-week schedule of cisplatin and gemcitabine: Results of a randomized II study. World Conference on Lung Cancer, abstract book #155
139 Kosmidis P, Mylonakis N, Nicolaides C et al (2002) Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. J Clin Oncol 20: 3578–3585
140 Kosmidis PA, Kalofonos HP, Christodoulou C et al (2008) Paclitaxel and gemcitabine versus carboplatin and gemcitabine in patients with advanced non-small-cell lung cancer. A phase III study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. Ann Oncol 19: 115–122
141 Georgoulias V, Papadakis E, Alexopoulos A et al (2001) Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. Lancet 357: 1478–1484
142 Gridelli C, Gallo C, Shepherd F et al (2003) Gemcitabine plus vinorelbine compared with cisplatin plus vinorelbine or cisplatin plus gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer: A phase III trial of the Italian GEMVIN investigators and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 21: 3025–3034
143 Laak E, Dickgreber N, Müller T et al (2004) Randomized phase III study of gemcitabine and vinorelbine versus gemcitabine, vinorelbine, and cisplatin in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. From the German and Swiss Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol 22: 2348–2356
144 Earle GC, Tsai JS, Gelber RD et al (2001) Effectiveness of chemotherapy for advanced lung cancer in the elderly: Instrumental variable and propensity analysis. J Clin Oncol 19: 1064–1070
145 Quoix E, Zalcman G, Oster JP et al (2011) Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. Lancet 378(9796): 1079–1088
146 Smith IE, O'Brien MER, Talbot DC et al (2001) Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. J Clin Oncol 19: 1336–1343
147 Depierre A, Chastang C, Quoix E et al (1994) Vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: a randomized trial. Ann Oncol 5: 37–42
148 Milleron B, Brambilla C, Blanchon F et al (1991) Phase II study of combination of vinorelbine and mitomycin C in non-small cell lung cancer. In: Pierre Fabre Oncologie (ed) Navelbine (vinorelbine). Update and new trends. John Libbey Eurotext, Paris, pp 151–156

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.14

Immuntherapie des Lungenkarzinoms

R.M. Huber, R. Hatz, H. Hautmann, D. Rüttinger, A. Tufman

Schlagwörter

Immunmodulatoren • Immun-Checkpoint-Inhibitoren • antikörperbasierte Therapie • therapeutische Vakzinierung • Peptidvakzinierung

Die Immuntherapie hat inzwischen einen festen Stellenwert bei der Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms und beginnt auch in der Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms Fuß zu fassen. Derzeit sind im klinischen Einsatz PD-1(programmed cell death 1)-und PD-L1 (Programmed cell death 1 ligand 1) -Antikörper und weniger CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4)-Antikörper im Fokus. Weitere Immun-Checkpoint-Inhibitoren sowie Kombinationen befinden sich im metastasierten, aber auch in früheren Stadien in klinischen Studien. In diesem Kapitel werden die Daten zu den zugelassenen Immun-Checkpoint-Inhibitoren kurz zusammengefasst. Danach wird auf weitere Strategien der Immuntherapie, die in klinischen Studien untersucht wurden und noch untersucht werden, eingegangen. Insbesondere werden die wichtigsten Impfstrategien und zellulären Immuntherapien, d. h. die Infusion von z. B. tumorspezifischen Lymphozyten, aus derzeit laufenden klinischen Studien zur Behandlung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) zusammengefasst.
Die antikörperbasierten Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapien als zweite Form der Immuntherapie neben der Vakzinierung werden in den Kapiteln „Systemische Therapie des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms" und „Systemische Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms" dieses Manuals ausführlicher behandelt.

Unspezifische Immunmodulatoren

„danger signal" gegenüber dendritischen-Zellen

Mit einiger Wahrscheinlichkeit wirken unspezifische Immunmodulatoren als „danger signal" gegenüber antigenpräsentierenden Zellen (APC) (vor allem Dendritische Zellen, DC) und stimulieren diese, den T-Lymphozyten sonst nur schwach antigene Epitope zu präsentieren. Eine unspezifische Immunmodulation wurde bei Patienten mit Lungenkarzinom durch eine sehr heterogene Gruppe von Molekülen erreicht (Tabelle 1). Mit der Gabe von Bakterien oder bakteriellen Spaltprodukten wie *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) oder *Corynebacterium parvum* blieben signifikante klinische Erfolge allerdings aus. BCG wird heute insbesondere beim kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC) noch als Adjuvans zur Vakzinierung eingesetzt [10]. Andere Substanzgruppen wie das Anthelminthikum Levamisol oder bovine Thymushormone wirkten sich als Adjuvans zur Standardchemotherapie sogar negativ aus. Auch die systemische Applikation von Zytokinen wie IFN-α oder GM-CSF führte nicht zum erhofften Ergebnis. GM-CSF erlangte allerdings einige Bedeutung im Zusammenhang mit der Herstellung autologer Tumorzellvakzine (siehe unten).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.15

Tabelle 1 *Einsatz unspezifischer Immunmodulatoren in klinischen Studien.*

Phase	Indikation	Immun-modulator	Patienten-zahl	Referenz
I/II	NSCLC/SCLC	BCG	55/206	[1–3]
I/II	NSCLC/SCLC	C. parvum	400	[4]
II	NSCLC	M. vaccae	20	[5]
I/II	NSCLC/SCLC	Levamisol	99	[6]
I/II	SCLC	Thymosin	18	[7]
I/II	NSCLC	IFN-α	55	[8]
I	SCLC	GM-CSF	13	[9]

Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Verstärkung der Immunantwort

Die Intensität der zellulären Immunreaktion wird über kostimulatorische Signalwege mit entzündungshemmender (koinhibitorische Immun-Checkpoints) oder entzündungsfördernder (kostimulatorische Immun-Checkpoints) Wirkung geregelt. Tumorzellen können durch Interaktion mit den sogenannten kostimulatorischen Molekülen (u. a. CTLA-4, PD-1, B7.1, B7.2, CD40L) auf immunkompetenten Zellen bzw. APCs die Intensität der Immunantwort herabregulieren und dem Immunsystem dadurch entkommen (Immunevasion). Die Immun-Checkpoint-Inhibitoren sind Medikamente, aktuell in Form von Antikörpern, die in die Interaktion zwischen T-Zellen und Tumorzellen eingreifen und die Immunantwort verstärken.

CTLA-4-Inhibition

Der erste zugelassene Vertreter dieser Medikamentengruppe war der CTLA-4(cytotoxic T-lymphocyte antigen-4) -Antikörper Ipilimumab, der 2011 für die Therapie des metastasierten malignen Melanoms die Zulassung erhielt. CTLA-4 ist ein negativer Regulator der T-Zell-Aktivierung und -Proliferation. Eine Kombinationstherapie mit Ipilimumab und dem PD-1-Antikörper Nivolumab wird zur Erstlinientherapie des NSCLC [11] und auch zur Rezidivtherapie beim SCLC untersucht [12, 12a]. Als weiterer Vertreter dieser Klasse wird Tremelimumab beim Lungenkarzinom geprüft [12b].

PD-1- und PD-L1-Inhibition

Rezidivsituation

Der PD-1-Antikörper Nivolumab wurde 2015 für die Zweitlinientherapie des Plattenepithelkarzinoms und 2016 für die Zweitlinientherapie des Nicht-Plattenepithelkarzinoms in Europa zugelassen. PD-1 ist ein Zelloberflächenmolekül und wird

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.15

von aktivierten CD4+ und CD8+ T-Zellen, NKT-Zellen, B-Zellen, Monozyten und Dendritischen Zellen (DC) exprimiert.

Die Zulassung von Nivolumab beim Plattenepithelkarzinom basiert auf den Ergebnissen der Phase-III-Studie CheckMate 017 und der Phase-II-Studie CheckMate 063 [13]. In der CheckMate-017-Studie wurden Patienten mit Progression nach Erstlinienchemotherapie zur Therapie mit Nivolumab oder Docetaxel randomisiert. Die 1-Jahres-Überlebensrate war in der Nivolumabgruppe mit 42 % im Vergleich zu 24 % unter Docetaxel signifikant überlegen [14]. Die Expression von PD-L1 korrelierte nicht mit dem Ansprechen auf Nivolumab. Beim Nicht-Plattenepithelkarzinom untersuchte die Phase-III-CheckMate-057-Studie die Wirksamkeit von Nivolumab. Das 1-Jahres-Überleben war in der Nivolumabgruppe höher (51 %) als in der Docetaxelgruppe (39 %) [15]. Im Gegensatz zu der Situation beim Plattenepithelkarzinom scheint die PD-L1-Expression beim Nicht-Plattenepithelkarzinom für die Wirksamkeit der Nivolumabtherapie partiell prädiktiv zu sein. In den Subgruppen mit wenig PD-L1-Expression war die Wirksamkeit von Nivolumab bei geringerer Nebenwirkung ähnlich zu Docetaxel. Insgesamt erfolgte die Zulassung von Nivolumab beim NSCLC mit Nicht-Plattenepithelhistologie unabhängig von der PD-L1-Expression. Zusätzlich zur PD-L1-Expression scheinen klinische Merkmale, z. B. Nikotinabusus sowie das Fehlen von monogenetischen Treibermutationen wie EGFR und EML4-ALK und eine höhere Mutationslast, für das Ansprechen auf PD-1-Inhibitoren prädiktiv zu sein.

Phase-III-CheckMate-057-Studie

Der PD-1-Inhibitor Pembrolizumab wurde im Oktober 2015 in den USA für die Zweitlinientherapie des NSCLC nach platinhaltiger Chemotherapie bei Patienten mit einer PD-L1-Expression anhand des „companion diagnostics"-Test PD-L1 IHC 22C3 pharmDx zugelassen. In Juli 2016 wurde Pembrolizumab auch in Europa bei PD-L1-Expression im Tumor für die Rezidivtherapie zugelassen.

Atezolizumab als PD-L1-Inhibitor konnte in einer randomisierten Phase-III-Studie auch einen Vorteil gegenüber Docetaxel im Überleben zeigen [16] und ist ebenfalls in Europa für die Rezidivtherapie zugelassen. Ein Vorteil bestand auch in der Untergruppe ohne PD-L1-Expression.

Erstlinientherapie

In der Erst-Linie liegt in Europa eine Zulassung für ***Pembrolizumab*** in der Monotherapie bei hoher PD-L1-Expression ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen (Tumor Proportion Score ≥ 50 %), für Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC (ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen) und in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC vor. ***Atezolizumab*** ist in der Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin zugelassen. Bei Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK positivem NSCLC kann es in dieser Kombination nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien eingesetzt werden. In Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin ist es zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie ohne EGFR-Mutationen und ALK-Positivität zugelassen.

Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin

Beim kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium ist Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zur Erstlinienbehandlung zugelassen.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.15

Lokal fortgeschrittene Stadien des NSCLC

Durvalumab hat in Europa eine Zulassung zur Konsolidierungstherapie nach Radiochemotherapie eines lokal fortgeschrittenen NSCLC, wenn dieses eine PD-L1-Expression aufweist.
Weitere PD-1-Inhibitoren sowie PD-L1-Inhibitoren und Kombinationen werden beim NSCLC in klinischen Studien untersucht. Eine Auflistung der derzeit wichtigsten PD-1- bzw. PD-L1-Inhibitoren beim NSCLC finden Sie in Tabelle 2.
Die Gabe von Immunsuppressiva sowie systemischen Corticosteroiden soll unter den aktuellen PD-Inhibitoren wegen möglicher Verminderung der Wirksamkeit vermieden werden. Unter Therapie Immun-Checkpoint-Inhibitoren kann es zu immunvermittelten Nebenwirkungen kommen, die möglichst frühzeitig erkannt werden sollten. Diese können auch nach Ende der Therapie auftreten, sodass eine Überwachung bis zu 5 Monate nach der letzten Dosis empfohlen wird. Abhängig von dem Schweregrad der Nebenwirkungen soll die Therapie pausiert bzw. abgesetzt werden und eine Therapie mit systemischen Corticosteroiden sowie ggf. weiteren Immunsuppressiva erfolgen. Bei Besserung der Immunnebenwirkungen können die Corticosteroide ausgeschlichen werden. Dies soll jedoch langsam (über mindestens einen Monat) erfolgen.
Eine Empfehlung für die Überwachung der Organfunktion unter Therapie mit Nivolumab finden Sie in Tabelle 3. Bei Pembrolizumab und Atezolizumab ist das Vorgehen bei immunologischen Nebenwirkungen ähnlich.

Tabelle 2 Die aktuell wichtigsten Immun-Checkpoint-Inhibitoren beim Lungenkarzinom.

Immun-Checkpoint	**Antikörper**
PD-L1-Inhibitor	Atezolizumab
	Durvalumab
	Avelumab
PD-1-Inhibitor	Nivolumab
	Pembrolizumab
CTLA-4-Inhibitor	Ipilimumab
	Tremelimumab

Tabelle 3 Empfehlungen zur Überwachung bei Therapie mit Nivolumab.

	Maßnahme
Überwachung der Organfunktion	• alle 2 Wochen: körperlicher Status, Laborwerte (Blutbild, Elektrolyte, Nieren- und Leberwerte, CRP), ggf. weitere Diagnostik • alle 4 Wochen: Lungenfunktion inklusive Diffusionskapazität • alle 3 Monate: TSH- und ACTH-Test

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.15

Weitere Antikörperbasierte Therapien

Die monoklonalen Antikörper (mAB) Cetuximab (Erbitux®, anti-EGFR mAB), Necitumumab (Portrazza®, rekombinanter humaner monoklonaler IgG1-Antikörper) und Bevacizumab (Avastin®, anti-VEGF mAB) sowie Ramucirumab (Cyramza®, humaner, monoklonaler IgG1 Antikörper der spezifisch an den VEGF Rezeptor-2 bindet) in der Therapie des Lungenkarzinoms untersucht. Die europäische Arzneimittelbehörde EMEA hatte Ende 2009 den Einsatz von Cetuximab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur Behandlung von Patienten mit EGFR-exprimierendem, fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nicht empfohlen. Necitumumab hingegen ist in der Erstlinientherapie in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie beim EGFR-exprimierenden Plattenepithelkarzinom zugelassen. Bevacizumab wurde im Oktober 2006 von der US-amerikanischen FDA in Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel für die Erstlinientherapie des nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastatischen NSCLC (kein Plattenepithelkarzinom) zugelassen. Ferner besteht eine Zulassung in Kombination mit Atezolizumab, Carboplatin und Paclitaxel beim nicht-plattenepi-

Tabelle 4 Antikörperbasierte Therapien in klinischer Entwicklung.

Antikörper	Zielstruktur	Phase der klinischen Entwicklung
Cetuximab (Erbitux®)	EGFR	III
Panitumumab (ABX-EGF)		II
Matuzumab (EMD 72000)		II
Nimotuzumab (H-R3)		II
Necitumumab (IMC-11F8, Portrazza®)		III/zugelassen
Pertuzumab (2C4)	EGFR-ErbB2 heterodimerization	II
Trastuzumab	HER2 (ErbB2)	II
Bevacizumab (Avastin®)	VEGF	III/zugelassen
Ramucirumab (Cyramza®)		III/zugelassen
KS1/4-methotrexate	epithelial-cell derived carcinoma antigen	I
N901-blocked ricin	NCAM (CD56)	I
SGN-15 (-doxorubicin)	Lewis-Y-Antigen	II
Mapatumumab	TRAIL Rezeptor-1	II
Ipilimumab (Yervoy®)	CTLA-4	III
Tremelimumab		III
Nivolumab (MPDL3280A, Opdivo®)	PD-1	III/zugelassen
Pembrolizumab (Keytruda®)		III/zugelassen
Atezolizumab (Tecentriq®)	PD-L1	III/zugelassen
Durvalumab (Imfinzi®)		III/zugelassen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.15

thelialen NSCLC. Ramucirumab ist in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie zugelassen. Für die gegen VEGF gerichtete Therapie gibt es Studien, dass bei EGFR-Mutationen in Kombination mit Erlotinib eine günstige Wirkung zu erzielen ist. Bevacizumab hat in Kombination mit Erlotinib eine Zulassung. Interessant sind auch die möglichen synergistischen Effekte in Kombination mit einer Immun-Checkpoint-Inhibition. Nähere Ausführungen zu antikörperbasierten Therapien finden sich im Kapitel „Systemische Therapie des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms" dieses Manuals.
Tabelle 4 fasst die derzeitige klinische Entwicklung verschiedener antikörperbasierter Strategien zusammen. Darunter befinden sich neben bekannten Antikörpern auch sogenannte Immunkonjugate, wie z. B. SGN-15, ein muriner mAB gegen das Lewis-Y-Antigen, der mit Doxorubicin gekoppelt ist [17].

Therapeutische Vakzinierung

Im Gegensatz zur prophylaktischen Impfung gegen Infektionskrankheiten ist in der Tumortherapie nur eine therapeutische Vakzinierung bei bereits etablierter Tumorerkrankung oder einer minimalen Resterkrankung relevant. Ziel ist es, spezifische Tumorantigene für das Immunsystem sichtbar zu machen. Als Antigenquelle kommen grundsätzlich autologe oder allogene Tumorzellen, definierte Proteine oder Peptide infrage. Aufgrund des sehr heterogenen histologischen Bildes des Lungenkarzinoms ist die Informationslage über tumorassoziierte Antigene (TAA) beim Lungenkarzinom allerdings noch immer unzureichend.

tumorassoziierte Antigene

Das per Impfung lokal applizierte Tumorantigen wird von antigenpräsentierenden Zellen (APC) aufgenommen, zum drainierenden Lymphknoten transportiert und dort dem zellulären Immunsystem präsentiert. Die so aktivierten T-Lymphozyten schwärmen aus, finden, erkennen und zerstören selektiv alle Tumorzellen im Körper. Im Idealfall soll so eine systemische Immunantwort gegen den Tumor induziert werden und daraus eine andauernde Immunität gegen die spezifischen Tumorantigene resultieren.

Impfstrategien mit autologen oder allogenen Tumorzellen

Einige klinische Forschergruppen stellen Impfstoffe gegen das nichtkleinzellige Lungenkarzinom aus autologen, d. h. körpereigenen Tumorzellen her. Es finden aber auch allogene Tumorzellen, d. h. Zellen aus (menschlichen) etablierten Zelllinien, Anwendung. Beiden Impfstoffen (autolog und allogen) ist gemeinsam, dass sie eine Vielzahl von bekannten (und evtl. unbekannten) Tumorantigenen tragen. Damit ist die Wahrscheinlichkeit höher, das für die Induktion einer Anti-Tumor-Immunantwort relevante Antigen zu applizieren. Tabelle 5 fasst die wesentlichen bislang veröffentlichten klinischen Studien mit Verwendung von autologen und allogenen Tumorzellen zusammen. Laufende klinische Studien können über verschiedene Datenbanken (z. B. die PDQ® database of cancer clinical trials des National Cancer Institute der USA, www.cancer.gov/clinicaltrials/search) abgerufen werden. Im Folgenden soll kurz auf die wichtigsten Studien eingegangen werden.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.15

Tabelle 5 *Klinische Studien zur therapeutischen Vakzinierung beim NSCLC.*

Phase	Vakzine	n	Ergebnis*	Referenz
Autologe/Allogene Tumorzellen				
I	GVAX®	34	SD bei 5 Patienten	*Salgia et al. [18]*
I	GVAX®	43	CR bei 3 Patienten	*Nemunaitis et al. [19]*
I	B7.1 (CD80)	19	PR bei 1, SD bei 5 Patienten	*Raez et al. [20, 21]*
I	CTX + GM-CSF	5	laufende Studie	*Rüttinger et al. [22]*
II	Belagen-pumatucel-L	75	PR bei 15 % der Patienten mit Stadium IIIB/IV	*Nemunaitis et al. [23],*
III		532	kein signifikanter Überlebensvorteil, kurze Zeit zur Randomisation relevant	*Giaccone et al. [23a]*
Protein/Peptid				
I	MUC 1	17	SD bei 4 Patienten	*Palmer et al. [24]*
IIB		88	sign. Vorteil für Stadium IIIB (lokoregionär),	*Butts et al. [25]*
III		1513	Kein signifikanter Überlebensvorteil, Vorteil bei simultaner Radiochemotherapie	*Butts et al. [25a]*
I/II	ALVAC-CEA/B7.1	3	kein klinisches Ansprechen in Phase I	*Horig et al. [26]*
I	WT1	10	rückläufige Tumormarker bei 3 Patienten	*Oka et al. [27]*
I	HER2/neu	1	keine Angaben	*Salazar et al. [28]*
I/II	Telomerase (GV1001/ HR2822)	26	CR bei 1 Patient, immunol. Ansprechen bei 13 Patienten	*Brunsvig et al. [29]*
II	MAGE-3	17	keine Angaben	*Atanackovic et al. [30]*
II	MAGE-A3	122	gesamt kein sign. Vorteil, (Vorteil bei Stadium II adjuvant)	*Vansteenkiste et al. [31]*
III	MAGE-A3	2312	Adjuvant keine Zunahme des krankheitsfreien Überlebens	*Vansteenkiste et al. [31a]*
II (laufende Phase III)	EGF	40	Serokonversion bei 90 % der Patienten, SD bei 12 Patienten	*Gonzalez et al., Garcia et al. [32, 33]*
Dendritische Zellen				
I	DCrF-CEA(6D)-TRICOM	3	Zunahme der CEA-spezifischen T-Lymphozyten	*Morse et al. [34]*
II	DC	16	antigenspezifische Immunantwort bei 6 Patienten	*Hirschowitz et al. [35]*

* angegeben ist das jeweils beste Ergebnis–klinisches und/oder immunologisches Ansprechen (CR = complete response, PR = partial response, SD = stable disease)

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.15

GVAX®

genetisch modifizierte und bestrahlte Tumorzellen

Bei der sogenannten GVAX®-Plattform werden autologe oder allogene Tumorzellen verschiedener Tumorentitäten genetisch derart modifiziert (und im Anschluss bestrahlt), dass sie an der Impfstelle Granulozyten-Makrophagen-Kolonie stimulierenden Faktor (GM-CSF) freisetzen. GM-CSF soll die APC des Immunsystems anlocken, die wiederum die Tumorantigene aufnehmen und dem zellulären Immunsystem präsentieren.
In der ersten GVAX®-Studie beim fortgeschrittenen NSCLC wurden 34 Patienten geimpft [18]. 5 Patienten wurden als „stable disease" zum Zeitpunkt 33, 19, 12, 10 und 3 Monate eingestuft. 9 Patienten wurden aufgrund raschen Fortschreitens der Erkrankung aus der Studie genommen. Bei 18 von 25 Patienten konnte ein Infiltrat aus Dendritischen Zellen, Makrophagen, Lymphozyten und Granulozyten an der Impfstelle nachgewiesen werden. In einer Folgestudie wurden 43 Patienten der Stadien I bis IV vakziniert [19]. Abgesehen von Grad-1-Nebenwirkungen wie Rötung und Juckreiz an der Impfstelle sowie geringgradigen Allgemeinsymptomen wurden die Impfungen gut vertragen. 3 von 33 Patienten der Stadien III/IV wurden als „complete response" eingestuft. Ein positives Immunmonitoring korrelierte allerdings nicht mit klinischem Ansprechen.
Die weitere Entwicklung der GVAX®-Impfung beim NSCLC ist derzeit allerdings fraglich aufgrund eines Eigentümerwechsels der entwickelnden Firma.

Allogene Tumorzellen und TGF-β Antisense

Ebenfalls genmodifiziert waren die allogenen Tumorzellen, die *Nemunaitis* et al. 75 Patienten mit NSCLC der Stadien II bis IV als Impfstoff verabreicht haben [23]. Diese Tumorzellen wurden mit einem TGF-β Antisense-Plasmidvektor behandelt.
TGF-β wird u. a. für die durch Tumoren verursachte Immunsuppression verantwortlich gemacht. In präklinischen Versuchen führte eine TGF-β-Antagonisierung zu einer verstärkten Immunantwort bei verschiedenen Impfstrategien. Die Impfungen wurden insgesamt gut vertragen. 15 % der 61 Patienten der Stadien IIIB und IV erreichten eine „partial response". Es konnte ein Trend zur Korrelation von klinischem Ansprechen und induzierter Immunantwort gefunden werden. Derzeit läuft eine internationale Phase-III-Studie mit dieser Lucanix® (Belagenpumatucel-L) genannten Vakzine, die Patienten mit NSCLC der Stadien IIIA–IV einschließt, die unter vorangegangener platinbasierter Chemotherapie eine Stabilisierung oder ein Ansprechen erreicht haben (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00676507).

induzierte Immunantwort

Es wurden 532 Patienten eingeschlossen (42 mit Stadium IIIA, 490 mit Stadium IIIB/IV), medianes OS lag bei 20,3 Monaten im Behandlungsarm, 17,8 Monaten im Kontrollarm mit Placebo (HR 0,94; p = 0,594) [23].

Lymphopenie-Induktion vor therapeutischer Vakzinierung

In einer Pilot-Phase-I-Studie unter Leitung der Chirurgischen Klinik, Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München wurden Patienten mit NSCLC der Stadien IIB und IIIA nach Tumorresektion mit (bestrahlten) autologen Tumorzellen geimpft [22]. Diese Patienten werden vor der Vakzinierung mit einer niedrig dosierten Kombinationschemotherapie aus Cyclophosphamid und Flu-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.15

darabin behandelt und erhalten zudem autologe T-Lymphozyten zurück, die ihnen vor der Chemotherapie per Leukapherese entnommen wurden. Grundlage dieses Studiendesigns ist die sogenannte „lymphopenia-driven proliferation", die eine deutlich gesteigerte Proliferationsrate (antigenspezifischer) T-Lymphozyten beschreibt, die in eine lymphopene Umgebung gegeben werden.

Peptidvakzinierung

MUC 1

Muzine fördern die Adhäsion von Krebszellen an Endothelzellen und führen dadurch zu einer schnelleren Metastasierung des Primärtumors. Durch ihr Expressionsmuster stellen sie grundsätzlich ein hervorragendes Ziel für therapeutische Impfstrategien dar.

MUC-1-Peptidvakzine

In einer frühen Studie wurden 17 Patienten mit Stadium III/IV NSCLC mit einer MUC-1-Peptidvakzine (L-BLP25, Stimuvax®) behandelt [24]. Drei Tage vor der Impfung wurde eine Einmaldosis Cyclophosphamid (300 mg/m^2) gegeben. 12 Patienten erhielten alle Impfungen. Bei 5 Patienten kam es zu einer positiven Immunantwort. 4 Patienten wurden als „stable disease" klassifiziert. Im Rahmen einer anschließenden, randomisierten Phase-IIB-Studie wurde L-BLP25 bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit der „best supportive care" (BSC) verglichen [25]. Die Patienten im Impfarm wurden wieder mit Cyclophosphamid vorbehandelt und erhielten insgesamt 8 Impfungen mit späteren Booster-Vakzinierungen in 6-wöchigem Abstand. Obwohl zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied im medianen Überleben gefunden werden konnte, zeigte sich bei Stratifizierung der Patienten bzgl. Stadium IIIB mit und ohne Pleuraerguss ein Trend zu besserem Überleben für Patienten mit „trockenem" Stadium IIIB. Hier wurde das mediane Überleben allerdings noch nicht erreicht. Die nachfolgende internationalen Phase-III-Studie (START, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00157196) zeigte in der Gesamtgruppe keinen Vorteil, aber einen Vorteil in der Gruppe mit simultaner Radiochemotherapie [25a]. Im asiatischen Raum wurde die noch nicht abschließend publizierte INSPIRE-Studie, die gleich aufgebaut ist wie die START-Studie, durchgeführt [36]. Sie wurde bei 285 eingeschlossenen Patienten wegen Abbruch des Entwicklungsprogramms der Substanz vorzeitig beendet.

Ein weiterer Impfstoff gegen MUC 1 ist TG4010 (MVA-MUC1-IL2) mit einem retroviralen Vektor als zentralem Bestandteil, der MUC 1 und IL-2 exprimiert. Derzeit wird mit TG4010 eine Phase-III-Studie beim NSCLC durchgeführt, die in erster Linie auf Ergebnissen einer Phase-II-Studie bei Stadium-IIIB/IV-Patienten aufbaut. Hier wurde der Impfstoff entweder in Kombination mit Cisplatin und Vinorelbin gegeben (n = 44) oder zunächst bis zum Fortschreiten der Erkrankung als Monotherapie verabreicht und dann als Kombination fortgeführt (n = 21). Das 1-Jahres-Überleben lag bei 53 % für die primäre Kombination und 60 % für die sequenzielle Behandlung bei insgesamt sehr guter Verträglichkeit der Vakzinierung alleine [37]. Im Phase IIb-Teil der randomisierten Studie zeichnet sich ein Vorteil im Progressions-freien Überleben ab [37a].

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.15

MAGE-3

Ursprünglich wurde das MAGE-3-Protein als spezifisches Antigen des malignen Melanoms beschrieben. Es findet sich aber auch bei ca. 35 % der NSCLC der Stadien IB und II, wohingegen es auf „normalen" Zellen praktisch nicht nachweisbar ist.

Im Rahmen einer adjuvanten Phase-II-Anwendung untersuchten *Atanackovic* et al. insbesondere die nach MAGE-3-Impfung induzierte Immunantwort [30]. 17 Patienten wurden nach R0-Resektion ihres Tumors vakziniert. Die ersten 9 Patienten erhielten lediglich das MAGE-3-Antigen, die folgenden 8 Patienten zusätzlich das Adjuvans AS02B. Insgesamt konnte vor allem in der zweiten Gruppe eine positive zelluläre und humorale Immunantwort gefunden werden. Angaben zum klinischen Verlauf der Patienten wurden nicht gemacht. Auf dem ASCO-Kongress 2007 wurden Daten einer multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Phase-II-Studie zur Anwendung der MAGE-A3-Vakzine im adjuvanten Setting veröffentlicht [31]. Insgesamt 182 Patienten mit NSCLC der Stadien IB und II wurden nach Tumorresektion randomisiert und erhielten entweder die MAGE-A3-Vakzine oder Placebo. Bei guter Verträglichkeit fand sich bei Analyse aller Patienten kein signifikanter Vorteil gegenüber der Placebogruppe. Allerdings fand sich im Stadium II eine um 37 % niedrigere Rezidivrate im Beobachtungszeitraum, sodass sich daran eine Phase-III-Studie anschloss (MAGRIT, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00480025). In diese Studie wurden 2312 Patienten eingeschlossen. Es zeigte sich kein Vorteil im adjuvanten Setting bezüglich des krankheitsfreien Überlebens [31a].

MAGE-A3-Vakzine im adjuvanten Setting

Impfung mit Dendritischen Zellen (DC)

Bei der Immunisierung mit Dendritischen Zellen (DC) werden autologe DC meist mit purifizierten Tumorantigenen oder autologem Tumorzell-Lysat beladen und als Impfstoff angewandt.

16 Patienten mit NSCLC der Stadien IA bis IIIB wurden im Rahmen einer klinischen Phase-I-Studie zusätzlich zur etablierten Standardtherapie mit einem DC-basierten Impfstoff behandelt [34]. Sechs der Patienten entwickelten eine antigenspezifische Immunantwort, weitere fünf Patienten zeigten ebenfalls eine Immunantwort, allerdings antigenunspezifisch. Eine Korrelation von klinischem Ansprechen und entwickelter Immunantwort ließ sich nicht finden.

Weitere Ansätze zur therapeutischen Vakzinierung beim NSCLC/SCLC

Zur aktiv spezifischen Immuntherapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms sind etliche weitere, kleinere Phase-I/II-Studien veröffentlicht (Tabelle 5), deren detaillierte Beschreibung den Rahmen dieses Manualkapitels allerdings überschreiten würde. Erwähnt seien jedoch noch virusbasierte Ansätze, wie z. B. TG4010 (MVA-MUC1-IL2) oder ALVAC-CEA-B7.1 [26, 37]. Hierbei werden attenuierte Virusvektoren, die nach genetischer Modifizierung bestimmte Antigene, kostimulatorische Moleküle und/oder Zytokine kodieren, als Impfstoff genutzt. Ebenso werden Studienergebnisse zur Vakzinierung gegen EGFR und Telomerase erwartet.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.15

anti-idiotypische Vakzine BEC2

Für die Therapie des SCLC wurde die anti-idiotypische Vakzine BEC2 entwickelt. Die Impfung erfolgt hier mit einem mAB, der den Maus-mAB-R24 erkennt, welcher wiederum an das auf Tumoren neuroendokrinen Ursprungs überexprimierte Gangliosid GD3 bindet. Im Vergleich mit einer historischen Kontrolle fand sich bei 7 (Limited Disease) von 15 Patienten ein positiver Trend im medianen Überleben [38]. Eine große EORTC-Studie (Phase III), die die BEC2-Impfung mit einer Induktionsradiochemotherapie kombinierte, erbrachte allerdings keinen Vorteil für die geimpften Patienten [39].
Weitere Impfstoffe befinden sich in der frühen klinischen Erprobung (NSCLC und SCLC):

- *G17-DT*, ein Gastrin-17-Epitop (da SCLC häufig eine hohe Gastrinexpression aufweist, könnte dieser Ansatz erfolgreich aus der bislang durchgeführten Therapie gastrointestinaler Tumoren übertragen werden) [40]
- *Ad.p53-DC (INGN-225)*, mit mutiertem p53 geladene Dendritische Zellen [41]
- *Fucosyl GM1-KLH*, ein weiteres Mucin [42]
- *EP2101*, eine Multipeptidvakzine aus 10 verschiedenen Epitopen des Lungenkarzinoms (p53, CEA, HER2/neu, MAGE-2/3) [43]

Spezifische und unspezifische, zelluläre Immuntherapie

Ziel der unspezifischen, zellulären Immuntherapie ist es, diejenigen Anti-Tumor-Mechanismen anzustoßen, die unabhängig von einem spezifischen Tumorantigen funktionieren. *Lymphokine-activated killer cells* (LAK) sind mononukleäre Zellen aus dem peripheren Blut, die ex vivo mittels Interleukin-2 (IL-2) expandiert wurden. Der adoptive (intravenöse) Transfer dieser LAK-Zellen auf Patienten mit Nierenzellkarzinom und malignem Melanom hat zu einer signifikanten Verbesserung des Überlebens geführt, wobei eine Monotherapie mit IL-2 vergleichbare Ergebnisse erbrachte. Für das Lungenkarzinom konnten Therapieansätze mit LAK-Zellen ebenso wenig überzeugen wie Therapieversuche mit sogenannten *monokine-activated killer cells* (MAK) [44, 45].
Ratto et al. behandelten 113 resezierte NSCLC-Patienten der Stadien II, IIIA und IIIB mit tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TIL) in Kombination mit s. c. rIL-2 oder einer (Radio-) Chemotherapie. Für das Stadium IIIB konnte dabei ein signifikanter Überlebensvorteil beobachtet werden [44]. Eine entsprechende Follow-up-Phase-II-Studie bei Patienten mit NSCLC-Stadium III wurde abgebrochen, als bei 10 von 13 Patienten beim 9-Monate-Follow-up ein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt wurde [45]. *Melioli* et al. nutzten ebenfalls tumorinfiltrierende Lymphozyten (CD8+ und CD4+) aus resezierten Tumoren von NSCLC-Patienten und reinfundierten diese Zellen in Kombination mit einer subkutanen IL-2-Injektion [46]. Zwar erbrachte diese Studie einen signifikanten Überlebensvorteil, litt aber ebenfalls unter dem enormen technischen Aufwand. Große Beachtung fand in diesem Zusammenhang die 2002 von *Dudley* et al. veröffentlichte Studie, in der Patienten mit metastasiertem malignem Melanom vor TIL-Infusion einer Chemotherapie zur Lymphopenie-Induktion unterzogen wurden [47]. Mit diesem Konzept erreichten die Autoren eine Ansprechrate von 45 % . Es wird versucht, diese Strategie auf die Therapie anderer solider Tumoren zu übertragen.

Reinfusion tumorinfiltrierender Lymphozyten

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.15

Schlussfolgerung

Das begrenzte Wissen über relevante Tumorantigene und dem Lungenkarzinom eigene „tumor escape"-Mechanismen machen diese Krebsform für das Immunsystem besonders schwer fassbar. Mit Sipuleucel-T (Provenge®) wurde für das Prostatakarzinom die erste Impfung zugelassen [48]. Bis jetzt war aber beim Lungenkarzinom–abgesehen von den Immun-Checkpoint-Inhibitoren–keiner der immuntherapeutischen Ansätze in einer Phase-III-Studie erfolgreich. Möglicherweise ergeben sich günstigere Ergebnisse in Kombination mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren und im jeweils klar definierten multimodalen Ansatz.

Erklärung zu Interessenkonflikten

R. M. Huber war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied von Abbvie, AstraZeneca, Bayer, BI, BMS, Celgene, Guardant, Lilly, Merck, Mologen, Novartis, Pfizer, Roche und Takeda und hat von diesen auch Honorare oder Kostenerstattungen erhalten. Seine Institution hat Forschungsunterstützung von AstraZeneca erhalten. A. Tufman war Berater oder Beiratsmitglied von AstraZeneca, BMS, BI, Celgene, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche und Takeda. Sie hat persönliche Forschungsunterstützung von AstraZeneca und Takeda und Honorare oder Kostenerstattungen von AstraZeneca, BMS, BI, Celgene, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche und Takeda erhalten. R.Hatz, H. Hautmann und D. Rüttinger geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.15

Literatur

1 Millar JW, Roscoe P, Pearce SJ et al (1982) Five-year results of a controlled study of BCG immunotherapy after surgical resection in bronchogenic carcinoma. Thorax 37: 57–60

2 Gail MH (1994) A placebo-controlled randomized double-blind study of adjuvant intrapleural BCG in patients with resected T1N0, T1N1, or T2N0 squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, or large cell carcinoma of the lung. LCSG Protocol 771. Chest 106: 287S–292S

3 Bast RC Jr, Zbar B, Borsos T et al (1974) BCG and cancer. N Engl J Med 290: 1458–1469

4 No authors listed (1986) Intrapleural and intravenous Corynebacterium parvum in patients with resected stage I and II non-small cell carcinoma of the lung. The Ludwig Lung Cancer Study Group. Cancer Immunol Immunother 23: 1–4

5 O'Brien ME, Saini A, Smith IE et al (2000) A randomized phase II study of SRL172 (Mycobacterium vaccae) combined with chemotherapy in patients with advanced inoperable non-small-cell lung cancer and mesothelioma. Br J Cancer 83: 853–857

6 Anthony HM, Mearns AJ, Mason MK et al (1979) Levamisole and surgery in bronchial carcinoma patients: increase in deaths from cardiorespiratory failure. Thorax 34: 4–12

7 Cohen MH, Chretien PB, Ihde DC et al (1979) Thymosin fraction V and intensive combination chemotherapy. Prolonging the survival of patients with small-cell lung cancer. JAMA 241: 1813–1815

8 Agarwala SS (2000) Interferon-alpha and -beta: clinical applications. In: Rosenberg SA (ed) Principles and Practice of the Biologic Therapy of Cancer. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 275–285

9 Aman MJ, Stockdreher K, Thews A et al (1996) Regulation of immunomodulatory functions by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor in vivo. Ann Hematol 73: 231–238

10 Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A et al (2012) Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. J Clin Oncol 30: 2046–2054

11 Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R et al (2019) Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 381; 2020–203

12 Antonia S, López-Martin J, Bendell J et al (2016) Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol 17(7): 883–895

12a Ready NE, Ott PA, Hellmann MD et al (2019) Nivolumab Monotherapy and Nivolumab Plus Ipilimumab in Recurrent Small Cell Lung Cancer: Results From the CheckMate 032 Randomized Cohort. J Thorac Oncol; DOI: 10.1016/j.jtho.2019.10.004

12b Antonia S, Goldberg SB, Balmanoukian A etal (2016) Safety and antitumour activity of durvalumab plus tremelimumab in non-small cell lung cancer: a multicentre, phase 1b study. Lancet Oncol 17 (3); 299–308

13 Rizvi N, Mazières J, Planchard D et al (2015) Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. Lancet Oncol 16(3): 257–265

14 Brahmer J, Reckamp K, Baas P et al (2015) Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 373(2): 123–135

15 Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al (2015) Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 373(17): 1627–1639

16 Barlesi F et al (2016) ESMO 2016, abstract #LBA44

17 Ross HJ, Hart LL, Swanson PM et al (2006) A randomized, multicenter study to determine the safety and efficacy of the immunoconjugate SGN-15 plus docetaxel for the treatment of non-small cell lung carcinoma. Lung Cancer 54: 69–77

18 Salgia R, Lynch T, Skarin A et al (2003) Vaccination with irradiated autologous tumor cells engineered to secrete granulocyte-macrophage colony-stimulating factor augments antitumor immunity in some patients with metastatic non-small-cell lung carcinoma. J Clin Oncol 21: 624–630

19 Nemunaitis J, Sterman D, Jablons D et al (2004) Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene-modified autologous tumor vaccines in non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 96: 326–331

20 Raez LE, Cassileth PA, Schlesselman JJ et al (2004) Allogeneic vaccination with a B7.1 HLA-A gene-modified adenocarcinoma cell line in patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 22: 2800–2807

21 Raez LE, Rosenblatt JD, Podack ER (2006) Present and future of lung cancer vaccines. Expert Opin Emerg Drugs 11: 445–459

22 Rüttinger D, van den Engel NK, Winter H et al (2007) Adjuvant therapeutic vaccination in patients with non-small cell lung cancer made lymphopenic and reconstituted with autologous PBMC: first clinical experience and evidence of an immune response. J Transl Med 5: 43

23 Nemunaitis J, Dillman RO, Schwarzenberger PO et al (2006) Phase II study of belagenpumatucel-L, a transforming growth factor beta-2 antisense gene-modified allogeneic tumor cell vaccine in non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 24: 4721–4730

23a Giaccone G, Bazhenova LA, Nemunaitis J et al (2015) A phase III study of belagenpumatucel-L, an allogeneic tumour cell vaccine, as maintenance therapy for non-small cell lung cancer. Eur J Cancer. 16: 2321–2329

24 Palmer M, Parker J, Modi S et al (2001) Phase I study of the BLP25 (MUC 1 peptide) liposomal vaccine for active specific immunotherapy in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer 3: 49–57

25 Butts C, Murray N, Maksymiuk A et al (2005) Randomized phase IIB trial of BLP25 liposome vaccine in stage IIIB and IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 23: 6674–6681

25a Butts C, Socinski MA, Mitchell PL et al (2014) Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.15

stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 15(1): 59–68
26 Horig H, Lee DS, Conkright W et al (2000) Phase I clinical trial of a recombinant canarypoxvirus (ALVAC) vaccine expressing human carcinoembryonic antigen and the B7.1 co-stimulatory molecule. Cancer Immunol Immunother 49: 504–514
27 Oka Y, Tsuboi A, Taguchi T et al (2004) Induction of WT1 (Wilms' tumor gene)-specific cytotoxic T lymphocytes by WT1 peptide vaccine and the resultant cancer regression. Proc Natl Acad Sci U S A 101: 13885–13890
28 Salazar LG, Fikes J, Southwood S et al (2003) Immunization of cancer patients with HER-2/neu-derived peptides demonstrating high-affinity binding to multiple class II alleles. Clin Cancer Res 9: 5559–5565
29 Brunsvig PF, Aamdal S, Gjertsen MK et al (2006) Telomerase peptide vaccination: a phase I/II study in patients with non-small cell lung cancer. Cancer Immunol Immunother 55: 1553–1564
30 Atanackovic D, Altorki NK, Stockert E et al (2004) Vaccine-induced CD4+ T cell responses to MAGE-3 protein in lung cancer patients. J Immunol 172: 3289–3296
31 Vansteenkiste J, Zielinski M, Linder A et al (2013) Adjuvant MAGE-A3 immunotherapy in resected non-small-cell lung cancer: phase II randomized study results. J Clin Oncol 31: 2396–2403
31a Vansteenkiste JF, Cho BC, Vanakesa T et al (2016) Efficacy of the MAGE-A3 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive non-small-cell lung cancer (MAGRIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 17(6): 822–835
32 Gonzalez G, Crombet T, Catala M et al (1998) A novel cancer vaccine composed of human-recombinant epidermal growth factor linked to a carrier protein: report of a pilot clinical trial. Ann Oncol 9: 431–435
33 Garcia B, Neninger E, de la Torre A et al (2008) Effective inhibition of the epidermal growth factor/epidermal growth factor receptor binding by anti-epidermal growth factor antibodies is related to better survival in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with the epidermal growth factor cancer vaccine. Clin Cancer Res 14: 840–846
34 Morse MA, Clay TM, Hobeika AC et al (2005) Phase I study of immunization with dendritic cells modified with fowlpox encoding carcinoembryonic antigen and costimulatory molecules. Clin Cancer Res 11: 3017–3024
35 Hirschowitz EA, Foody T, Kryscio R et al (2004) Autologous dendritic cell vaccines for non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 22: 2808–2815
36 Wu YL, Park K, Soo RA et al (2011) INSPIRE: A phase III study of the BLP25 liposome vaccine (L-BLP25) in Asian patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer. BMC Cancer 11: 430
37 Ramlau R, Quoix E, Rolski J et al (2008) A phase II study of Tg4010 (Mva-Muc1-Il2) in association with chemotherapy in patients with stage III/IV Non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 3: 735–744
37a Quoix E, Lena H, Losonczy G et al (2016) TG4010 immunotherapy and first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (TIME): results from the phase 2b part of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. Lancet Oncol 17(2): 212–223
38 Grant SC, Kris MG, Houghton AN et al (1999) Long survival of patients with small cell lung cancer after adjuvant treatment with the anti-idiotypic antibody BEC2 plus Bacillus Calmette-Guérin. Clin Cancer Res 5: 1319–1323
39 Giaccone G, Debruyne C, Felip E et al (2005) Phase III study of adjuvant vaccination with Bec2/bacille Calmette-Guérin in responding patients with limited-disease small-cell lung cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 08971–08971B; Silva Study). J Clin Oncol 23: 6854–6864
40 Smith AM, Justin T, Michaeli D et al (2000) Phase I/II study of G17-DT, an anti-gastrin immunogen, in advanced colorectal cancer. Clin Cancer Res 6: 4719–4724
41 Chiappori AA, Soliman H, Janssen WE et al (2010) INGN-225: a dendritic cell-based p53 vaccine (Ad.p53-DC) in small cell lung cancer: observed association between immune response and enhanced chemotherapy effect. Expert Opin Biol Ther 10: 983–991
42 Krug LM, Ragupathi G, Hood C et al (2004) Vaccination of patients with small-cell lung cancer with synthetic fucosyl GM-1 conjugated to keyhole limpet hemocyanin. Clin Cancer Res 10: 6094–6100
43 Nemunaitis J, Nemunaitis J (2007) A review of vaccine clinical trials for non-small cell lung cancer. Expert Opin Biol Ther 7: 89–102
44 Ratto GB, Zino P, Mirabelli S et al (1996) A randomized trial of adoptive immunotherapy with tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 versus standard therapy in the postoperative treatment of resected nonsmall cell lung carcinoma. Cancer 78: 244–251
45 Ratto GB, Cafferata MA, Scolaro T et al (2000) Phase II study of combined immunotherapy, chemotherapy, and radiotherapy in the postoperative treatment of advanced non-small-cell lung cancer. J Immunother 23: 161–167
46 Melioli G, Ratto GB, Ponte M et al (1996) Treatment of stage IIIB non-small-cell lung cancer with surgery followed by infusion of tumor infiltrating lymphocytes and recombinant interleukin-2: a pilot study. J Immunother Emphasis Tumor Immunol 19: 224–230
47 Dudley ME, Wunderlich JR, Robbins PF et al (2002) Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. Science 298: 850–854
48 Rüttinger D, Winter H, van den Engel NK et al (2010) Immunotherapy of cancer: key findings and commentary on the third Tegernsee conference. Oncologist 15: 112–118

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.15

Multimodale Therapie des Lungenkarzinoms

R.M. Huber, H. Hoffmann, A. Schalhorn, H. Specht, A. Tufman

Schlagwörter

Operation • adjuvante Therapie, Radiochemotherapie • Immun-Checkpoint-Inhibition • prophylaktische Schädelbestrahlung

Bei den verschiedenen Formen des Lungenkarzinoms ist die alleinige Chirurgie, Strahlen- oder systemische Therapie selbst bei stadiengerechter Anwendung meist nicht ausreichend effektiv, wirklich befriedigende Langzeitergebnisse zu erzielen. Lokal kurative Therapieverfahren wie Chirurgie und Strahlentherapie beeinflussen nicht die systemische Erkrankung, systemische Therapien wie die Chemotherapie sind meist nicht kurativ und haben primär keinen wesentlichen lokalen Effekt. Daher versucht man in Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung, durch Kombination der verschiedenen Therapieverfahren die Ergebnisse zu verbessern. Wie schon in den Kapiteln über Chirurgie, Strahlentherapie und systemische Therapie beschrieben, wird das jeweilige Vorgehen von der Histologie des Lungenkarzinoms entsprechend geprägt, sodass im Folgenden multimodale Therapieansätze getrennt für das kleinzellige Lungenkarzinom und für die Gruppe der nichtkleinzelligen Lungenkarzinome besprochen werden. Daten für das optimale multimodale Vorgehen bei molekularen Subgruppen des NSCLC wie EGFR-Mutationen und EML4-ALK-Translokationen liegen noch nicht vor, sodass diese Patienten möglichst in Studien geführt werden sollten und außerhalb von Studien wie übliche nichtkleinzellige Lungenkarzinome behandelt werden. Ähnliches gilt für die Integration der Immun-Checkpoint-Inhibition in ein multimodales Vorgehen.

Kombination verschiedener Therapieverfahren

Multimodale Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms

Lokal begrenzte Stadien (Stadien I–IIIB)

Wegen des biologisch sehr aggressiven Verhaltens des kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tendenz zu sehr früher Metastasierung ist es heute Standard, dass auch in allen Fällen mit klinisch lokalisierter Erkrankung (früher Limited Disease) eine Chemotherapie durchgeführt werden muss. Dies bedeutet, dass auch in den sehr wenigen Fällen mit peripher gelegenem kleinem Tumor ohne Mediastinalbefall (T1/T2/N0/N1) nach der Operation 4 bis 6 Zyklen einer adjuvanten Chemotherapie zwingend erfolgen müssen. Stellt sich bei einer Operation heraus, dass hiläre oder mediastinale Lymphknoten befallen waren, ist auch eine zusätzliche thorakale Bestrahlung indiziert. Eine prophylaktische Strahlentherapie des Schädels (PCI) senkt bei Patienten im Stadium I–III mit einer Vollremission die Häufigkeit einer symptomatischen Hirnmetastasierung und ist mit einem Überlebensvorteil für die so Behandelten verbunden. Da eine Metaanalyse zur prophylaktischen Hirnbestrah-

prophylaktische Schädelbestrahlung

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.16

lung bei kompletter Remission vorliegt und in einer Studie im metastasierten Stadium ein Überlebensvorteil für die PCI bei Patienten mit Ansprechen auf die Chemotherapie gezeigt wurde, kann auch Patienten mit gutem Ansprechen im metastasierten Stadium eine prophylaktische Schädelbestrahlung angeboten werden. Eine Studie, die in dieser Situation eine konsequente Überprüfung mittels Kernspintomographie des Gehirns vorsah, fand diesen Vorteil nicht, so dass eine engmaschige MRT-Kontrolle alternativ möglich ist. (siehe unten und Kapitel „Strahlentherapie") [1, 2, 2a, 2b].

frühzeitige Radiochemotherapie

Bei der weit überwiegenden Mehrzahl der Patienten mit lokal beschränktem kleinzelligem Lungenkarzinom sitzt der Tumor zentral und/oder hat bereits zu hilärem und/oder mediastinalem Lymphknotenbefall geführt, sodass eine primäre Operation in keinem Fall indiziert ist. Es sollte deshalb neben einer Chemotherapie eine lokoregionäre Radiotherapie von Primärtumor, mediastinalem und ggf. supraklavikulärem Lymphabflussgebiet erfolgen. Die frühzeitige Radiotherapie simultan zur Chemotherapie (in der Regel mit Cisplatin und Etoposid) scheint dem sequenziellen Ansatz bezüglich des Überlebens überlegen zu sein [3–7]. Da es auch nach Chemo- und Strahlentherapie leider relativ häufig zu einem Lokalrezidiv kommen kann, wird in letzter Zeit vermehrt über eine sekundäre Operation diskutiert. Die Ergebnisse der verschiedenen Studien sind immer noch widersprüchlich, die deutsche Studie zum Stellenwert der sekundären Therapie wurde leider vorzeitig abgebrochen. Derzeit kann eine sekundäre Operation außerhalb von Studien allenfalls in sehr wenigen Einzelfällen nach Diskussion im Tumorboard in Betracht gezogen werden.

In den lokal begrenzten Stadien (Stadien I–IIIC) eines kleinzelligen Lungenkarzinoms wird eine lokale Therapie–in der Regel eine Strahlentherapie–mit einer Chemotherapie kombiniert. Bei Ansprechen wird eine prophylaktische Schädelbestrahlung empfohlen.

Metastasiertes kleinzelliges Lungenkarzinom (Stadium IV)

Heilung nicht möglich

Im metastasierten Stadium eines kleinzelligen Lungenkarzinoms steht die systemische Therapie ganz im Vordergrund. Eine Heilung ist auch mit multimodalen Therapieansätzen heute leider nicht möglich. Daher muss über den Einsatz einer zusätzlichen Strahlentherapie in diesen Stadien immer unter Berücksichtigung des individuellen Krankheitsverlaufes und der Wirkung der systemischen Therapie und unter Beachtung möglicher lokaler Probleme entschieden werden. Die Strahlentherapie kann die Ergebnisse der palliativen Therapie entscheidend verbessern. Auf diesen wichtigen Aspekt wird im Kapitel „Palliative Therapie" ausführlich eingegangen. Eine Operation des Primärtumors kommt im Allgemeinen nicht in Betracht, wenn man von seltenen Fällen absieht, in denen lokale Komplikationen (Blutungen, Retentionspneumonie) zu einer palliativen Operation zwingen können.

Bei komplettem Ansprechen der extrathorakalen Metastasen können laut einer randomisierten Studie evtl. eine thorakale Bestrahlung und eine prophylaktische Strahlentherapie des Schädels sinnvoll sein [8]. *Slotman* et. al untersuchten in einer randomisierten Phase-III-Studie den Effekt einer thorakalen Radiotherapie bei Patienten mit metastasiertem kleinzelligen Lungenkarzinom. Hierbei zeigte

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.16

sich ein signifikant erhöhtes Overall-Survival nach 2 Jahren von 13 % bei den Patienten mit thorakaler Radiatio versus 3 % bei den Patienten ohne thorakale Radiatio [9]. Die thorakale Bestrahlung wird auch durchgeführt, wenn lokale Probleme zu befürchten sind.
Aufgrund einer weiteren randomisierten Studie der EORTC scheint eine prophylaktische Strahlentherapie des Schädels sogar generell bei Ansprechen des Tumors einen Überlebensvorteil zu bewirken [2a, 10]. Im Gegensatz dazu konnte eine japanische Phase-III-Studie keinen Vorteil für die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung zeigen [2b, 11]. In dieser Studie wurden alle drei Monate MRT-Schädeluntersuchungen durchgeführt, sodass die Unterschiede eventuell auf die unterschiedliche diagnostische Intensität zurückzuführen sind [12]. Zusätzlich hat die PCI-Gruppe etwas weniger Chemotherapie beim Rezidiv erhalten.
Zusammenfassend kann daher zusätzlich zur prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung bei Patienten mit gutem Ansprechen auf die Chemotherapie eine zusätzliche thorakale Bestrahlung sinnvoll sein.

Im metastasierten Stadium (Stadium IV) eines kleinzelligen Lungenkarzinoms wird primär eine systemische Therapie durchgeführt. Bei gutem Ansprechen kann eine prophylaktische Strahlentherapie des Schädels, alternativ eine engmaschige MRT-Kontrolle des Gehirns angeboten werden. Bei komplettem Ansprechen der extrathorakalen Metastasen oder bei drohenden lokalen Komplikationen kann zudem eine Strahlentherapie des Primärtumors durchgeführt werden.

Multimodale Therapie der nichtkleinzelligen Lungenkarzinome

Lokal begrenzte Stadien (Stadien I–IIIC)

verschiedene multimodale Therapieansätze möglich

Selbst in den nicht metastasierten Stadien sind die Langzeitergebnisse der operativen Therapie im Stadium I bis Stadium IIIA oder der Strahlentherapie im Stadium IIIB und IIIC oder auch früheren Stadien mit technischer Inoperabilität oder funktionellen bzw. allgemein internistischen Gründen gegen eine Operation immer noch enttäuschend. Deshalb versucht man, die Therapieergebnisse durch eine zusätzliche Bestrahlung des Mediastinums (bei Patienten mit Operation des Tumors) und/oder durch eine Chemotherapie zu verbessern. Für jedes der verschiedenen Stadien I bis IIIC bieten sich verschiedene Ansätze der multimodalen Therapie an, die im Folgenden kurz besprochen werden sollen. Viele Daten wurden noch unter der Version 6 oder 7 des TNM-Systems generiert, was jeweils beachtet werden muss. Problematisch ist ferner, dass in den Studien bzgl. der Art und zeitlichen Abfolge jeweils sehr verschiedene Formen der Strahlen- bzw. Chemotherapie zur Anwendung gelangten, sodass eine schier unübersehbare Zahl von möglichen Therapiekombinationen resultiert, die hier nur stark vereinfacht dargestellt werden können.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.16

Adjuvante Therapie nach Operation eines nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms

Ruckdeschel und *Robinson* fassten 1996 in einer Übersichtsarbeit die Ergebnisse randomisierter Studien zur adjuvanten Chemotherapie nach Primäroperation eines nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms zusammen [13]. In diesen Studien mit 86 bis 296 Patienten wurden ältere platinhaltige Kombinationen (sehr häufig 6 Zyklen mit Cyclophosphamid, Adriamycin und Cisplatin) mit einem Kontrollarm ohne Chemotherapie oder mit einem Kontrollarm mit zusätzlicher Strahlentherapie oder mit einem Kontrollarm mit verzögertem Therapiebeginn verglichen. Problematisch bei all diesen Studien war, dass praktisch nie eine homogene Patientenpopulation vorlag. Das Stadium III wurde im Allgemeinen nicht in die damaligen Stadien IIIA und IIIB differenziert. Die Mehrzahl der Studien konnte keinen signifikanten Überlebensgewinn durch die zusätzliche Chemotherapie nachweisen, auch wenn in einigen Studien ein leichter Anstieg der medianen Überlebenszeit (plus 7 Monate nach *Holms* et al.) bzw. der 5-Jahres-Überlebensrate um maximal 11 % in der Studie von *Niiranen* erzielt wurde [13]. *Tonato* zog aus den so stark divergierenden Ergebnissen die Schlussfolgerung, dass die adjuvante Chemotherapie nach Primäroperation weiterhin als experimenteller Ansatz aufzufassen sei [14].

Danach wurden jedoch fünf randomisierte große Studien publiziert, von denen vier einen Überlebensvorteil durch eine platinhaltige Zweierkombination teilweise in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie zeigen konnten [14–19]. In diesen Studien waren die 5-Jahres-Überlebensraten mit adjuvanter Chemotherapie um 4–16 % günstiger als in der Vergleichsgruppe. Die Datenlage hat sich deshalb in den Stadien II bis IIIA klar zugunsten der adjuvanten Chemotherapie verschoben. Die Evidenz für die verschiedenen Stadien ist derzeit allerdings unterschiedlich. Am sichersten ist die Datenlage für das Stadium II. Eine Metaanalyse von fünf cisplatinhaltigen adjuvanten Chemotherapiestudien (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation–LACE) bestätigte anhand von 4584 individuellen Patientendaten den Überlebensvorteil einer adjuvanten Chemotherapie mit einem Anstieg der 5-Jahres-Überlebensrate um 5,4 % [20]. Der Unterschied war in den damaligen Stadien II und IIIA signifikant. Im damaligen Stadium IA wird in dieser Metaanalyse das Überleben negativ beeinflusst, im damaligen Stadium IB kann keine klare Aussage getroffen werden. In diesen Studien wurde auch die Frage geprüft, ob ältere Patienten von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren [21]. Diese bekamen zwar weniger Chemotherapie, hatten aber dann keine wesentlich erhöhte Toxizität und einen vergleichbaren Überlebensvorteil. In ungeplanten Subgruppenanalysen der CALGB-Studie und der kanadischen Studie zeigte sich im damaligen Stadium IB ein Überlebensvorteil für die adjuvante Chemotherapie für Tumoren größer als 4 cm [17, 22].

Überlebensvorteil durch adjuvante Chemotherapie

Die Aussage zugunsten einer adjuvanten Chemotherapie gilt, wenn die Patienten sich nach einer Operation schnell (möglichst 4–6 Wochen, maximal 60 Tage nach der Operation) erholt haben, postoperativ einen guten Allgemeinzustand zeigen (ECOG 0/1) und keine Kontraindikationen für eine platinhaltige Chemotherapie vorliegen.

Auf die adjuvante Strahlentherapie nach potenziell kurativer (R0-)Resektion eines nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms wurde bereits im Kapitel „Strahlentherapie" eingegangen. In den frühen Stadien I und II führt die Strahlentherapie zu keinem relevanten Überlebensgewinn, teilweise wurde ein statistisch signifikantes kürze-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.16

res Gesamtüberleben nachgewiesen [20]. Im Stadium IIIA ist ebenfalls kein klarer Vorteil erkennbar. Die durchgeführte Metaanalyse [23, 24] kam zu demselben negativen Ergebnis. Deshalb ist nach derzeitigem Kenntnisstand im Stadium I und II nach R0-Resektion eine Strahlentherapie nicht indiziert. Gegenargument ist, dass die meisten Behandlungen aus strahlentherapeutischer Sicht nicht nach dem heutigen Stand der Technik durchgeführt wurden. Andererseits kann die lokale Kontrolle durch die Strahlentherapie verbessert werden [25]. In einer Subgruppenanalyse der ANITA-Studie zeigte sich für N2-Patienten zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie ein Überlebensvorteil [26]. Deshalb wird man trotz der negativen Ergebnisse aus den o. g. Studien im R0-resezierten Stadium IIIA/B eines nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms die Entscheidung über eine Nachbestrahlung sehr stark unter individuellen Aspekten des Patienten fällen. Hier sind jedoch weitere Studien mit der derzeitigen Bestrahlungstechnik erforderlich.

Im Stadium IIB und operablen Stadium IIIA ist nach Operation eine adjuvante Chemotherapie indiziert. Im Stadium IIA (T2b, Tumoren größer als 4 cm) ist eine adjuvante Chemotherapie möglicherweise sinnvoll. Die Indikation zur postoperativen Bestrahlung muss interdisziplinär im Tumorboard unter Berücksichtigung der individuellen Konstellation getroffen werden.

Multimodale Therapie des operablen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium IIIA und IIIB

Heterogenität bez. mediastinalen Lymphknotenbefalls

Die Indikation zur Operation wird im Stadium IIIA unterschiedlich gesehen. Gerade bzgl. des Ausmaßes des mediastinalen Lymphknotenbefalls ergibt sich eine große Heterogenität, die von prognostischer Relevanz ist [27]. Das American College of Chest Physicians empfiehlt deshalb eine weitere Unterteilung des mediastinalen Befalls in

- IIIA (1) zufällig gefundene Lymphknotenmetastasierung bei der endgültigen Histologie,
- IIIA (2) eine Lymphknotenstation, intraoperativ entdeckt,
- IIIA (3) mediastinale Lymphknotenmetastasen, präoperativ durch Mediastinoskopie oder PET entdeckt und
- IIIA (4) „bulky", mehrere Etagen, inoperabel [28].

Ein hoher Prozentsatz von Patienten mit dem Stadium IIIA eines nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms erleidet auch nach primär erfolgreicher Operation im weiteren Krankheitsverlauf ein frühes Lokalrezidiv und/oder Fernmetastasen, die dann letztlich den deletären Verlauf der Erkrankung bestimmen.
Daher wird seit ca. 20 Jahren in zahlreichen Studien (Übersicht [28–31]) untersucht, ob eine sehr frühe, d. h. präoperative Chemo- und/oder Strahlentherapie die Langzeitprognose verbessern kann. Die Zielsetzung dieses Therapieansatzes beruht auf zwei Vorstellungen: Zum einen hofft man, durch den frühen Beginn der Chemotherapie ein besonders gutes Ansprechen und möglicherweise ein „Downstaging" des Primärtumors zu erzielen, sodass die anschließende Operation siche-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.16

rer und effektiver durchgeführt werden kann. Zum anderen hofft man, durch den frühen Beginn etwaige Mikrometastasen so erfolgreich zu behandeln, dass im weiteren Verlauf klinisch manifeste Metastasen seltener auftreten. Beide Ansätze sollten dann letztlich zu einem höheren Anteil an Langzeitremissionen führen als die konventionelle Therapie mit Operation und gegebenenfalls anschließender Nachbestrahlung.

Zwei Publikationen von *Roth* et al. [32] sowie *Rosell* et al. [33] schienen früh bei sehr kleinen Patientenzahlen die Richtigkeit dieses Vorgehens zu bestätigen. In der Studie von *Roth* et al. wurde an insgesamt nur 60 Patienten untersucht, ob die prä- und postoperative Chemotherapie (jeweils 3 Zyklen einer Kombination aus Cisplatin, Cyclophosphamid und Etoposid) zu besseren Langzeitergebnissen führt als die alleinige Operation. Stellte sich im Rahmen der Operation heraus, dass der Tumor nicht oder nur inkomplett resezierbar war, wurde anschließend nachbestrahlt. In der ebenfalls an kleinen Fallzahlen (n = 60) durchgeführten randomisierten Studie von *Rosell* et al. [33] wurden in der Gruppe mit präoperativer Chemotherapie 3 Zyklen einer Kombination aus MMC, Ifosfamid und Cisplatin gegeben. Alle Patienten wurden postoperativ nachbestrahlt.

Eine französische Untersuchung an insgesamt 335 Patienten konnte letztlich nur für die Patienten in den damaligen Stadien I und II einen statistisch signifikanten Vorteil der präoperativen Chemotherapie zeigen [34]. Auch eine 2005 vorgestellte randomisierte Studie, die bei 354 (von geplanten 600) Patienten vorzeitig abgebrochen wurde und 70 % der Patienten mit IB/IIA und 30 % im Stadium IIB/IIIA (TNM 6) eingeschlossen hatte, konnte keinen statistisch signifikanten Vorteil bzgl. progressionsfreiem und Gesamtüberleben nachweisen, wenngleich ein positiver Trend bestand [35]. In den verschiedenen Studien wurde zwar bewiesen, dass die primäre Chemotherapie, die praktisch immer Cisplatin enthält, machbar ist und in 35–82 % zu einer Remission führt, sodass später in bis zu ca. 60 % eine R0-Resektion erzielt werden kann [36], aber es wurde nicht durchgehend ein Überlebensvorteil gezeigt [14]. In einer Übersicht von *Rosell* wird noch einmal besonders auf die Notwendigkeit der exakten prätherapeutischen Staginguntersuchungen mit mediastinoskopischer Sicherung von N2-Lymphknoten hingewiesen [37].

NATCH-Studie

Die spanische Studiengruppe führte eine vergleichende Phase-III-Studie (NATCH-Studie) präoperative Chemotherapie versus keine Chemotherapie versus adjuvante Chemotherapie durch [38]. Prüfkriterium war das krankheitsfreie Überleben. Dabei wurden 624 Patienten in den damaligen Stadien IA (Untergruppe mit Tumor > 2 cm), IB, II oder T3N1 randomisiert zu alleiniger Chirurgie (212 Patienten), 3 Zyklen einer präoperativen Chemotherapie mit Paclitaxel-Carboplatin (201 Patienten) oder Chirurgie gefolgt von 3 Zyklen Paclitaxel-Carboplatin (211 Patienten). Im präoperativen Arm begannen 97 % der Patienten mit der Chemotherapie, das radiologische Ansprechen betrug 53,3 % . Im adjuvanten Arm begannen nur 66,2 % mit der Chemotherapie. 94 % der Patienten wurden operiert. Die Art der Eingriffe und die postoperative Mortalität waren in allen drei Armen ähnlich. Patienten im präoperativen Arm hatten mit 38,3 % tendenziell ein längeres krankheitsfreies 5-Jahres-Überleben als die nur operierten Patienten (34,1 %). Dieser Unterschied wird mit einer Hazard Ratio (HR) für Progress oder Tod von 0,92 und einem p-Wert = 0,176 nicht signifikant. Im adjuvanten Arm war das krankheitsfreie 5-Jahres-Überleben 36,6 % (HR 0,96; p = 0,74).

Die Frage der präoperativen Chemotherapie wurde auch in einer primär englischen (MRC), aber letztlich europäischen (EORTC) Studie gestellt [39]. Diese randomisierte Intergroup-Studie prüfte, ob bei operablem nichtkleinzelligen Lungen-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.16

karzinom jeden Stadiums im Vergleich zur alleinigen Operation das Gesamtüberleben durch 3 Zyklen einer präoperativen platinbasierten Chemotherapie verbessert werden kann. Vor der Randomisierung konnten die Kollegen aus einer Liste von sechs Standard-Chemotherapie-Regimen auswählen. 519 Patienten von 70 Zentren in Großbritannien, den Niederlanden, Deutschland und Belgien wurden randomisiert (Chirurgie: 261, Chemotherapie und Chirurgie: 258). Klinisch waren 61 % im damaligen Stadium I, 31 % im Stadium II und 7 % im Stadium III. 75 % der Patienten im neoadjuvanten Chemotherapie-Arm erhielten alle 3 Zyklen der Chemotherapie. Es wurden dabei Ansprechraten von 49 % (95 % -CI 43 % –55 %) und ein Downstaging bei 31 % (25 % –37 %) der Patienten erzielt. Durch die neoadjuvante Chemotherapie wurden Art und Radikalität der Chirurgie nicht beeinflusst. Die Rate an Lobektomien war im Chirurgie-Arm 56 % und in dem Arm mit Chemotherapie und Chirurgie 60 % . Die entsprechenden Raten an kompletter Resektion waren 80 % bzw. 82 % . Die postoperativen Komplikationen waren in dem Arm mit Chemotherapie und Chirurgie nicht vermehrt. Eine Verschlechterung der Lebensqualität wurde nicht beobachtet. In der Intention-to-treat-Analyse war allerding das Gesamtüberleben mit einer Hazard Ratio von 1,02 (95 % -CI 0,80–1,31) nicht verbessert (p = 0,86).

Die Autoren führten eine systematische Analyse der bisher durchgeführten randomisierten neoadjuvanten Studien unter Einschluss der aktuellen Studie durch [39]. Dabei zeigt sich für die neoadjuvante Chemotherapie bei 1507 Patienten ein relativer Überlebensvorteil von 12 % . Die Hazard Ratio betrug dabei 0,88 (95 % -CI 0,76–1,01), der p-Wert war 0,07. Dieser nicht signifikante Unterschied entspricht einer absoluten Verbesserung des 5-Jahres-Überlebens von 5 % .

neoadjuvante Chemotherapie

Es sind viele Fragen nach dem optimalen Chemotherapieprotokoll, der günstigsten zeitlichen Abfolge, dem Zeitpunkt der ergänzenden Strahlentherapie und vor allem nach den Ergebnissen an größeren und weniger selektionierten Patientenzahlen offen. Insgesamt scheinen jedoch die Ergebnisse der neoadjuvanten Chemotherapie mit denen der adjuvanten Chemotherapie vergleichbar zu sein.

Für die primär kurativ operierten Patienten (in den oben zitierten Studien meist Patienten im damaligen Stadium IIIA (1) und (2)) ist die adjuvante Therapie–wie oben ausgeführt–mit einem Überlebensvorteil verbunden. Daher und wegen der angeführten offenen Punkte ist die präoperative Chemotherapie im Stadium IIIA eines nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms heute noch kein eindeutiger Standard, auch die ESMO sieht die bessere Datenlage bei der adjuvanten Chemotherapie [29]. Möglichst viele geeignete Patienten, bei denen eine primäre pathologische Klärung des Mediastinums zwingende Voraussetzung ist, sollten aufgrund dieser Diskrepanzen in entsprechende Studien aufgenommen werden, die beispielsweise den neoadjuvanten versus den adjuvanten Ansatz oder definierte Untergruppen untersuchen. Dies gilt auch für den Einsatz von Immun-Checkpoint-Inhibitoren.

Für die primär operierten Patienten im Stadium IIIA sollte eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden. Eine zusätzliche postoperative Strahlentherapie kann bei hohem Risiko eines Lokalrezidivs erwogen werden. Ein präoperativ bekanntes operables Stadium IIIA kann auch mit einer neoadjuvanten Chemotherapie behandelt werden.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.16

Für die Patienten vor allem im Stadium IIIA (4), aber auch im Stadium IIIA (3) war die Frage bis zuletzt offen, ob die Chirurgie zusätzlich zur Radiochemotherapie einen Stellenwert hat [40–42]. *Eberhardt* et al. randomisierten in einer Phase-III-Studie NSCLC-Patienten mit funktionell operablem Stadium IIIA (N2) und selektierten Patienten mit Stadium IIIB (nach TNM 6) zur Operation oder definitiven Radiochemotherapie nach Induktionschemotherapie und anschließender Radiochemotherapie. Die Therapie vor Randomisierung bestand aus einer Induktion mit drei Zyklen Cisplatin 50 mg/m^2 (d1, d8, d21) und Paclitaxel 175 mg/m^2 (d1, d21) und anschließend einer kombinierten, hyperfraktionierten Radiochemotherapie bis 45 Gy (1,5 Gy/2 x täglich) mit Cisplatin 50 mg/m^2 (d2, d9) und Vinorelbin 20 mg/m^2 (d2, d9). Jene Patienten, die in der letzten Woche der Radiotherapie als resektabel eingestuft werden konnten, wurden zu einer Fortsetzung der Radiochemotherapie bis zu einer definitiven Gesamtdosis (patientenadaptiert zwischen 65 und 71 Gy) oder zur chirurgischen Resektion randomisiert. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Insgesamt wurden 75 Patienten mit Stadium IIIA und 171 Patienten mit Stadium IIIB eingeschlossen. Nach Induktionstherapie wurden 246 Patienten randomisiert, 81 Patienten erhielten eine chirurgische Therapie und 81 Patienten eine definitive Radiochemotherapie. Bei den operierten Patienten gelang in 81 % eine R0-Resektion, hierbei zeigte sich nach der neoadjuvant intendierten Therapie bereits bei 33 % der Patienten eine pathologische Komplettremission. Nach einem medianen Follow-up von 78 Monaten war das 5-Jahres-Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben zwischen beiden Armen nicht unterschiedlich (OS 44 % bei den operierten Patienten, 40 % bei den Patienten mit definitiver Radiochemotherapie). Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das 5-Jahres-Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben bei Patienten mit operablem Stadium-III-NSCLC in beiden Therapiearmen sehr gut war und sich kein klarer Vorteil für den trimodalen Therapieansatz zeigte [43].

trimodaler Therapieansatz

Das Stadium IIIB zerfällt für die klinische Entscheidungsfindung in die Gruppe mit kontralateralen mediastinalen Lymphknotenmetastasen (N3) und die Gruppe der T4-Tumoren. Für die N3-Situation wird für ausgewählte Tumorsituationen der Stellenwert der Operation nach neoadjuvanter Therapie weiter in Studien geprüft. Bei den T4-Tumoren besteht teilweise durchaus die Indikation zur Operation. Hier wird die Indikation in Kombination mit den anderen Therapieverfahren interdisziplinär im Tumorboard gestellt.

Für das Stadium IIIA mit bulky disease oder mediastinalem Lymphknotenbefall auf mehreren Ebenen ist eine simultane Radiochemotherapie, ggf. gefolgt von Durvalumab, eine adäquate Therapieoption.
Für das operable Stadium-III-NSCLC stellen eine Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Radiochemotherapie mit abschließender OP oder eine definitive Radiochemotherapie (ggf. mit anschließendem Durvalumab) äquivalente Therapieverfahren mit gutem 5-Jahres-Gesamtüberleben dar.
Bei der simultanen Radiochemotherapie wird beim Nachweis von PD-L1 im Tumor eine Konsolidierung mit Durvalumab durchgeführt.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.16

Therapie des lokal fortgeschrittenen inoperablen Lungenkarzinoms (Stadium IIIB/C und inoperables Stadium IIIA)

Früher war in der Therapie des lokal fortgeschrittenen, jedoch inoperablen Lungenkarzinoms die alleinige Bestrahlung der Standard. Wegen der unbefriedigenden Langzeitergebnisse versuchte man aber auch hier, durch Einsatz mehrerer Therapieansätze, hier durch die Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie, die Ergebnisse zu verbessern. Es liegen eine Vielzahl von Phase-II- und einige randomisierte Studien zu dieser Fragestellung vor [28, 44–46]. Problematisch ist, dass die Mehrzahl der Studien unterschiedliche Patientenpopulationen enthält. Hauptzielgruppe für diesen Therapieansatz sind Patienten, bei denen wegen eines N3-Lymphknotenbefalls (Stadium IIIB) eine Operation nicht mehr indiziert ist. In die Mehrzahl der Studien, insbesondere aus den USA, wurden aber auch Patienten im Stadium IIIA aufgenommen, bei denen aus internistischer Sicht (insbesondere zu schlechte Lungenfunktion, begleitende Herzerkrankungen) oder aus technischen bzw. onkologischen (Stadium IIIA (4)) Gründen eine Operation nicht mehr durchgeführt wurde.

Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie

Zwei schon ältere randomisierte Studien wiesen bereits auf potenzielle Vorteile der Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie hin [45, 47]: In der Studie von *Dillman* et al. wurden 155 Patienten im damaligen Stadium IIIA mit T3- und/oder N2-Tumoren entweder nur bestrahlt (Tumordosis 60 Gy) oder zusätzlich zur Bestrahlung mit einer Cisplatin/Vinblastin-Therapie behandelt [47]. Die Kombination aus Strahlen- plus Chemotherapie führte im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie zu einem signifikanten Anstieg der medianen Überlebenszeit um ca. 4 Monate auf 13,8 Monate. Die Überlebensraten nach einem, zwei und drei Jahren stiegen von 40 % , 13 % und 11 % auf 55 % , 26 % und 23 % an [47]. Dieser Unterschied blieb auch im Langzeitverlauf bestehen. In einer Studie von *Schaake-Koning* et al. [45] wurde ebenfalls randomisiert untersucht, ob zwei verschiedene Formen einer simultanen Chemotherapie (30 mg/m^2 Cisplatin Tag 1 jeder Strahlentherapiewoche oder 6 mg/m^2 täglich vor der Bestrahlung) die Ergebnisse verbessern [45]. Bei diesen Patienten mit sechs verschiedenen TN-Kombinationen, die aber zumindest zu 80 % dem damaligen Stadium IIIA zuzuordnen waren, führte die tägliche zusätzliche Cisplatintherapie zu einem leichten, aber signifikanten Anstieg der Überlebensraten nach einem, zwei und drei Jahren um 8 % , 13 % und 14 % auf 54 % , 26 % und 16 % [45].

Blanke und *Johnson* haben die Ergebnisse von acht randomisierten Studien zusammengefasst, die die alleinige Strahlentherapie mit der Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen inoperablen nichtkleinzelligen Lungenkarzinom verglichen haben [44]. Bei insgesamt ca. 1500 Patienten lag die mediane Überlebenszeit unter der alleinigen Strahlentherapie zwischen 9,6 und 12,3 Monaten und unter der Kombination bei 9,9 bis 16 Monaten [44]. In einem Teil der Studien konnten in der 1-Jahres-Überlebensrate keine Unterschiede zugunsten der Chemoradiotherapie nachgewiesen werden, wie z. B. bei *Mattson* und *Blanke* [44, 48], während in anderen Studien die Überlebensrate um ca. 10–15 % anstieg [44]. In einer ersten Metaanalyse wurden 14 Studien ausgewertet, in denen zehnmal eine platinhaltige und viermal eine platinfreie Chemotherapie gegeben wurde und in denen neunmal erst die Chemo- und dann die Strahlentherapie und fünfmal beide Therapieformen simultan durchgeführt wurden [49]. Die Zugabe von platinhaltiger Chemotherapie führte nach einem und zwei Jahren zu einer signifikanten Reduktion der Todesrate um 24 % bzw. 30 % , während nicht

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.16

platinhaltige Kombinationen mit 5 % bzw. 18 % Reduktion der Todesrate wenig effektiv waren [49]. Nach drei Jahren ließ sich kein Unterschied mehr zugunsten der Kombination aus Strahlen- und platinhaltiger Chemotherapie nachweisen. Die Autoren sehen nach diesen Ergebnissen der Metaanalyse Vorteile für eine Kombination aus Radio- und cisplatinhaltiger Chemotherapie. Sie geben aber zu bedenken, dass der Gewinn nicht dauerhaft anhält und nach drei und fünf Jahren keine signifikanten Unterschiede mehr zur alleinigen Strahlentherapie bestehen. Betont wurde damals, dass für jeden einzelnen Patienten die klinische Relevanz und vor allem eine Balance zwischen Lebensqualität, Toxizität und Kosten der Chemotherapie erzielt werden muss [46, 49]. Ein Vergleich gegenüber der hyperfraktionierten, akzelerierten Bestrahlung (CHART etc.) steht aus.

simultane Radiochemotherapie

Die gleichzeitige Gabe von Chemotherapie und Bestrahlung scheint bezüglich des Überlebens günstiger zu sein als die Sequenz aus Chemotherapie und Bestrahlung. Allerdings ist die simultane Radiochemotherapie akut toxischer [50]. Evtl. ist hier bei manchen Situationen die Kombination einer Induktionschemotherapie mit einer niedrig dosierten simultanen Radiochemotherapie ein Ausweg [51]. Auf dem World Lung Cancer Congress 2007 wurden erstmals zur Frage des Vergleichs von Induktions- und simultaner Radiochemotherapie und des Vergleichs der beiden Modalitäten Metaanalysen unter Hinzuziehung individueller Patientendaten vorgestellt und anschließend teilweise publiziert [52–54]. Sie bestätigen klar den Überlebensvorteil von Induktions- und simultaner Radiochemotherapie gegenüber alleiniger Strahlentherapie. Die simultane Radiochemotherapie hat im Vergleich zur Induktionstherapie eine höhere akute Toxizität, allerdings auch einen Überlebensvorteil.

Auf den hier besprochenen Arbeiten fußend, sollte Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, jedoch inoperablen nichtkleinzelligen Lungenkarzinom eine kombinierte Radiochemotherapie angeboten werden, wenn sie sich in einem guten AZ befinden, nicht betagt und selbst zu einer intensiveren Therapie motiviert sind. Die effektivste Therapie ist derzeit eine simultane Radiochemotherapie. Es steht aber immer noch kein Standardtherapieprotokoll zur Verfügung, das von allen Strahlentherapeuten und Onkologen akzeptiert werden kann. In Deutschland hat sich die simultane Radiochemotherapie analog dem GILT-Protokoll [55, 56], bei nicht simultaner Strahlentherapie die kombinierte Radiochemotherapie nach dem BROCAT-Protokoll [51] etabliert. Eine Intensivierung der Chemotherapie als Konsolidierung nach simultaner Radiochemotherapie hat keinen bewiesenen Zusatznutzen bezüglich des Überlebens. Die PROCLAIM-Studie untersuchte das Gesamtüberleben von simultaner Cisplatin-Pemetrexed-Therapie und thorakaler Radiatio gefolgt von einer Konsolidierungstherapie mit Pemetrexed im Vergleich zu Cisplatin/Etopsid und thorakaler Radiatio gefolgt von einer nicht pemetrexedhaltigen Cisplatin-Doublette-Erhaltungstherapie. In die Studie wurden Patienten mit Stadium-IIIA/B-NSCLC eingeschlossen und in eine Gruppe (Gruppe A) mit Cisplatin 75 mg/m^2 (d1, d21) und Pemetrexed 500 mg/m^2 (d1, d21) plus simultane Radiotherapie (60–66 Gy) gefolgt von einer Pemetrexed-Konsolidierungstherapie (d1, d21) mit insgesamt vier Zyklen und eine andere Gruppe (Gruppe B) mit Cisplatin 50 mg/m^2 und Etoposid 50 mg/m^2 (alle 4 Wochen) plus Radiotherapie und zwei Zyklen Konsolidierungstherapie mit einer platinhaltigen Doublette randomisiert. Arm A war Arm B nicht überlegen in Hinblick auf das Gesamtüberleben, jedoch zeigten sich in Arm A signifikant weniger Grad-3- und -4-Nebenwirkungen (insbesondere Neutropenie) [57]. Die PROCLAIM-Studie zeigt somit ein weiteres The-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.16

rapieschema mit akzeptablem Sicherheitsprofil zur kombinierten Radiochemotherapie auf.

Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Die Zugabe von Immun-Checkpoint-Inhibitoren zur Radiochemotherapie wird in verschiedenen Ansätzen geprüft. In der randomisierten Phase III Studie PACIFIC wurde nach simultaner Radiochemotherapie eine Konsolidierung mit Durvalumab geprüft [58, 59]. Der Studieneinschluss und die Randomisation erfolgte nach Abschluss der Radiochemotherapie. Es sind damit nicht ausreichende Daten zum Staging und zum Ausmaß des Ansprechens auf die simultane Radiochemotherapie vorhanden. Es fehlen auch klare Daten zur Folgetherapie nach der Konsolidierungsphase. Die konsolidierende Therapie mit Durvalumab nach simultaner Radiochemotherapie im Stadium III führte in der Pacific-Studie zu einem deutlichen Überlebens-(stratifiziertes HR 0,68; 99,73 % CI 0,47–0,997; P=0,0025) und PFS-Vorteil. Das mediane PFS war 16,8 versus 5,6 Monate (stratifiziertes HR 0,52, 95 % CI 0,42–0,65, p < 0,001). In einer nicht vorgeplanten Untergruppen-Analyse, die von der EMEA gefordert wurde, galt dies nicht für Tumoren, die keine PD-L1-Expression aufwiesen.

Lokal fortgeschrittene Tumoren sollten in der Regel mit einer Radiochemotherapie behandelt werden. Falls möglich, sollte die Radiochemotherapie simultan erfolgen. Bei der simultanen Radiochemotherapie wird beim Nachweis von PD-L1 im Tumor eine Konsolidierung mit Durvalumab durchgeführt.

Oligometastasiertes nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (OMD NSCLC)

Seit der Version 8 des TNM-Systems wird eine extrathorakale Oligometastasierung von der thorakalen und der multiplen extrathorakalen Metastasierung abgegrenzt (siehe auch Kapitel Diagnostik des Lungenkarzinoms und Kapitel Pathomorphologie des Lungenkarzinoms). M1b beinhaltet im TNM-System derzeit eine singuläre Metastase in einem singulären extrathorakalen Organ. Diese Abgrenzung erfolgte primär wegen der prognostischen Relevanz mit der teilweise gegebenen Möglichkeit einer kurativen Therapieoption in einem multimodalen Therapiekonzept [60–62].

Seit einigen Jahren werden in der Literatur in meist retrospektiven Fallserien Patienten mit in der Regel 1 bis 4 Fernmetastasen (v.a. kontralaterale Lunge oder Pleura, intracerebral und Nebennieren) mit günstigen Langzeitüberlebensraten nach multimodaler Therapie beschrieben [63–74]. Meist handelt es sich letztlich um Patienten mit singulären Metastasen und keinem Mediastinalbefall. Der zeitliche Bezug zum Diagnosezeitpunkt variiert zwischen den Publikationen. Teilweise lagen auch bei einem relevanten Anteil Treibermutationen vor.

intensives Staging

Falls eine kurative Therapieoption angestrebt wird, sollte ein intensives Staging inklusive eines genauen mediastinalen Stagings, eines Ganzkörper-PET-CTs und eines MRT des Schädels durchgeführt werden. Falls auch die sonstigen Patientenfaktoren günstig sind, sollte im interdisziplinären Tumorboard ein multimodales Vorgehen diskutiert werden. Bausteine dieser Therapie sind eine jeweils definitive Lokaltherapie und eine Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie. Mögli-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.16

cherweise ist auch der Einschluss einer Immun-Checkpoint-Inhibition sinnvoll [75, 76]. Die Patienten sollten möglichst in Zentren geführt und ausgewertet werden.

In der Oligometastasierung eines nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms muss zwischen der Definition des TNM-Systems (M1a und M1b) und der weniger genauen Definition mit meist bis zu 4 Fernmetastasen unterschieden werden. Falls unter Berücksichtigung aller Patienten- und Tumorfaktoren ein kurativ intendierter multimodaler Therapieansatz im interdisziplinären Tumorboard empfohlen wird, sollten die Patienten in einem Zentrum geführt und ausgewertet werden.

Erklärung zu Interessenkonflikten

R. M. Huber war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied von Abbvie, AstraZeneca, Bayer, BI, BMS, Celgene, Guardant, Lilly, Merck, Mologen, Novartis, Pfizer, Roche und Takeda und hat von diesen auch Honorare oder Kostenerstattungen erhalten. Seine Institution hat Forschungsunterstützung von AstraZeneca erhalten. A. Tufman war Berater oder Beiratsmitglied von AstraZeneca, BMS, BI, Celgene, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche und Takeda. Sie hat persönliche Forschungsunterstützung von AstraZeneca und Takeda und Honorare oder Kostenerstattungen von AstraZeneca, BMS, BI, Celgene, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche und Takeda erhalten. H. Hoffmann, A. Schalhorn und H. Specht geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.16

Literatur

1 Arriagada R, Aupérin A, Pignon JP et al (1998) Prophylactic cranial irradiation. Overview in patients with small cell lung cancer in complete remission. Proc ASCO 17: 457a (abstr 1758)

2 Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP et al (1999) Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. N Engl J Med 341: 476–484

2a Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G et al (2007) Prophylactic Cranial Irradiation in Extensive Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 357: 664–672

2b Takahashi T, Yamanaka T, Seto T et al (2017) Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 18(5): 663–671

3 Murray N, Coy P, Pater JL et al (1993) Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol 11: 336–344

4 Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L et al (1997) Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer. A randomized study. J Clin Oncol 15: 893–899

5 Takada M, Fukuoka M, Kawahara M et al (2002) Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with Cisplatin and Etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: Results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. J Clin Oncol 20: 3054–3060

6 Turrisi A, Kim K, Blum R et al (1999) Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with Cisplatin and Etoposide. N Engl J Med 340: 265–271

7 Wang P, Liu W, Zhao L et al (2015) Does the response to induction chemotherapy impact the timing of thoracic radiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer? Thorac Cancer 6(5): 605–612

8 Jeremic B, ShibamotoY, Nikolic N et al (1999) Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. J Clin Oncol 17: 2092–2099

9 Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO et al (2015) Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. Lancet 385: 36–42

10 Slotman BJ, Mauer ME, Bottomley A et al (2009) Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short term health related quality of life and patient reported symptoms: results of an international phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups. J Clin Oncol 27: 78–84

11 Seto T, Takahashi T, Yamanaka T et al (2014) Prophylactic cranial irradiation (PCI) has a detrimental effect on the overall survival (OS) of patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC): Results of a Japanese randomized phase III trial. J Clin Oncol 32: 5 (suppl; abstr 7503)

12 Nosaki K, Seto T (2015) The Role of Radiotherapy in the Treatment of Small-Cell Lung Cancer. Curr Treat Options Oncol 16(12): 56

13 Ruckdeschel JC, Robinson LA (1996) Non-small cell lung cancer: surgery and postoperative adjuvant chemotherapy. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH et al (eds) Lung cancer: Principles and practice. Lippincott-Raven, Philadelphia, pp 839–849

14 Tonato M (1994) Is there progress in the treatment of non-small cell lung cancer? Educational Book, 19th Congress of the European Society for Medical Oncology, Lissabon, pp 77–83

15 Scagliotti GV, Fossati R, Torri V et al (2003) Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II or IIIA non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 95: 1453–1461

16 Arriagada R, Bergmann B, Dunant A et al (2004) Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. N Engl J Med 350: 351–360

17 Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA et al (2008) Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. J Clin Oncol 26: 5043–5051

18 Douillard JY, Rosell R, DeLena M et al (2006) Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. Lancet Oncol 7 (9): 719–727

19 Winton T, Livingston R, Johnson D et al (2005) Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 352: 2589–2597

20 Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV et al (2008) Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol 26: 3552–3559

21 Früh M, Rolland E, Pignon JP et al (2008) Pooled Analysis of the Effect of Age on Adjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy for Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 26: 3573–3581

22 Butts CA, Ding K, Seymour L et al (2010) Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. J Clin Oncol 28(1): 29–34

23 PORT Meta-analysis Trialists Group (1998) Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. Lancet 352: 257–263

24 Burdett S, Stewart L on behalf of the PORT Meta-analysis Group (2005) Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: update of an individual patient data meta-analysis. Lung Cancer 47: 81–83

25 Trodella L, Granone P, Valente S et al (2002) Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.16

stage I: definitive results of a phase III randomized trial. Radiother Oncol 62: 11–19
26 Douillard JY, Rosell R, De Lena M et al, Adjuvant Navelbine International Trialist Association (2008) Impact of Postoperative Radiation Therapy on Survival in Patients With Complete Resection and Stage I, II, or IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Adjuvant Chemotherapy: The Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. Intern J Radiat Oncol Biol Phys 72: 695–701
27 André F, Grunenwald D, Pignon JP et al (2000) Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. J Clin Oncol 18: 2981–2989
28 ACCP Evidence-Based Guidelines (2007) Treatment of Non-small Cell Lung Cancer-Stage IIIA. Chest 132: 243S–265S
29 Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M et al on behalf of the ESMO Guidelines Committee (2017) Early and locally advanced non-small-cell lung cancer(NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 28 suppl_4, p iv1–iv21, https://doi.org/10.1093/annonc/mdx222
30 Fossella FV, Rivera E, Roth JA (1996) Preoperative chemotherapy for stage IIIA non-small cell lung cancer. Curr Opin Oncol 8: 106–111
31 Pisters K (2002) Multidisciplinary management of early lung cancer. ASCO Annual Meeting Educational Book
32 Roth JA, Fossella F, Komaki R et al (1994) A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in respectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 86: 673–680
33 Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C et al (1994) A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 330: 153–158
34 Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D et al (2001) Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 20: 247–253
35 Pisters KM, Vallières E, Crowley JJ et al (2010) Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial. J Clin Oncol 28: 1843–1849
36 Johnson DH, Turrisi A, Pass HI (1996) Combined modality treatment for locally advanced nonsmall cell lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH et al (eds) Lung cancer: Principles and practice. Lippincott-Raven, Philadelphia, pp 833–873
37 Rosell R, López-Cabrerizo MP, Astudillo J (1997) Preoperative chemotherapy for stage IIIA non-small cell lung cancer. Curr Opin Oncol 9: 149–155
38 Felip E, Rosell R, Maestre JA et al (2010) Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 28(19): 3138–3145
39 Gilligan D, Nicolson M, Smith I et al (2007) Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. Lancet 369(9577): 1929–1937
40 Albain KS, Scott CB, Rusch VR et al (2003) Phase III comparison of concurrent chemotherapy plus radiotherapy (CT/RT) and CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA(pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Initial results from intergroup trial 0139 (RTOG 93–09). Proc ASCO 22: 621 (abstr 2497)
41 Albain KS, Swann RS, Rusch VW et al (2009) Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. Lancet 374: 379–386
42 Van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE et al (2007) Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 99: 442–450
43 Eberhardt WE, Pöttgen C, Gauler TC et al (2015) Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPATUE). J Clin Oncol 62: 6812
44 Blanke CD, Johnson DH (1995) Combined modality therapy in non-small cell lung cancer. Curr Opin Oncol 7: 144–149
45 Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O et al (1992) Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 326: 524–530
46 Johnson DH (1996) Combined-modality therapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer–caveat emptor or caveat venditor? J Natl Cancer Inst 88: 1175–1177
47 Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ et al (1990) A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small cell lung cancer. N Engl J Med 323: 940–945
48 Mattson K, Holsti LR, Holsti P et al (1988) Inoperable non-small cell lung cancer: radiation with or without chemotherapy. Eur J Cancer Clin Oncol 24: 477–482
49 Marino P, Preatoni A, Cantoni A (1995) Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb non-small cell lung cancer. Cancer 76: 593–601
50 Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M et al (1999) Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 17: 2692–2699
51 Huber RM, Flentje M, Schmidt M et al (2006) Simultaneous chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer: study CTRT99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group. J Clin Oncol 24(27): 4397–4404
52 Rolland E, Le Chevalier T, Aupérin A et al on behalf of the NSLC Collaborative Group (2007) Sequential radio-chemotherapy (RTCT) versus radiotherapy alone (RT) and concomitant RT-CT versus RT alone in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Two meta-analyses using individual patient data (IPD) from randomised clinical trials (RCTs). J Thor Oncol 2(Suppl 4): S309

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.16

53 Aupérin A et al (2007) Concomitant radio-chemotherapy (RT-CT) versus sequential RT-CT in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A meta-analysis using individual patient data (IPD) from randomised clinical trials (RCTs). J Thor Oncol 2(Suppl 4): S310

54 Aupérin A, Le Péchoux C et al (2010) Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 28(13): 2181–2190

55 Huber RM, Engel-Riedel W, Kollmeier J et al (2012) Oral vinorelbine (NVBo) and cisplatin (P) with concomitant radiotherapy (RT) followed by either consolidation (C) with NVBo plus P plus best supportive care (BSC) or BSC alone in stage (st) III non-small cell lung cancer (NSCLC): Final results. ASCO/J Clin Oncol Meeting Abstracts 30: 7001

56 Flentje M, Huber RM, Engel-Riedel W et al (2016): GILT–A randomised phase III study of oral vinorelbine and cisplatin with concomitant radiotherapy followed by either consolidation therapy with oral vinorelbine and cisplatin or best supportive care alone in stage III non-small cell lung cancer. Strahlenther Onkol 192(4): 216–222

57 Senan S, Brade A, Wang L et al (2016) PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung CancerJ Clin Oncol 34: 953–962

58 Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al (2017) Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non–small-cell lung cancer. N Engl J Med 377: 1919–1929.

59 Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al (2018) Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. N Engl J Med 379: 2342–2350

60 Postmus PE, et al (2007) The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. J Thorac Oncol 2(8): p. 686–693

61 Goldstraw P, et al. (2016) The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol 11(1): p. 39–51

62 Eberhardt WE, et al (2015) The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. J Thorac Oncol 10(11): p. 1515–22

63 Ashworth A, et al (2013) Is there an oligometastatic state in non-small cell lung cancer? A systematic review of the literature. Lung Cancer. 82(2): p. 197–203

64 Ashworth AB, et al (2014), An individual patient data meta-analysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer 15(5): p. 346–55

65 Cheufou DH, et al (2014) Surgery of primary lung cancer with oligometastatic m1b synchronous single brain metastasis: analysis of 37 cases. Thorac Cardiovasc Surg 62(7): p. 612–5

66 Collaud S, et al (2012) Survival of patients treated surgically for synchronous single-organ metastatic NSCLC and advanced pathologic TN stage. Lung Cancer 78(3): p. 234–8

67 Congedo MT, et al (2012) Surgery for oligometastatic non-small cell lung cancer: long-term results from a single center experience. J Thorac Cardiovasc Surg 144(2): p. 444–52

68 Griffioen GH, et al (2013) Radical treatment of synchronous oligometastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC): patient outcomes and prognostic factors. Lung Cancer, 82(1): p. 95–102

69 Raz DJ, et al (2011) Outcomes of patients with isolated adrenal metastasis from non-small cell lung carcinoma. Ann Thorac Surg. 92(5): p. 1788–92; discussion 1793

70 De Ruysscher D, et al (2012) Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial (Nct01282450). J Thorac Oncol 7(10): p. 1547–55

71 De Ruysscher D, Wanders R, Hendriks LE, et al (2018) Progression-Free-Survival and Overall Survival beyond 5 years of non-small cell lung cancer patients with synchronous oligometastases treated in a prospective phase II trial (NCT 01282450). J Thorac Oncol DOI 10.1016/j.jtho.2018.07.098

72 Gomez DR, Blumenschein GR, Jr, Lee JJ, et al (2016) Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. Lancet Oncology: 1672–1682

73 Gomez DR, Tang C, Zhang J, et al (2019) Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. J Clin Oncol. DOI 10.1200/jco.19.00201

74 Stephens SJ, Moravan MJ, Salama JK (2018) Managing Patients with Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. J Oncol Pract 8 14 (1): 23–32

75 Bauml JM, Mick R, Ciunci C, et al (2019) Pembrolizumab After Completion of Locally Ablative Therapy for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 2 Trial. JAMA Oncol. DOI 10.1001/jamaoncol.2019.1449

76 Theelen WSME, Peulen HMU, Lalezari F, et al (2019) Effect of Pembrolizumab After Stereotactic Body Radiotherapy vs Pembrolizumab Alone on Tumor Response in Patients With Advanced Non–Small Cell Lung Cancer: Results of the PEMBRO-RT Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncology. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1478

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.16

Neuroendokrine Tumoren der Lunge

T. Duell, F. Gamarra, M. Lindner, F. Manapov, A. Morresi-Hauf, K. Scheidhauer

Schlagwörter

Karzinoid • atypisches Karzinoid • großzellig-neuroendokrines Karzinom • Tumorlets • Karzinoidsyndrom • CD56 • Synaptophysin • Chromogranin A • Somatostatinrezeptor

Abgrenzung und Terminologie

Der klassische Vertreter der primären neuroendokrinen Lungentumoren ist das Karzinoid, das erstmals im Jahre 1930 durch *Kramer* [1] unter dem Begriff „Bronchialadenom" als eigene Tumorentität beschrieben wurde. Erst 1972 haben *Arrigoni* et al. eine erste Klassifizierung pulmonaler neuroendokriner Tumoren (NET) eingeführt [2].

Nach *Williams* und *Sandler* zählen die Karzinoide der Lunge embryogenetisch, gleich denen des Magens, des Duodenums und des Pankreas, zu den Tumoren des Vorderdarms [3]. Im Gegensatz zu den NET des gastro-entero-pankreatischen Systems (GEP-NET) gibt es für die NET der Lunge bei weitem weniger belastbare Daten und verbindliche Empfehlungen, Erkenntnisse zu Diagnostik und Therapie lassen sich auch nicht ohne weiteres übertragen.

Terminologie

Durch charakteristische histopathologische und immunhistochemische Merkmale können primäre neuroendokrine Lungentumoren (Grad I–III) voneinander abgegrenzt werden. Wie NET anderer Organe unterscheiden sich diese je nach Differenzierungsgrad in ihrer Prognose erheblich voneinander und werden in der älteren Literatur uneinheitlich bezeichnet. Von dem hochdifferenzierten typischen Karzinoid (TC; low grade, Grad I; well differentiated neuroendocrine tumor–WDNET) wird das atypische Karzinoid (AC; intermediate grade, Grad II; well differentiated neuroendocrine carcinoma–WDNEC) abgegrenzt. Unter den hochmalignen (high grade, Grad III) Formen der NET wird das großzellige neuroendokrine Karzinom (LCNEC) vom klassischen kleinzelligen Karzinom (SCLC) unterschieden [4], Letzteres wird in anderen Kapiteln dieses Manuals behandelt.

Klassifikation und Häufigkeit

Auf der Basis der Arbeiten von *Travis* et al. [5] wurde das Konzept der thorakalen NET im Rahmen der WHO-Klassifizierung im Jahr 2015 neu überarbeitet. Die Pathologie wird ausführlich im Kapitel „Pathomorphologie der Lungenkarzinome" beschrieben, es gilt dabei ein zu forderndes minimales Set an histopathologischen und immunhistochemischen Merkmalen [6]. Als spezifische IHC-Marker werden zur Definition der NET das Chromogranin A, das Synaptophysin sowie das neural-cell adhesion molecule NCAM (= CD56) eingesetzt, daneben gibt es elektronenmikroskopisch nachweisbare typische neuroendokrine Granula [5].

Immunhistochemie, neuroendokrine Marker

NET machen in großen Serien resezierter Fälle etwa 3–5 % aller primären Lungentumoren aus, berücksichtigt man das SCLC, so sind 20–25 % aller diagnostizierten

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.17

Fälle neuroendokrin differenziert [7]. Im Folgenden sollen die Karzinoide getrennt von den hochmalignen Formen neuroendokriner Tumoren betrachtet werden. Die relativen Häufigkeiten für TC, AC und LCNEC in großen chirurgischen Serien sind 80 % , 8–13 % bzw. 7–10 % , wobei die Angaben in der Literatur schwanken [9, 10]. Ebenso gilt dies für die selteneren Mischformen von NET, auf die im Folgenden ebenfalls kurz eingegangen wird. Hinsichtlich des Ausbreitungsstadiums für NET der Lunge gilt das jeweils aktuelle TNM-Stagingsystem für Lungenkarzinome [6].
Bedeutung für die Praxis: Neuroendokrine Tumoren der Lunge sind selten und machen, die kleinzelligen Lungenkarzinome ausgenommen, nicht mehr als 5 % der primären Lungentumoren aus. Sie unterscheiden sich je nach Differenzierungsgrad erheblich in ihrer Dignität und Prognose.

Typische und atypische Karzinoidtumoren der Lunge

Karzinoide–Epidemiologie, klinische Symptomatik und prognostische Faktoren

typische und atypische Karzinoide

Die gut differenzierten *typischen Karzinoide* (TC) zeichnen sich in der Regel durch einen benignen Verlauf aus, metastasieren selten und haben nach Operation eine hohe Heilungschance. Dagegen nehmen atypische Karzinoide (AC), die histologisch mehr Mitosen und Nekrosen aufweisen, prognostisch eine intermediäre Stellung zwischen den TC und den hochmalignen NET ein [11]. Etwa 25 % der Karzinoidtumoren sind im Bereich der Tracheobronchialregion lokalisiert [12] und machen 1–2 % aller resezierten Lungentumoren aus; 8–9 von 10 Karzinoidtumoren sind dabei TC [11]. Die jährliche Inzidenz dieser Lungentumoren liegt bei ca. 2,5 Fällen pro 1 Million Einwohner [13]. Frauen sind etwas häufiger (56–60 %) betroffen als Männer [10, 13], das mittlere Alter liegt bei TC etwas unter 50 Jahren, bei AC darüber [14]. Die Prävalenz an Rauchern unter TC-Patienten entspricht der in der allgemeinen Bevölkerung (ca. 30 %), unter AC-Patienten sind dagegen 60–80 % Raucher [15]. Neuroendokrine Tumoren der Lunge treten meist sporadisch auf, allerdings dürften bis zu 10 % einen hereditären Ursprung haben. So erklärt man das Ungleichgewicht bei der Geschlechterverteilung sowie das gelegentliche gleichzeitige Auftreten von Karzinoiden mit anderen pulmonalen neuroendokrinen Proliferationen. Überdies gibt es Assoziationen mit dem MEN1-Syndrom, bei welchem neben neuroendokrinen Tumoren in > 90 % auch ein primärer Hyperparathyreoidismus vorliegt [6]. Festzuhalten ist, dass alle Karzinoide einen bösartigen Verlauf nehmen können [4].
Karzinoide der Lunge mit einer Größe von weniger als 0,5 cm werden als *„Tumorlets"* bezeichnet, deren klinische Bedeutung nicht abschließend geklärt ist [6] und auf die am Ende des Kapitels unter „Präinvasive neuroendokrine Läsionen" kurz eingegangen wird.
Klassische TC sind in der Regel zentral lokalisiert und zu über 75 % bronchoskopisch sichtbar, AC liegen etwas häufiger auch peripher [9]. Entsprechend sind Hauptsymptome in über 50 % d. F. Zeichen der bronchialen Obstruktion mit rezidivierenden Retentions(pleuro)pneumonien, darüber hinaus Husten, Luftnot und Hämoptysen [13]. 19–39 % der Patienten sind dagegen asymptomatisch und werden zufällig diagnostiziert [12]. Hormonaktive Tumoren (1–3 %) werden als funktionelle Tumoren (functional) bezeichnet und können in Form eines Karzinoid-, ACTH-, Cushing-, Hyperkalzämiesyndroms oder selten auch als Akromegalie sym-

Karzinoidsyndrom, hormonaktive Tumoren

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.17

ptomatisch werden. Solche Syndrome werden zumeist nur in fortgeschrittenen Stadien (große Tumoren, Lebermetastasen) beobachtet [10, 13, 16]. Das Karzinoidsyndrom ist gekennzeichnet durch Hautflush, Hypotonie, Durchfälle, Bronchospasmus und Endokardfibrosen [17]. Die für Symptome verantwortlichen, ektopen bioaktiven Amine sind u. a. Serotonin, ACTH, Vasopressin, Noradrenalin, ADH, Calcitonin, PTH, PTH-related peptide und Bombesin [14, 17].

Nach bronchoskopischer Biopsie der typischerweise weichen, rötlich-bräunlich schimmernden, gestielten oder oft auch submukös wachsenden Tumoren kommt es häufiger zu stärkeren Blutungen, die unter entsprechendem Management jedoch selten zu ernsthaften Komplikationen führen [13, 18].

Klinik der Karzinoidtumoren

Entscheidend für die Langzeitprognose ist das klinisch-pathologische Stadium zum Zeitpunkt der Diagnose, wobei insbesondere AC bei häufigerem primären N1-/N2-Befall ein hohes Rezidivrisiko nach Resektion aufweisen [11]. Vor allem beim AC ist ein positiver Lymphknotenstatus (N0 vs. N1–2) mit einem signifikant schlechteren Überleben verbunden [15, 19]. Mittels radikaler mediastinaler Lymphknotendissektion kann sowohl beim TC als auch AC eine Prognoseverbesserung erreicht werden [19]. Das Risiko der Entwicklung von späteren Fernmetastasen beträgt bei mediastinaler Lymphknotenbeteiligung beim TC ca. 9 % , beim AC 67 % [11]. Fernmetastasen treten zumeist in Leber, Knochen, Nebennieren, Gehirn und im Weichteilgewebe auf [12]. Beim AC ist neben einer hohen Mitoserate ein weibliches Geschlecht prognostisch ungünstig [20]. Tabelle 1 zeigt eine vergleichende Analyse für TC und AC.

Das 5- und 10-Jahres-Überleben von Patienten mit TC unterscheidet sich mit 87–100 % und 82–93 % signifikant von dem von Patienten mit AC mit 40–72 % und 35–60 % [8, 10, 12, 15, 20]. Zu Diagnostik und Management von neuroendokrinen Tumoren einschließlich derer der Lunge muss auch auf die Konsensusempfehlungen der Europäischen Gesellschaft für neuroendokrine Tumoren ENETS [21], der Nordamerikanischen Gesellschaft NANETS [6], sowie auf die NCCN-Guidelines [16] verwiesen werden.

prognostische Faktoren

Bedeutung für die Praxis: Unter den Karzinoidtumoren der Lunge überwiegen die typischen Karzinoide. Im Gegensatz zu Karzinoiden des Verdauungstraktes gehen pulmonale Karzinoide nur selten mit einem Karzinoidsyndrom oder anderen ektopen Hormonaktivitäten einher. Atypische Karzinoide sind selten und haben eine insgesamt schlechtere Prognose.

Tabelle 1 Vergleichende Analyse für Patienten mit typischem/atypischem Karzinoid nach [10].

	TC/AC (n = 261/43)	**p-Wert**
Mittleres Alter (Jahre)	47/56	0,001
Weibl. Geschlecht (%)	56/53	0,89
Periphere Lokalisation (%)	27/37	0,42
Lymphknotenbefall (%)	4/23	< 0,001
Metastasierung (%)	1,5/20,9	< 0,001
Lokalrezidiv (%)	0,7/2,3	0,09

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.17

Diagnostik von Karzinoidtumoren

Bildgebung und Histologiegewinnung

An erster Stelle steht die bildgebende thorakale Diagnostik mit konventionellem Röntgen, CT und ggf. MRT [23]. Zum Metastasenausschluss ist eine zusätzliche Oberbauchsonografie, -KM-CT oder -MRT sinnvoll.

Über 75 % der Karzinoidtumoren sind bronchoskopisch zu erfassen [9], somit steht die Bronchoskopie an oberster Stelle nach den bildgebenden Verfahren, insbesondere bei zentraler bronchialer Obstruktion. Der Bronchoskopie in starrer Technik sollte zum besseren Management von möglichen Blutungen sowie wegen der Option der Gewinnung größerer Biopsate der Vorzug gegeben werden [23]. Der endobronchiale Ultraschall bietet überdies die Möglichkeit, die Eindringtiefe des Tumors (z. B. nach Abtragung) festzustellen [23]. Bei peripheren Tumoren wird die Diagnose durch Nadelbiopsie oder u. U. erst am Operationspräparat eindeutig zu stellen sein.

Diagnostik: Bildgebung und histopathologische Klassifikation

Bei der histologischen Beurteilung kommt dem Grading eine besondere Bedeutung zu. Die Tumordifferenzierung korreliert dabei eng mit der Proliferationsrate in Form der Mitoserate und dem KI-67-Proliferationsindex [16]. Eine hohe Proliferationsrate ist mit einem aggressiveren klinischen Verlauf und einer schlechteren Prognose verbunden. Low grade NET (TC) weisen eine Mitoserate von < 2 pro 2 mm^2 (~pro 10 HPF, high-power field = mikroskopische Felder bei starker Vergrößerung) auf, high grade Tumoren ≥ 10–20 pro 2 mm^2 (bzw. pro HPF).

Bezüglich des KI-67-Index gibt es für pulmonale NET im Gegensatz zu den GEP-NET keine allgemein verbindliche Grenze für die Diskriminierung zwischen TC und AC [5, 24]. Beim TC wird ein KI-67-Index von bis zu 5 % , für das AC von bis zu 20 % angegeben [5]. Unbestritten ist der Aussagewert des KI-67-Index für die Abgrenzung von high grade zu low/intermediate grade Tumoren, insbesondere bei durch Quetschartefakte veränderten zyto- oder histologischen Präparaten [5]. In manchen Fällen ist eine klare Kategorisierung nicht möglich, weshalb empfohlen wird, im Pathologiebericht neben der Differenzierung auch das Proliferationsverhalten anzugeben, um im Zweifelsfall über alle wichtigen Parameter für eine Therapieentscheidung im klinischen Kontext verfügen zu können [16].

Grading und Proliferationsindex

Als Besonderheit gibt es bei neuroendokrinen Tumoren spezifische Biomarker und nuklearmedizinische Verfahren.

Bedeutung für die Praxis: Entscheidend für die korrekte Diagnose ist die histologische Untersuchung. Dabei spielt insbesondere die Proliferationsaktivität eine entscheidende Rolle bei der Klassifizierung. Maßgeblich ist hier die Mitoserate, wobei auch der KI-76-Index wertvolle Informationen liefern kann.

Biomarker

Als einzelner Serummarker besitzt das Chromogranin A (CGA) bei lokalisierten NET die höchste Aussagekraft und kann zuverlässiger Verlaufsparameter, v. a. bei nichtfunktionellen Tumoren, sein. Etwa 86 % der krankheitsfreien Patienten weisen keine erhöhten Werte auf (Spezifität), 68 % mit aktiver Erkrankung bzw. Rezidiv dagegen zeigen pathologisch erhöhte Werte (Sensitivität) [25]. In Kombination haben die Serum-neuronenspezifische-Enolase (NSE) und die Hydroxy-Indol-Essigsäure als Metabolit des Serotonins im Urin (HIES) als weitere Biomarker die höchste Spezifität (100 %)–bei allerdings geringer Sensitivität (35 %) [26], da bronchiale

Tumormarker

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.17

Karzinoide nur selten Serotonin sezernieren. Zur Identifizierung von Patienten mit Karzinoidsyndrom eignet sich (neben der Klinik) die Kombination von CGA mit HIES. Bei disseminierter Erkrankung ist die Sensitivität von NSE, CEA und HIES gering [26].

Somatostatinrezeptoren

Als prädiktiver Biomarker für eine etwaige Somatostatin-Analoga(SSA)- bzw. Octreotidtherapie kann am Gewebe von neuroendokrinen Tumoren die Expression des hierfür relevanten Somatostatinrezeptors (SSR-2) immunhistochemisch untersucht werden [21].

Nuklearmedizinische Untersuchungen

Somatostatinrezeptorexpression

Das Vorhandensein spezifischer SSR auf NET ermöglicht auch den Einsatz spezifischer nuklearmedizinischer Verfahren sowohl im Rahmen der Diagnostik als auch bei der Therapie. Somatostatin ist ein multifunktionelles Peptid, das in einer Vielzahl neuroendokriner, aber auch anderer Zellen im zentralen und peripheren Nervensystem sowie in einem komplexen Netzwerk von Zellen im GI-Trakt, in Drüsen- und lymphatischen Geweben gebildet wird und endo- und exokrine Zellfunktionen moduliert [27]. Es gibt fünf Subtypen von SSR, wobei das häufig verwendete SSA Octreotid an die Typen 2 und 5 bindet, welche maßgeblich von Karzinoidtumoren exprimiert werden. Modifiziert und radionuklid-konjugiert kann 111-In-Pentreotide (= DTPA-Octreotide) in der Octreotidszintigrafie (Octreotidscan) zur Detektion lokalisierter und metastasierter Karzinoide eingesetzt werden [27], wobei die Sensitivität und vor allem Spezifität des Verfahrens mit dem Grad der Entdifferenzierung (I–III) des Tumors abnehmen; darüber hinaus gibt es u. U. intraindividuell ein divergierendes Bindungsverhalten von Primärtumor und Metastasen [28]. Ein weiteres nuklearmedizinisches Verfahren ist die Szintigrafie mit MIBG (131-Jod-Methyl-Meta-Benzylguanidin), wobei die Anwendungsgebiete der Methoden im Wesentlichen übereinstimmen. Bei korrektem Einsatz ist der Octreotidscan empfindlicher, die Sensitivität für NET der Lunge beträgt hier um 90 % , für den MIBG-Scan um 70 % [27]. MIBG ist dagegen hochsensitiv beim Phäochromozytom und Neuroblastomen [29], die selten auch in der Lunge vorkommen.

Positronenemissionstomographie

Einen moderneren diagnostischen Ansatz bei NET bietet die Positronenemissionstomografie (PET). Die FDG-PET hat aufgrund einer üblicherweise niedrigeren Glukoseaufnahme der Tumorzellen einen eher geringen diagnostischen Stellenwert [12, 23]. Aussagekräftiger ist dagegen die Untersuchung mit 68-Gallium-DOTATOC, einem SSA mit hoher Affinität für die SSR-2 und -5, wobei ein positives Bindungsverhalten des Tumors (auch im Octreotidscan) die Option eines therapeutischen Einsatzes, z. B. mit 90-Yttrium-Octreotid oder 177-Lutetium (Radiopeptidtherapie), bietet [30–32]. Zur Peptidrezeptordiagnostik und -therapie gibt es Konsensusempfehlungen der Europäischen Gesellschaft für neuroendokrine Tumoren ENETS [21, 31], es empfiehlt sich hier unbedingt die Kontaktaufnahme mit einem ausgewiesenen nuklearmedizinischen Zentrum.

Indikation für den diagnostischen Einsatz nuklearmedizinischer Verfahren kann die Suche nach dem Primarius bei CUP- oder symptomatischen bzw. „syndromatischen" Patienten oder auch das Staging in zweifelhaft lokalisierten Stadien vor Operation sein. Die Sensitivität des Verfahrens, insbesondere die der PET, ist höher als die der üblichen bildgebenden Verfahren. Das therapeutische Vorgehen soll sich hierdurch bei bis zu 24 % der Patienten ändern, bei bis zu 31 % der Fälle finden sich zusätzliche, bis dahin nicht bekannte Läsionen. Eine positive Radionuklidbindung ist Voraussetzung für einen therapeutischen Einsatz von Octreotid. Erhöhte

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.17

HIES- und CGA-Werte korrelieren mit einem positiven Octreotidscan [27], die verschiedenen Verfahren ergänzen sich gegenseitig [28].
Bedeutung für die Praxis: Bei der Behandlung von fortgeschrittenen Karzinoiden kommt der Therapie mit Somatostatinanaloga eine entscheidende Bedeutung zu. Entscheidend für die Wirksamkeit von solchen zielgerichteten Therapieansätzen ist die Expression von Somatostatinrezeptoren auf dem Tumor, welche entweder nuklearmedizinisch (PET) oder am Gewebe immunhistochemisch nachgewiesen werden können.

Therapie von Karzinoidtumoren

Operation

Die Therapie der ersten Wahl und der einzig kurative Ansatz ist die komplette Resektion des Tumors entsprechend den anatomischen Gegebenheiten [6, 16, 21], wozu entsprechende Fallserien publiziert sind [9–11, 13–15, 20]. Die Prognose hängt maßgeblich vom klinischen Stadium und der funktionellen Resektabilität ab, wobei auch lokal fortgeschrittene Stadien des TC von einer radikalen Operation profitieren [15]. Dabei sollte für ein exaktes pathologisches Staging, aber auch aus therapeutischen Gründen eine radikale systematische mediastinale Lymphadenektomie vorgenommen werden [12]. Eine präoperative Mediastinoskopie ist deshalb verzichtbar. Bei peripheren TC kann auf Segmentebene reseziert werden, bei AC sollte der anatomischen Lappenresektion unbedingt der Vorzug gegeben werden und die chirurgische Therapie sich an der des nichtkleinzelligen Karzinoms orientieren.

Therapie der Karzinoide: Operation anstreben!

Bronchoplastische Verfahren sollten, wo möglich, zum Einsatz kommen [14]. Wenn ein radikales Vorgehen kontraindiziert ist, kann bei einem TC auch eine sparsamere Resektion erfolgen [12, 33], beim AC ist die radikale Operation dagegen unabdingbar und prognostisch bedeutsam [18]. In Ausnahmefällen (z. B. absolute funktionelle Inoperabilität) kann eine alleinige endoskopische Therapie beim TC u. U. auch kurativ sein, eine interventionelle präoperative Tumorreduktion zur Rekanalisierung kann das exakte Tumorstaging erleichtern [12, 34].
In ausgewählten Fällen kann auch in oligometastasierten Stadien eine kurativ intendierte Resektion sowohl von Primärtumor als auch der Metastasen sinnvoll sein, ebenso ein palliatives Debulking [6, 16, 21]. Es empfiehlt sich hier dringend eine interdisziplinäre Diskussion in einem ausgewiesenen Tumorboard.
Bedeutung für die Praxis: Die Resektion ist das Mittel der Wahl bei Karzinoidtumoren. Besonders beim atypischen Karzinoid empfiehlt sich ein möglichst radikales Vorgehen, welches dem beim NSCLC entsprechen sollte.

Strahlentherapie

Die Ergebnisse nach einer alleinigen kompletten Resektion typischer Karzinoidtumoren sind sowohl hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle als auch des rezidivfreien Überlebens so gut, dass der Stellenwert einer adjuvanten Strahlentherapie hier bisher nicht geprüft wurde. Aufgrund der geringen Rezidivneigung sollte auf eine postoperative Strahlenbehandlung in dieser Situation zur Vermeidung einer möglichen zusätzlichen pulmonalen Toxizität verzichtet werden.

Strahlentherapie

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.17

Unklar ist die Situation bei inkomplett resezierten typischen Karzinoidtumoren sowie bei atypischen Karzinoidtumoren mit kompletter Resektion. Es existieren nur wenige Hinweise auf eine verbesserte lokale Tumorkontrolle, auch in der Situation eines mediastinalen Lymphknotenbefalls. Eindeutige Aussagen zum Einfluss der Strahlentherapie auf das Überleben fehlen völlig. Die Indikation sollte daher zurückhaltend gestellt werden [19, 35–37].

Im Gegensatz hierzu besteht eine Indikation zur Strahlentherapie nach einer inkompletten Resektion eines atypischen Karzinoidtumors, da eine hohe Progressionsgefahr der oft zentral liegenden Tumoren besteht und eine komplette Resektion in einer zweiten Operation kaum gelingt. Durch eine Strahlentherapie scheint eine dauerhafte lokale Tumorkontrolle möglich. Die Strahlenbehandlung sollte 3-dimensional geplant und konventionell fraktioniert bis zu kumulativen Dosen von ca. 54–60 Gy durchgeführt werden. Daten zum Einfluss der Strahlentherapie auf das Überleben fehlen aber in dieser Situation ebenso wie zur primären Strahlenbehandlung eines bereits initial inoperablen Karzinoidtumors. Eine Strahlentherapie eines fortgeschrittenen irresektablen oder metastasierten Karzinoids scheint dann indiziert, wenn lokale Symptome (pulmonal, ossär oder zerebral) zu erwarten sind. Der Beginn der Radiotherapie und die optimale Sequenz einer Radiochemotherapie bei diesen sich aggressiv verhaltenden Tumoren sollte interdisziplinär abgestimmt werden und sich an dem Allgemeinzustand des Patienten und der zu erwartenden Toxizität orientieren [19, 35–38].

Radiopeptidrezeptortherapie

Bei lokal fortgeschrittenen inoperablen Tumoren wird über Remissionen (ca. 20 %) auch unter Radiochemotherapie berichtet [38]. Bei Inoperabilität kann u. U. auch eine stereotaktische Lungenbestrahlung oder auch eine Radiofrequenzablation [23] in Erwägung gezogen werden. Eine gezielte Radiotherapie mit 111-In-Pentreotide oder 131-MIBG ist bei positivem Bindungsverhalten möglich, bringt jedoch wohl selten mehr als eine vorübergehende Stabilisierung [39]. Bei fortgeschrittenen, STS-Rezeptor-positiven NET kommt u. U. auch eine Radiopeptidrezeptortherapie (SSA-PRRT), z. B. mit [90-Yttrium-DOTA]-TOC und/oder [177-Lutetium-DOTA]-TOC in Betracht, mit der hohe Tumorkontrollraten auch bei fortgeschrittenen und metastasierten Erkrankungsstadien erzielt werden können. Limitierend hierbei ist v. a. eine Nephrotoxizität [30, 31, 40].

Bedeutung für die Praxis: Die perkutane Strahlentherapie hat bei Karzinoidtumoren nur einen begrenzten Wert und sollte Patienten nach inkompletter Resektion und im inoperablen lokal fortgeschrittenen Stadium vorbehalten sein. Bei fortgeschrittenen Tumoren mit entsprechend hoher Somatostatinrezeptorexpression sollte die Möglichkeit einer Radiopeptidrezeptortherapie erwogen werden.

Systemtherapie

Systemische Therapie

Zur systemischen Behandlung von fortgeschrittenen NET der Lunge gibt es kaum Evidenz aus randomisierten Studien. Entsprechend stützen sich die meisten Empfehlungen auf Expertenmeinungen im Sinne von „Consensus Guidelines" unterschiedlicher Institutionen [6, 16, 21]. Hauptproblem ist, dass NET der Lunge meist nicht als eigene Tumorentität geführt, sondern zusammen mit GEP-NET behandelt werden. Dabei bleibt oft unklar, inwieweit die quantitativ und qualitativ besseren Daten zu den GEP-NET auf pulmonale NET übertragbar sind.

Zu unterscheiden ist zunächst die adjuvante von der palliativen Situation. Es gibt praktisch keine gesicherten Daten für die adjuvante systemische Therapie nach kurativer Resektion bei Karzinoidtumoren. In der Literatur existieren dazu sehr wi-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.17

dersprüchliche Einschätzungen, wobei die Mehrzahl der Autoren eine adjuvante Therapie außerhalb von Studien nicht für gerechtfertigt halten [10, 18, 20].
Die entsprechenden Guidelines bieten keine einheitlichen Empfehlungen zur adjuvanten Therapie nach vollständiger Resektion. Während die NANETS-Guidelines für NET grundsätzlich keine Rolle für eine adjuvante Systemtherapie sehen [6, 16], lassen die der ENETS sowie die NCCN-Guidelines die Frage beim AC mit hohem Proliferationsindex für die individuelle Entscheidung nach Diskussion im interdisziplinären Tumorboard offen [16, 24].

Chemotherapie im lokal fortgeschrittenen Stadium

Da das optimale Therapieregime nicht definiert und der zu erwartende Benefit völlig offen ist, sehen wir angesichts der realen Risiken keine Indikation für eine adjuvante Therapie beim vollständig resezierten TC/AC.
Im lokal fortgeschrittenen, inoperablen Stadium der atypischen Karzinoide wird die sequenzielle/simultane Radiochemotherapie unter Einsatz von Cisplatin/Etoposid empfohlen [16].
In fortgeschrittenen, jedoch oligometastatischen Stadien sollte durchaus die lokale Therapie von Primärtumor und Metastasen im interdisziplinären Board diskutiert und ggf. aggressiv behandelt werden. Bei technischer Inoperabilität können neben einer Radiochemotherapie mit Cisplatin/Etoposid [16] dabei auch lokal ablative Verfahren wie eine stereotaktische Bestrahlung oder eine Radiofrequenzablation o. ä. zum Einsatz kommen [16, 21]. Bei hoher Tumor- bzw. Symptomlast und im Vordergrund stehender Lebermetastasierung ist die Möglichkeit einer regionalen Therapie von Lebermetastasen (Chemoembolisation; TACE, SIRT) im gastroenterologischen Tumorboard zu evaluieren [6, 24].
Für die systemische Therapie von fortgeschrittenen Karzinoidtumoren stehen mehrere Optionen zur Verfügung, deren jeweiliger Stellenwert unterschiedlich beurteilt wird. Zu unterscheiden ist dabei zunächst, ob ein Tumor symptomatisch und/oder syndromatisch, d. h. hormonaktiv ist. Bei geringer Tumorlast und wenig proliferativen Tumoren ist bei fehlenden Symptomen in einer eindeutig palliativen Situation ein primäres Abwarten gerechtfertigt [16, 24].
Bei Patienten mit Karzinoidsyndrom besteht die klare Empfehlung zur Biotherapie mit SSA. Hierfür stehen 2 Depotpräparate zur Verfügung (Octreotid: Sandostatin LAR-Monatsdepot, Lanreotid: Somatuline Autogel), für die kurzfristige (perioperative) Symptomkontrolle kann Octreotid auch s. c. oder i. v. eingesetzt werden [6, 24].

Therapie mit Somatostatinanaloga.

Die Frage, ob SSA auch bei pulmonalen NET antiproliferativ wirken, wird immer noch kontrovers diskutiert. In einer Subgruppenanalyse der RADIANT-2-Studie [41], in der die Wirksamkeit von Octreotid-LAR in Kombination mit dem m-TOR-Inhibitor Everolimus vs. Placebo (33 vs. 11 Patienten) bei Patienten mit funktionellen NET der Lunge untersucht wurde, konnte ein klarer Vorteil im primären Endpunkt PFS zugunsten der Kombination festgestellt werden (13,6 vs. 5,6 Monate; HR 0,72; p = 0,228). Ein Tumoransprechen wurde dabei auch im Octreotidmonoarm beobachtet (67 vs. 27 %), sodass davon auszugehen ist, dass SSA auch bei nicht syndromatischen Patienten krankheitsstabilisierend wirken [24]. Voraussetzung ist eine niedrige Proliferationsrate (KI-67 < 10 %) und eine Somatostatinexpression in der Immunhistochemie oder dem Octreotidimaging [21]. In einer weiteren 3-armigen Studie wurde die Wirksamkeit des lang-wirksamen SSA Pasireotid als Monotherapie gegen einer Monotherapie mit Everolimus und einer Kombination von beiden bei NET der Lunge und des Thymus untersucht [66]. Hierbei zeigte sich eine vergleichbare Wirksamkeit beim progressionsfreien Überleben und den Ansprechra-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.17

ten in den jeweiligen Monotherapiearmen bei etwas höherer Wirksamkeit im Kombinationsarm, dies auf Kosten einer deutlich erhöhten Toxizität [66].

Die Wirksamkeit von Everolimus bei nichtfunktionellen neuroendokrinen Tumoren wurde in einer weiteren randomisierten Studie (RADIANT-4) geprüft, in der auch 90 Patienten (29 %) mit pulmonalen NET vertreten waren. [42]. Hierbei fand sich ein signifikant besseres PFS unter Everolimus gegenüber Placebo (11 vs. 3,9 Monate; HR 0,48; $p < 0{,}00001$) sowie ein Trend zu einem verbesserten Gesamtüberleben (HR 0,64; n. s.). In den USA wurde Everolimus auf Basis dieser Daten für progrediente, gut differenzierte NET von Lunge und GI-Trakt zugelassen [43].

Rezidivtherapie mit Everolimus

Everolimus wird entsprechend auch als Therapie des progredienten nichtpankreatischen NET empfohlen [21] und ist in dieser Indikation auch für nichtfunktionelle NET der Lunge seit Juni 2016 zugelassen.

in Europa

Größere systematische Analysen in Europa zur konventionellen Chemotherapie bei pulmonalen Karzinoidtumoren liegen nicht vor, dementsprechend gibt es wenige verlässliche Daten. An Substanzen wurden Kombinationen aus Streptozotocin und 5-Fluorouracil, Streptozotocin und Doxorubicin, Doxorubicin und Paclitaxel sowie Cisplatin und Etoposid eingesetzt, wobei letztere Kombination, wie sie auch beim SCLC verwendet wird, am geeignetsten zu sein scheint [39]. Dies wird auch von einer retrospektiven Analyse unterstützt, die unter Chemotherapie mit Platin und Etoposid, teils in Kombination mit Bestrahlung, Remissionen von ca. 20 % fand [38].

palliative Chemotherapie

Die NCCN-NET-Guidelines empfehlen den Einsatz von Chemotherapie bei progredienten Tumoren nur, wenn „andere Behandlungsoptionen nicht zur Verfügung stehen" [16]. Als weitere mögliche Option in metastasierten Stadien wird Temozolomid (± Capectabine) angegeben [16]. Daten zu anderen zielgerichteten oder antiangiogenetischen Substanzen konnten bislang keinerlei Nutzen bei fortgeschrittenen Karzinoidtumoren zeigen und können deshalb derzeit außerhalb von Studien auch nicht empfohlen werden.

Bedeutung für die Praxis: Die Entscheidung, ob und wenn ja, welche systemische Therapie eingesetzt werden soll, muss immer individuell getroffen werden. Dabei ist neben klinischen Faktoren (Symptome, Tumorlast) vor allem auch die Proliferationsaktivität entscheidend. Bei behandlungsbedürftigen, niedrig proliferativen NET mit Somatostatinrezeptorexpression ist eine SSA-Therapie, bei nicht funktionellen Tumoren eine Therapie mit Everolimus Mittel der ersten Wahl. Bei aggressiveren Tumoren und entsprechendem klinischen Zustand kann eine Platin/Etoposid-Kombination indiziert sein [43]. Bei entsprechender Voraussetzung sollte auch die Möglichkeit einer Radiopeptidrezeptortherapie nicht vergessen werden. Bei asymptomatischen Patienten ist bei fortgeschrittenen, gut differenzierten Tumoren durchaus auch eine „watch and wait"-Strategie gerechtfertigt.

Großzellige neuroendokrine Karzinome (LCNEC) der Lunge

Klassifizierung der großzelligen Lungenkarzinome

Wie bei den Karzinoiden erfolgt die Klassifizierung nach morphologischen und immunhistochemischen Gesichtspunkten. Von den fünf Unterformen des klassischen großzelligen NSCLC (LCC) gemäß der WHO-Klassifikation von 2004 wird das großzellige neuroendokrine Karzinom (LCNEC) abgegrenzt, wenn es die histologischen Diagnosekriterien des NET erfüllt und die neuroendokrine Natur des Tu-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.17

mors immunhistochemisch bestätigt wird [5]. In der Literatur werden jedoch entgegen der aktuellen Klassifikation noch andere Formen großzelliger Karzinome beschrieben. So grenzen einige Autoren großzellige Karzinome ab, die zwar morphologisch wie NET imponieren, jedoch keine neuroendokrine Differenzierung in der IHC aufweisen [44] und nicht eigens klassifiziert werden [5]. Diese Tumoren werden an entsprechender Stelle dann als großzellige Karzinome mit neuroendokriner Morphologie bezeichnet (LCCNM) und haben im Vergleich zu den klassischen LCC eine ungünstigere Prognose [45]. Darüber hinaus gibt es auch NSCLC, die zwar histomorphologisch nicht die Merkmale der neuroendokrinen Differenzierung zeigen, jedoch in der IHC neuroendokrine Marker exprimieren [44] und als „NSCLC mit neuroendokriner Differenzierung" bezeichnet werden [5].

Diagnostik beim großzellig-neuroendokrinen Lungenkarzinom

Genomische Analysen legen den Schluss nahe, dass es zwei Varianten des großzellig-neuroendokrinen Karzinoms gibt. Der „SCLC-like" Typ weist wie das SCLC auch oft Mutationen im RB1 und TP53-Gen auf, während der NSCLC-Typ gehäuft Mutationen im KEAP1- und STK11- und/oder KRAS-Gen (>70 %) trägt [7]. Veränderungen, die den Einsatz einer zielgerichteten Therapie ermöglichen, scheinen hier sehr selten zu sein [7].

Ein entscheidender Klassifikationsfaktor der LCNEC ist ein entsprechend hoher Proliferationsindex, der diesen Tumor als „high grade" Tumor identifiziert und ihn gegen intermediate grade neuroendokrine Tumoren (AC) abzugrenzen hilft. Es gibt auch hier keine eindeutige Grenze, jedoch werden NET mit einem KI-67-Index von > 20 % bzw. einer Mitoserate von > 10 pro mm^2 als G3-Tumoren bezeichnet [6, 21]. Im Hinblick auf den KI-67-Index weisen LCNEC in der Regel Werte zwischen 40–80 % , SCLC von 50–100 % auf [5].

Im Folgenden soll nur auf die LCNEC eingegangen werden. Das Management des LCCNM, des klassischen LCC und „NSCLC mit neuroendokriner Differenzierung" sollte dem des NSCLC entsprechen, da es für diese Subgruppen derzeit keine eigenen klinischen Implikationen und daraus resultierenden Empfehlungen gibt [5].

Proliferationsindex, high-grade Tumoren der Lunge

Bedeutung für die Praxis: Das großzellig-neuroendokrine Lungenkarzinom ist selten und zeichnet sich durch eine hohe Proliferationsrate und ein zumeist aggressives Wachstum aus. Die Diagnose wird histologisch und mittels Immunhistochemie gestellt.

Epidemiologie, klinische Symptomatik und Prognose des LCNEC

LCNEC sind seltene Tumoren, wobei in der eindeutigen Zuordnung immer wieder Probleme auftreten, zum einen wegen der Schwierigkeiten bei der Abgrenzung zum SCLC, zum anderen, weil diese Tumoren auch in Kombination mit SCLC und NSCLC auftreten können [44]. In einer großen chirurgischen Serie lag die Häufigkeit bei 3,5 % aller resezierten Lungentumoren [46]. Die Mehrzahl der Patienten sind männlich (ca. 80 %), das mittlere Alter liegt bei etwa 64 Jahren und es betrifft überwiegend starke Raucher. 67 % der Tumoren liegen peripher, bei 40–50 % der Fälle finden sich zum Zeitpunkt der Diagnose überdies Lymphknotenmetastasen [10, 45–47]. Häufige klinische Symptome sind Thoraxschmerzen, Hämoptysen, Luftnot und Nachtschweiß, paraneoplastische Symptome sind dagegen selten [48].

Die Prognose ist schlecht, signifikant ungünstiger als die des AC und unterscheidet sich nicht wesentlich von der des SCLC [4]. Bei gleicher Behandlungsstrategie haben LCNEC auch in frühen Stadien eine schlechtere Prognose als NSCLC [46].

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.17

ca. 60 % der Fälle

Das Stadium hat einen signifikanten Einfluss auf das Überleben [47]. Je nach Quelle beträgt das generelle 1-Jahres-Überleben 60 % , das 5-Jahres-Überleben zwischen 20 und 36 % . Auch für das Stadium I liegt es bei einigen Autoren nur bei 27 % [10, 45, 46, 48] und sogar darunter [47]. Rezidive treten zu über 80 % innerhalb eines Jahres auf und sind in ca. 60 % der Fälle mit Fernmetastasen verbunden [49].

Therapie des LCNEC

Aufgrund des Fehlens von Studien gibt es kein gesichertes oder optimales Vorgehen bei diesem aggressiven Tumor [4, 46].

Therapie: Operation und Chemotherapie im frühen Stadium

Dennoch sollte im Falle eines lokalisierten Erkrankungsstadiums eine radikale Resektion mit systematischer Lymphknotendissektion entsprechend der anatomischen Gegebenheiten angestrebt werden [48, 50, 51]. Obwohl der Wert adjuvanter Maßnahmen nicht durch randomisierte Studien gesichert ist, wurde in fast allen publizierten Serien bei der Mehrzahl der Patienten postoperativ nachbestrahlt und/oder adjuvant chemotherapiert [48]. Insbesondere eine adjuvante Chemotherapie wird von fast allen Autoren empfohlen, auch nach kompletter Resektion im Stadium I, obwohl es hierfür keinerlei Daten aus randomisierten prospektiven Studien gibt [10, 46–48, 50]. Diskutiert wird auch eine Induktionstherapie, sofern die Diagnose präoperativ sicher zu stellen ist [50, 51]. Eine neuere Studie impliziert einen überlebensverlängernden Effekt einer platinbasierten systemischen Therapie, prä- oder postoperativ gegeben [52].

Ein weiteres Problem ist, dass es kein allgemein verwendetes Standardregime für diese Situation gibt [53]. Nur wenige retrospektive Analysen erbrachten Hinweise auf einen möglichen Überlebensvorteil für eine kleine Zahl adjuvant chemotherapierter Patienten mit LCNEC [53, 54]. Verwendet werden verschiedene Kombinationstherapien mit Platinsalzen und Etoposid oder Cyclophosphamid, es wurde aber auch die Kombination aus Paclitaxel und Carboplatin eingesetzt. In der Arbeit von *Iyoda* et al. [53] konnte im Stadium I ein signifikanter Überlebensvorteil durch die adjuvante Chemotherapie gezeigt werden (5- und 10-Jahres-Überleben mit Chemotherapie 100 % und 100 % vs. ohne Chemotherapie 51 % und 44 %). Für weiter fortgeschrittene Stadien konnte dagegen bislang kein Vorteil gezeigt werden. Die hierzu vorliegenden Daten stammen nahezu alle aus Asien [51] und sollten deshalb nur mit Vorsicht auf unsere Verhältnisse übertragen werden.

Strahlentherapie beim großzellig-neuroendokrinen Lungenkarzinom

Wir denken, dass auch in der adjuvanten Situation analog dem NSCLC bei geeigneten Patienten und nach individueller Entscheidung bei großen Tumoren und/oder positivem Lymphknotenstatus postoperativ 4 Zyklen einer platinhaltigen Chemotherapie (bevorzugt Cisplatin/Etoposid, ggf. auch Paclitaxel/Carboplatin) verabreicht und bei positiven Resektionsgrenzen bzw. N2-Befall entsprechend nachbestrahlt werden sollte. Durch eine postoperative Radiotherapie des Mediastinums kann die lokale Kontrolle sicher verbessert werden, selbst wenn die insgesamt schlechte Prognose wohl nicht wesentlich beeinflusst wird [46]. Die Entscheidung zur Radiotherapie ist daher individuell zu fällen und sollte sich an dem erwarteten Krankheitsverlauf orientieren: Stehen lokalisierte Probleme der Tumorerkrankung im Vordergrund, sollte auch die Option einer perkutanen Strahlenbehandlung im Rahmen einer kombinierten Radiochemotherapie erwogen werden [51]. Für eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung postoperativ wie beim SCLC liegen keinerlei gesicherte Daten vor [51].

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.17

In der palliativen Situation gibt es ebenfalls keine Standardtherapie, wobei bereits 1991 auf die Wirksamkeit der Kombination von Cisplatin und Etoposid bei undifferenzierten neuroendokrinen Karzinomen hingewiesen wurde [16, 55]. Auch andere Autoren favorisieren diese Kombination [39], sodass man, auch um ein einheitliches und vergleichbares Vorgehen zu gewährleisten, diese Kombination primär einsetzen sollte. Dies entspricht auch den ENETS-Konsensusempfehlungen für schlecht differenzierte neuroendokrine Tumoren [21, 56]. Cisplatin kann dabei ggf. auch durch Carboplatin ersetzt werden [21]. Alternativ kommt auch hier der Einsatz von Paclitaxel und Carboplatin in Betracht, was im Einzelfall hocheffektiv ist. Der Wert von (neueren) Substanzen wie Docetaxel, Gemcitabin, Vinorelbin und Pemetrexed beim LCNEC ist unklar, diese Medikamente scheinen aber eher weniger wirksam [51]. Ein neuerer Review legt nahe, dass beim LCNEC eher Medikamente zum Einsatz kommen sollten, die auch beim SCLC wirksam sind [51].

palliative Systemtherapie

Eine Phase-II-Studie beim LCNEC, die die Wirksamkeit von Paclitaxel und Carboplatin in Kombination mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus geprüft hat, erbrachte zwar ermutigende Ergebnisse [67], weitere Daten hierzu wurden aber bislang nicht vorgelegt. Zum Nutzen anderer zielgerichteter Medikamente bzw. TKI oder Immuncheckpointinhibitoren gibt es keine belastbaren Daten, therapeutisch verwertbare Biomarker fehlen bis dato [51].

Bedeutung für die Praxis: Das großzellig-neuroendokrine Lungenkarzinom ist ein aggressiver Tumor, der wenn möglich reseziert und adjuvant chemotherapeutisch behandelt werden sollte. Im fortgeschrittenen Stadium hat sich eine Therapie mit (Cis-)Platin und Etoposid oder auch Paclitaxel/Carboplatin bewährt. Leider gibt es derzeit keinerlei Daten, die den Einsatz von moderneren Systemtherapien rechtfertigen.

Gemischte neuroendokrine Tumoren

Nomenklatur und Häufigkeit der neuroendokrinen Mischtumoren

Sonderfälle: neuroendokrine Mischtumoren der Lunge

Etwa 5 % aller resezierten Lungenkarzinome weisen eine Mischhistologie auf, von denen nur ein Teil (ca. 2 %) auch einen neuroendokrinen Anteil hat [52]. Häufiger sind Kombinationen aus SCLC/NSCLC, SCLC/LCNEC und LCNEC/NSCLC. Wichtig ist es, einen kleinzelligen Anteil korrekt zu erfassen, der therapieentscheidend und prognoserelevant ist [5]. In der aktuellen WHO-Klassifikation wurde die ursprüngliche Variante des gemischten „small cell-large cell carcinoma" aufgegeben und diese nun als „SCLC combined" geführt. Diese Diagnose ist dann zu stellen, wenn anteilig zumindest 10 % eines SCLC festzustellen sind, unabhängig ob der übrige Tumor drüsig, plattenepithelial, großzellig oder auch sarkomatös differenziert ist [5]. Andere Mischtumoren werden als „SCLC combined with LCNEC" oder auch „LCNEC combined" bezeichnet; Letzteres, wenn mindestens 10 % eines anderen NSCLC vorhanden sind [5]. Karzinoidmischtumoren sind extrem selten [57].

Therapiestrategie bei neuroendokrinen Mischtumoren

Es gibt keine etablierte Therapie bei Mischtumoren, die häufig erst am Operationspräparat diagnostiziert werden [57]. Jedoch ist die Therapie immer an der aggres-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.17

sivsten, respektive der kleinzelligen bzw. großzellig-neuroendokrinen histologischen Komponente auszurichten, die in der Regel prognosebestimmend ist. Entsprechend sollten kombinierte SCLC wie kleinzellige Karzinome im engeren Sinne behandelt werden. Ist der Wert der adjuvanten Therapie auch hier nicht gesichert [57], empfehlen wir doch 4 Zyklen einer Platinkombination mit Etoposid. In lokal fortgeschrittenen Stadien greifen dieselben Empfehlungen wie beim SCLC, ggf. unter Einsatz einer kombinierten Radiochemotherapie. Bei metastasierten kombinierten SCLC liegt auch hier eine begrenzte Erfahrung mit einer Kombination aus Cis- oder Carboplatin und Etoposid vor; durch Zusatz von Paclitaxel, entsprechend dem TEC-Schema, kann bei ungenügendem Ansprechen u. U. noch eine Remission erzielt werden.

Präinvasive neuroendokrine Läsionen und andere neuroendokrine pulmonale Zellproliferationen

Unter diese Kategorie fallen unterschiedliche Begrifflichkeiten, auf die hier nur kurz eingegangen werden soll. Als *DIPNECH* (diffuse idiopathische Hyperplasie pulmonaler neuroendokriner Zellen) wird ein seltenes Syndrom bezeichnet, welches in weniger als 50 Fällen weltweit publiziert wurde [58]. Die entsprechenden histopathologischen Veränderungen werden gemäß der WHO-Klassifikation als präinvasive Läsion eingeordnet [59] und–unabhängig vom Syndrom–als Zufallsbefund zunehmend häufiger auch in Verbindung mit anderen pulmonalen Veränderungen entdeckt [60].

präinvasive neuroendokrine Proliferationen der Lunge:

Klinisch können ein nicht produktiver Husten und Atemnot unter Belastung bestehen, die der Diagnose oft lange vorausgehen, nicht selten ist es ein Zufallsbefund, der v. a. Frauen im mittleren Alter und Nichtraucher betrifft [60]. Aufgrund der anfangs vorwiegend obstruktiven Ventilationsstörung wird das Syndrom nicht selten und oft lange als Asthma oder chronische Bronchitis verkannt [58].

Bildgebend finden sich in der CT oftmals multiple bilaterale pulmonale Infiltrate oder feinfleckige Herde von 3–15 mm, wobei die Diagnose letztlich nur histologisch zu stellen ist [60]. Dabei betrifft die Hyperplasie neuroendokriner Zellen vorwiegend die terminalen Bronchiolen und geht z. T. mit dem Bild einer obliterierenden Bronchiolitis einher [60].

Im Krankheitsverlauf kann es zu einer fortschreitenden reaktiven Fibrosierung der Lunge kommen, die als Folge einer kontinuierlichen lokalen Ausschüttung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren durch die neuroendokrinen Zellen zu sehen ist.

DIPNECH und Tumorlets

Ein gehäuftes Auftreten von DIPNECH-Läsionen bei Patienten mit (teils multiplen) Karzinoiden legt die Vermutung nahe, dass es sich um präneoplastische Veränderungen handelt [59, 61]. Insbesondere asymptomatische Patienten scheinen eine günstige Prognose zu haben, ein progressiver Verlauf ist eher selten. Allerdings gibt es fatale Verläufe infolge einer fortschreitenden obliterierenden Bronchiolitis und Fibrosierung [60]. Inhalative Steroide können bei symptomatischen Patienten versucht werden [60], ebenso sind klinische Besserungen unter Octreotid beschrieben [62]. Der Stellenwert chirurgischer Maßnahmen ist unklar, oftmals wird eine DIPNECH erst in einem Lungenresektat, bevorzugt bei Patienten mit Malignomen oder anderen neuroendokrinen Tumoren der Lunge, zufällig entdeckt [60].

Andere, eher reaktive Proliferationen neuroendokriner Zellen der Lunge stellen *PNECH* und *Tumorlets* dar. Als PNECH werden reaktive Hyperplasien neuroendo-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.17

kriner Zellen in Assoziation mit fibrosierenden oder entzündlichen Lungenprozessen zusammengefasst [59]. Tumorlets sind definiert als kleine Karzinoide, die sich letztlich morphologisch nur in ihrer Größe von < 0,5 cm vom typischen Karzinoid unterscheiden und gemäß WHO den „tumor-like lesions" zugerechnet werden [59]. Tumorlets sind also mikroskopische, peribronchiale bzw. peribronchioläre Konglomerate ovalärer oder spindelförmiger neuroendokriner Zellen.
Ein gehäuftes Auftreten bei Patienten mit und auch in direkter räumlicher Beziehung zu Bronchiektasen ist dabei seit Langem bekannt [63]. Tumorlets treten meistens multifokal auf, können auch mit anderen neuroendokrinen Proliferationen vergesellschaftet (Karzinoide, DIPNECH) und selten mit paraneoplastischen Phänomenen (Cushing) verbunden sein [63].
Bildgebend können diese Veränderungen wie eine diffuse pulmonale Metastasierung imponieren [64], wobei in der Regel keine klinischen Beschwerden bestehen [65]. Auch wenn die klinische Bedeutung von Tumorlets nicht ganz geklärt ist, haben sie in der Regel trotz Persistenz eine exzellente Prognose und bedürfen keiner spezifischen Therapie [65].
Die Beobachtung, dass bei manchen Patienten Karzinoide auch mit weiteren Proliferationen neuroendokriner Zellen wie Tumorlets vergesellschaftet sind, führt zur Vermutung, dass diese einem präneoplastischen Stadium peripherer Karzinoide entsprechen könnten [59].
Bedeutung für die Praxis: Präinvasive neuroendokrine Läsionen der Lungen sind sehr selten und können mit Asthma-ähnlichen Symptomen einhergehen. Die Diagnose ist nur sicher mittels einer (offenen) Lungenbiopsie zu stellen, zumeist als Zufallsbefund.

Erklärung zu Interessenkonflikten

T. Duell war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied von BI, Chugai, Lilly und Roche. Sie hat Honorare oder Kostenerstattungen von BI, BMS, Novartis, Pfizer und Roche erhalten. F. Gamarra hat in den vergangenen drei Jahren Honorare oder Kostenerstattungen von AstraZeneca, BerlinChemie, BI und Santis erhalten. F. Manapov war Berater oder Beiratsmitglied von AstraZeneca und Novartis M. Lindner, A. Morresi-Hauf und K. Scheidhauer geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.17

Literatur

1 Kramer R (1930) Adenoma of bronchus. Ann Otol Rhinol Laryngol 39: 689
2 Arrigoni MG, Woolner LB, Bernatz PE (1972) Atypical carcinoid tumors of the lung. J Thorac Cardiovasc Surg 64: 413–421
3 Williams ED, Sandler M (1963) The classification of carcinoid tumors. Lancet 1: 238–239
4 Travis WD, Rush W, Flieder DB et al (1998) Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. Am J Surg Pathol 8: 934–943
5 Travis WD, Brambilla E, Burke AP et al (2015) WHO Classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC Press, Lyon
6 Kunz P, Reidy-Lagunes D, Lowell A et al (2013) NANETS–Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. Pancreas 42: 557–577
7 Rekhtman N, Pietanza M, Hellmann MD (2016) Next-Generation Sequencing of pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinoma Reveals Small Cell Carcinoma–like and Non–Small Cell Carcinoma–like Subsets. Clin Cancer Res 22(14): 3618–29
8 Younossian AB, Brändler MA, Tötsch M (2002) Feasibility of the new WHO classification of pulmonary neuroendocrine tumors. Swiss Med weekly 132: 535–540
9 Cooper WA, Thourani VH, Gal AA et al (2001) The surgical spectrum of pulmonary neuroendocrine neoplasms. Chest 119: 14–18
10 García-Yuste M, Matilla JM, Alvarez-Gago T et al (2000) Prognostic factors in neuroendocrine lung tumors: a Spanish multicenter study. Ann Thorac Surg 70: 258–263
11 Thomas CF, Tazelaar HD, Jett JR (2001) Typical and atypical pulmonary carcinoids. Outcome in patients presenting with regional lymph node involvement. Chest 119: 1143–1150
12 Kosmidis PA (2004) Treatment of carcinoid tumors of the lung. Curr Opin Oncol 15: 146–149
13 Fink G, Krelbaum T, Yellin A et al (2001) Pulmonary carcinoid. Presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. Chest 119: 1647–1651
14 Stefani A, Morandi U, Urgese AL et al (1999) Carcinoid tumors of the lung. An analysis of 65 operated cases. J Cardiovasc Surg 40: 607–612
15 Mezzetti M, Raveglia F, Panigalli T et al (2003) Assessment of outcomes in typical and atypical carcinoids according to latest WHO classification. Ann Thorac Surg 76: 1838–1842
16 National Comprehensive Cancer Network (2019) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Neuroendocrine and Adrenal Tumors. Version 1.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf
17 Filosso PL, Ruffini E, Oliaro A et al (2002) Long-term survival of atypical bronchial carcinoids with liver metastases, treated with octreotide. Eur J Cardiothoracic Surg 21: 913–917
18 Marty-Ané CH, Costes V, Pujol JL et al (1995) Carcinoid tumors of the lung: Do atypical features require aggressive management? Ann Thorac Surg 59: 78–83
19 Mackley HB, Videtic GM (2006) Primary carcinoid tumors of the lung: a role for radiotherapy. Oncology (Willston Park) 20(12): 1537–1543
20 Beasley MB, Thunissen FBJM, Brambilla E et al (2000) Pulmonary atypical carcinoid: Predictors of survival in 106 cases. Human Pathol 31: 1255–1265
21 Pavel M, O´Toole D, Costa F et al (2016) ENETS consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. Neuroendocrinology 103: 172–185
22 Zitat entfällt!
23 Hage R, Brutel de la Rivière A, Seldenrijk CA et al (2003) Update in pulmonary carcinoid tumors: a review article. Ann Surg Oncol 10(6): 697–704
24 Caplin ME, Baudin E, Ferolla P et al (2015) for the ENETS consensus conference participants. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoid. Ann Oncol 26(8): 1604–1620
25 Baudin E, Bidart JM, Bachelot A et al (2001) Impact of chromogranin A measurement in the work-up of neuroendocrine tumors. Annals Oncol 12(Suppl 2): S79–S82
26 Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A et al (1999) Chromogranin A, Neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindol acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. Cancer 86: 858–865
27 Seregni E, Chiti A, Bombardieri E (1998) Radionuclide imaging of neuroendocrine tumors: biological basis and diagnostic results. Eur J Nucl Med 25: 639–658
28 Cimitian M, Buonadonna A, Cannizarro R et al (2003) Somatostatin receptor scintigraphy versus Chromogranin A assay in the management of patients with neuroendocrine tumors of different types: clinical role. Annals Oncol 14: 1135–1141
29 Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH et al (1993) Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]- and [123I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. Eur J Nucl Med 20: 716–729
30 Koukurakis S, Strauss LG, Georgoulias V et al (2006) Comparison of the pharmacokinetics of 68Ga-DOTATOC and [18F]FDG in patients with metastatic neuroendocrine tumors scheduled for 90Y-DOTATOC therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 33: 1115–1122
31 Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R et al (2009) ENETS consensus guideline for the standards of care in neuroendocrine tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. Neuroendocrinology 90: 220–226
32 Yakemchuk VN, Jager PL, Chirakal R et al (2012) PET/CT using 18F-FDOPA provides improved staging of carcinoid tumor patients in a Canadian setting. Nucl Med Commun 33: 322–330
33 Fox M, Van Berkel V, Bousamra M et al (2013) Surgical management of pulmonary carcinoid tumors: sublobar resection versus lobectomy. Am J Surg 205: 200–208

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.17

34 Neyman K, Sundset A, Naalsund A et al (2012) Endoscopic treatment of bronchial carcinoids in comparison to surgical resection: a retrospective study. J Bronchology Interv Pulmonol 19: 29–34
35 Martini N, Zaman MB, Bains MS et al (1994) Treatment and prognosis in bronchial carcinoids involving regional lymph nodes. J Thorac Cardiovasc Surg 107: 1–7
36 Carretta A, Ceresoli GL, Arrigoni G et al (2000) Diagnostic and therapeutic management of neuroendocrine lung tumors. A clinical study of 44 cases. Lung Cancer 29: 217–225
37 García-Yuste M, Matilla JM, Cueto A et al (2007) Typical and atypical carcinoid tumours: analysis of the experience of the Spanish Multi-centric Study of the Neuroendocrine Tumours of the Lung. Eur J Cardiothorac Surg 31: 192–197
38 Wirth LJ, Carter MR, Jänne PA et al (2004) Outcome of patients with pulmonary carcinoid tumors receiving chemotherapy or chemoradiotherapy. Lung Cancer 44: 213–220
39 Granberg D, Eriksson B, Wilander E et al (2001) Experience in treatment of metastatic pulmonary carcinoid tumors. Ann Oncol 12: 1383–1391
40 Villard L, Romer A, Marincek et al (2012) Cohort study of Somatostatin-Based Radiopeptide Therapy With [90Y-DOTA]-TOC Versus [90Y-DOTA]-TOC Plus [177Lu-DOTA]-TOC in Neuroendocrine Cancers. JCO 30: 1100–1106
41 Fazlo N, Granberg D, Grossman A et al (2013) Everolimus plus octreotide long-acting repeatable in patients with advanced lung neuroendocrine tumors. Analysis of the phase 3, randomized, placebo-controlled RADIANT-2 study. Chest 143: 955–962
42 Yao J, Fazlo N, Singh S et al (2016) Everolimus for the treatment of advanced non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 387: 968–977
43 Wolin EM (2016) Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated and Intermediate-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Lung. Chest doi: 10.1016/j.chest.2016.06.018
44 Travis WD, Gal AA, Colby TV et al (1998) Reproducibility of neuroendocrine lung tumor classification. Hum Pathol 29: 272–279
45 Iyoda A, Hiroshima K, Toyozaki T et al (2001) Clinical characterization of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinoma with neuroendocrine morphology. Cancer 91: 1992–2000
46 Paci M, Cavazza A, Annessi V et al (2004) Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a ten year clinicopathologic retrospective study. Ann Thorac Surg 77: 1163–1167
47 Ab´Saber AM, Massoni Neto LM, Bianchi CP et al (2004) Neuroendocrine and biologic features of primary tumors and tissue in pulmonary large cell carcinomas. Ann Thorac Surg 77: 1883–1890
48 Zacharias J, Nicholson AG, Ladas GP et al (2003) Large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinomas with neuroendocrine morphology of the lung: prognosis after complete resection and systematic nodal dissection. Ann Thorac Surg 75: 348–352
49 Takei H, Asamura H, Maeshima A et al (2002) Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a Clinicopathologic study of eighty-seven cases. J Thor Cardiovasc Surg 124: 285–292
50 Doddoli C, Barlesi F, Chetaille B et al (2004) Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: an aggressive disease potentially treatable with surgery. Ann Thorac Surg 77: 1168–1172
51 Fasano M, Della Corte CM, Papaccio F et al (2015) Pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma–From epidemiology to therapy. J Thorac Oncol 10: 1133–1141
52 Sarkaria IS, Iyoda A, Roh MS et al (2011) Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in resected pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas: a single institution experience. Ann Thorac Surg 92: 1180–1186
53 Iyoda A, Hiroshima K, Toyozaki T et al (2001) Adjuvant Chemotherapy for large cell carcinoma with neuroendocrine features. Cancer 92: 1108–1112
54 Dresler CM, Ritter JH, Patterson GA et al (1997) Clinico-pathologic analysis of 40 patients with large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. Ann Thorac Surg 63: 180–185
55 Moertel CG, Kvols LK, O´Connell MJ et al (1991) Treatment of neuroendocrine carcinomas with Etoposide and Cisplatin. Cancer 68: 227–232
56 Eriksson B, Annibale B, Bajetta E et al (2009) ENETS consensus guideline for the standards of care in neuroendocrine tumors: chemotherapy in patients with neuroendocrine tumors. Neuroendocrinology 90: 214–219
57 Ruffini E, Rena O, Oliaro A et al (2002) Lung tumors with mixed histologic pattern. Clinico-pathologic characteristics and prognostic significance. Eur J Cardio Thorac Surg 22: 701–707
58 Irshad S, McLean E, Rankin S et al (2010) Unilateral diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia and multiple carcinoids treated with surgical resection. J Thorac Oncol 5: 921–923
59 Brambilla E, Travis WD, Colby TV et al (2001) The new WHO classification of lung tumors. Eur Respir J 18: 1059–1068
60 Davies SJ, Gosney JR, Hansell DM et al (2007) Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: an under-recognised spectrum of disease. Thorax 62: 248–252
61 Ruffini E, Bongiovanni M, Cavallo A et al (2004) The significance of associated pre-invasive lesions in patients resected for primary lung neoplasms. Eur J Cardio Thorac Surg 26: 165–172
62 Miller YE (2010) Editorial: Does unilateral DIPNECH provide clues to pathogenesis? J Thorac Oncol 5: 761–762
63 Ferolla P, Daddi N, Urbani M et al (2009) Tumorlets, multicentric carcinoids, lymph-nodal metastases, and long-term behaviour in bronchial carcinoids. J Thorac Oncol 4: 383–387
64 Ginsberg MS, Akin O, Berger D et al (2004) Pulmonary tumorlets: CT findings. AJR 183: 293–296
65 Aubry MC, Thomas CF, Jett JR et al (2010) Significance of multiple carcinoid tumors and tumorlets in surgical lung specimens. Chest 131: 1635–1643
66 Ferolla P, Brizzi M, Meyer T et al (2017) Efficacy and safety of long-acting pasireotide or everolimus alone or in combination in patients with advanced carcinoids of the lung and thymus (LUNA): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol 18: 1652–1664
67 Christopoulos P, Engel-Riedel W, Grohé C, et al (2017) Everolimus with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment for metastatic large-cell neuroendocrine lung carcinoma: a multicenter phase II trial. Ann Oncol 28(8): 1898–1902

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.17

Tumoren des Mediastinums

R.M. Huber, A. Schalhorn, U.G. Müller-Lisse, J. Neumann, H.M. Specht, Ch. Schneider

Schlagwörter

Pathologie • Anatomie • Thymustumoren, Lymphome • Keimzelltumoren • mesenchymale Tumoren • Morbus Castleman • Zysten • sklerosierende Mediastinitis

Pathologie

Anatomische Einteilung des Mediastinums

Als Mediastinum wird der von Sternum und Brustwirbelsäule begrenzte, vom Zwerchfell bis zur oberen Apertur des Thorax reichende Raum zwischen den beiden Pleurahöhlen bezeichnet. Unter den zahlreichen, bis neun Kompartimente umfassenden anatomischen Klassifikationsversuchen ist die durch Orientierung am Herzbeutel nur vier Kompartimente unterscheidende Aufteilung einfach, weit verbreitet und teilweise mit der röntgenografischen Einteilung korrelierbar: Das obere Mediastinum wird durch eine virtuelle Ebene zwischen Unterseite des Manubrium sterni und der Vorderseite des vierten Wirbelkörpers von den drei übrigen „unteren" Kompartimenten getrennt, vor dem Herzbeutel das vordere und hinter ihm das hintere Mediastinum; das mittlere (axiale) Mediastinum enthält außer dem Herzbeutel auch den Lungenhilus beidseits, die Trachealgabel, den Aortenbogen, die Vena cava superior mit den Venae brachiocephalicae und die jeweils umgebenden Lymphknoten [1]. Von dieser anatomischen Unterteilung weichen die röntgenografischen Räume etwas ab (siehe Abschnitte zur Diagnostik und Therapie), z. B. werden anatomisch Teile des Ösophagus und der Aorta descendens im hinteren Mediastinum, röntgenografisch jedoch im mittleren Mediastinum lokalisiert.

Tabelle 1 *Topografische Verteilung der häufigsten Mediastinaltumoren [1].*

Oberes Kompartiment		
Epithelkörperchenadenome, Thymome, Schilddrüsenneoplasien, Lymphome, Keimzelltumoren		
Vorderes Kompartiment	*Mittleres (axiales) Kompartiment*	*Hinteres Kompartiment*
Thymome Thymuskarzinome Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenneoplasien Lymphome Lymphknotenmetastasen Keimzelltumoren Paragangliome Pleura-Perikard-Zysten	Lymphome Lymphknotenmetastasen Paragangliome bronchogene Zysten Ösophagusdivertikel	neurogene Tumoren Schwannome Neurofibrome Ganglioneurome Neuroblastome Paragangliome gastroenterale Zysten

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.18

Tumorverteilung im Mediastinum

Da sich bestimmte Tumoren im Mediastinum bevorzugt in jeweils typischer Lokalisation entwickeln, ist diese ein differenzialdiagnostisch hilfreiches Kriterium bei der Beurteilung von mediastinalen Krankheitsprozessen. Eine Übersicht über die topografische Verteilung der häufigsten Tumoren in den Kompartimenten des Mediastinums zeigt Tabelle 1 .
Die vier häufigsten primären Neoplasien im Mediastinum sind Thymome, mesenchymale, insbesondere neurogene Tumoren, Keimzelltumoren und Lymphome. Im Folgenden werden diese im Einzelnen diskutiert, die Problematik der anderen Mediastinaltumoren und tumorartigen Veränderungen wird kurz zusammenfassend in den letzten Abschnitten abgehandelt.

Thymustumoren

Thymome, Thymuskarzinome; Klassifikation

Primäre Thymustumoren sind insgesamt selten, innerhalb des Mediastinums macht ihr Anteil jedoch circa 15 % aller Mediastinaltumoren aus, und im vorderen oberen Mediastinum stellen sie mit ungefähr 20 % die häufigste Tumorgruppe dar [1]. In 5 % der Fälle entstehen Thymome extramediastinal aus ektopem Thymusgewebe, insbesondere in Lunge, Trachea und den Halsgeweben.
Zum Zeitpunkt der Diagnose ist die Mehrzahl der Patienten älter als 40 Jahre. Meist verursachen Thymome keine Beschwerden und werden nur zufällig entdeckt. Etwa 40 % der Patienten weisen lokale, durch den Tumor verursachte Symptome wie Dyspnoe und das Vena-cava-superior-Syndrom auf.
Ein wichtiger klinischer Aspekt der Thymome ist ihre Assoziation mit Autoimmunerkrankungen, insbesondere mit der Myasthenia gravis (circa 20–40 % der Thymompatienten) [3, 4], auch mit Aplasie der Erythropoese und Hypogammaglobulinämie.

Thymome sind mit Autoimmunerkrankungen assoziiert

Thymome sind definiert als Neoplasien mit thymustypischen histologischen Merkmalen, die von epithelialen Zellen des Thymus ausgehen oder sich in solche differenzieren, unabhängig von Vorkommen und Anteil nichtneoplastischer Lymphozyten. Sie besitzen ein niedriges bis moderates malignes Potential [5].
Thymuskarzinome hingegen sind klar maligne epitheliale Tumoren mit eindeutigen zytologischen Atypien, Invasivität und Fehlen organtypischer Merkmale des Thymus [5].
Bei großer histologischer Vielfalt und intratumoraler Heterogenität der Thymustumoren ist die Erstellung einer reproduzierbaren, einfachen und klinisch relevanten Tumorklassifikation nicht unproblematisch. Dies spiegelt sich in zahlreichen histologischen Klassifikationsvorschlägen wider, die von einer rein morphologischen Einteilung [6], über eine Kombination aus morphologischem Subtyp und Invasivität des Tumors [7] bis zu histogenetischen Klassifikationsprinzipien [8, 9, 10] reichen.
Insbesondere die Klassifikation nach *Marino*, *Müller-Hermelink* und *Kirchner* wurde 1999 von der WHO aufgegriffen, wobei die morphologischen und histogenetischen Klassifikationsgrundlagen in ein Schema aus Buchstaben- und Zahlenkombinationen (Thymom Typ A, AB, B1–3, C) übertragen wurden. Das Ziel der WHO bestand nicht in der Erschaffung einer neuen Klassifikation der epithelialen Thymustumoren, sondern darin, bestehende Unterteilungsprinzipien in einer allge-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.18

neue Klassifikation der epithelialen Thymustumoren

mein akzeptierten abstrakten Form zusammenzufassen, um die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen zu ermöglichen.
Dies wurde auch in der überarbeiteten Fassung von 2015 beibehalten, allerdings wurde, wie schon in der Fassung von 2004, der Begriff des Typ-C-Thymoms durch die getrennte Kategorie der Thymuskarzinome ersetzt [5].
Tabelle 2 fasst die genannten Klassifikationen in vergleichender Form zusammen.
Typ-A-Thymome bestehen aus zytologisch blanden, spindeligen bzw. ovalären Zellen mit variablen Wachstumsmustern, wenigen Mitosefiguren und Fehlen von Nekrosen. Lymphozyten kommen nicht oder nur in geringer Zahl vor (leicht zählbar). Sie werden makroskopisch typischerweise von einer fibrösen Kapsel umgeben und zeigen auf der Schnittfläche eine grobe Lobulierung durch prominente bindegewebige Septen. Selten weisen Typ-A-Thymome atypische Merkmale wie Hyperzellularität, gesteigerte Mitoserate oder fokale Nekrosen auf. Sie finden in der aktuellen WHO-Klassifikation als Variante des sogenannten atypischen Typ-A-Thymoms Erwähnung, ihre Bedeutung und abschließende Zuordnung bleibt jedoch noch zu klären [47].
Typ-AB-Thymome weisen eine Mischung aus einer lymphozytenarmen spindelzelligen Typ-A-Thymomkomponente und einer lymphozytenreichen Typ-B-artigen Tumorkomponente auf.
Typ-B1-Thymome zeigen ein feines Netzwerk aus wenigen kleinen ovalären neoplastischen Epithelzellen, die von einer prädominanten nichtneoplastischen lymphoiden Komponente aus unreifen kortikalen T-Zellen mit immunhistochemischer Expression von CD1a und TdT umgeben werden. Sie gleichen damit dem normalen Kortex des Thymus und enthalten auch medulläre Areale mit oder ohne Hassall`sche Körperchen.
Typ-B2-Thymome sind lymphozytenreiche Tumoren, die im Vergleich zum Typ B1 aus einer dichteren Komponente an netzförmig und in kleinen Aggregaten angeordneten neoplastischen Epithelzellen mit polygonaler Zellform und großen vesikulären Zellkernen mit Nukleolen bestehen. Sie wird weiterhin von einer meist dominierenden Population unreifer kortikaler T-Zellen umgeben.

Tabelle 2 Vergleich der Thymomklassifikationen.

Bernatz [6]	***Levine, Rosai [7]***	***Marino, Müller-Hermelink, Kirchner [8, 9, 10]***	**WHO [5]**
Spindelzell-Thymom	benignes Thymom	medulläres Thymom	Typ-A-Thymom
Gemischtes Thymom		kortiko-medulläres Mischthymom	Typ-AB-Thymom
Lymphozyten-prädominantes Thymom	malignes Thymom Kategorie 1	prädominant kortikales Thymom	Typ-B1-Thymom
		kortikales Thymom	Typ-B2-Thymom
Epithel-prädominantes Thymom		gut differenziertes Thymuskarzinom	Typ-B3-Thymom
	malignes Thymom Kategorie 2	Thymuskarzinome verschiedener histologischer Differenzierung	Thymuskarzinome verschiedener histologischer Differenzierung

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.18

Im Gegensatz hierzu sind Typ-B3-Thymome relativ lymphozytenarm. Neoplastische Epithelzellen bilden konfluierende solide Areale und zeigen geringe bis moderate Atypien.

Nach der WHO-Klassifikation von 2015 existieren darüber hinaus einige seltene Sondertypen des Thymoms, die sich nicht ohne weiteres in das bestehende Klassifikationsschema einfügen lassen: mikronoduläres Thymom mit lymphoidem Stroma, metaplastisches Thymom sowie die sehr seltenen mikroskopischen und sklerosierenden Thymome.

prognostische Relevanz der WHO-Klassifikation

In den meisten Studien konnte eine prognostische Relevanz der WHO-Klassifikation belegt werden [11, 12]. Dabei ergaben sich jedoch nicht für alle Thymomtypen statistisch signifikante Werte, sodass aufgrund dieser Studienergebnisse von einigen Autoren eine vereinfachte Einteilung der Thymome in drei Gruppen mit unabhängiger prognostischer Bedeutung (A, AB, B1 versus B2 und B3 als Typ mit schlechtester Prognose) favorisiert wird, die von den Thymuskarzinomen abgegrenzt werden müssen [13, 14].

Zudem wird in einzelnen Untersuchungen, die zu diesem Thema existieren, eine eingeschränkte Reproduzierbarkeit der WHO-Klassifikation beklagt [15], deren Ursache in der Komplexität des Einteilungsschemas, der Seltenheit und häufigen intratumoralen Heterogenität der Tumoren begründet liegt.

Thymuskarzinome sind insgesamt selten

Die insgesamt seltenen Thymuskarzinome zeigen im Gegensatz zu den Thymomen eindeutige histologische Malignitätskriterien bei Fehlen organtypischer Charakteristika, die auf einen Tumorursprung im Thymus hinweisen, wie eine Tumorlobulierung durch fibröse Septen, perivaskuläre zellfreie Zonen, Areale einer medullären Differenzierung oder eine duale Zellpopulation mit unreifen T-Lymphozyten neben Epithelzellen. Es kommen verschiedenste histologische Tumortypen vor, die in ihrer Morphologie gleichnamigen Tumoren anderer Organe entsprechen. Auch mittels immunhistochemischer oder molekularer Zusatzanalysen ist ein primärer Ursprung im Thymus derzeit nicht sicher zu belegen, sodass die Thymuskarzinome meist eine Ausschlussdiagnose darstellen, die zur Abgrenzung gegenüber mediastinalen Metastasen gleichartiger Karzinome anderen Ursprungs eine Korrelation mit klinischen und radiologischen Befunden erfordert. Nur selten helfen immunhistochemische Marker wie CD5 oder CD117 weiter, die von Thymuskarzinomen exprimiert werden können, während sie in der Regel etwa bei primären Karzinomen der Lunge nicht nachweisbar sind [16, 17, 18]. Tabelle 3 führt die Subtypen des Thymuskarzinoms nach derzeit gültiger WHO-Klassifikation von 2015 auf.

Im Allgemeinen handelt es sich bei Thymuskarzinomen um hochaggressive Neoplasien. Für Plattenepithelkarzinome und mukoepidermoide Karzinome existiert ein histologisches Grading (G1–3), wie für gleichnamige Tumoren der Lunge oder der Speicheldrüsen beschrieben. Seltene Tumortypen wie das klarzellige Karzinom, das Lymphoepitheliom-artige Karzinom, das sarkomatoide Karzinom, das NUT Karzinom mit t(15; 19)-Translokation sowie ein Teil der basaloiden Karzinome stellen hochmaligne Tumoren mit schlechter Prognose dar [5, 16]. Auf neuroendokrine Karzinome des Thymus wird im Folgenden gesondert eingegangen.

Neben der histologischen Klassifikation und dem Resektionsstatus stellt vor allem auch die Stadieneinteilung der epithelialen Thymustumoren einen wesentlichen Prognosefaktor und das Kriterium mit der höchsten klinischen Relevanz dar. Wie die histologische Klassifikation der Thymustumoren wird auch die Stadieneinteilung dieser seltenen Neoplasien seit Jahrzehnten kontrovers diskutiert und es existieren dementsprechend zahlreiche Vorschläge zu Stagingschemata insbesondere der Thymome.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.18

Tabelle 3 *Histologische Typen des Thymuskarzinoms nach WHO 2015 [5].*

Plattenepithelkarzinom Basaloides Karzinom Mukoepidermoides Karzinom Lymphoepitheliom-artiges Karzinom Sarkomatoides Karzinom (Karzinosarkom) Klarzelliges Karzinom Adenokarzinome (papilläres Adenokarzinom, Thymuskarzinom mit Merkmalen des adenoid-zystischen Karzinoms, muzinöses Adenokarzinom, Adenokarzinom NOS) NUT Karzinom Undifferenzierte Karzinome Andere seltene Thymuskarzinome (adenosquamöses Karzinom, hepatoides Karzinom, Thymuskarzinom NOS)
Karzinoide (hochdifferenzierte neuroendokrine Karzinome) • typisches Karzinoid • atypisches Karzinoid Wenig differenzierte neuroendokrine Karzinome • großzelliges neuroendokrines Karzinom • kleinzelliges Karzinom
Kombinierte Thymuskarzinome

Die am weitesten verbreitete Stadieneinteilung der Thymome nach *Masaoka* et al. [19, 20] und in modifizierter Form nach *Koga* et al. [21] findet auch in der WHO-Klassifikation 2015 Erwähnung und ist in Tabelle 4 aufgeführt. Nodalstatus und Fernmetastasen werden hier als Stadium IVb zusammengefasst und nicht weiter spezifiziert. Für Thymome, die selten eine lymphogene oder hämatogene Metastasierung zeigen und meist keiner systematischen Lymphknotendissektion zugeführt werden, erscheint dies praktikabel. Die modifizierte Masaoka-Klassifikation kommt, in Ermangelung eines gesonderten Einteilungsschemas, jedoch auch bei

Tabelle 4 *Stadieneinteilung der Thymome modifiziert [21] nach Masaoka [19, 20].*

Stadium	**Definition**
Stadium I	Tumorkapsel vollständig (mikroskopisch und makroskopisch)
Stadium II	Tumor durchbricht die Kapsel mit Invasion von Thymus oder Fettgewebe a) mikroskopische transkapsuläre Invasion b) makroskopische transkapsuläre Invasion oder Adhärenz an mediastinale Pleura oder Perikard
Stadium III	makroskopische Invasion in benachbarte Organe (z. B. Perikard, große Gefäße, Lunge)
Stadium IV	a) pleurale oder perikardiale Metastasen b) lymphogene bzw. hämatogene Metastasierung

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.18

Thymuskarzinomen und neuroendokrinen Thymustumoren zur Anwendung, bei denen eine Metastasierung häufig ist und prognostisch eine wesentliche Rolle spielt. Daher existieren auch Vorschläge für eine TNM-Klassifikation maligner epithelialer Thymustumoren, die bislang jedoch keinen Eingang in die offizielle TNM-Klassifikation der UICC (Union International Contré le Cancer) [22] gefunden haben, auch wenn die WHO-Klassifikation eine TNM-Klassifikation für maligne epitheliale Thymustumoren wie auch für Keimzelltumoren des Thymus aufführt [5, 23].

Neuroendokrine epitheliale Thymustumoren

Primäre neuroendokrine Karzinome des Thymus sind sehr selten (2–5 % aller Tumoren des vorderen Mediastinums). Etwa 25 % der Thymuskarzinoide kommen im Rahmen einer MEN Typ I Endokrinopathie vor. Zusätzlich sind sie, insbesondere wenn sie im Kindesalter auftreten, häufig aufgrund einer ACTH-Produktion mit einem Cushing-Syndrom assoziiert, während ein Karzinoidsyndrom bei Tumoren dieser Lokalisation kaum beobachtet wird [24, 25]. Morphologisch und immunhistochemisch entsprechen die neuroendokrinen Tumoren des Thymus denen anderer Organe (Lunge, Gastrointestinaltrakt). Sie werden analog den pulmonalen neuroendokrinen Tumoren anhand von Wachstumsmuster, Mitosezahl und Vorkommen von Nekrosen in typische Karzinoide (< 2 Mitosen/2 mm^2, keine Nekrosen, organoides Wachstum) und atypische Karzinoide (< 11 Mitosen/2 mm^2 oder Nekrosen, organoides Wachstum) unterteilt, die als hochdifferenzierte neuroendokrine Karzinome den wenig differenzierten neuroendokrinen Karzinomen (kleinzellige oder großzellige neuroendokrine Karzinome mit > 10 Mitosen/2 mm^2 und Nekrosen) gegenüberstehen. Selten sind auch Mischtumoren mit anderen Thymusneoplasien (Thymuskarzinome, Thymome oder mesenchymale Tumoren) beschrieben [5].

atypische Karzinoide

Hochdifferenzierte neuroendokrine Karzinome des Thymus kommen meist in Form atypischer Karzinoide vor, weshalb den neuroendokrinen Thymuskarzinomen ein aggressiveres Verhalten und eine schlechtere Prognose im Verhältnis zu gleichnamigen Tumoren der Lunge nachgesagt werden. Zusätzlich weisen Thymuskarzinoide häufiger eine ungewöhnliche Histologie (muzinöses Stroma, Melanin, onkozytische oder spindelzellige Differenzierung, Amyloidablagerung) auf [5, 26]. Wenig differenzierte neuroendokrine Karzinome kommen im Thymus nahezu ausschließlich als kleinzellige Karzinome vor, die großzellige Variante stellt in dieser Lokalisation eine Rarität dar [26].

Die neuroendokrinen Thymustumoren müssen von mediastinalen Metastasen gleichnamiger Neoplasien mit Ursprung insbesondere in der Lunge abgegrenzt werden. Hier kann bei Karzinoiden und großzelligen neuroendokrinen Karzinomen eine TTF-1-Expression des Tumors auf einen pulmonalen Ursprung hinweisen, insbesondere bei kleinzelligen neuroendokrinen Karzinomen kann diese Unterscheidung jedoch lediglich durch klinisch-radiologische Korrelation erfolgen. Daneben sind differenzialdiagnostisch mediastinale Paragangliome abzugrenzen, die morphologisch Karzinoiden ähneln.

Thymuslipome

Thymuslipome weisen histologisch Thymusrestgewebe auf, wodurch sie vom mediastinalen Lipom als häufigstem benignen mesenchymalen Tumor des Mediasti-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.18

nums (siehe unten) zu unterscheiden sind. Sie kommen hauptsächlich in der zweiten Lebensdekade vor und wiegen in der überwiegenden Zahl der Fälle mehr als 550 g, nicht selten sogar über 2000 g [2]. Ihre pathogenetische Zuordnung ist unklar. Vorschläge reichen von abnormer reaktiver Fettgewebshyperplasie über eine Einordung als Hamartom bis zu einem involutierten und weitgehend durch Fettgewebe ersetzten Thymom. Sie verhalten sich benigne und sind selten mit Autoimmunerkrankungen wie Morbus Basedow, Hypogammaglobulinämie, aplastischer Anämie oder auch Myasthenia gravis assoziiert oder gehen mit hämatologischen Malignomen wie einer CLL oder einem Hodgkin-Lymphom einher [2].

Lymphome

Primäre Lymphome des Mediastinums finden sich vor allem im vorderen oberen Mediastinum, im Bereich des Thymus und angrenzender mediastinaler Lymphknoten. Es können zwar prinzipiell alle Subtypen maligner Lymphome im Mediastinum auftreten, eine klinische Primärmanifestation als Mediastinaltumor findet sich jedoch fast ausschließlich beim Morbus Hodgkin, dem primären mediastinalen (thymischen) großzelligen B-Zell-Lymphom und beim T-lymphoblastischen Lymphom.

Hodgkin-Lymphom

Das *klassische Hodgkin-Lymphom* ist das häufigste Lymphom des Mediastinums. Der Mediastinaltumor entspricht meist einem Befall des Thymus und mediastinaler Lymphknoten, oft in Form einer „bulky disease". Häufig sind auch supraklavikuläre und zervikale Lymphknoten befallen. Bei alleinigem oder vorwiegendem Befall des Thymus kann das Hodgkin-Lymphom in der Bildgebung eine epitheliale Thymusneoplasie imitieren, vor allem wenn größere Zysten im Tumor auftreten. Histologisch liegt fast immer der nodulär-sklerosierende Typ der Erkrankung vor. 80 % der Patienten mit diesem Typ des Morbus Hodgkin, bei denen es sich vorwiegend um junge Erwachsene handelt, zeigen einen mediastinalen Befall [1, 27, 28]. Morphologisch ist der nodulär-sklerosierende Morbus Hodgkin durch Hodgkin-Zellen oder ihre doppelt- bzw. mehrkernigen Varianten, die Reed-Sternberg-Zellen definiert, die in einer dichten reaktiven Begleitentzündung verteilt vorkommen. Eine teilweise ausgedehnte begleitende Sklerose verleiht dem Tumor den typischen knotigen Aufbau [27, 29]. Bei mediastinoskopisch gewonnenen Biopsien oder transthorakalen Stanzbiopsien kann das Hodgkin-Lymphom aufgrund dieser nicht selten dominierenden entzündlichen Begleitreaktion und Sklerose teilweise beträchtliche diagnostische Schwierigkeiten bereiten und erfordert eine immunhistochemische Bestätigung der Diagnose. Immunphänotypisch wie auch aufgrund überlappender Genexpressionsprofile ist eine enge Verwandtschaft des klassischen Morbus Hodgkin mit dem primären mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphom anzunehmen. Sie kommt auch in der Existenz mediastinaler Grauzonenlymphome zum Ausdruck, die intermediäre morphologische und molekulare Merkmale zwischen beiden Lymphomtypen zeigen und daher nicht sicher einer der beiden Diagnosen zugeordnet werden können [30, 31]. In der WHO-Klassifikation der Tumoren hämatopoetischer und lymphoider Gewebe aus dem Jahr 2008 wird das mediastinale Grauzonenlymphom als eigene Tumorentität aufgeführt [29].

mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom

Beim primär *mediastinalen (thymischen) großzelligen B-Zell-Lymphom* handelt es sich um eine klinisch und morphologisch recht charakteristische, im Einzelfall histologisch aber, wie oben ausgeführt, insbesondere vom klassischen Hodgkin-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.18

Lymphom nicht immer sicher abgrenzbare Variante des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms, die wahrscheinlich von medullären B-Zellen des Thymus abstammt. Es tritt vor allem bei jüngeren Erwachsenen (medianes Alter 30–40 Jahre) unter leichter Prädominanz des weiblichen Geschlechts auf. Es wächst lokal invasiv mit oft ausgedehnten Tumormassen mit Durchmessern von mehr als 10 cm. Insbesondere im Progress kann auch eine Dissemination in Lunge oder extrathorakale Organe vorkommen. Eine Knochenmarksbeteiligung stellt jedoch eine Rarität dar. Morphologisch handelt es sich um eine diffuse Proliferation mittelgroßer bis großer B-Zellen, die typischerweise mit einer Sklerose einhergeht. Dies führt zu einer Kompartimentalisierung des Tumors und in der Tumorperipherie zu einem reaktiven entzündlichen Begleit-Infiltrat. Vom Immunphänotyp können die Tumorzellen einem Post-Keimzentrums-Reifungsstadium der B-Zellen zugeordnet werden, zeigen jedoch typischerweise keine Immunglobulinexpression [29, 32].
Neben dem diffusen großzelligen thymischen B-Zell-Lymphom sind auch einzelne Fälle eines *niedrigmalignen primären MALT-Lymphoms des Thymus* beschrieben, die häufig bei autoimmunen Erkrankungen, insbesondere dem Sjögren-Syndrom auftreten [29].

T-lymphoblastisches Lymphom

Das *T-lymphoblastische Lymphom* des Thymus manifestiert sich vorwiegend im späten Kindesalter oder bei jungen Erwachsenen. Es handelt sich um ein Non-Hodgkin-Lymphom hohen Malignitätsgrades, das häufig rasch in eine akute lymphatische Leukämie vom T-Zell-Typ übergeht. Immunphänotypisch ist für dieses Lymphom der meist unreife Phänotyp der T-Zellen charakteristisch, oft mit Koexpression von CD4 und CD8, Expression des CD1a-Antigens und der terminalen Deoxynukleotidyltransferase (TdT). Unreife Thymozyten identischen Phänotyps kommen auch in Thymomen (Typ B1, B2) in großer Zahl vor, was bei kleinen Biopsien zu beachten ist. Für die Abgrenzung dieser beiden Kranheitsbilder ist eine Färbung für Zytokeratin zur Darstellung der neoplastischen Epithelien des Thymoms und/oder eine molekulare Klonalitätsanalyse hilfreich. Die Prognose der Erkrankung hat sich seit Einführung moderner Therapieschemata deutlich verbessert [28, 29].
Reife T-Zell-Neoplasien kommen primär im Thymus sehr selten vor.

Keimzelltumoren

Mediastinale Keimzelltumoren haben bei Erwachsenen einen Anteil an den Mediastinaltumoren von ca. 16 % und bei Kindern von 19–25 % . Sie können in jedem Lebensalter auftreten und werden aufgrund genetischer Veränderungen sowie biologischem Verhalten in prä- und postpubertäre Tumoren unterteilt.
Unter den präpubertären extragonadalen Keimzelltumoren stellt das Mediastinum nach der Sakrococcygealregion und dem zentralem Nervensystem die drithäufigste Lokalisation dar. In diesem Lebensabschnitt kommen im Mediastinum an Keimzelltumoren ausschließlich Teratome und Dottersacktumoren vor, Letztere vorwiegend bei Mädchen [5, 33].
Postpubertäre mediastinale Keimzelltumoren treten deutlich häufiger bei Männern auf und können das gesamte Spektrum histologischer Tumortypen umfassen, die von den Gonaden bekannt sind und von denen sie sich morphologisch nicht unterscheiden. Auch in dieser Altersgruppe stellen Teratome den häufigsten Typ des mediastinalen Keimzelltumors dar, gefolgt von Seminomen, gemischten

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.18

Keimzelltumoren und Dottersacktumoren. Reine embryonale Karzinome und Chorionkarzinome des Mediastinums sind selten.
Im Gegensatz zu reifen Teratomen des Hodens werden reife Teratome des Mediastinums in allen Altersklassen als benigne Tumoren eingestuft [5, 34]. Neben dem histologischen Tumortyp sind das Patientenalter bei Erstdiagnose (unter 30 Jahren mit besserer Prognose), das Tumorstadium, der Resektionsstatus und stark erhöhte Tumormarker als Prognosefaktoren anzuführen [35]. Bei Abgrenzung dieser heterogenen Tumoren insbesondere gegenüber Thymuskarzinomen ist der Einsatz von Immunhistochemie hilfreich. Eine primäre gonadale oder andere extragonadale Lokalisation sollte vor Diagnose eines primären mediastinalen Keimzelltumors ausgeschlossen werden.
Eine Assoziation mediastinaler Keimzelltumoren mit hämatologischen Neoplasien, die im mediastinalen Keimzelltumor oder extramediastinal vorkommen, wurde gelegentlich beschrieben. Das hämatopoetische Malignom und der Keimzelltumor weisen eine klonale Verwandtschaft auf, sodass die Entstehung der hämatologischen Neoplasie als sekundäres, therapieassoziiertes Ereignis wenig wahrscheinlich ist [36]. Die Keimzellkomponente besteht fast ausschließlich aus nicht seminomatösen Tumortypen, insbesondere mit Anteilen eines Dottersacktumors. Als hämatopoetische Neoplasie ist in diesem Zusammenhang vorwiegend die akute myeloische Leukämie mit megakaryozytärer oder monozytärer Differenzierung zu nennen, doch wurden auch maligne Histiozytosen, Mastozytosen oder eine akute lymphoblastische Leukämie beschrieben [28, 37].

Mesenchymale Tumoren

Neurogene Tumoren sind die häufigsten mesenchymalen Tumoren im Mediastinum und sind zumeist im hinteren Mediastinum lokalisiert [1, 2, 38]. Paragangliome können jedoch in jedem Kompartiment des Mediastinums vorkommen; im oberen vorderen Mediastinum, in Nachbarschaft der Herzbasis, sind sie besonders häufig. Sie wachsen lokal aggressiv und haben eine hohe Rezidivrate nach operativer Entfernung [39]. Altersabhängig sind verschiedene Tumoren prävalent: Bei Kindern unter 6 Jahren handelt es sich fast immer um Neuroblastome bzw. Ganglioneuroblastome [36]. Bei Patienten über 20 Jahren sind Neurofibrome, Ganglioneurome und Schwannome die häufigsten Tumortypen.

Neuroblastome

Andere mesenchymale Tumoren wie Lipome (abgrenzbar von den Thymuslipomen, siehe oben), Lymphangiome, Hämangiome und Fibrome sind bedeutend seltener und können in allen Kompartimenten lokalisiert sein. Das Liposarkom ist der häufigste maligne mesenchymale Tumor des Mediastinums im Erwachsenenalter [2, 5].

Andere Tumoren

Bei Tumoren im oberen Mediastinum sind differenzialdiagnostisch *Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsentumoren* in Betracht zu ziehen. Bei beiden Tumoren besteht die Möglichkeit einer direkten Ausbreitung vom Hals aus oder einer Entstehung in ektopen Geweben.
Eine andere relevante Differenzialdiagnose ist das isolierte *Mesotheliom* des Mediastinums, das vom Perikard oder der medialen Pleura ausgeht. Zum Teil ist aber

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.18

auch keine Beziehung zu einer mesothelialen Ausgangsoberfläche nachweisbar [1, 2].
Äußerst selten sind Ependymome [37], Meningeome, die Langerhanszell-Histiozytose, maligne Melanome [28] oder eine extramedulläre Hämatopoese beschrieben. Letztere wird sehr selten bei hereditärer Sphärozytose und bei Thalassämie beobachtet.

Tumorähnliche Läsionen

Hyperplasie des Thymus

Unter dem Begriff „Hyperplasie" wird zumeist eine Transformation des Thymusgewebes verstanden, die mit einer lymphfollikulären Hyperplasie einhergeht, aber meist keine Größenzunahme des Organs bedingt. Sie ist sehr häufig mit Myasthenia gravis assoziiert, wird aber auch bei anderen autoimmunen Erkrankungen wie Lupus erythematodes, Morbus Addison oder rheumatoider Arthritis beobachtet und ist daher treffender als Thymitis zu bezeichnen [41]. Die sogenannte echte Thymushyperplasie, die zu einer Größenzunahme des Organs über die altersentsprechende Norm führt und auf einer Zunahme der normalen Thymuskomponenten (Epithel und Lymphozyten) in organoider Struktur beruht, ist selten und wird als reaktive Veränderung, z. B. nach Chemotherapie eines Morbus Hodgkin oder eines Keimzelltumors, beschrieben [2].

Morbus Castleman

Der Morbus Castleman (angiofollikuläre Lymphknotenhyperplasie) stellt eine komplexe hyperplastische lymphoide Läsion unklarer Ätiologie dar, die klinisch in zwei Formen auftritt. Bei der unizentrischen (lokalisierten) Form des Morbus Castleman, die asymptomatisch verläuft, findet sich ein deutlich vergrößerter und tumorartig imponierender Lymphknoten oder eine Lymphknotengruppe, die am häufigsten im Mediastinum lokalisiert ist. Die seltenere multizentrische Form der Erkrankung kommt vor allem im Rahmen einer HIV-Infektion vor und ist mit einer Infektion durch HHV 8 assoziiert, die auch ätiologisch eine Rolle spielt. Die betroffenen Patienten stellen sich mit einer generalisierten Lymphadenopathie, systemischen Symptomen, Hypergammaglobulinämie, Anämie und Thrombozytopenie, Hepatosplenomegalie sowie teilweise mit Leberfunktionsstörungen, Pleuraergüssen und neurologischen Symptomen vor.

zwei Varianten des Morbus Castleman

Histologisch sind zwei Varianten des Morbus Castleman zu unterscheiden. Die hyalin-vaskuläre Variante tritt häufiger bei der lokalisierten Form und die Plasmazellvariante vorwiegend beim multizentrischen Morbus Castleman auf. Histologisch ist die hyalin-vaskuläre Form durch abnorme Lymphfollikel mit verbreiterten, teilweise konzentrisch zwiebelschalenartig angeordneten Mantelzonen und meist kleinen Keimzentren mit hyalinisierten Gefäßen charakterisiert. Beim Plasmazelltyp der Erkrankung weisen die interfollikulären Areale typischerweise dichte Plasmazellinfiltrate auf [42].
Die lokalisierte Form der Erkrankung ist meist einer chirurgischen Resektion zugänglich, die kurativ wirkt. Die Therapie des multizentrischen Morbus Castleman erfolgt systemisch und erfordert insbesondere bei begleitender HIV-Infektion innovative Therapiestrategien. Die Prognose ist in diesen Fällen meist schlecht [42].

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.18

Zysten

Intrathorakale Zysten sind insgesamt selten und umfassen etwa 10–15 % der mediastinalen Raumforderungen. Es handelt sich in der Mehrzahl um kongenitale Läsionen verschiedenen Ursprungs. Unilokuläre Thymuszysten sind solche kongenitalen und meist asymptomatischen zystischen Läsionen mit Durchmessern von 1 cm bis über 20 cm. Als Hinweis auf ihren Ausgangspunkt ist teilweise Thymusgewebe in ihrer Wandung nachweisbar. Auch Cholesterolgranulome kommen häufig und typischerweise vor. Als weitere kongenitale zystische Läsionen sind bronchogene Zysten zu nennen, die vermutlich von überzähligen Lungenknospen ausgehen und im anterioren und mittleren Mediastinum zu finden sind. Sie enthalten häufig glatte Muskulatur oder auch Knorpelinseln in der Zystenwand. Von Resten des Vorderdarms ausgehend kommen ösophageale und gastroenterische Zysten im hinteren Mediastinum vor, deren Wandung eine zweischichtige glatte Muskulatur enthält. Im kardiophrenischen Winkel sind Perikardzysten typisch.

Unter erworbenen mediastinalen Zysten sind multilokuläre Thymuszysten zu nennen, die nicht selten in Assoziation zu intrathorakalen Neoplasien, vor allem Thymomen, Seminomen, Thymuskarzinomen, Teratomen, vorkommen oder im Rahmen von Autoimmunerkrankungen wie Sjögren-Syndrom oder bei HIV-Infektionen beschrieben sind. Differenzialdiagnostisch sind primäre zystische Veränderungen in verschiedenen mediastinalen Neoplasien zu berücksichtigen [2, 43].

Sklerosierende Mediastinitis als IgG4-assoziierte Erkrankung

Bei der IgG4-assoziierten Erkrankung handelt es sich um eine systemische tumorartige fibroinflammatorische Läsion, die sich in verschiedenen Organen und Lokalisationen manifestieren kann und zahlreiche Veränderungen umfasst, die ursprünglich als getrennte Entitäten beschrieben waren, wie beispielsweise die Autoimmunpankreatitis, der Küttner-Tumor, die retroperitoneale Fibrose (Morbus Ormond), der Pseudotumor der Orbita oder eben die mediastinale Fibrose. Klinisch kommt die IgG4-assoziierte Erkrankung meist um die 6. Lebensdekade vor, ist teilweise mit allergischen Erkrankungen (Atopie, Ekzem, Asthma bronchiale oder chronische Sinusitis) in der Vorgeschichte assoziiert und geht häufig mit einer erhöhten Serumkonzentration an IgG4 einher [44].

häufig erhöhte Serumkonzentration an IgG4

Histologisch ist sie charakterisiert durch eine tumorartig umschriebene lymphoplasmazelluläre Entzündung und Fibrose mit zumindest teilweise storiformem Muster sowie eine obliterative Venulitis oder seltener Arteriitis. Begleitend kann eine variable Zahl eosinophiler Granulozyten auftreten. Die beschriebenen morphologischen Kriterien sind für die IgG4-assoziierte Erkrankung keinesfalls spezifisch und können einzeln oder in Kombination bei verschiedensten entzündlichen oder infektiösen Prozessen wie auch als Randreaktion von Neoplasien vorkommen. Tritt die typische Morphologie jedoch in Kombination mit einer deutlichen Vermehrung IgG4-positiver Plasmazellen sowie mit einem Verhältnis von IgG4-positiven zu IgG-positiven Plasmazellen von über 40 % in entsprechenden immunhistochemischen Untersuchungen auf und finden sich passende klinische Befunde, sind die Veränderungen für eine IgG4-assoziierte Erkrankung sehr suggestiv [45, 46].

Die Patienten sprechen dann meist rasch auf Glucocorticoide an, wobei die Besserung nur selten von längerer Dauer ist. Das Ansprechen auf Steroide kann als dia-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.18

gnostisches Kriterium verwendet werden, ebenso wie das Auftreten syn- oder metachroner Erkrankungsmanifestationen in verschiedenen Lokalisationen. Differenzialdiagnostisch kommen verschiedenste entzündliche und neoplastische Läsionen, wie z. B. Granulomatose mit Polyangiitis (M. Wegener), Morbus Castleman oder ein Morbus Hodgkin in Betracht, die häufig ebenfalls mit einer Vermehrung IgG4-positiver Plasmazellen assoziiert sind und sich daher klinisch wie histologisch oft nicht einfach abgrenzen lassen [45, 46].

Literatur

1 Duwe BV, Sterman DH, Musani AI (2005) Tumors of the mediastinum. Chest 128: 2893–2900
2 Shimosato Y, Mukai K, Matsuno Y (2010) Tumors of the mediastinum. In: AFIP Atlas of tumor pathology, Series 4, Fascicle 11. Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology
3 Marx A, Müller-Hermelink HK, Strobel P (2003) The role of thymomas in the development of myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 998: 223–236
4 Marx A, Wilisch A, Schultz A et al (1997) Pathogenesis of myasthenia gravis. Virchows Arch 430: 355–364
5 Travis WD, Brambilla E, Burke AP et al (eds) (2015) WHO Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart (4th edition). IARC, Lyon
6 Bernatz PE, Harrison EG, Claggett OT (1961) Thymoma: a clinicopathologic study. J Thorac Cardiovasc Surg 42: 424–444
7 Levine GD, Rosai J (1978) Thymic hyperplasia and neoplasia: A review of current concepts. Hum Pathol 9: 495–515
8 Marino M, Müller-Hermelink HK (1985) Thymoma and thymic carcinoma: relation of thymoma epithelial cells to cortical and medullary differentiation of the thymus. Virchows Arch 407: 119–149
9 Kirchner T, Müller-Hermelink HK (1989) New approaches to the diagnosis of thymic epithelial tumors. Prog Surg Pathol 10: 167–189
10 Kirchner T, Schalke B, Buchwald J et al (1992) Well differentiated thymic carcinoma. An organotypical low-grade carcinoma with relationship to cortical thymoma. Am J Surg Pathol 16: 1153–1169
11 Chen G, Marx A, Wen-Hu C et al (2002) New WHO histologic classification predicts prognosis of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 200 thymoma cases from China. Cancer 95: 420–429
12 Kim DJ, Yang WI, Choi SS et al (2005) Prognostic and clinical relevance of the World Health Organization schema for the classification of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 108 patients and literature review. Chest 127: 755–761
13 Marchevsky AM, Gupta R, McKenna RJ et al (2008) Evidence-based pathology and the pathologic evaluation of thymomas. Cancer 112(12): 2780–2788
14 Suster S, Moran C (1999) Thymoma, atypical thymoma and thymic carcinoma: a novel conceptual approach to the classification of neoplasms of thymic epithelium. Am J Clin Pathol 111: 826–833
15 Rieker RJ, Hoegel J, Morresi-Hauf A et al (2002) Histologic classification of thymic epithelial tumors: comparison of established classification schemes. Int J Cancer 98: 900–906
16 Suster S (2005) Thymic carcinoma: update of current diagnostic criteria and histologic types. Seminars in Diagnostic Pathology 22: 198–212
17 Pomplun S, Wotherspoon AC, Shah G et al (2002) Immunohistochemical markers in the differentiation of thymic and pulmonary neoplasms. Histopathology 40: 152–158
18 Pan CC, Chen PCH, Chiang H (2004) KIT (CD117) is frequently overexpressed in thymic carcinomas but is absent in thymomas. J Pathol 202: 375–381
19 Masaoka A, Monden Y, Nakahara K et al (1981) Follow up study of thymomas with special reference to their clinical stages. Cancer 48: 2485–2492
20 Masaoka A (2010) Staging system of thymoma. Journal of Thoraric Oncology 5(10): S305–S312
21 Koga K, Matsuno Y, Noguchi M et al (1994) A review of 79 thymomas: modification of staging system and reappraisal of conventional divaion into invasive and non-invasive thymoma. Pathol Int 44: 359–367
22 TNM
23 Weissferdt A, Moran CA (2013) Staging of primary mediastinal tumors. Adv Anat Pathol 20(1): 1–9

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.18

24 Duh QY, Hybarger CP, Geist R et al (1987) Carcinoids associated with multiple endocrine neoplasia syndromes. Am J Surg Pathol 154: 142–148
25 Wick MR, Scott RE, Li YC et al (1980) Carcinoid tumor of the thymus: a clinicopathologic report of seven cases with a review of the literature. Mayo Clin Proc 55: 246–254
26 Moran CA (2005) Primary neuroendocrine carcinomas of the mediastinum: review of current criteria for histopathologic diagnosis and classification. Seminars in Diagnostic Pathology 22: 223–229
27 Eberle FC, Haresh M, Jaffe ES (2009) Histopathology of Hodgkin's Lymphoma. Cancer J 15: 129–137
28 Den Bakker MA, Oosterhuis W (2009) Tumors and tumor-like conditions of the thymus other than thymoma; a practical approach. Histopathology 54: 69–89
29 Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al (2008) WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer
30 Rosenwald A, Wright G, Leroy K et al (2003) Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin's lymphoma. J Exp Med 198: 851–862
31 Traverse-Glehen A, Pittaluga S, Gaulard P et al (2005) Mediastinal gray zone lymphoma: the missing link between classical Hodgkin's lymphoma and mediastinal large B-cell lymphoma. Am J Surg Pathol 29: 1411–1421
32 Martelli M, Ferreri AJM, Johnson P (2008) Primary mediastinal large B-cell lymphoma. Critical Reviews in Oncology/Hematology 68: 256–263
33 Takeda S, Miyoshi S, Ohta M et al (2003) Primary germ cell tumors in the mediastinum. A 50 year experience at a single Japanese institution. Cancer 97: 367–376
34 McKenney JK, Heerma-McKenney A, Rouse RV (2007) Extragonadal germ cell tumors: A review with emphasis on pathologic features, clinical prognostic variables and differential diagnostic considerations. Adv Anat Pathol 14(2): 69–92
35 Malagon HG, Montiel DP (2005) Mediastinal germ cell tumors. Seminars in Diagnostic Pathology 22: 230–240
36 Ladanyi M, Samaniego F, Reuter VE et al (1990) Cytogenetic and immunohistochemical evidence for the germ cell origin of a subset of acute leukemias associated with mediastinal germ cell tumors. J Natl Cancer Inst 82: 221–227
37 Nichols CR, Roth BJ, Heerema N et al (1990) Hematologic neoplasia associated with primary mediastinal germ-cell tumor. N Engl J Med 322: 1425–1429
38 Saenz NC, Schnitzer JJ, Eraklis AE et al (1993) Posterior mediastinal masses. J Pediatr Surg 28: 172–176
39 Moran CA, Suster S, Fishback N et al (1993) Mediastinal paragangliomas. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 16 cases. Cancer 72: 2358–2364
40 Nobles E, Lee R, Kirchner T (1991) Mediastinal ependymoma. Hum Pathol 22: 94–95
41 Kirchner T, Schalke B, Melms A et al (1986) Immunohistological patterns of non-neoplastic changes in the thymus in Myasthenia gravis. Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol 52 (3): 237–257
42 Ioachim HL, Medeiros J (2009) Ioachims' Lymph node pathology, 4th edition. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia
43 Wick MR (2005) Cystic lesions of the mediastinum. Seminars in Diagnostic Pathology 22: 241–253
44 Culver EL, Bateman AC (2013) General principles of IgG4-related disease. Diagnostic Histopathology 19(4): 111–118
45 Deshpande V, Khosroshahi A (2013) Diagnostic guidelines for IgG4-related disease with a focus on histopathological criteria. Diagnostic Histopathology 19(4): 119–127
46 Deshpande V, Zen Y, Chan JKC et al (2012) Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. Mod Pathol 25: 1181–1192
47 Marx A, Strobel P, Badve SS et al (2014) ITMIG consensus statement on the use of the WHO histological classification of thymoma and thymic carcinoma: redefined definitions, histologic criteria, and reporting. J Thorac Oncol 9: 596–611

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.18

Diagnostik

Aufgrund der hier gelegenen Organe, Gefäße und Nerven gehört das Mediastinum zu den wichtigsten Regionen des menschlichen Körpers. Fristete die Beurteilung von Veränderungen und Erkrankungen des Mediastinums zur Zeit der konventionellen Radiologie noch ein Schattendasein, so ist durch die Einführung moderner Schnittbilddiagnostik wie CT oder MRT eine nichtinvasive Evaluation möglich geworden. Diese kann richtungsweisend sein, um endoskopische Untersuchungen einschließlich endoluminalem Ultraschall sowie weitere invasive Maßnahmen (z. B. Mediastinoskopie, transthorakale, endoskopische Biopsie) festzulegen und um das therapeutische Vorgehen (konservativ, Radiatio, chirurgische Verfahren) zu planen und im Verlauf zu beurteilen.

Einteilungsschemata des Mediastinums

Es existieren sehr viele unterschiedliche Einteilungsschemata des Mediastinums, die alle Vor- und Nachteile haben. Da viele primäre Mediastinaltumoren eine Prädilektion für eine bestimmte Lokalisation aufweisen, erleichtert die topografische Zuordnung die Einteilung der Tumoren (Abbildung 1). Es sollte daher zwischen folgenden Lokalisationen differenziert werden, wobei in Klammern die häufigsten Tumoren vermerkt sind:

- vorderes Mediastinum (Raumforderungen des Thymus, Teratom, mesenchymale Tumoren, Lymphknotenmetastasen, M. Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome, intrathorakale Struma und Epithelkörperchen, Pseudotumoren)
- mittleres Mediastinum (Perikardzysten, bronchogene Zysten, Lymphom)
- hinteres Mediastinum (neurogene Tumoren, bronchogene und gastroenterogene Zysten, Tumoren des Ösophagus)

Als nichtneoplastische Ursachen können unter anderem eine substernale Struma, eine Morgagni'sche Hernie, Zysten verschiedener Herkunft und Angiodysplasien zu einer mediastinalen Raumforderung (RF) führen.

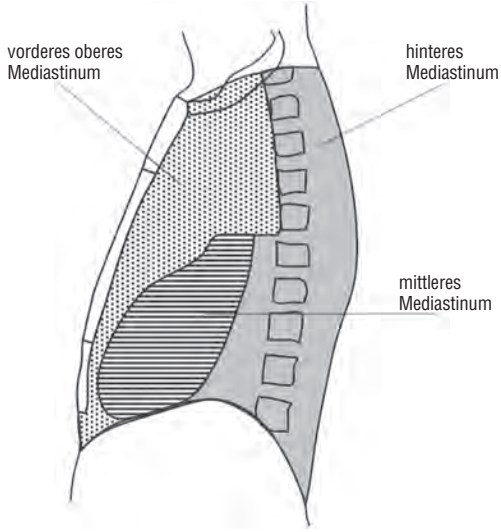


Abbildung 1 *Einteilung des Mediastinums.*

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.18

Neben der Lokalisation kann das Alter des Patienten wertvolle Hinweise für die Differenzialdiagnose geben. Neurogene Tumoren und enterogene Zysten stellen bei Kindern die häufigsten Entitäten dar. Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome sind gehäuft in der Altersgruppe zwischen 20 und 40 Jahren anzutreffen. Mit zunehmendem Alter steigt darüber hinaus die Wahrscheinlichkeit von malignen Tumoren.

Unter Berücksichtigung aller Altersgruppen sind bis zu 75 % der Mediastinaltumoren benigne, ein Drittel wird auf der Thoraxübersichtsaufnahme diagnostiziert. In circa zwei Drittel der Fälle liegt eine Begleitsymptomatik vor (Schmerzen, Husten, Atemnot), wobei 80 % der Malignome symptomatisch sind. Da im Erwachsenenalter 40 % der Mediastinaltumoren maligne oder potenziell maligne sind, primär gutartige Geschwülste im weiteren Verlauf maligne entarten oder bei Größenzunahme Druckerscheinungen und Beschwerden hervorrufen können, ist grundsätzlich die operative Entfernung, zumindest aber die histologische Sicherung anzustreben.

Bildgebende Verfahren

Die Thoraxübersichtsaufnahme im postero-anterioren und seitlichen Strahlengang ist das bildgebende Verfahren der ersten Wahl bei den oben genannten, meist untypischen Beschwerden. Auch finden sich die Hinweise auf eine Raumforderung des Mediastinums nicht selten als Zufallsbefund auf einer Thoraxaufnahme, die aus einer anderen Indikation heraus angefertigt wurde.

Eine sorgfältige Auswertung der Herz- und Mediastinalkonturen ist erforderlich, wobei gerade auf das aortopulmonale Fenster, den azygoösophagealen Rezessus, die Paratrachealstreifen, die rechte paraspinale Linie und den Retrosternalraum geachtet werden muss. Auch sollte, wann immer möglich, ein Vergleich mit Voraufnahmen erfolgen.

Computertomografie

Die Computertomografie wird dann eingesetzt, wenn die Thoraxaufnahme den Verdacht auf eine mediastinale Raumforderung nahelegt oder ein Tumor bereits dort zu erkennen ist. Eine intravenöse Gabe von Kontrastmittel ist im Regelfall zur Demarkation der Pathologie erforderlich. Mit dieser Methode, die überlagerungsfreie Schichten in primär axialer Ausrichtung erzeugt, gelingt dann–auch unter Zuhilfenahme der weiteren Rekonstruktionen–die topografische Zuordnung der Läsion, insbesondere auch deren Lage zu den großen Gefäßen und die Dichtebestimmung (zystisch, fettig, vaskulär, weichteildicht, verkalkend). Durch die CT kann in vielen Fällen bereits eine Artdiagnose erstellt werden und eine weitere Therapieplanung erfolgen. Gerade die modernen CT-Geräte bieten durch die Möglichkeiten der multiplanaren Reformation und des „volume rendering" einen diagnostischen Zugewinn, da sich komplexe anatomische Verhältnisse darstellen lassen.

Osophagusbreischluck

Bei Tumoren des Ösophagus kann mitunter noch ein Ösophagusbreischluck erforderlich sein, um die Wandverhältnisse beurteilen zu können. Die nicht kontrastverstärkte Durchleuchtung sowie konventionelle Tomografien haben keinen Stellenwert mehr. Die Angiografie, heute meist in DSA-Technik, bleibt Einzelfällen vorbehalten, in denen es sich nach zuvor erfolgter CT oder MRT um einen stark vaskularisierten Tumor handelt und eventuell eine Embolisation erwogen wird.

Neben der CT hat die MRT zunehmende Bedeutung in der Diagnostik von Mediastinaltumoren erlangt. Neben allgemeinen Vorteilen wie dem Fehlen von ionisie-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.18

render Strahlung und bei vorbekannter Allergie gegen jodhaltige Kontrastmittel hat die MRT ihren Stellenwert, wenn die CT nicht ausreichend den Grad des invasiven Wachstums eines Mediastinaltumors erfasst und dies für das therapeutische Regime Konsequenzen hat. Durch die primäre Erfassung von auch sagittalen und koronaren Schichten kann unter Umständen die Evaluation des aortopulmonalen Fensters einfacher sein. Unbestreitbar hat die MRT aber Vorteile bei den neurogenen Tumoren, da die Erfassung des intraspinalen Tumoranteiles einfacher und sicherer gelingt als mit der CT.
Nachfolgend sind für die wichtigsten Entitäten die Charakteristika in der CT und MRT aufgeführt, wobei eine vollständige Beschreibung der Röntgen- und MR-Morphologie im Rahmen dieses Manuals nicht intendiert ist.

Intrathorakale Struma

Meist stehen diese Tumoren direkt mit der Schilddrüse in Verbindung. Eine ektope Struma im Mediastinum ist sehr selten. Mit der CT ist die Diagnose leicht zu stellen, wenn eine Kontinuität zum an orthotoper Stelle liegenden Schilddrüsenparenchym herzustellen ist. Meist liegen heterogene Dichtewerte vor, es findet sich ein deutliches Kontrastmittel-Enhancement und es lassen sich Kalzifikationen nachweisen. Die Kombination aus zystischen und adenomatoiden Anteilen ist auch in der MRT für das heterogene Signalverhalten verantwortlich. Während das Erscheinungsbild in der T1-Sequenz im Wesentlichen durch das Drüsengewebe geprägt und damit hypointens ist, können durch Einblutungen, Kolloidzysten und Adenome Signalanhebungen in der T1-Sequenz nachweisbar sein. Auf T2-gewichteten Bildern ist die Struma zumeist signalreich.

Kalzifikationen

Thymushyperplasie

Weder CT noch MRT weisen spezifische Dichtewerte oder Signalintensitäten auf, die charakteristisch für eine Thymushyperplasie sind. Entscheidend ist die physiologische Thymuskontur, die im Gegensatz zu einem Tumorbefall bei der Thymushyperplasie erhalten bleibt.

Thymom

Diese Entität weist bei Diagnosestellung meist eine Größe von circa 5–10 cm auf, mit glatten Wandkonturen und zum Teil homogenem, zum Teil durch Zysten, Nekrosen und Kalzifikationen inhomogenem Binnenmuster. Im MR zeigt das Thymom in der T1-Sequenz meist ein muskelisointenses Signalverhalten und ist signalreich in der T2-gewichteten Sequenz. Die Kontrastmittelaufnahme ist variabel. Circa 30 % der Thymome wachsen lokal invasiv.

Thymuskarzinom

Diese aggressiven Tumoren sind durch eine frühe lymphogene und hämatogene Metastasierung gekennzeichnet. Sie fallen in der CT und MRT als eine große, unscharf berandete, invasiv wachsende Raumforderung mit heterogenem Binnenmuster (Nekrosen, Einblutungen) auf. Die MRT bietet bei der Klärung der Frage, ob eine Gefäßinvasion vorliegt, und für die genaue Tumorausdehnung im Mediasti-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.18

num gelegentlich Vorteile gegenüber der CT und sollte bei nicht konklusiver CT eingesetzt werden.

Keimzelltumoren

Das Teratom ist der häufigste Keimzelltumor des Mediastinums. Reife Teratome sind glatt berandet oder lobuliert, mit zystischen und soliden Anteilen. Im Gegensatz dazu weisen maligne Teratome eine unscharfe Randkontur und zentrale Nekrosezonen auf. Gerade die Kombination aus dem Nachweis von Flüssigkeit, Weichteilgewebe, Kalk und Fett ist für ein Teratom pathognomonisch. Aber allein der Nachweis von Fett ist nicht beweisend für Benignität, da in bis zu 40 % der malignen Keimzelltumoren Fett nachgewiesen werden kann.

Vorderdarmzysten

Die häufigste Entität sind bronchogene Zysten. Computertomografisch imponieren sie als glatt berandete, rund oder oval konfigurierte, homogene RF mit wasserisointensen Dichtewerten, wobei auch höhere Dichten durch eingedicktes proteinreiches Debris vorkommen können. In der MRT sind sie hypointens oder intermediär auf den T1-gewichteten Sequenzen und T2-gewichtet sehr signalreich. Nach i. v. Kontrastmittelgabe findet sich allenfalls ein leichtes Rand-Enhancement, während die zentralen Anteile der Raumforderung nicht aufnehmen.

Neurogene Tumoren

knöcherne Destruktionen der Wirbelsäule

Die CT ist das diagnostische Mittel der Wahl, um intratumorale Kalzifikationen und knöcherne Destruktionen der Wirbelsäule und der Rippen zu beurteilen. Im Hinblick auf einen intraspinalen Tumoranteil ist die Aussage allerdings eingeschränkt. Somit muss mittlerweile die MRT als Methode der ersten Wahl angesehen werden. Sie erlaubt die Evaluation der intraspinalen Tumorausdehnung, des Rückenmarks sowie der longitudinalen Ausdehnung des Tumors. Schwannome und Neurofibrome stellen sich T2-gewichtet sehr signalintens dar und weisen eine deutliche KM-Aufnahme auf. Maligne Nervenscheidentumoren sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist größer als 5 cm. Insbesondere eine rasche Größenzunahme und ein heterogenes Signal sprechen für die maligne Variante. Im Einzelfall kann jedoch die Differenzialdiagnose schwierig bis unmöglich sein.

Lymphome

Die CT ist die Methode der Wahl für das Staging von Lymphomen und zur Verlaufskontrolle unter Therapie. Beim M. Hodgkin sind am häufigsten die anterioren mediastinalen, prätrachealen und hilären Lymphknoten involviert. Beim Non-Hodgkin-Lymphom sind diese LK-Gruppen eher seltener befallen, während andere LK-Gruppen zu dominieren scheinen, daneben auch der Befall des Lungenparenchyms, der Pleura und des Perikards. Unbehandelte Lymphome sind aufgrund ihres höheren Wassergehaltes in der T2-gewichteten MR-Darstellung relativ homogen signalintens, während nach einer erfolgten Chemotherapie das Signal in der T2-Wichtung heterogen und insgesamt geringer wird. Bleibt der befallene LK heterogen und signalreich oder nimmt das Signal über die Zeit wieder zu, so spricht der Befund für ein Tumorresiduum oder ein Rezidiv. Ein ausgeheiltes Lym-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.18

phom ist durch Narbengewebe gekennzeichnet und daher signalarm auf T2-Bildern. Die MR-Bildgebung ist in dieser Hinsicht der CT überlegen und es lässt sich mit dieser Methode ein Rezidiv circa 8–12 Wochen vor dem Eintreten von klinischen Symptomen diagnostizieren.

Literatur

1 Laurent F, Latrabe V, Lecesne R et al (1998) Mediastinal masses: diagnostic approach. Eur Radiol 8(7): 1148–1159
2 Thompson BH, Stanford W (2000) MR imaging of pulmonary and mediastinal malignancies. Magn Reson Imaging Clin N Am 8(4): 729–739
3 Yoneda KY, Louie S, Shelton DK (2001) Mediastinal tumors. Curr Opin Pulm Med 7(4): 226–233

Klinik, Laborchemie und invasive Diagnostik

Die Vielfalt mediastinaler Tumoren beruht auf der engen topografischen Beziehung, in der die differenzierten Gewebe aller drei Keimblätter hier stehen. Neben gutartigen Tumoren des Mediastinums wie Zysten, Morgagni'sche Hernien und Angiodysplasien kommen weit häufiger maligne Tumoren vor. Die Einteilung des Mediastinums in das vordere, mittlere und hintere Mediastinum erlaubt aufgrund der bevorzugten Lokalisation der häufigsten Tumoren des Mediastinums bereits eine orientierende differenzialdiagnostische Eingrenzung. Die häufigsten Tumoren des vorderen Mediastinums sind Thymome, Teratome, Lymphome, Schilddrüsentumoren und Keimzelltumoren. Neben den primären Tumoren finden sich im vorderen Mediastinum auch Lymphknotenmetastasen. Im mittleren Mediastinum finden sich häufig Dermoidzysten, Mesothelzysten und Bronchialzysten. 75 % der Tumoren des hinteren Mediastinums sind Neurinome. Daneben kommen jedoch auch Ganglioneurome und Sympathikoblastome vor.

etwa 40 % der mediastinalen Tumoren sind maligne

Da circa 40 % der mediastinalen Tumoren maligne sind, ein Teil der primär benignen Tumoren maligne entarten und das Wachstum der Tumoren Beschwerden durch Kompression, Infiltration und Verdrängung benachbarter Organe verursachen kann, spielen die nichtinvasive wie auch die invasive Diagnostik eine entscheidende Rolle bei der morphologischen und histologischen Abklärung der Tumoren zur Planung des therapeutischen Vorgehens. Ziel der invasiven Diagnostik ist es, die malignen Lymphome sowie Lymphknotenmetastasen, welche durch systemische Therapie und/oder Radiochemotherapie behandelt werden, von den übrigen Tumoren abzugrenzen, für welche in den meisten Fällen die chirurgische Resektion die Methode der Wahl ist.

Für die Differenzialdiagnostik mediastinaler Tumoren stehen neben laborchemischen Verfahren die bildgebende Diagnostik, die minimalinvasive Diagnostik durch CT- oder sonografiegesteuerte Punktion (vor allem EBUS und EUS) sowie die invasive operative Diagnostik im Mittelpunkt. Die meisten Mediastinaltumoren werden zufällig im Rahmen einer Routineröntgenaufnahme des Thorax entdeckt. Klinische Symptome wie retrosternales Druckgefühl, obere Einflussstauung, Schluck- und Atembeschwerden, Horner-Syndrom, Heiserkeit, Rekurrens- oder Phrenikusparese sind selten, häufig jedoch Anzeichen eines fortgeschrittenen Tumorstadiums. Diese Symptome sind jedoch kein eindeutiger Hinweis auf eine technische Inoperabilität. Bei bis zu 40 % der Patienten mit einem Thymom findet

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.18

sich eine Myasthenie. Bei Verdacht auf Vorliegen eines Thymoms sollten daher im Serum Antikörper gegen Acetylcholinrezeptoren bestimmt werden. Einige Patienten mit einem Mediastinaltumor weisen eine Anämie und Hypogammaglobulinämie auf. Neuroblastome, welche häufiger bei Kindern vorkommen, können durch Freisetzung von Katecholaminen zu Hypertonie (u. U. als hypertone Krise) und Hautblässe führen. Bei den sehr seltenen, funktionell aktiven mediastinalen Karzinoiden kann es zum Auftreten eines Flush kommen. Keimzelltumoren können über eine gesteigerte β-HCG-Produktion zu einer Gynäkomastie führen. Gelegentlich ist eine Hyperkalzämie Ausdruck einer gesteigerten Parathormonproduktion bei einem (ektopen) Adenom der Parathyreoidea. Fieber und Alkoholschmerz lassen an ein Hodgkin-Lymphom denken.

laborchemische Abklärung

Zur *laborchemischen Abklärung* eines Mediastinaltumors sollte neben der Bestimmung von Hämoglobin, Leukozyten und Thrombozyten auch ein Differenzialblutbild durchgeführt werden. Bei dem geringsten Verdacht auf das Vorliegen eines Keimzelltumors müssen AFP und β-HCG im Serum bestimmt werden. Die LDH spiegelt die Aktivität von Lymphomen, Leukosen und soliden Tumoren wider und sollte im Rahmen der Labordiagnostik mitbestimmt werden. Störungen der Elektrolyte treten bei Karzinoiden mit Cushing-Syndrom (Hypokaliämie) und bei Tumoren der Parathyreoidea (Hyperkalzämie) auf.

histologische Abklärung

Zur *histologischen Abklärung* mediastinaler Tumoren stehen minimalinvasive Verfahren (CT-gesteuerte Punktion, bronchoskopische Biopsie, transbronchiale Biopsie, Bronchoskopie mit endosonografisch gesteuerter transbronchialer Biopsie, endoösophagealer Ultraschall mit Feinnadelaspiration) und invasive Verfahren (Mediastinoskopie, Mediastinotomie, videoassistierte thorakoskopische Biopsie, Thorakotomie) zur Verfügung. Bei der Mehrzahl der Mediastinaltumoren wird bei lokaler und funktioneller Operabilität oft die primäre Resektion des Tumors angestrebt. Zumindest bei Lymphomen und Keimzelltumoren sollte anstelle einer Resektion lediglich eine histologische Sicherung durch Probeentnahme vorgenommen werden. Dies gilt auch bei primär nicht resektabel erscheinenden Tumoren und bei Verdacht auf Metastasen.

Bronchoskopische transbronchiale Feinnadelbiopsie

Durch Biopsien kann bei 86–96 % der Patienten histologisch oder zytologisch die Diagnose gesichert werden. Bei peripherer intrapulmonaler Lage des Tumors kann unter Durchleuchtung oder anderen Methoden wie der elektromagnetischen Navigation bei 75 % der Patienten mithilfe transbronchialer Biopsie eine histologische Klärung des Befundes erfolgen. Bei Rundherden, welche kleiner als 2 cm sind, kann nur in circa 30 % histologisch die Diagnose gesichert werden.

Transbronchiale Biopsien werden in der Regel mit einer 1,3 cm langen 18- bis 19-G-Nadel mit oder ohne endoskopischem Ulrtraschall durchgeführt und ermöglichen neben der Biopsie peripherer Rundherde die Abklärung paratrachealer, subkarinaler, hilärer und aortopulmonaler Lymphknoten [1, 2]. Die Sensitivität transbronchialer Feinnadelbiopsien liegt bei 76 % , die Spezifität bei circa 96 % [3]. Die erfolgreiche Asservierung von Gewebematerial wird in der Literatur mit 20–89 % angegeben und ist besonders von der Erfahrung des Untersuchers abhängig [3]. Der Anteil falsch negativer Ergebnisse liegt bei 30 % und kann durch eine hohe Anzahl von Punktionen in das Zielgebiet wesentlich verbessert werden. Mithilfe der transbronchialen Biopsie können aortopulmonale Lymphknoten und untere

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.18

mediastinale Lymphknoten nicht erreicht werden [4], aber durch Kombination mit endobronchialem Ultraschall kann die Auffindungsrate deutlich erhöht werden [5, 6, 7, 8]. *Herth* et al. konnten zeigen, dass durch Verwendung von endobronchialem Ultraschall bei 86 % der untersuchten Patienten mediastinale Lymphknoten erfolgreich biopsiert werden konnten [6]. In mehreren großen Studien, welche die ultraschallgesteuerte Lymphknotenbiopsie mit der Mediastinoskopie verglichen, konnte gezeigt werden, dass die ultraschallgesteuerte Feinnadelbiopsie eine Sensitivität von 93 % , eine Spezifität von 98 % und eine Komplikationsrate von weniger als 0,5 % aufweist [9].

Transösophageale ultraschallgesteuerte Feinnadelbiopsie

Mithilfe des transösophagealen Ultraschalls können insbesondere die links-mediastinalen Lymphknoten sowie der subkarinale Raum beurteilt werden [10, 11, 12]. Der prätracheale Raum sowie der rechts-mediastinale Raum, insbesondere die Lymphknotenstationen 2 und 4, sind mit dieser Methode nicht zugänglich und somit nicht zu diagnostizieren. Die Sensitivität dieser Methode bei vergrößerten Lymphknoten liegt bei 88 % , die Spezifität bei circa 91 % . Im Gegensatz dazu sind Sensitivität und Spezifität der Methode bei nicht vergrößerten Lymphknoten gering (13).

vergrößerte Lymphknoten

Transbronchiale und transösophageale Feinnadelaspirationen sind insbesondere bei Patienten mit vergrößerten Lymphknoten sowie bei Patienten mit mediastinaler Tumorinfiltration ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel. Mikrometastasen in Lymphknoten können jedoch nicht sicher erfasst werden.

Mediastinoskopie

Seit der Einführung durch *Carlens* 1959 gilt die Mediastinoskopie als Goldstandard bei der histologischen Abklärung mediastinaler Lymphknoten. Sie ist die Methode mit der größten Sensitivität (81 %) und Spezifität (100 %) und einem negativen prädiktiven Wert von 91 % [14, 15, 16]. Der Nachweis vergrößerter mediastinaler Lymphknoten in der CT, Heiserkeit sowie eine Rekurrensparese stellen eine absolute Indikation zur Durchführung einer Mediastinoskopie dar, falls nicht durch weniger invasive Methoden wie den EBUS die Klärung erfolgen kann. Des Weiteren sollte vor der Therapieentscheidung die mediastinale Situation möglichst klar sein [17]. Die Durchführung einer Mediastinoskopie bei Patienten mit Lungenkarzinom, bei denen sich keine vergrößerten Lymphknoten in der CT finden, wird kontrovers diskutiert. *Daly* et al. konnten zeigen, dass Patienten mit einem großen pulmonalen Tumor, welcher im inneren Drittel der Lunge lokalisiert ist, insbesondere bei Vorliegen eines Adeno- oder eines großzelligen Karzinoms häufig tumorinfiltrierte mediastinale N2-Lymphknoten aufweisen [18].

Mithilfe der Mediastinoskopie ist der Raum ventral der Trachea bis zur Hauptkarina und der oberen Hohlvene zu erreichen. Die Mediastinoskopie ermöglicht die Evaluierung und Biopsie der Lymphknotenstationen Level 4 (tief paratracheal) und Level 7 (subkarinal) sowie der Lymphknotenstationen Level 2 (hoch paratracheal). Die Lymphknotenstationen Level 3 (retrotracheal), Level 8 (paraösophageal), Level 5, Level 6 (subaortal, paraaortal), Level 9 (Ligamentum pulmonale) sowie Level 10 und Level 11 (hiläre und interlobäre Lymphknoten) können mediastinoskopisch

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.18

nicht erreicht werden. Dies bedeutet insbesondere, dass für NSCLC-Tumoren im linken Oberlappen, die häufig in die Lymphknotenstationen des aortopulmonalen Fensters metastasieren, die Mediastinoskopie als N-Prädiktor nicht zuverlässig ist. Für diese Tumoren sollte eine Abklärung der Lymphknoten des aortopulmonalen Fensters durch ultraschallgesteuerte Feinnadelpunktion, eine anteriore Mediastinostomie oder VATS herbeigeführt werden.

Die Komplikationsrate ist niedrig

Als Kontraindikation für die Durchführung einer Mediastinoskopie gelten eine ausgeprägte Arthritis, welche eine Reklination des Halses verhindert, sowie das Vorliegen eines Tracheostomas [20]. Die Komplikationsrate ist niedrig, die Morbidität liegt bei 1–2,3 % , die Mortalität bei 0–0,3 % [15, 19, 20, 21]. Neben Blutungen durch Einreißen eines Gefäßes im Rahmen der Lymphknotenbiopsie (V. azygos, A. pulmonalis, V. anonyma) werden Verletzungen des linksseitigen N. recurrens, Pneumothoraces und Arrhythmien beobachtet. Darüber hinaus können Verletzungen der Trachea und des Ösophagus sowie Infektionen des Mediastinums auftreten.

Die videoassistierte Mediastinoskopie scheint eine höhere Sensitivität für das Auffinden tumorinfiltrierter Lymphknoten aufzuweisen als die konventionelle Mediastinoskopie. Im Gegensatz zum konventionellen Mediastinoskop besteht das Videomediastinoskop aus zwei Branchen, welche nach Einführen in den prätrachealen Raum aufgespreizt werden und so ein bimanuelles Arbeiten ermöglichen. Dieses erlaubt eine komplette Lymphknotendissektion und erhöht die Sensitivität gegenüber der konventionellen Mediastinoskopie. In einer Studie von *Hürtgen* et al. konnten bei 46 Patienten im Mittel 21 Lymphknoten videoassistiert mediastinoskopisch entfernt werden, signifikant mehr als bei Patienten nach Thorakotomie [23].

VATS

Die videoassistierte Thorakoskopie ermöglicht, diagnostische und therapeutische Eingriffe im Thoraxraum sicher durchzuführen, wobei insbesondere das Lungenparenchym, die Pleura parietalis und visceralis und das Perikard erreicht werden können [22]. Darüber hinaus können mittels VATS Strukturen des Mediastinums sowie ipsilaterale hiläre und mediastinale Lymphknoten diagnostiziert und biopsiert werden. Insbesondere die subaortalen (Level 5), paraaortalen (Level 6), paraösophagealen (Level 8) Lymphknoten sowie die Lymphknoten des Ligamentum pulmonale (Level 9) können mit einer Sensitivität von 92–100 % biopsiert werden. Im Gegensatz zur ultraschallgesteuerten Feinnadelpunktion ist die Quantität und Qualität der Biopsate deutlich besser. Insbesondere zur Abklärung kontralateraler Lymphknoten und Metastasen bietet VATS ein sicheres und gering invasives diagnostisches Verfahren. Neben der Möglichkeit, die Ausdehnung des Tumors zu bestimmen und die mediastinalen Lymphknoten zu biopsieren, ermöglicht VATS die Durchführung therapeutischer Eingriffe (z. B. Pleurodese) in gleicher Sitzung.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.18

Literatur

1 Shure D, Fedullo PF (1985) Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of submucosal and peribronchial bronchogenic carcinoma. Chest 88: 49–51
2 Shure D, Fedullo PF (1984) The role of transcarinal needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. Chest 86: 693–696
3 Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F et al (2003) Invasive staging of non-small cell lung cancer: A review of the current evidence. Chest 123(Suppl): 157S–166S
4 Fickling W, Wallace MB (2002) EUS in lung cancer. Gastrointest Endosc 56(Suppl 4): S18–S21
5 Burgers JA, Herth F, Becker HD (2001) Endobronchial ultrasound. Lung cancer 34(Suppl 2): S109–S113
6 Herth FJ, Becker HD, Ernst A (2003) Ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: An experience in 242 patients. Chest 123: 604–607
7 Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y et al (2004) Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. Chest 126(1): 122–128
8 Wallace MB, Pasqual J, Raimondo M et al (2005) Complete medical mediastinoscopy under conscious sedation using combined endoscopic ultrasound and endobronchial ultrasound. Gastrointest Endosc 61(5): AB83
9 Wallace MB, Fritscher-Ravens A, Savides TJ (2003) Endoscopic ultrasound for the staging of non-small-cell lung cancer. Endoscopy 35(7): 606–610
10 Silvestri GA, Hoffman B, Reed CE (2003) One from column A: choosing between CT, positron emission tomography, endoscopic ultransound with fine-needle aspiration, transbronchial needle aspiration, thoracoscopy, mediastinoscopy and mediastinotomy for staging lung cancer. Chest 123: 333–335
11 Wallace MB, Silvestri GA, Shai AV et al (2001) Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for staging patients with carcinoma of the lung. Ann Thorac Surg 72: 1861–1866
12 Silvestri GA, Hoffman BJ, Bhutani MS et al (1996) Endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer. Ann Thorac Surg 61: 1441–1447
13 LeBlanc JK, Devereaux BM, Imperiale TF et al (2005) Endoscopic ultrasound in non-small cell lung cancer and negative mediastinum on computed tomography. Am J Respir Crit Care Med 171: 177–182
14 Carlens E (1959) Mediastinoscopy: A method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. Dis Chest 36: 343
15 Hammoud Z, Anderson R, Meyers B et al (1999) The current role of mediastinoscopy in the evaluation of thoracic disease. J Thorac Cardiovasc Surg 118: 894–899
16 Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F et al (2003) Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. Chest 123: 157S
17 Detterbeck FC, DeCamp MM, Kohman LJ et al (2003) Invasive staging: the guidelines. Chest 123: 167S
18 Daly BD, Mueller JD, Faling LJ et al (1993) N2 lung cancer: Outcome in patients with false-negative computed tomographic scans of the chest. J Thorac Cardiovasc Surg 105: 904–910
19 Kirschner PA (1996) Cervical mediastinoscopy. Chest Surg Clin N Am 6: 1–20
20 LeBlanc J K, Espada R, Ergun G (2003) Non-small cell lung cancer staging techniques and endoscopic ultrasound: tissue is still the issue. Chest 123: 1718
21 Coughlin M, Deslaurierrs J, Beaulieu M et al (1985) Role of mediastinoscopy in pretreatment staging of patients with primary lung cancer. Ann Thorac Surg 40: 556
22 DeCamp MM, Jaklitsch MT, Mentzer SJ et al (1995) The safety and versatility of video-thoracoscopy: a prospective analysis of 895 consecutive patients. J Am Coll Surg 181: 113
23 Hürtgen M, Friedel G, Toomes H et al (2002) Radical video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA)-technique and first results. Eur J Card Thor Surg 21: 348

Therapie

Die überwiegende Zahl der Mediastinaltumoren wird primär operativ im Rahmen eines diagnostisch-therapeutischen Eingriffs entfernt. Ausnahmen hiervon sind,

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.18

wie oben erwähnt, die malignen Lymphome, die malignen extragonadalen Keimzelltumoren und primär nicht resektable Tumoren, die multimodal behandelt werden, sowie Metastasen. Da im Allgemeinen vitale Strukturen bei Entfernung eines Mediastinaltumors wenig tangiert werden, tolerieren Patienten auch im vorgerückten Alter den Eingriff meistens gut. Sind jedoch erweiterte Resektionen zu erwarten (Lunge, Brustwand), so ist eine genauere Risikoabschätzung wie bei den Lungenkarzinomen und eine vorherige histologische Sicherung erforderlich, um gegebenenfalls auf andere Therapieformen zurückgreifen zu können. Während die operative Behandlung in den meisten Fällen namentlich bei gutartigen Tumoren und Zysten technisch einfach ist und keiner zusätzlichen Therapie bedarf, erfordern bestimmte Tumoren ein exakt geplantes, histologie- und stadiengerechtes multimodales Vorgehen.

Lymphome

Der Anteil der Lymphome an den Mediastinaltumoren schwankt erheblich, je nachdem, ob man Lymphome mit alleinigem Mediastinalbefall oder Lymphome erfasst, die wegen extrathorakaler Lymphkontenvergrößerungen diagnostiziert werden, bei denen sekundär auch ein Mediastinalbefall nachgewiesen wird. Bei Erwachsenen machen Lymphome ca. 12–21 % der Mediastinaltumoren aus [1]. Oft werden sehr große Tumoren beobachtet, die weit mehr als 1/3 der unteren Thoraxapertur ausmachen und dabei oft zu überraschend wenig Symptome führen. Weisen typische radiologische Kriterien oder eine B-Symptomatik differenzialdiagnostisch auf ein Lymphom hin, so ist unverzüglich durch eine ausgiebige Probeexzision repräsentatives Gewebe für histologische und immunhistologische Untersuchungen zu gewinnen. Bei Mitbeteiligung extrathorakaler Lymphknoten im Bereich des Halses, der Axillen oder der Leisten sollten diese zur Biopsie und Diagnosesicherung herangezogen werden, da sie leichter erreichbar und risikoärmer operierbar sind.

ausgiebige Probeexzision

Im Fall einer diagnostischen Sterno- oder Thorakotomie ermöglicht die intraoperative Gefrierschnittuntersuchung oft keine eindeutige Diagnose, insbesondere ist eine Differenzierung zwischen Lymphomen und bestimmten Formen von Thymomen oft nahezu unmöglich. In diesem Fall ist man berechtigt, einen gut resektablen Tumor zu entfernen, während man sich bei einem ausgedehnten Befund auf eine Probeexzision beschränken wird.

Nach histologischer Sicherung und exaktem Staging erfolgt die Behandlung stadiengerecht nach den Richtlinien radiologischer und internistischer Onkologie [2]. Für die Mehrzahl der Patienten mit malignen Lymphomen stehen heute hochwirksame Chemotherapiekombinationen, molekulare/immunologische Therapien und/oder Strahlenprotokolle zur Verfügung. Diese führen zu hohen Remissionsraten (und damit zu beeindruckenden klinischen Besserungen) und ermöglichen in einem hohen Prozentsatz dauerhafte Heilungen. Während niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome der Stadien I und II üblicherweise mittels Strahlentherapie behandelt werden, steht bei fortgeschritteneren Stadien und bei hochmalignen Lymphomen die primäre systemische Therapie im Vordergrund. Das sehr differenzierte stadien- und histologiegerechte Vorgehen bei den Hodgkin- und den Non-Hodgkin-Lymphomen ist in dem Manual zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Lymphome des Tumorzentrums München ausführlich dargestellt [2].

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.18

Mediastinale Keimzelltumoren

Primär extragonadale Keimzelltumoren machen etwa 10–15 % aller Mediastinaltumoren aus [1]. Diese Gruppe von Tumoren umfasst benigne Teratome und als maligne Tumoren Seminome und nichtseminomatöse Keimzelltumoren. Betroffen sind bei den malignen Keimzelltumoren fast ausschließlich jüngere männliche Patienten. Bei den malignen Formen ist immer eine multimodale Therapie mit Schwerpunkt Chemotherapie erforderlich.

Benignes Teratom

Bei einer Häufigkeit von 3–5 % aller Mediastinaltumoren liegen Teratome zu 95 % im vorderen Mediastinum. Sie enthalten Gewebeanteile aller 3 Keimblätter, bei überwiegender ektodermaler Komponente spricht man von Dermoid-Tumoren. In der CT sind die Tumoren zur Umgebung hin gut abgegrenzt mit zystischen Arealen und Verkalkungen (Zahnanlagen, Knochenbildung). AFP und β-HCG sind nicht erhöht. Die chirurgische Entfernung bietet meist keine Schwierigkeiten, Rezidive sind selten.

Maligne Keimzelltumoren

Die malignen Keimzelltumoren (KZT) leiten sich von versprengten, totipotenten Zellen aus einer frühen Phase der Embryonalentwicklung ab; auch andere Entstehungstheorien werden diskutiert [3]. Obwohl das histologische Bild dem gonadaler Keimzelltumoren entspricht, besteht kein Zusammenhang mit einer gonadalen Tumormanifestation.

In einer großen Serie mit 635 extragonadalen Keimzelltumoren (Mediastinum oder retroperitoneal) entwickelten über einen Zeitraum von 10 Jahren nur 10,3 % der Patienten ein metachrones testikuläres Karzinom [4]. In der überwiegenden Zahl (83 %) der extragonadalen KZT handelt es sich um nichtseminomatöse Karzinome, während die Seminome nur 16 % ausmachen [4]. Die Abgrenzung der reinen Seminome von der Gruppe der nichtseminomatösen und Mischtumoren ist wegen der unterschiedlichen therapeutischen Ansätze, die sich für die Behandlung gonadaler Keimzelltumoren bewährt haben, zwingend notwendig.

Die Seminome machen nur 16 % aus

Seminome

Typischerweise im vorderen oberen Mediastinum lokalisiert, wachsen diese Tumoren relativ langsam, 30–40 % haben zum Zeitpunkt der Diagnose noch keine Metastasen gesetzt. In 10 % der Fälle ist ß-HCG erhöht, während AFP normal ist. Die Prognose von Tumoren, die mit einer erhöhten Serumkonzentration von β-HCG einhergehen, unterscheidet sich aber nicht von der β-HCG-negativer Tumoren. Das Tumorgewebe ist strahlensensibel. Bei gleichzeitiger Erhöhung von β-HCG und AFP ist von einem Mischtumor auszugehen; die Behandlung entspricht dann der nichtseminomatöser Keimzelltumoren.

Auch wenn früher lokalisierte und gut abgrenzbare mediastinale Seminome oft operiert und gegebenenfalls nachbestrahlt wurden [5], wird heute bei der sehr hohen Strahlenempfindlichkeit dieser Tumoren üblicherweise primär bestrahlt. Daher wird das operative Vorgehen auch in diesen günstigen Stadien in neueren Lehrbüchern nicht mehr empfohlen [1] und spielt auch nach der Auswertung grö-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.18

ßerer Patientenserien keine Rolle mehr [4, 6]. Bei den nicht metastasierten Seminomen des Mediastinums ist die Bestrahlung die Therapie der Wahl. Zielvolumen ist das gesamte Mediastinum, bei Limitation des Bestrahlungsvolumens auf eine Involved-field-Bestrahlung kommt es häufig zu Feldrandrezidiven. Mit zunehmender Größe des Primärtumors steigt das Risiko von Fernmetastasen, weshalb manche Autoren auch den Einschluss der supraklavikulären, hoch abdominellen und paraaortalen Lymphknotenstationen empfehlen. Die erforderliche Strahlendosis hängt vermutlich von der Tumorgröße ab. Je nach Autor werden zwischen 30 Gy und 50 Gy empfohlen. Die lokale Kontrolle scheint über 47 Gy am höchsten zu sein. Es werden daher 15 x 2 Gy für kleine Tumorvolumina und bei größeren Bulks 20 x 2 Gy im Bereich Mediastinum und supraklavikulärer Lymphabfluss bds. mit anschließendem Boost auf den Primärtumor mit 5 x 2 Gy empfohlen [7]. Aufgrund der guten Chemosensibilität der Tumoren wird man heute aber im Allgemeinen bei großen Tumoren eine primäre Chemotherapie einleiten, selbst wenn noch keine Fernmetastasen nachweisbar sind [8]. Auf die Notwendigkeit der zusätzlichen (primären) Chemotherapie besonders der größeren, lokal fortgeschrittenen Seminome weist auch eine Analyse von *Bokemeyer* et al. hin, die eine signifikante Verlängerung des PFS bei zusätzlicher Chemotherapie nachwies [6, 9].

primäre Chemotherapie bei großen Tumoren

Bokemeyer et al. werteten in dieser internationalen Studie die Therapie bei 103 Patienten mit extragonadalem Seminom aus [9]. Nach der Auswahl der Patienten handelte es sich überwiegend um lokal fortgeschrittene und/oder metastasierte Stadien. Die Mehrzahl (74 %) erhielt eine platinbasierte Chemotherapie, 9 % eine alleinige Strahlentherapie und 17 % eine Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie. Die hohe Effektivität der gewählten Therapie zeigt sich in sehr hohen Remissionsraten von 92 % (favorable response). Von den Patienten mit Chemotherapie bekamen nur 14 % einen Rückfall und das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben nach 5 Jahren waren mit 87 % bzw. 90 % sehr hoch. Bei den wenigen Patienten mit alleiniger Strahlentherapie traten Rückfälle häufiger auf (67 %) und die 5-Jahres-Überlebensrate lag nur bei 67 % , auch wenn dieser Unterschied wegen der geringen Fallzahlen nicht signifikant wurde. Prinzipiell kann aber eine sekundäre Chemotherapie in einem hohen Prozentsatz erneut zu einer Remission führen [9]. Bei den primär extragonadalen Seminomen verhielten sich die Tumoren im Mediastinum oder Retroperitoneum nahezu identisch, die mediastinale Lokalisation per se geht also nicht mit einer schlechteren Prognose einher [9]. Wie bei den primär gonadalen Keimzelltumoren sind aber Lebermetastasen und/oder ≥ 2 Metastasenlokalisationen mit einer deutlich schlechteren Prognose verbunden.

Nach der primären Chemotherapie liegen größere Studien zur sekundären Strahlentherapie mediastinaler Resttumorformationen bisher nicht vor. Entsprechend den Empfehlungen zum Vorgehen bei primär gonadalen Seminomen wird man üblicherweise auf eine Strahlentherapie verzichten [10]. Auch die Bedeutung der Resektion von Tumorresten nach der Chemotherapie ist weiterhin nicht endgültig beurteilbar [8, 11]. Dieser operative Ansatz ist allenfalls in wenigen Einzelfällen zu diskutieren. Wichtig ist, dass heute auch bei den lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Seminomen des Mediastinums primär eine Chemotherapie mit 3–4 Zyklen PEB durchgeführt wird, dass über alle Stadien zusammen in ca. 90 % eine Heilung erzielt werden kann und dass selbst bei metastasierter Erkrankung in noch etwa 80 % eine Heilung möglich ist.

üblicherweise Verzicht auf Strahlentherapie

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.18

Nichtseminomatöse Keimzelltumoren

Bei den extragonadalen Keimzelltumoren des Mediastinums überwiegen Dottersacktumoren (yolk sac tumor), häufig in Kombination mit anderen Tumorkomponenten. Reine Trophoblastentumoren sind sehr selten. Entsprechend der Dottersackkomponente findet sich bei fast allen Patienten eine Erhöhung des AFP. Erhöhte β-HCG-Serumspiegel werden nur in knapp der Hälfte der Patienten gefunden, wobei die Werte meist nur mäßig erhöht sind. In 22 % der Fälle ist eine Assoziation mit einem Klinefelter-Syndrom beschrieben [8]. Die Prognose der mediastinal gelegenen ist im Vergleich zu den primär gonadalen nichtseminomatösen Keimzelltumoren wesentlich schlechter. Je nach Angabe liegt das Langzeitüberleben nur bei 35 % bzw. 49 % [4, 12].

Erhöhung des AFP

Das therapeutische Vorgehen bei den nichtseminomatösen Keimzelltumoren des Mediastinums ist in Abbildung 2 schematisch dargestellt. Die komplette R0-Resektion eines nichtseminomatösen KZT kann allenfalls in sehr frühen Stadien angestrebt werden, wenn sich z. B. im Rahmen einer (diagnostischen) Operation ein kleiner und gut resektabler Tumor darstellt. In der Mehrzahl der oft sehr ausgedehnten Mediastinaltumoren wird heute primär chemotherapiert. Wegen der Risikosituation dieser mediastinalen KZT wird man ähnlich wie bei Risikopatienten mit nichtseminomatösen KZT des Hodens vorgehen und 4 Zyklen PEB (Cisplatin/Etoposid/Bleomycin) oder PEI (Cisplatin/Etoposid/Ifosfamid) mit einer hohen Chance auf eine Remission anstreben [10, 13].

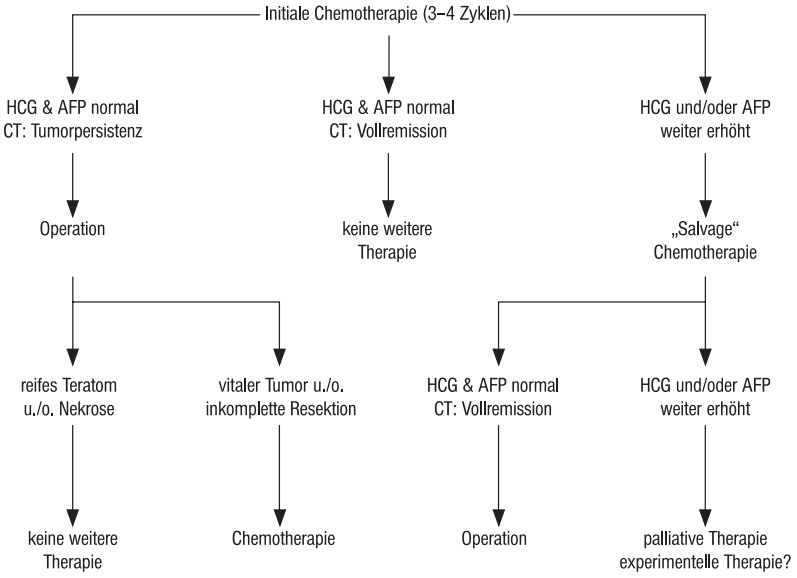


Abbildung 2 Behandlungsplan der nichtseminomatösen Keimzelltumoren.

Nach Erreichen normaler Tumormarker werden alle Tumorreste reseziert. Bei Nachweis von vitalem nichtseminomatösem Tumorgewebe sollten zwei weitere Therapiezyklen angeschlossen werden. Finden sich in den Resektaten nur noch Nekrose und Narbengewebe oder reifes Teratom, kann auf eine weitere Therapie verzichtet werden. Bei primärem Nichtansprechen versucht man, durch eine Sal-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.18

vage-Therapie doch noch eine Remission und wiederum durch eine nachfolgende Operation Tumorfreiheit zu erzielen. Kommt es auch unter einer Salvage-Therapie nicht zu einem ausreichenden Ansprechen, ist die Prognose auch unter Anwendung einer Hochdosistherapie extrem schlecht. Bei konsequenter Therapie entsprechend dem hier dargestellten Vorgehen kann ein rezidivfreies Langzeitüberleben heute immerhin in etwa 50–70 % erzielt werden [3, 8].

cisplatinbasierte Chemotherapie (PEB oder PEI)

In einer internationalen Studie wurde der Verlauf von 286 Patienten (etwa 50 % bereits primär metastasiert) mit einem nichtseminomatösen Keimzelltumor des Mediastinums ausgewertet [6]. Als Basistherapie erhielten praktisch alle Patienten eine cisplatinbasierte Chemotherapie, meist PEB oder PEI. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug in dieser Auswertung 45 % und war damit schlechter als beim mediastinalen Seminom mit 88 % [6].

Als Ultima Ratio kann nach inkompletter Resektion eines Tumorrestes und/oder geringem Ansprechen auf die systemische Behandlung eine lokale Radiotherapie durchgeführt werden, mit der eine dauerhafte lokale Tumorkontrolle bei einem Teil der Patienten erreicht werden kann.

Zur Durchführung der Chemotherapie bei den primären Keimzelltumoren des Mediastinums sei auf das Kapitel „Hodentumoren" von *Gerl* et al. im aktuellen TZM-Manual „Urogenitale Tumoren" hingewiesen [13].

Epitheliale Thymustumoren

Epitheliale Thymustumoren (Thymome, Thymuskarzinome) sind mit 20 % die häufigsten Geschwülste im vorderen Mediastinum, in 20–30 % der Fälle verbunden mit einer Myasthenia gravis. Seltenere assoziierte Syndrome sind Hypogammaglobulinämie und Erythrozytopenie. Einen wesentlichen Fortschritt in der prognostischen Beurteilung der Thymustumoren stellten die neue Klassifizierung nach *Kirchner* und *Müller-Hermelink* [14] sowie die verbesserte, den klinischen Verläufen sehr gut entsprechende Stadieneinteilung nach *Masaoka* dar [15], die in Tabelle 5 gezeigt ist. Die zytomorphologisch benignen, biologisch sich aber sehr unterschiedlich verhaltenden Thymome werden in folgende Typen mit zunehmendem Malignitätsgrad eingeteilt: medulläre, gemischte, vorwiegend kortikale und korti-

Tabelle 5 Stadieneinteilung der epithelialen Thymustumoren nach Masaoka [15].

Stadium	Kriterien
I	Tumor makroskopisch vollständig von einer Kapsel umgeben und mikroskopisch keine Invasion der Kapsel
IIa	makroskopisch Invasion des umgebenden Fettgewebes oder der mediastinalen Pleura
IIb	mikroskopisch Invasion der Tumorkapsel
III	makroskopisch Invasion von benachbarten Organen: Perikard, große Gefäße, Lunge
IVa	pleurale oder perikardiale Ausbreitung
IVb	lymphogene oder hämatogene Metastasen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.18

kale Thymome. Dieser Gruppe werden die seltenen Thymuskarzinome gegenübergestellt, mit einer hochdifferenzierten kortikalen Form und einer Gruppe unterschiedlich differenzierter Karzinome.
Die klinische Stadieneinteilung nach *Masaoka* ist heute der Standard, zumeist ergänzt durch die WHO-Klassifikation [15, 16].
Die Therapie richtet sich nach dem Stadium des Thymoms und im Falle der primären Operation natürlich auch nach deren Effektivität [17]. Das therapeutische Vorgehen ist schematisch in Tabelle 6 dargestellt. Im Folgenden wird auf den Stellenwert des operativen Vorgehens, der Strahlen- und der Chemotherapie jeweils unter Berücksichtigung des Tumorstadiums eingegangen. Zum Schluss wird noch einmal besonders die Bedeutung des multimodalen Therapieansatzes besprochen.

Operation

Die primäre transsternale oder transpleurale Resektion ist die Therapie der Wahl bei allen resektabel erscheinenden Thymustumoren, wobei die komplette Tumorentfernung auch bei den Thymuskarzinomen der entscheidende prognostische Faktor ist [17, 18]. Ein wichtiges Kriterium, das bei den verschiedenen Stadieneinteilungen entsprechend berücksichtigt wird, ist der Nachweis einer Invasion oder Penetration der bindegewebigen Tumorkapsel, ein Befund, der manchmal vom Operateur besser zu beurteilen ist als vom Pathologen. Um ein exaktes Staging zu erzielen, sollte nach Möglichkeit eine „Ausräumung" des vorderen Mediastinums durchgeführt werden unter Mitnahme des Fett-/Bindegewebes, des Restthymus, der erreichbaren mediastinalen Lymphknoten und ggf. mit Perikardfensterung.

Invasion/Penetration der bindegewebigen Tumorkapsel

Tabelle 6 Stadiengerechte Therapie von Thymomen.

Stadium	Chirurgie	Strahlentherapie	Chemotherapie
I	komplette Resektion	nein	nein
II	komplette Resektion Risikofälle	nein 45–55 Gy	nein nein
III	komplette Resektion R1-Resektion R2-Resektion sekundäre Op?	45–55 Gy 45–55 Gy > 60 Gy	nein + Cisplatin-Kombination? + Cisplatin-Kombination? nach primärer Strahlen- und Chemotherapie
IVa	Debulking? sekundäre Op?	> 60 Gy	+ Cisplatin-Kombination? nach primärer Strahlen- und Chemotherapie
IVb	Einzelfall sekundäre Op	primäre Chemotherapie +/- Strahlentherapie	

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.18

Strahlentherapie

Im Stadium I kann nach einer kurativen Operation auf eine Nachbestrahlung verzichtet werden [19]. Sollte in einem vorherigen Eingriff (z. B. zur histologischen Sicherung) die Kapsel verletzt worden sein, empfiehlt sich auch im Stadium I die postoperative Strahlentherapie.

Ab dem Stadium II nach *Masaoka* wurde bisher unabhängig vom Erfolg der Operation die adjuvante Strahlentherapie als Standard angesehen. Bei Betrachtung der aktuelleren retrospektiven Studien zeigt sich jedoch kein Vorteil der adjuvanten Strahlentherapie im Stadium II, sodass die postoperative Strahlentherapie hier auf die Patienten beschränkt werden kann, bei welchen nach Einschätzung von Pathologie und Operateur knappe Resektionsränder in Kauf genommen werden mussten. Auch die histologische Klassifikation sollte dabei in Betracht gezogen werden. Die Indikation zur Strahlentherapie wird bei Thymuskarzinomen früher gestellt als bei Vorliegen eines medullären oder gemischten Typs [20, 21]. Die Rate an pleuraler Metastasierung im Verlauf kann durch die postoperative Strahlentherapie allerdings nicht gesenkt werden.

Stadium Masaoka III

Im Stadium *Masaoka* III ist die Indikation zur postoperativen Strahlentherapie besser gesichert, da hier meist keine komplette Resektion möglich ist. Aus diesem Grund wurden in den Stadien III und IV inzwischen Studien zur neoadjuvanten Therapie durchgeführt. In diesen Protokollen wird die Strahlentherapie zum Teil weiterhin postoperativ als adjuvante Therapie durchgeführt. Teilweise wird aber auch im Rahmen der präoperativen, neoadjuvanten Therapie sequenziell bestrahlt, falls nach platinhaltiger Chemotherapie noch keine Operabilität erreicht werden konnte. In einigen Zentren wird die Strahlentherapie auch simultan zu einer platinhaltigen Chemotherapie gegeben [19].

Prinzipiell sind Thymome strahlensensibel, sodass in der adjuvanten Situation Dosen von 45–55 Gy ausreichend sind [22]. Eine Gesamtdosis größer 60 Gy ist nur bei makroskopischem Resttumor oder bei alleiniger Strahlentherapie im Falle einer Inoperabilität notwendig. In jedem Fall ist es für die Wahl des Zielvolumens hilfreich, wenn Resttumorlokalisationen intraoperativ mittels Clips markiert werden.

Chemotherapie

Eine Chemotherapie des invasiven und/oder metastasierten Thymoms ist dann in Erwägung zu ziehen, wenn lokale Maßnahmen wie Operation und/oder Strahlentherapie wegen der lokalen Ausdehnung oder wegen Fernmetastasierung primär nicht möglich sind.

Wegen der Seltenheit der fortgeschrittenen Thymome sind die Studien meist an sehr geringen Fallzahlen (oft weniger als 10 Patienten!) durchgeführt worden. Die Beurteilung wird weiterhin dadurch erschwert, dass praktisch nie der Malignitätsgrad (Subtyp des Thymoms, Thymuskarzinom?) angegeben worden ist. Zudem wurden lediglich Doxorubicin, Cyclophosphamid, Cisplatin und Ifosfamid (die beiden Letzteren sogar in einer Phase-II-Studie) als Monotherapeutika untersucht [1, 23]. Versucht man, aus der Vielzahl der kleinen Studien Schlussfolgerungen zu ziehen, kann man von einer Aktivität für Doxorubicin, Cyclophosphamid und besonders für Cisplatin und Ifosfamid (16 Patienten, Remissionsrate 46 %) ausgehen [23, 24, 25]. Steroiden kommt offensichtlich auch eine relevante Wirkung bei den malignen Thymomen zu [1, 25, 26].

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.18

Die bereits genannten Substanzen Doxorubicin, Cisplatin und Alkylanzien, zumeist Cyclophosphamid, sind Basis für die Mehrzahl der geprüften Kombinationen [1, 24]. Wegen der geringen Fallzahlen und der sehr unterschiedlichen Patientenauswahl kann nach den verschiedenen Phase-II-Studien zwar prinzipiell eine eindeutige Effektivität für die verschiedenen, meist Cisplatin und/oder Doxorubicin enthaltenden Kombinationen als gesichert gelten, ein allgemein akzeptierter Standard existiert aber weiterhin nicht [24]! Beispielhaft seien hier einige Studien aufgeführt: Obwohl die ECOG, die SWOG und die SECSG ihre Patienten in die gemeinsame Studie einbrachten, konnten insgesamt nur 30 Patienten (Thymom 29, Thymuskarzinom 1) mit lokalem oder systemischem Progress nach einer primären Strahlentherapie mit einer Kombination aus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Cisplatin (CAP) behandelt werden. Die Remissionsrate betrug 50 % und weitere 33 % hatten einen Krankheitsstillstand. Die mediane Überlebenszeit der Patienten betrug immerhin 37,7 Monate [27]. Die prinzipielle Effektivität der CAP-Kombination wurde von der gleichen Arbeitsgruppe später an 23 Patienten mit lokal fortgeschrittenem, aber inoperablem Thymom bestätigt. Auf die primäre Chemotherapie, die im Rahmen eines multimodalen Therapieansatzes von der Strahlentherapie gefolgt wurde, sprachen immerhin 5 Patienten mit einer CR und 11 mit einer PR an, die Remissionsrate betrug damit 69 % [28].

CAP-Kombination ergänzt durch Vincristin

Fornasiero et al. ergänzten eine CAP-Kombination durch Vincristin und konnten über einen Zeitraum von 11 Jahren 32 Patienten im Stadium III und IV behandeln [29]. Mit dieser Ersttherapie des Thymoms erreichten sie eine Remissionsrate von 91 % und wie in der Studie von *Loehrer* et al. [28] waren Vollremissionen keine Seltenheit.

Eine weitere Cisplatinkombination wurde von der EORTC untersucht. In 6 Jahren wurden 16 Patienten mit Cisplatin/Etoposid behandelt [30]. Die Remissionsrate betrug 56 % (5/16 CR, 4/16 PR) und das progressionsfreie und das Gesamtüberleben waren mit 2,2 bzw. 4,3 Jahren relativ hoch.

Nach einer alten Auswertung von *Göldel* et al. können Patienten auch mit steroidenthaltenden Chemotherapien, wie z. B. mit dem bei den NHL immer noch zu den Standards zählenden CHOP- oder COP-Protokoll, mit einer Remission ansprechen [31]. Vergleichende Studien zum Wert der zusätzlichen Prednisolongabe liegen leider nicht vor. Immerhin weisen auch neuere Einzelfallberichte auf eine mögliche hohe Effektivität einer Monotherapie mit Prednisolon hin, selbst wenn zuvor bereits chemotherapiert worden war [32].

In einer neueren Arbeit zur multimodalen Therapie wurde neoadjuvant Cisplatin/Etoposid mit einem Anthrazyklin, hier aber Epidoxorubicin statt Doxorubicin, kombiniert [33]. Bei Thymomen nur der Stadien III und IVa wurden wiederum hohe Remissionsraten erzielt. 20 Patienten erreichten eine Partialremission und 2 von den 30 über einen Zeitraum von 15 Jahren (!) behandelten Patienten eine Vollremission, entsprechend einer Remissionsrate von 73 % [33].

Welche systemische Therapie?

Ist die Indikation für eine Chemotherapie gegeben, sollte nach Möglichkeit eine cisplatinhaltige Therapie gewählt werden. Cisplatin muss kombiniert werden, als Partner bieten sich hierfür besonders Anthrazykline (Doxorubicin oder Epidoxorubicin), Cyclophosphamid oder auch Etoposid an. Nach einer neueren Übersicht kristallisiert sich heraus, dass offensichtlich die Kombinationen aus Cisplatin und Anthrazyklinen zu höheren Remissionsraten und möglicherweise zu einem länge-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.18

ren Überleben führen als Regime ohne Anthrazykline [34]. Daher sollte in der Ersttherapie, sofern keine kardialen Kontraindikationen vorliegen, eine Cisplatin/Anthrazyklin-Kombination gewählt werden. Wenn immunologische Phänomene den klinischen Verlauf mitbestimmen, sollte eine zusätzliche Steroidgabe angestrebt werden.

Mögliche Kombinationen wären z. B. auch CAP (Cyclophosphamid/Adriamycin/Cisplatin) ± Steroide oder, besonders bei Kontraindikationen gegenüber Cisplatin (Niere!) und/oder Autoimmunphänomenen, die CHOP-Kombination (siehe TZM-Manual „Maligne Lymphome"). Während Remissionen nach den obigen Angaben in den günstigeren Stadien III und IVa häufig sind, ist die Chance auf eine Remission gerade bei den Patienten mit metastasierter Erkrankung (Stadium IVb) niedriger einzustufen. Nach eigenen Erfahrungen können aber auch diese Patienten von einer Chemotherapie profitieren, wobei die Wahl der Therapie letztlich individuell erfolgen wird.

Auch in jüngerer Zeit hatte es in der Chemotherapie des fortgeschrittenen Thymoms bzw. Thymuskarzinoms keine wirklichen Fortschritte gegeben, so dass weiterhin platinhaltige Kombinationen, am besten unter Einschluss von Anthrazyklinen, weiterhin akzeptierte Standards sind [46]. Bei Refraktärität gegenüber einer Chemotherapie werden vermehrt zielgerichtete Therapien untersucht, wobei besonders Somatostatin-Analoga, Sunitinib und auch die Immun-Checkpoint-Inhibitoren genannt werden [47]. Allen Studien gemeinsam ist, dass die Zahl der Patienten meist um oder unter 30 liegt und dass randomisierte Studien vollständig fehlen.

zielgerichtete Therapien

Nach einer alten Studie von Loehrer können Patienten mit einem fortgeschrittenen Thymom oder Thymuskarzinom mit einer positiven Octreotid-Szintigraphie von einer Therapie mit Somatostatin-Analoga profitieren [48]. In einer neueren Studie mit allerdings nur 17 Patienten führte Octreotid LAR (30 mg alle 2 Wochen) in Kombination mit Steroiden zu einer relativ hohen Remissionsrate, wobei es sich hier allerdings um die Primärtherapie bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, inoperablen Thymustumor handelte [49]. Wir sehen die Indikation für eine Therapie mit Octreotid LAR aktuell, wenn der Tumor in der Octreotid-Szintigraphie positiv ist und auf die klassische Chemotherapie nicht mehr anspricht.

Von den Tyrosinkinase-Inhibitoren wird Sunitinib in neueren Übersichten als eine Standardtherapie bei fortgeschrittenen, Chemotherapie-refraktären Thymustumoren angesehen [47]. Je nach Patientenwahl kann in etwa 20 % mit einer Remission und in 60–80 % mit einer Krankheitskontrolle gerechnet werden [47, 51].

Die Immun-Checkpoint-Inhibitoren erweisen sich auch bei den epithelialen Thymustumoren als effektiv [52, 53, 54, 55, 56; NNN]. Bedingt durch den Ursprung der Thymom- bzw. Thymuskarzinom-Zellen treten aber vermehrt schwere immunologische Nebenwirkungen auf, die in Einzelfällen zum Tode führten [52, 55, 56]. Solange unklar bleibt, bei welchen Patienten eine vernünftige Relation zwischen Ansprechen und Nebenwirkung erzielt werden kann, sollte die Immun-Checkpoint-Blockade nur im Rahmen von Studien angewandt werden.

Multimodale Therapie

Trotz der hohen Effektivität der Strahlentherapie und zumindest in den Stadien III und IVa auch der Chemotherapie wird man heute in diesen Stadien immer den multimodalen Therapieansatz anstreben, um besonders die Langzeitprognose zu verbessern. Auch wenn naturgemäß randomisierte Studien nicht vorliegen kön-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.18

nen, gilt, dass gerade in den Stadien III mit sehr großem, fraglich R0-operablem Thymustumor und IVa der Patient die Chance erhalten sollte, von allen drei Therapieansätzen zu profitieren.
Insbesondere neuere Studien mit primärer Chemotherapie gefolgt von Operation und postoperativer Strahlentherapie weisen auf die hohe Effektivität des multimodalen Therapieansatzes hin: In einer Studie von *Lucchi* et al. wird so eine außerordentlich hohe 10-Jahres-Überlebensrate von 85,7 % im Stadium III und 76,2 % im Stadium IVa erzielt [33].

Neurogene Mediastinaltumoren

75 % der Tumoren des hinteren Mediastinums sind neurogenen Ursprungs. Entsprechend ihrer ontogenetischen Abstammung von Zellen der embryonalen Ganglienleiste liegen sie überwiegend im Sulcus costovertebralis. Von den Tumoren der Nervenscheide (Schwannom, Neurofibrom) unterscheidet man diejenigen, die von neuralem oder neuroendokrinem Gewebe abstammen (Neuroblastom, Ganglioneurom, peripheres Neuroepitheliom, Phäochromozytom). Bei der Differenzierung ist die immunhistochemische Bestimmung von S-100 und NSE hilfreich. Schwannome und Neurofibrome (besonders ihre malignen Varianten) können mit einem Morbus von Recklinghausen oder anderen Phakomatosen assoziiert sein.
Entwicklung meist asymptomatisch
Die Geschwülste entwickeln sich meist asymptomatisch, können aber gelegentlich zu lokalen Druckerscheinungen (Horner-Syndrom, Plexusirritation), bei Einwachsen in den Spinalkanal über das Foramen intervertebrale (Sanduhrgeschwülste) zu mehr oder weniger ausgeprägter Querschnittssymptomatik führen. Bei diesen Tumoren kommt der präoperativen Diagnostik mittels MRT eine besondere Rolle zu. Der häufigste neurogene Tumor im Kindesalter mit schlechter Prognose ist das Neuroblastom.
Die Behandlung der benignen Formen besteht in der kompletten chirurgischen Entfernung, wobei im Fall von Sanduhrgeschwülsten gelegentlich ein zweizeitiges Vorgehen (in Kooperation mit Neurochirurgie) empfehlenswert ist. Bei den malignen Formen (malignes Schwannom, Neuroblastom, peripheres Neuroepitheliom = Askin's-Tumor, malignes Phäochromozytom) ist bei lokal operablen Tumoren ebenfalls die möglichst komplette Resektion, bei fortgeschrittenen Tumorstadien ein „Debulking" anzustreben. Anschließend können multimodale Therapien versucht werden, wobei wegen der meist lokalen Probleme die lokale Strahlentherapie mit Gesamtdosen von 45–54 Gy in konventioneller Fraktionierung ganz im Vordergrund steht.

Intrathorakale Struma

Bei einer Geschwulstbildung im oberen vorderen Mediastinum ist differenzialdiagnostisch auch an einen intrathorakalen, meist substernalen Anteil einer Struma zu denken. Durch Obstruktion der oberen Thoraxapertur kommt es zur Einflussstauung mit Kollateralkreisläufen, Kompression und Verdrängung von Trachea und Ösophagus typischerweise nach links. Selten entwickelt sich ein intrathorakaler Strumaanteil entlang der Trachea auch in das hintere Mediastinum und nimmt dann den Raum zwischen Ösophagus, Trachea, Vena azygos und Vena cava ein. Nahezu immer besteht eine Verbindung zur zervikalen Schilddrüse, von der auch

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.18

die Blutversorgung stammt (Struma intrathoracalis alliata). Die echte intrathorakale, von einer aberrierenden Schilddrüsenanlage stammende Struma mit eigener mediastinaler Blutversorgung stellt eine absolute Rarität dar. Neben der obligaten CT ist ein Schilddrüsenszintigramm angezeigt, wobei ein negativer Befund nicht unbedingt gegen eine intrathorakale Struma spricht. Infolge regressiver Veränderungen erweisen sich intrathorakale Strumaanteile gelegentlich als szintigrafisch stumm. Hilfreich ist in diesem Fall die Punktionsbiopsie [43].

Indikation zur frühzeitigen Resektion

Wegen der drohenden mechanischen Probleme ist eine frühzeitige Resektion indiziert. Entsprechend den erwähnten anatomischen Gegebenheiten lässt sich, wie große Statistiken zeigen, die typische retrosternale Struma von einem rein zervikalen Zugang aus meist ohne Schwierigkeiten entwickeln [44]. Nur selten ist eine zusätzliche partielle oder komplette Sternotomie erforderlich. Bei der seltenen intrathorakalen Struma im hinteren Mediastinum ist hingegen eine zusätzliche rechtsseitige Thorakotomie angezeigt. Der Eingriff beginnt immer von zervikal her mit Versorgung der Blutgefäße und Darstellung der Nervi recurrentes. Nur bei einem rein intrathorakalen Rezidivtumor sollte primär ein thorakaler Zugang gewählt werden. Die Gefahr einer Tracheomalazie wird meist überschätzt, eine Tracheotomie ist nur bei beiderseitiger Rekurrensparese erforderlich [45].

Da es sich in der Regel um benigne Strumen handelt und die mechanischen Probleme ganz im Vordergrund stehen, spielen nichtoperative Verfahren eine untergeordnete Rolle. Auch im Falle einer malignen Struma ist für eine effektive Radiojodtherapie eine möglichst komplette Tumorreduktion unabdingbar. Bei Inoperabilität der malignen Struma kann zur Entlastung von Trachea und Ösophagus eine externe Bestrahlung versucht werden, bzgl. einer zusätzlichen Chemotherapie besteht derzeit keine einheitliche Meinung. Die Anlage eines protektiven Tracheostomas oder die Stentimplantation ist dagegen in dieser Situation angezeigt.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.18

Literatur

1 Cameron RB, Loeher Sr PJ, Marx A, Lee PP (2019) Neoplasms of the mediastinum. In: DeVita Jr VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (eds) Cancer–principles and practice of oncology. Wolters Kluwer, Philadelphia
2 Dreyling M (Hrsg) (2019) Manual des TZM: Maligne Lymphome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge: Zuckschwerdt, München
3 Roth JA, Ruckdeschel JC, Weisenburger Th H (1989) Thoracic Oncology. Saunders, Philadelphia
4 Bokemeyer C, Nichols CR, Droz JP et al (2002) Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. J Clin Oncol 20: 1864–1873
5 Ginsberg RJ (1992) Mediastinal germ cell tumors: the role of surgery. Semin Thorac Cardiovac Surg 4: 51–54
6 Bokemeyer C, Nichols CR, Droz JP et al (2002) Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. J Clin Oncol 20: 1864–1873
7 Eng TY, Scarbrough TJ, Thomas CR Jr (2007) Mediastinum and trachea. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW (eds) Principles and Practice of Radiation Oncology. Lippincott Williams & Wilkins, pp 1263–1265
8 Gerl A, Clemm C, Kohl P et al (1994) Primär extragonadale Keimzelltumoren. Med Klinik 89: 240–244
9 Bokemeyer C, Droz JP, Horwich A et al (2001) Extragonadal seminoma: an international multicenter analysis of prognostic factors and long term treatment outcome. Cancer 91: 1394–1401
10 Kegel T, Schmoll HJ (2010) Maligne Hodentumoren. In: Hiddemann W, Bartram C (Hrsg) Die Onkologie, Vol. II. Springer, Berlin, pp 1156–1210
11 Bush SE, Martinez A, Bagshaw MA (1981) Primary mediastinal seminoma. Cancer 48: 1877–1882
12 Nichols CR (1997) Mediastinal germ cell tumours. In: Jones WG, Appleyard I, Harnden P, Joffe JK (eds): Germ Cell Tumours IV: The Proceedings of the Fourth Germ Cell Tumour Conference. John Libbey, London, pp 197–201
13 Gerl A, Hentrich M, Weiss M et al (2008) Hodentumoren, In: Treiber U, Zaak D (Hrsg): Manual Urogenitale Tumoren. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Zuckschwerdt, München, pp 182–211
14 Kirchner TH, Müller-Hermelink HK (1989) New approaches to the diagnosis of thymic epithelial tumors. Progress in Surgical Pathology 10: 167–184
15 Masaoka A, Monden Y, Nakahara K et al (1981) Follow-up study of thymoma with special reference to their clinical stages. Cancer 48: 2485–2492
16 Stemmel D, Dango S, Thiemann U et al (2007) Thymom–Inzidenz, Klassifikation und Therapie. Dtsch Med Wochenschr 132: 2090–2095
17 Ströbel P, Bauer A, Puppe B (2004) Tumor recurrence and survival in patients treated for thymomas and thymic squamous cell carcinomas: A retrospective analysis. J Clin Oncol 22: 1501–15089
18 Macchiarini P, Chella A, Ducci F et al (1991) Neoadjuvant chemotherapy, surgery and postoperative radiation therapy for invasive thymoma. Cancer 68: 706–713
19 Falkson CB, Bezjak A, Darling G et al (2009) The management of thymoma: a systematic review and practice guideline. J Thorac Oncol 4: 911–919
20 Mangi AA, Wright CD, Allan JS et al (2002) Adjuvant radiation therapy for stage II thymoma. Ann Thorac Surg; 74: 1033–1037
21 Singhal S, Shrager JB, Rosenthal DI et al (2003) Comparison of stages: thymoma treated by complete resection with or without adjuvant radiation. Ann Thorac Surg; 76: 1635–1642
22 Eng TY, Thomas CR (2005) Radiation therapy in the management of thymic tumors. Sem Thorac Cardiovasc Surg 17: 32–40
23 Highley MS, Underhill CR, Parnis FX (1999) Treatment of invasive thymoma with single agent ifosfamide. J Clin Oncol 17: 2737–2744
24 Thomas Jr CR, Wright CD, Loeher Sr PJ (1999) Thymoma: State of the art. J Clin Oncol 17: 2280–2289
25 Evans TL, Lynch TJ (2005) Role of chemotherapy in the management of advanced thymic tumors. Semin Thorac Cardiovasc Surg 17: 41–50
26 Tiseo M, Monetti F, Ferrarini M (2005) Complete remission to corticosteroids in an octreotide-refractory thymoma. J Clin Oncol 23: 1578–1579
27 Loehrer PJ Sr, Kim K, Aisner SC (1994) Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma: final results of an intergroup trial. The Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Southeastern Cancer Study Group. J Clin Oncol 12: 1164–1168
28 Loehrer PJ Sr, Chen M, Kim K (1997) Cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide plus thoracic radiation therapy for limited stage unresectable thymoma: an intergroup trial. J Clin Oncol 15: 3030–3099e
29 Fornasiero A, Daniele O, Ghiotto C et al (1990) Chemotherapy of invasive thymoma. J Clin Oncol 8: 1419–1423
30 Giaccone G, Ardizzoni A, Kirkpatrick A (1996) Cisplatin and etoposide combination chemotherapy for locally advanced or metastatic thymoma. A phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol 14: 814–820
31 Göldel N, Böning L, Frerik A et al (1989) Chemotherapy of invasive thymoma. A retrospective study of 22 cases. Cancer 63: 1493–1500
32 Koshio J, Tsukada H, Nagasawa Y (2007) Successful corticosteroid therapy of a recurrent thymoma with pure red cell aplasia. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 45: 879–883
33 Lucchi M, Melfi F, Dini P (2006) Neoadjuvant chemotherapy for stage III and IVA thymomas: a single institution experience with a long follow-up. J Thorac Oncol 1: 308–313
34 Schmitt J, Loehrer PJ Sr (2010) The role of chemotherapy in advanced thymoma. J Thorac Oncol 5(Suppl 4): S357–S360
35 Loeherer PJ, Wei W, Johnson DH et al (2005) Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thy-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.18

moma and thymic carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial. J Clin Oncol 22: 293–299
36 Ströbel P, Bargou R, Wolff A et al (2010) Sunitinib in metastatic thymic carcinomas: laboratory findings and initial clinical experience. Br J Cancer 103(2): 196
37 Bisagni G, Rossi G, Cavazza A et al (2009) Long lasting response to the multikinase inhibitor bay 43–9006 (Sorafenib) in a heavily pretreated metastatic thymic carcinoma. J Thorac Oncol 4(6): 773
38 Li XF, Chen Q, Huang WX et al (2009) Response to sorafenib in cisplatin-resistant thymic carcinoma: a case report. Med Oncol 26(2): 157
39 Thomas A, Rajan A, Berman A et al (2015) Sunitinib in patients with chemotherapy-refractory thymoma and thymic carcinoma: an open-label phase 2 trial. Lancet Oncol 16(2): 177
40 Payne SJ, Krell J, Wilson P et al (2013) The efficacy of tacrolimus and sirolimus in heavily pre-treated unresectable thymic malignancies. Lung Cancer 80(2): 228
41 Padda SK, Riess JW, Schwartz EJ et al (2015) Diffuse High Intensity PD-L1 Staining in Thymic Epithelial Tumors. J Thor Oncol 10: 500–508
42 Giaccone G, Thompson J, Crawford J et al (2016) A phase II study of pembrolizumab in patients with recurrent thymic carcinoma. J Clin Oncol 34(Suppl): abstr 8517
43 Dienemann H, Sunder-Plassmann L, Cappeller WA et al (1986) Wertigkeit der nicht-invasiven und intraoperativen Artdiagnostik maligner Mediastinaltumoren. Langenbecks Arch Chir: 369: 153–155
44 Katlic MR, Wang CA, Grillo HC (1985) Substernal goiter. Ann Thorac Surg 39: 391–399
45 De Andrade MA (1977) A review of 128 cases of posterior mediastinal goiter. World J Surg 1: 789–797
46 Berghmans T, Durieux V, Holbrechts S, et al (2018) Systemic treatments for thymoma and thymic carcinoma: a systematic review. Lung Cancer 126: 25–31
47 Du Vignaux M, Maury JM & Girard N (2017) Novel agents in the treatment of thymic malignancies. Curr Treat Options Oncol 18: 52
48 Loehrer PJ, Wei W, Johnson DH, et al (2005) Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: An Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial. J Clin Oncol 22: 293–299
49 Kirzinger N, Boy S, Marienhagen J, et al (2016) Octreotide LAR and prednisone as neoadjuvant treatment in patients with primary or locally recurrent unresectable thymic tumors: A phase II study. PLoS One 11: e0168215
50 Thomas A, Rajan A, Berman A, et al (2015) Sunitinib in patients with chemotherapy-refractory thymoma and thymic carcinoma: an open-label phase 2 trial. Lancet Oncol 16: 177–186
51 Remon J, Girard N, Mazieres J, et al (2016) Sunitinib in patients with advanced thymic malignancies: Cohort from the French RYTHMIC network. Lung Cancer 97: 99–104
52 Giaccone G, Kim Cm, Thompson J, et al (2018) Pembrolizumab in patients with thymic carcinoma: a single arm, single-centre, phase 2 study. Lancet Oncol 19: 347–355
53 Yang PC, Guo JC, Hsieh MS, et al (2017) Response to nivolumab as salvage therapy in a patient with thymic carcinoma. J Thorac Oncol 13: e36–e39
54 Cho J, Kim HS, Ku BM, et al (2019) Pembrolizumab for patients with refractory or relapsed thymic epithelial tumor: an open-label phase II trial. J Clin Oncol 37: 2162–2170
55 Chen Q, Huang DS, Zhang LW, et al (2018) Fatal myocarditis and rhabdomyolysis induced by nivolumab during treatment of B3 thymoma. Clin Toxicol (Phila) 56: 667–671
56 Konstantina M, Konstantinos R, Anastasios K, et al (2019) Fatal adverse events in two thymoma patients treated with anti-PD-1 immune check point inhibitor and literature review. Lung Cancer 135: 29–32

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.18

Pleuratumoren und maligne Mesotheliome

F. Gamarra, U. Grützner, R. M. Huber, M. Karthaus, M. Lindner, U. Mueller-Lisse, F. Manapov, J. Neumann, A. Schalhorn, Ch. Schneider, E. Stacher-Priehse

Schlagwörter

Asbestexposition • Pathologie • Symptome • Bildgebung • Staging • Chirurgie • Strahlentherapie• Chemotherapie • Immuntherapie • Therapieplan

Das maligne Pleuramesotheliom

Einführung

Das maligne Pleuramesotheliom (MPM) ist ein aggressiver, unbehandelt zum Tode führender Tumor. Die Ursache dieser Erkrankung ist in bis zu etwa 80 % eine inhalative Asbestexposition. Eine genetische Prädisposition wurde bei Patienten in einer Region mit endemischem Auftreten von Mesotheliomen in der Türkei nachgewiesen [1]. Andere in der Literatur diskutierte Faktoren wie zum Beispiel eine frühere Belastung mit ionisierenden Strahlen oder eine Infektion mit dem simianen Virus 40 spielen eine weitaus geringere Rolle [2]. Das MPM tritt spät, d. h. zwischen 15 und 67 Jahre nach der Asbestinhalation auf. Das MPM war im Jahr 2008 nach Angaben des deutschen Mesotheliomregisters die häufigste beruflich verursachte, bösartige Tumorerkrankung in Deutschland mit über 1000 Neuerkrankungen und ca. 900 nach Ziffer 4105 anerkannten Berufskrankheiten. 2014 traten nach den Angaben des Robert-Koch-Instituts 1600 Neuerkrankungen auf (Robert Koch-Institut, Berlin 2017: Krebs in Deutschland für 2013/2014). Die maximale Asbestexposition der Bevölkerung in Deutschland wurde im Jahr 1977 erreicht.

Asbestinhalation

Seit 1993 ist Asbest in Deutschland und seit 2003 in der Europäischen Union verboten. Es wird aber weiterhin in vielen Ländern der Welt produziert und verarbeitet. In Westeuropa wird ein weiterer Anstieg der MPM-Neuerkrankungen mit einem Maximum zwischen 2010 und 2030 erwartet. Auf die Gesamtbevölkerung bezogen bleibt das MPM ein seltener Tumor. Die Inzidenz ist derzeit 1–5/100000 bei Männern und 0,2–0,5/100000 bei Frauen [3]. Eine Studie ergab eine aufs Alter standardisierte Inzidenz (AIRs40+) von 4,77/100000 bei Männern und 0,98/100000 bei Frauen in Deutschland [4]. Es bestehe allerdings eine große regionale Variabilität mit einer deutlich erhöhten Inzidenz in Orten mit früherem Schiffwerften und Stahlindustrie.

Pathologie der Pleuratumore

Mesotheliome sind primäre Tumoren der Serosa. Sie entstehen aus den Mesothelzellen [5]. Das maligne Mesotheliom (MM) kommt in der Pleura viel häufiger als im Peritoneum oder in anderen Lokalisationen vor und zeigt ein diffuses Wachstum über die Pleuraoberfläche (diffuses malignes Mesotheliom).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.19

Makroskopische Befunde

In frühen Stadien zeigt sich das MPM in Form multipler Tumorherde bzw. -knoten vor allem in der Pleura parietalis. Später bildet sich durch Konfluenz der Tumorherde eine zum Teil mehrere Zentimeter dicke, schwartenartige Tumormasse mit Ummauerung der Lunge und Obliteration des Pleuraraumes sowie des interlobären Spaltes. Eine direkte Invasion des Perikards oder anderer mediastinaler Strukturen ist häufig. Klinisch wird typischerweise eine Schrumpfung des Hemithorax beobachtet. Ein bilateraler Pleurabefall zur Zeit der Diagnose ist selten. Der makroskopische Befund eines fortgeschrittenes MPM ist zwar relativ charakteristisch, kann aber auch bei der pleuralen Aussaat anderer Primärtumoren -z. B. der Lunge, der Brustdrüse, etc.- imitiert werden; somit sind genaue klinische Angaben zu Tumorerkrankungen der Patienten für die differenzialdiagnostischen Überlegungen sehr wichtig.

Ein Durchbruch der Thoraxwand durch das MPM ist selten. Tumorabsiedlungen an früheren Punktionsstellen bzw. Inzisionen kommen aber relativ häufig vor (Implantationsmetastasen). Fernmetastasen sind ein spätes Phänomen beim MPM und prägen selten das klinische Bild; sie werden am ehesten beim sarkomatoiden Typ des MPM beobachtet. Am häufigsten sind Lunge, Knochen, Leber und Nebennieren betroffen. Lymphogene, zum Teil miliare Absiedlungen in der Lunge sowie thorakale Lymphknotenmetastasen können auftreten. Sie stellen aber nicht das typische Bild des MPM bei der Erstdiagnose dar. Ferner kommen Absiedlungen in der kontralateralen Pleurahöhle und im Abdomen vor, vor allem in Form eines malignen Ergusses. Lokalisierte maligne Pleuramesotheliome (LMPM) sind sehr selten und haben eine bessere Prognose als das diffuse MPM. Sie stellen sich makroskopisch als ein gut definierter knotiger Tumor der Pleura dar und zeigen mikroskopisch und immunhistochemisch die gleichen Befunde wie das klassische diffuse maligne Mesotheliom; deren Abgrenzung von diffusen MPM mit einer prädominanten Tumormasse ist aber wegen des unterschiedlichen biologischen Verhaltens des MPM und des LMPM und der entsprechenden unterschiedlichen therapeutischen Maßnahmen sehr wichtig.

Pleuraplaques

In etwa 50 % der Fälle von MPM können Pleuraplaques als Begleitbefund nachgewiesen werden. Hierbei handelt es sich um gut abgegrenzte tafelbergartige fibrotische Veränderungen, vor allem in den kaudalen Bereichen der Pleura parietalis und in der Pleura diaphragmatica, bedingt durch eine chronische Entzündungsreaktion auf Ablagerungen von Asbestfasern. Sie zeigen mikroskopisch eine charakteristische korbgeflechtartige Struktur aus dicht gelagerten kollagenen Fasern. Die Pleuraplaques stellen keine präneoplastischen Veränderungen dar, weisen aber auf eine erhöhte Asbestexposition hin und werden somit als „Brückenbefund" angesehen.

Mikroskopische Befunde

histologisches Bild

Das histologische Bild des MPM ist äußerst variabel. Es werden drei Haupttypen unterschieden: epitheloid, sarkomatoid und biphasisch oder gemischt [5]. Das sarkomatoide und das gemischte MPM haben eine schlechtere Prognose als der rein epitheloide Typ. Innerhalb jedes Typs werden viele Varianten beschrieben, die eine Vielzahl von nicht mesothelialen Tumoren nachahmen können und somit zu speziellen differenzialdiagnostischen Überlegungen bei der pathologischen Diagnose führen; nur einzelne dieser histologischen Varianten haben eine klinische oder prognostische Bedeutung.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.19

Der häufigste histologische Typ ist das epitheloide MPM (mehr als 50 % der Fälle), der zweithäufigste der gemischte Typ.
Das maligne Mesotheliom vom epitheloiden Typ zeigt meistens einen relativ blanden zytologischen Befund, bestehend aus polygonalen, rundovalen oder kuboiden Zellen, die variable mikroskopische Strukturen bilden. Somit sind als morphologische Subtypen des epitheloiden MPM tubulopapilläre, azinäre, solide, mikrozystische bzw. adenomatoide, bandförmige, hellzellige, siegelringzellige, kleinzellige und deciduoide Formen zu erwähnen. Tumoren mit stark anaplastischen und z. T. mehrkernigen Zellen werden als pleomorph bezeichnet.
Beim sarkomatoiden Typ handelt es sich im Allgemeinen um spindelzellige Neoplasien unterschiedlicher Zellularität und evtl. mit fokaler Differenzierung im Sinne bestimmter Sarkome (chondromatös, osteosarkomatös etc.). Manche MPM können maligne Lymphome nachahmen, sog. lymphohistiozytoide Variante, die allerdings prognostisch eher dem epitheloiden als dem sarkomatoiden Typ entspricht.
Beim biphasischen oder gemischten Typ finden sich sowohl epitheloide als auch sarkomatoide Strukturen, dabei soll jede Komponente zumindest 10 % der Neoplasie ausmachen. Je mehr Untersuchungsmaterial zur Verfügung steht, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, unterschiedliche Tumorkomponenten zu erfassen und somit die Diagnose eines MPM vom gemischten Typ zu stellen.
Manche histologischen Varianten sind auch differenzialdiagnostisch oder aus klinischen Gründen von Bedeutung. So ist z. B. das desmoplastische MPM, das aus reichlich Fibrose und relativ spärlichen spindelförmigen Tumorzellen besteht, häufig sowohl klinisch als auch radiologisch und mikroskopisch nicht bzw. nur schwer von einer chronischen fibrosierenden Pleuritis zu unterscheiden. Hier ist meist thorakoskopisch gewonnenes Untersuchungsmaterial für die Diagnose notwendig, wobei der Nachweis von Tumorzellinfiltraten in miterfassten Anteilen des Fettgewebes der Thoraxwand mit immunhistochemischen Methoden sehr hilfreich ist.

MPM-Typisierung

Für die exakte histologische Typisierung des MPM werden große bzw. reichliche Gewebeproben benötigt, um zu gewährleisten, dass evtl. vorhandene, unterschiedlich differenzierte Tumorgewebsareale erfasst werden; dies trifft insbesondere auf die histologische Diagnose des MPM vom gemischten Typ zu. Bei mancher Tumormorphologie ist die Zuordnung als epitheloid oder sarkomatoid allerdings durch ein hohes Maß an Subjektivität gekennzeichnet.
Ein histologisches Graduierugsystem für maligne Mesotheliome gibt es zurzeit nicht; über einen Grading-Score der Tumorzellkerne mit prognostischer Bedeutung ist kürzlich berichtet worden [6].
Atypische Proliferationen des Mesothels ohne nachweisbares invasives Wachstum dürften in manchen Fällen eine präneoplastische Läsion im Sinne eines In-situ-Mesothelioms darstellen. Wegen der schwierigen bzw. nicht eindeutigen Abgrenzung gegenüber reaktiven Mesothelproliferationen mit Atypien wird empfohlen, diese Veränderungen als „atypische Mesothelhyperplasien" zu bezeichnen [7].

Histochemische und immunhistochemische Befunde

Bei der erwähnten morphologischen Vielfalt des MPM ist die Diagnosestellung und insbesondere die Abgrenzung gegenüber den weitaus häufigeren metastatischen Absiedlungen von anderen, primär extrapleuralen Neoplasien in der Pleura nicht selten sehr schwierig und bedarf häufig des Einsatzes zusätzlicher Untersuchungsmethoden.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.19

Histochemische Methoden

Histochemische Methoden bieten in manche Fällen Hilfestellung: z. B. der Nachweis von Hyaluronsäure mit der Alzianblau-Färbung bei pH 2,5 spricht für die mesotheliale Natur der Neoplasie. Hingegen deutet der Nachweis von neutralen Muzinen mit der PAS-Färbung nach Vorbehandlung mit Diastase auf eine Metastase eines Adenokarzinoms hin und spricht gegen ein malignes Mesotheliom.

Immunhistochemische Untersuchungen sind äußerst hilfreich und werden heutzutage standardmäßig für die Diagnose des malignen Mesothelioms eingesetzt.

Da es aber keinen spezifischen immunhistochemischen Marker für Mesothelzellen bzw. für Tumorzellen eines malignen Mesothelioms gibt, wird üblicherweise ein „Panel" bzw. eine Kombination von immunhistochemischen Markern eingesetzt, die mit unterschiedlicher Sensitivität und Spezifität Mesothel- bzw. Mesotheliomzellen oder Karzinomzellen markieren [8]. Als mesotheliale (positive) Marker werden am häufigsten Calretinin, Zytokeratin 5/6, WT-1 (Wilms-Tumor 1), D2-40 (Podoplanin) und Thrombomodulin eingesetzt, während als epitheliale (negative oder Karzinom-) Marker zum Beispiel MOC-31, CEA, BerEP-4, und LeuM1 verwendet werden. Wenn aufgrund des zyto- oder histomorphologischen Bildes und/oder der klinischen Informationen eine Aussaat bestimmter extrapleuraler Tumoren in Erwägung zu ziehen ist, werden die entsprechenden organspezifischen Marker als „mesotheliomnegative" Marker eingesetzt, wie z. B. TTF-1 und Napsin A für Lungenadenokarzinome, Protein S100 oder HMB-45 für maligne Melanome, Östrogen- und Progesteronrezeptor für Mammakarzinome bzw. Adenokarzinome der gynäkologischen Organe, PAX8 und RCC für Nierenzellkarzinome, etc. Die Kombination von zwei mesotheliompositiven und zwei mesotheliomnegativen Markern wird als erster Schritt in der immunhistochemischen Analyse eines malignen Mesothelioms empfohlen und bei konkordanten Befunden als ausreichend angesehen [6]. Bei nicht konkordanten Befunden wird die Diagnostik mit weiteren immunhistochemischen Markern ausgedehnt.

Für die Abgrenzung von malignen Mesotheliomen vom sarkomatoiden Typ gegenüber Sarkomen ist die Markierung mit Antikörpern gegen Zytokeratine (positiv bei malignen Mesotheliomen und i. d. R. negativ bei Sarkomen) am hilfreichsten (Tabelle 1). Ferner werden Calretinin und D2-40 in einem Teil der sarkomatoiden MPM exprimiert [6].

Besonders problematisch kann die Differenzialdiagnose zwischen einem MPM vom sarkomatoiden Typ und einer pleuralen Aussaat eines sarkomatoiden Karzinoms, z. B. der Lunge oder der Niere sein, insbesondere wenn dieses ein pseudomesotheliomatöses Wachstum (d. h. ein flächenhaftes Wachstum auf der Pleura) zeigt, da Karzinome, wie das MM, Zytokeratin exprimieren. In diesem Fall werden die mesotheliompositiven Marker wie Calretinin und D2-40 für ein MPM und die mesotheliomnegativen Marker wie CEA und TTF-1 für ein metastatisches Geschehen und gegen ein MPM sprechen.

Auch nach Zusatzuntersuchungen kann die Diagnose des malignen Mesothelioms in manchen Fällen unklar bleiben. Um den Schwierigkeiten dieser Diagnose Rechnung zu tragen, wurde vom Europäischen Mesotheliom-Panel im Jahre 1993 eine Klassifikation der Mesotheliome nach diagnostischer Sicherheit etabliert, und zwar:

a) sicheres Mesotheliom,
b) wahrscheinliches Mesotheliom,
c) mögliches Mesotheliom,
d) wahrscheinlich kein Mesotheliom
e) sicher kein Mesotheliom,

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.19

wobei die Kategorien A und B als ausreichend für versicherungsmedizinische Fragestellungen angesehen werden [9].

Zytologie

In den Industrienationen ist etwa 1 % der malignen Pleuraergüsse auf ein MPM zurückzuführen [5]. Allerdings finden sich nur bei etwa 30 bis 40 % der Patienten mit einem MPM Tumorzellen im Erguss [10]. Außerdem können nur die malignen Mesotheliome vom epitheloiden Typ im Erguss diagnostiziert werden, da Mesotheliome vom sarkomatoiden Typ im Regelfall keine Tumorzellen in den Erguss abgeben und somit praktisch nie zytologisch diagnostiziert werden.

Ergusszytologie

Das zytologische Bild des MPM im Erguss ist sehr variabel, mit einem weiten Spektrum von morphologischen Aspekten: von relativ blande bis stark pleomorph. Es gibt einige charakteristische Befunde (z. B. große brombeerartige Tumorzellgruppen), die jedoch nur in einem Teil der Fälle vorkommen.

Wie bei histologischen Untersuchungen wird häufig differenzialdiagnostisch eine Aussaat eines extrapleuralen Tumors erörtert, vor allem eines Adenokarzinoms. Hier tragen die gleichen immunhistochemischen Zusatzuntersuchungen, die bei histologischen Präparaten eingesetzt werden, zur korrekten Diagnose bei, sowohl in Ausstrichen als auch in Schnitten von sogenannten Zellblöcken (in Paraffin eingebettetes Zentrifugat des Pleuraergusses).

Tabelle 1 Charakteristische immunhistochemische Befunde des malignen Pleuramesothelioms zur Differenzialdiagnose mit sekundären malignen Tumoren der Pleura.

	Mesotheliom, epitheloid	**Adenokarzinommetastasen**	**Mesotheliom, sarkomatoid**	**Sarkommetastasen**
Zytokeratine (AE1/AE3)	++	++	++	–
Calretinin	+++	(+)	+	–
CK5/6	++	(+)	–	–
D2–40	+++	(+)	++	–
WT-1	+++	+*	–	–
EMA	++ (membranös)	++ (zytoplasmatisch)	(+)	–
Vimentin	++	+	+++	+++
CEA	–	++	–	–
MOC-31	(+)	++	–	–
BerEp4/HEA	(+)	++	–	–
TTF-1	–	++ (Lunge)	–	–
Napsin A	–	++ (Lunge)	–	–

+++ : in der Regel positiv; ++ : häufig positiv; + : gelegentlich positiv; (+) : gelegentlich fokal positiv; – : in der Regel negativ

*jedoch positiv in papillären serösen Adenokarzinomen des Peritoneums und des Ovars

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.19

Ferner ist die differenzialdiagnostische Abgrenzung gegenüber atypisch erscheinenden, jedoch in ihrer Natur reaktiven (benignen) Mesothelzellen im Erguss sehr schwierig, da diese ähnliche morphologische Merkmale wie maligne Zellen aufweisen können (Makronukleolen, vergrößerte Kerne) und weil in zytologischen Proben naturgemäß kein invasives Wachstum erkannt werden kann, welches für maligne Tumoren charakteristisch ist. Auch hier können immunhistochemische Untersuchungen zur Abklärung beitragen. Es gibt jedoch keinen spezifischen Marker, mit dem maligne von benignen Mesothelzellen unterschieden werden können. Eine starke Expression von p53 oder EMA spricht eher für maligne Mesothelzellen. Die positive Reaktion mit Desmin weist auf eine benigne Natur der Zellen hin. Die Zuverlässigkeit dieser Marker variiert jedoch, sodass in der Literatur vor ihrer Verwendung als alleinige Diagnosegrundlage im Einzelfall gewarnt wird [7]. Auch über GLUT-1 und IMP3 als immunhistochemische Marker maligner Mesothelzellen ist berichtet worden [11]. Ferner kann der Nachweis einer homozygoten Deletion des p16-Gens mittels FISH bei der Differentialdiagnose reaktive vs. neoplastische Mesothelproliferation hilfreich sein (s. u.).
Ferner sind die Proliferationsmarker MCM2 und Ki67 sowie die Bestimmung der Proliferationsaktivität durch die AgNOR-Analyse für die Differenzialdiagnose benigne vs. maligne Mesothelzellen eingesetzt worden [12]; sie werden aber in den Leitlinien für die Diagnose des MM von der IMIG (International Mesothelioma Interest Group) nicht empfohlen [6].

Zytogenetik und molekulare Pathologie

Maligne Mesotheliome weisen multiple chromosomale Veränderungen auf, wobei keine dieser Veränderungen spezifisch oder diagnostisch für das maligne Mesotheliom ist [5]. Chromosomale Verluste sind häufiger als chromosomale Zugewinne: Deletionen in 1p21–22, 3p21, 4q, 6q, 9p21, 13q13–14 und 14q sind wiederholt nachgewiesen worden; seltener ist über Gewinne in 1q, 5p, 7p, 8q und 17q berichtet worden. Ferner wurde eine Monosomie des Chromosoms 22 wiederholt gefunden.

genetische Alterationen

Genetische Alterationen in verschiedenen Tumorsupressorgenen, darunter CDKN2A (p16INK4a), CDKN2B (p15INK4b), NF2 und BAP1 sind häufig im MPM.
Eine der häufigsten genetischen Veränderungen im MM ist die homozygote Deletion des 9p21 Lokus, mit Inaktivierung von CDKN2A (p16INK4a). CDKN2A (p16INK4a)-Deletionen finden sich in 80 % der MM, abhängig vom histologischen Typ (in 90–100 % der sarkomatoiden MM und 70 % der epitheloiden und gemischten MM). Der Nachweis der homozygoten p16-Deletion mittels FISH spricht für Malignität bzw. schließt eine reaktive (benigne) Mesothelproliferation aus, unterscheidet aber nicht zwischen MM und anderen malignen Neoplasien, da diese häufig ebenfalls diese Mutation aufweisen. Bei Ergüssen kann die FISH-Untersuchung auf p16 aufgrund der Beimengung von reaktiven, jedoch atypischen Mesothelzellen, die von neoplastischen MM-Zellen morphologisch nicht zu unterscheiden sind, zu falsch negativen Ergebnissen führen. Die homozygote p16-Deletion kann auch als prognostischer Marker eingesetzt werden, da sie mit kürzerem Überleben bei Patienten mit MM korreliert [6].

Mutationen

Mutationen des NF2(Neurofibromatose-Typ-2)-Tumorsuppressorgens (lokalisiert im Chromosom 22q12) sind häufig beschrieben worden. Die Inaktivierung des NF2 Gens geht mit einer Aktivierung des mTOR und des Hippo Signalweges ein-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.19

her; sie ist nicht mit einem bestimmten histologischen Subtyp des MPM oder mit einer bestimmten Prognose assoziiert [5].
In etwa der Hälfte der MPM findet sich eine Form des BAP1-Verlustes; dies kommt häufiger beim epitheloiden Typ vor. I. d. R. handelt es sich um somatische Mutationen; in einigen Fällen finden sich Keimbahnmutationen dieses Gens. BAP1 ist ein nukleäres Protein mit multiplen regulatorischen Funktionen in der Zelle, wie Regulation der Aktivität von Transkriptionsfaktoren und von DNA-Reparationsmechanismen. Der immunhistochemische Nachweis des Verlustes vom BAP1 in Mesothelzellen kann bei der Abgrenzung von reaktiven mesothelialen Proliferationen und malignen Mesotheliomen eingesetzt werden [13].
Darüber hinaus wird die Beteiligung weiterer Signalwege und Signalmoleküle bei der Entstehung von malignen Mesotheliomen diskutiert. Verstärktes Wachstum von Mesotheliomzellen soll durch TGF-ß und PDGF vermittelt werden. Die Aktivität des Antiapoptosemoleküls Bcl-xL ist in malignen Mesotheliomzellen erhöht. Mesotheliomzellen produzieren auch verstärkt angiogene Faktoren, wie z. B. VEGF, wobei in Tiermodellen bei VEGF-Blockade bereits ein reduziertes Mesotheliomwachstum beschrieben wurde [14]. IGF (insulin-like growth factor) soll die Tumorproliferation und Zellmigration fördern. Ein verstärktes Tumorwachstum sowie die Bildung neuer Kapillaren sollen durch bestimmte Interleukine wie IL-6 und IL-8 vermittelt werden [15]. Auch dem Wnt-Signalweg wird eine Rolle bei der Entstehung von malignen Mesotheliomen zugeschrieben [16].

molekulare Marker

Molekulare Marker können auch die Abgrenzung des MM von anderen Tumorentitäten ermögliche. Z. B. wenn ein synoviales Sarkom in der Differenzialdiagnose infrage kommt, ermöglicht der Nachweis der Translokation t(18 : X), die charakteristisch für das synoviale Sarkom ist und beim MM nicht vorkommt, die Diagnose. Dasselbe gilt für den Nachweis der Translokation (1; 3)(p36; q2325), die mit der Genfusion WWTR1-CAMTA1 einhergeht und bei den meisten epitheloiden Hämangioendotheliomen jedoch nicht beim MM vorkommt.

Prognostische Faktoren

Aus den morphologischen Befunden sind Unterschiede in der Prognose kaum abzuleiten. Lediglich Patienten mit einem rein epitheloiden Typ zeigen eine längere Überlebenszeit als diejenigen mit einem rein sarkomatoiden MPM. Dabei handelt es sich allerdings nur um wenige Monate [5].
Aus dem Genexpressionsprofil maligner Mesotheliome konnten prognostisch unterschiedliche Tumorgruppen identifiziert werden [17].

Gut differenziertes papilläres Mesotheliom

Das gut differenzierte papilläre Mesotheliom stellt eine seltene Mesotheliomvariante mit indolentem klinischem Verlauf und besserer Prognose dar. Es kommt häufiger im Peritoneum vor und besteht aus reichlich plumpen papillären Strukturen ohne invasives Wachstum. Um diese Definitionskriterien zu erfüllen, sind reichlich thorakoskopisch gewonnene Gewebeproben notwendig.

Solitärer fibröser Pleuratumor

Solitäre fibröse Tumoren (SFT) sind gut begrenzte, im Allgemeinen langsam wachsende relativ gutartige Neoplasien, die sowohl in der Pleura als auch extrathorakal

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.19

vorkommen. Ätiologische Faktoren sind nicht bekannt, insbesondere besteht kein Zusammenhang mit einer Asbestexposition. Sie kommen gleich häufig bei Männern und Frauen vor, vorwiegend in der sechsten und siebten Lebensdekade. Der solitäre fibröse Pleuratumor ist insgesamt selten, er macht weniger als 5 % der primären Neoplasien der Pleura.
Der SFT tritt typischerweise in der Pleura visceralis auf, häufig als große (vielfach größer als 10 cm) gestielte Neubildung. Er kann auch sessil wachsen, in der Pleura parietalis, Pleura mediastinalis und sogar im Mediastinum oder intrapulmonal vorkommen.
Histologisch besteht er aus fibrotischen und zellulären Bezirken, letztere mit verschachtelten Gruppen von kleinen schlanken Spindelzellen und zeigt charakteristische verzweigte Gefäße. Immunhistochemisch sind die Tumorzellen STAT6- und CD-34-positiv und in der Regel Zytokeratin-negativ. Genetisch zeigen SFT die Genfusion NAB2-STAT6 mit Überexpression von STAT6.
Lokalrezidive kommen in ca. 10 % und Metastasen in 5–10 % der Fälle vor, wobei die vermehrte mitotische Aktivität (> 4 Mitosen/2 mm^2) den zuverlässigsten Indikator für ein aggressives biologisches Verhaltens darstellt [5]. Bei diesen biologisch malignen SFT handelt es sich im Allgemeinen um größere Neoplasien mit schnellerem Wachstum, häufig in atypischen Lokalisationen, d. h. außerhalb der Pleura visceralis [18]. Makroskopisch weisen sie hämorrhagische oder nekrotische Bezirke auf. Histologisch sieht man in diesen malignen Tumoren neben der erhöhten Mitoserate, eine höhere Zellularität und Zellatypien; hier kann die Reaktion auf CD 34 negativ ausfallen.
Die Prognose hängt auch bei der malignen Variante des SFT im Wesentlichen von der Resektion im Gesunden ab [18].
Frühere Bezeichnungen für diese Tumorentität wie „benignes Mesotheliom", „lokalisiertes Mesotheliom" etc. sind obsolet und sollten wegen der Verwechslungsgefahr mit dem MPM vermieden werden.

Andere primäre Pleuratumoren

Weitere Tumorarten können primär in der Pleura entstehen. Sie sind aber noch weitaus seltener als das MPM und der solitäre fibröse Pleuratumor und werden hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt: Ewing-Sarkom, primitiver neuroektodermaler Tumor (PNET), desmoplastischer Rundzelltumor, kalzifizierender fibröser Tumor der Pleura, synoviales Sarkom (in der Pleura meist monophasisch, selten biphasisch), epitheloides Hämangioendotheliom, Angiosarkom, primäres pleurales Thymom (möglicherweise aus ektopem Thymusgewebe entstehend) und primäre Lymphome der Pleura.

Sekundäre Pleuratumoren

Pleurametastasen sind weitaus häufiger als primäre Pleuratumoren. Dabei handelt es sich am häufigsten um Tochtergeschwülste von Lungen- und Mammakarzinomen, gefolgt von Primärtumoren des Ovars, des Magens, der Niere und des Pankreas. Solche Sekundärabsiedlungen in der Pleura bzw. Pleurakarzinosen können makroskopisch ein frühes Stadium eines malignen Mesothelioms vortäuschen. Ferner wird in manchen Fällen ein „pseudomesotheliomatöses" Wachstumsmuster beobachtet mit Bildung konfluierender Tumorauflagerungen auf der

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.19

Pleuraoberfläche, die sowohl radiologisch als auch makroskopisch ein diffuses MPM nachahmen.
Histologisch zeigen die Pleurametastasen im Allgemeinen ein ähnliches mikroskopisches Bild wie der Primärtumor, wobei der Nachweis von Tumorzellen in Lymph- bzw. Blutgefäßen (d. h. unter dem Bild einer Lymphangiosis bzw. Hämangiosis carcinomatosa) einen Hinweis auf einen sekundären Pleuratumor darstellt.
Bei der Diagnose von Pleurametastasen bei unbekanntem Primärtumor und bei der Differenzialdiagnose mit einem MPM kommt der Immunhistochemie eine besondere Bedeutung zu, z. B. durch den Einsatz spezifischer Marker wie TTF-1 für Lungen- und Schilddrüsenkarzinome, PSA (prostataspezifisches Antigen) für Prostatakarzinome etc. oder mesotheliale bzw. Karzinommarker wie oben erwähnt.

Klinische Manifestation

Die Symptome eines MPM sind unspezifisch und beginnen oft schleichend. Dyspnoe, Thoraxschmerzen, Hustenreiz, Gewichtsabnahme oder Müdigkeit sind mögliche Zeichen der Erkrankung. In 80 % der Fälle tritt ein Pleuraerguss auf. Selten wird der Pleuraerguss als alleinige, erste Krankheitserscheinung nachgewiesen. Auch ein Spontanpneumothorax ist eine mögliche Erstmanifestation. Paraneoplastische Syndrome können das klinische Bild mitbestimmen, zum Beispiel: Hyperkalzämie, Hypoglykämie, Coombs-positive hämolytische Anämie, Thrombozytose, disseminierte intravasale Gerinnung oder Thrombophlebitis migrans. Die Anamnese einer Asbestexposition ist sehr wichtig, um den V.a. MPM zu erheben [3, 19, 20]. Die Quelle der Asbestexposition kann sehr vielfältig und im Einzelfall schwierig zu eruieren sein. Es sollte deswegen detailliert über einen längeren Zeitabschnitt nachgefragt werden: Studentenjob, Exposition während der Ausbildung, indirekte Exposition durch Kleidung von Kollegen oder Familienangehörigen usw. Der Hinweis auf einen beruflichen Asbestkontakt ist für den Betroffenen von großer sozialmedizinischer Bedeutung (BG-Fall).

Asbestkontakt

Bildgebung

Pleuratumore können erstmals bei einer konventionellen Röntgenaufnahme des Thorax entdeckt werden, entweder als Raumforderung oder bei sonst nicht erklärlichem, einseitigem Pleuraerguss. Pleura-Plaques weisen auf zurückliegende Asbestexposition hin, insbesondere wenn sie eine Tafelbergartige Form und Kalkeinschlüsse zeigen. Konventionelle Röntgenaufnahmen sind für Nachweis, Lokalisation, Staging und Therapiekontrolle eines MPM nicht geeignet.

Computertomographie

Die Computertomographie (CT) stellt bei Nachweis und Lokalisation eines MPM, Feststellung der loko-regionären Tumor-Ausbreitung sowie Nachweis intrathorakaler Lymphadenopathie und extrathorakaler Ausbreitung der Erkrankung (Staging) das primäre Schnittbildverfahren dar [21, 22]. Eine diffuse, noduläre oder polylobulierte Verdickung der Pleura, ein einseitiger Pleuraerguss oder eine Tumorinvasion Pleura-angrenzender Gewebe in der CT des Thorax können dabei auf ein MPM hinweisen [22]. Diese Zeichen sind aber nicht spezifisch. Die CT neigt zur Unterschätzung beginnender Infiltrationen der Thoraxwand oder des Peritoneums durch das MPM und hat Grenzen bei der Unterscheidung von tumorinfiltrierten und reaktiven, benignen Lymphknoten [22, 23]. Innerhalb dieser Grenzen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.19

eignet sich die CT grundsätzlich zur morphologischen Kontrolle des Therapieansprechens des MPM.
Als sekundäre bzw. ergänzende Schnittbildverfahren bieten sich die Magnetresonanz-Tomographie (MRT) auf Grund des höheren Weichteilkontrastes und die 18-F-Fluorodesoxyglukose-Positronen-Emisions-Tomographie (FDG-PET in Kombination mit der CT als PET-CT, auf Grund der zusätzlichen Nachweismöglichkeit eines erhöhten Energiestoffwechsels an. Die MRT kann Vorteile bei der Unterscheidung zwischen normalem Gewebe und Tumorgewebe, beim Nachweis einer Infiltration der Thoraxwand, des Nerven-Plexus über den Lungenspitzen, der supraaortalen Gefäßen oder des Diaphragmas bringen [21, 23]. Die PET-CT spielt besonders für das N-Staging, das M-Staging und die Therapiekontrolle des MPM eine zunehmend wichtige Rolle, da die PET-CT dabei Vorteile im Vergleich zu CT und MRT zeigt [24]. In verschiedenen Serien war die integrierte PET-CT der CT allein beim Staging überlegen [25–27]. Andere Autoren sind aber der Meinung, dass die PET-CT sowohl T4- als auch N2-Erkrankungen unterschätzt [28].
Es erscheint deswegen sinnvoll, dann auf invasive Untersuchungsverfahren zurückzugreifen, wenn für eine Therapieentscheidung Information über die Tumorausbreitung benötigt wird, welche die Schnittbild-Diagnostik nicht eindeutig liefern kann. Als derzeit beste invasive Untersuchungsverfahren gelten dabei die Thorakoskopie zur Erfassung der intrapleuralen Tumorausdehnung und die Mediastinoskopie mit Biopsie bei der Bewertung mediastinaler Lymphknoten. Eine Laparoskopie kann zum Ausschluss einer peritonealen Infiltration notwendig werden [29, 30].
Neuere Untersuchungen finden eine Korrelation zwischen den im FDG-PET-CT gemessenen SUVmax-Werten und der Prognose [31] oder sogar histologischen Differenzierung [32] eines Pleuramesothelioms. Die PET-CT erfasst auch die metabolische Antwort des Tumors auf die Therapie und könnte deswegen in Zukunft als Parameter des Ansprechens auf eine Behandlung verwendet werden [22, 24, 32].
Da das MPM ein komplexes Wachstumsmuster aufweist, eignen sich klassische RECIST-Kriterien („Response Criteria In Solid Tumours“) nicht für die Beurteilung im Verlauf.
Auf Grund des nachgewiesenen Zusammenhangs zwischen Asbest-Exposition und MPM-Entstehung stellt sich die Frage nach einer geeigneten Screening-Methode für Risikogruppen. Verlässliche Studiendaten liegen hierzu derzeit nicht vor. Eine Kohorte von 1045 Asbest-exponierten Arbeitern wurde mittels low-dose-CT untersucht. Dabei wurde jedoch keine einzige Mesotheliom-Erkrankung entdeckt [33].

Histologische Sicherung

Beim Verdacht auf ein MPM sollte versucht werden, das Tumormaterial durch einen einzigen diagnostischen Eingriff zu gewinnen. Denn es sollte berücksichtigt werden, dass durch Verschleppung von Tumorzellen bei Eingriffen in die Thoraxwand Stichkanalmetastasen entstehen könnten. Die Anzahl solcher Stichkanäle sollte geringgehalten werden.
Das MPM ist ein histologisch heterogener Tumor. Fortschritte in der Immunohistologie und –Zytologe ermöglichen aber heutzutage teilweise die Diagnose aus zytologischen Proben, falls die entsprechende pathologische Expertise vorhanden ist [34, 35].

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.19

Thorakoskopie

Auf der anderen Seite sollte möglichst viel und qualitativ gutes Material für die histologischen Untersuchungen zur Verfügung stehen. Die Thorakoskopie ist die diagnostische Methode der Wahl: sie erlaubt in der Regel eine adäquate Beurteilung der Tumorausbreitung im gesamten Pleuraraum, was für das Staging von Bedeutung ist, und die Gewinnung von großen Biopsien aus verschiedenen Stellen der Pleura. Ein weiterer Vorteil der Thorakoskopie ist, dass im Anschluss an die Probegewinnung eine therapeutische Pleurodese durchgeführt werden kann (siehe Abschnitt zur chirurgischen Therapie). Bei der Planung eines diagnostischen Eingriffes sollte deswegen immer eine Rücksprache mit der Thoraxchirurgie und interventionellen Pneumologen, am besten im Rahmen des interdisziplinären Tumorboards erfolgen. Zur Einschätzung des operativen Risikos einer Thorakoskopie können die Empfehlungen zur Operabilität von Lungenkarzinompatienten verwendet werden [36].

Tumormarker

Die Liste der bisher vorgeschlagenen Biomarker ist sehr lang. Es hat sich aber noch keiner in den klinischen Alltag durchgesetzt, weder für die Frühdiagnostik noch für das klinische Monitoring. Zu nennen sind unter anderem „soluble mesothelin related peptide (SMRP)", das wohl die beste Evidenz hat, Osteopontin Vimentin, der Verlust von BAP1-Protein und Mikro-RNAs u.a. [37–39].

Staging und Prognosefaktoren

IASLC-TNM-Klassifikation

2016 wurde die 8. Auflage der IASLC-TNM-Klassifikation für das Pleuramesotheliom veröffentlicht. Diese basiert auf eine internationale multizentrische Kohortenstudie, die 1987 Patienten analysierte. Es wurden Änderungen zur früheren Klassifikation vorgenommen, damit die Stadieneinteilung eine bessere Überlebensprognose erlaubt [40]. Das neue Stagingsystem wird in der folgenden Tabelle wiedergegeben.

Tabelle 2 IASLC-TNM-Klassifikation des Pleuramesothelioms: 8. Auflage

Deskriptor	Beschreibung
Definition des T-Deskriptors	
Tx	Primärer Tumorbefall nicht einschätzbar
T0	Kein Primärtumor vorhanden
T1	Tumor begrenzt auf der ipsilateralen parietalen Pleura ± mediastinale Pleura ± diaphragmale Pleura ± viszerale Pleura.
T2	Tumorbefall aller Pleuraanteile (parietal, viszeral, mediastinal, diaphragmal) mit einem der folgenden Merkmale: • Befall des Zwerchfellmuskels, • konfluierender Tumor der viszeralen Pleura (einschließlich der Septen) oder • Ausdehnung des Tumors in das Lungenparenchym

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.19

Tabelle 2 *Fortsetzung.*

T3	Befall aller ipsilateralen Pleuraanteile mit wenigstens einem der folgenden Merkmale: • Befall der endothorakalen Faszie, • Befall des mediastinalen Fettes, • solitärer, völlig resektabler Tumorbefall der Thoraxweichteile • nicht transmuraler Befall des Perikards
T4	Befall aller ipsilateralen Pleuraanteile mit wenigstens einem der folgenden Merkmale: • diffuser oder multifokaler Thoraxwandbefall • Infiltration der Rippen • direkte Ausbreitung durch das Zwerchfell ins Peritoneum • Invasion eines Organs im Mediastinum • direkte Ausdehnung in die kontralaterale Pleura • Invasion des spinalen oder brachialen Plexus • Tumorausdehnung bis zur Perikardinnenseite mit oder ohne Perikarderguss oder mit Myokardbefall
Definition des N-Deskriptors	
Nx	Lymphknotenbefall nicht einschätzbar
N0	Keine regionale Lymphknotenmetastasen
N1	Ipsilaterale bronchopulmonale, hiläre oder mediastinale LK-Metastasen (inklusive interne Mammaria-LK, peridiafragmatische, perikardiale, interkostale LK)
N2	Metastasen der kontralateralen bronchopulmonalen, hilären oder mediastinalen LK; oder der ipsilaterlen oder kontralateralen supraklavikulären Lymphknoten
Definition des M-Deskriptors	
Mx	Vorhandensein von Fernmetastasen nicht einschätzbar
M0	Kein Nachweis von Fernmetastasen
M1	Nachweis von Fernmetastasen
Tumorstadium	
IA	T1 N0 M0
IB	T2,3 N0 M0
II	T1,2 N0 M0
IIIA	T3 N1 M0
IIIB	T1-3 N2 M0
IV	T4 N0-2 M0 (jedes T4) alle Ts alle Ns M1 (jedes M1)

Viele Parameter wurden als Prognosefaktoren des MPM prospektiv untersucht. Klinisch von Bedeutung sind unter anderem das Tumorstadium, Lebensalter, der Allgemeinzustand und verschiedene biologische Parameter wie die Anämie, Throm-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.19

bozytose usw. Die ERS/ESTS-Arbeitsgruppe empfiehlt die Verwendung des Allgemeinzustandes (als ECOG- oder Karnofsky-Index) und des histologischen Subtyps als wichtigste Kriterien [36]. Eine gute Prognose besteht zum Beispiel bei einem guten Allgemeinzustand, einem epithelialen histologischen Subtyp und bei einer lokalisierten Erkrankung (Stadium I). Kriterien für eine schlechte Prognose wären eine sarkomatoide oder gemischtzellige Histologie, ein schlechter Allgemeinzustand, ein Alter über 65 Jahre, und das Auftreten einer Thrombozytose, Leukozytose oder Anämie [20].
Punktebewertungsverfahren erlauben eine umfassendere Evaluierung. Die "Cancer and Leukemia Group B (CALGB)" und die "European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)" haben solche prognostische Scores entwickelt und prospektiv validiert [20].
In Bezug auf die vielen Biomarker, die als Prognose- bzw. prädiktive Faktoren für das Pleuramesotheliom diskutiert werden, verweisen wir auf entsprechende Übersichtsarbeiten [39, 41].

Chirurgische Therapie

Resektion

In den letzten Jahren hat sich in der chirurgischen Therapie des Pleuramesothelioms (MPM) ein Paradigmenwechsel vollzogen, da eine kurative Resektion nur bei wenigen Patienten möglich ist. Prinzipiell ist das Ziel der Chirurgie beim MPM die Reduktion der Tumormasse. Vier Operationsverfahren kommen zur Anwendung (vereinheitlichte Nomenklatur) [42]. In absteigender Größe des Eingriffes werden folgende Techniken angewandt: die extrapleurale Pneumonektomie, ggf. mit Ersatz des Perikards und des Zwerchfells (EPP), die erweiterte Pleurektomie/Dekortikation, auch ggf. mit Ersatz des Perikard und/oder des Zwerchfells (extended P/D), die Pleurektomie/Dekortikation (P/D) und die partielle Pleurektomie [42]. Als rein palliative interventionelle Maßnahme ist die thorakoskopische Pleurodese zu nennen. Sie ist lediglich dann langfristig erfolgversprechend, wenn sich die Lunge soweit ausdehnen kann, dass sie Kontakt mit der Thoraxwand bekommen kann, um mit ihr zu verkleben. Ist dies nicht der Fall, kann eine Dauerableitung durch einen subkutan geführten Pleura-Verweilkatheter zur Selbstdrainage durch den Patienten angelegt werden.
Die EPP war früher die Standardoperationsmethode bei funktioneller Operabilität in den Stadien I und II, wobei lediglich 30 % der Patienten für eine EPP in Betracht kamen [43]. Eine Analyse der Datenbank der IASLC mit 3101 Patienten mit MPM ergab nach EPP nur einen Überlebensvorteil für Patienten im Stadium I, wobei hier die Auswahl der Patienten einen Selektionsbias darstellt [44]. Der Nutzen der EPP ist auch durch die MARS-Studie kritisch hinterfragt worden [45]. In Rahmen einer trimodalen Behandlung erhielten die Patienten eine Induktionschemotherapie, wurden dann zur EPP oder Nicht-EPP randomisiert und erhielten anschließend eine Radiotherapie. Die Studie ergab hierbei ein besseres Überleben in der Gruppe, die keine EPP aber eine andere, schonendere Operationsmethode erhalten hatte. Jedoch war die Anzahl der eingeschlossenen Patienten zu klein, um das Überleben als primären Endpunkt zu berechnen [45]. Nachdem in 25 % der Patienten nach EPP schwerwiegende Komplikationen auftreten, wurden Lungenparenchym-sparende Operationsmethoden wie die extended P/D oder die P/D untersucht. Eine Studie aus Deutschland ergab in 35 Patienten mit MPM ein gutes Gesamtergebnisse (30 Monate mittlere Überlebenszeit) durch ein trimodales Thera-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.19

piekonzept mit extended P/D [46]. Die Voraussetzung für die Durchführung der P/D ist der Ausschluss von Fernmetastasen oder eine Tumorinfiltration der Faszia endothoracica, des Mediastinums, des Ösophagus, oder durch das Zwerchfell. Eine Infiltration der ipsilateralen Lymphknoten ist keine Kontraindikation zur Durchführung einer P/D, da diese im Rahmen der Lymphknotendissektion entfernt werden. Durch die Dekortikation der Pleura viszeralis kann sich die Lungen erneut ausdehnen und die TLC erhöht werden. Zusätzlich kann durch die Maßnahme der Ausbildung maligner Pleuraergüsse entgegengewirkt werden, die die Atmung beeinträchtigt. In Kombination mit dem Belassen der Lunge ist den Patienten eine gute Lebensqualität gegeben.

Auch die P/D und extended P/D wurden kritisch hinterfragt. Eine Auswertung von 11 retrospektiven Studien ergab, dass auch hier ein besseres Überleben mit einer erhöhten Komplikationsrate von 30 % erkauft wird [47]. Die ein Jahres Überlebensraten in diesen Gruppen liegen nach einer Auswertung von 1270 Patienten bei 51 % [48]. Eine andere Studie konnte aufzeigen, dass trotz der erhöhten Komorbidität bei älteren Patienten eine extended P/D mit vergleichbarer Komplikations- und Überlebensrate gegenüber jüngeren Patienten durchgeführt werden kann [49]. Bis heute gibt es keine aussagekräftigen randomisierten Studien zu den verschiedenen chirurgischen Operationsmethoden. Retrospektive Untersuchungen ergaben eine besseres mittleres Überleben für die P/D gegenüber der EPP (16 vs. 12 Monate) auch nach Adjustierung für das Geschlecht, die Histologie, das Stadium und eine erfolgte multimodale Therapie [50]. Ein ähnlicher Trend zeigte eine systematischer Review von 1145 Patienten mit einer Favorisierung zu Gunsten der extended P/D [51]. Eine Ursache für das bessere Überleben könnte sein, dass Patienten mit extended P/D häufiger die trimodale Therapie beenden können (100 % vs. 68 %), während bei Patienten mit einer EPP häufig Komplikationen zu einer Verzögerung oder zum Abbruch der trimodalen Therapie führen [52].

Die Britisch Thoracic Society vertritt in ihrer letzten Mesotheliom Leitlinie aus dem Jahr 2018 eine konsequente evidenzbasierte Empfehlung: die EPP sollte nicht angeboten werden (Grad B) und die extenden P/D nur innerhalb klinischen Studien durchgeführt werden (Grad D). Es wird darauf hingewiesen, dass die derzeit rekrutierende MARS-2 Studie die extended P/D vs. keine Chirurgie vergleicht [39].

HITHOC

Zur Erhöhung der Effektivität der Chirurgie beim Pleuramesotheliom wird in einzelnen Zentren die P/D mit einer intraoperativen hyperthermen intrathorakalen Chemotherapie (HITHOC) unter Verwendung von Cisplatin bzw. Cisplatin und Doxorubicin kombiniert [53, 54]. Eine retrospektive Studie ergab einen Überlebensvorteil für die Patienten, die mit dieser Technik zusätzlich zur Operation behandelt wurden [53]. Die verschiedenen Techniken und Ergebnisse werden in einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2017 dargestellt. Eine generelle Empfehlung für oder gegen dieses Verfahren ist aber mangels randomisierten Studien nicht möglich [55]. Die HITHOC wird auch im Lungentumorzentrum München angeboten. Eine retrospektive Analyse der Ergebnisse wurde im Jahr 2019 veröffentlicht [56].

Die Ausdehnung des chirurgischen Vorgehens ist abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten, der Ausdehnung des Befundes und der Histopathologie des Tumors. Generell sollte in Anbetracht der fehlenden bzw. noch laufenden prospektiven Studien die Wahl des chirurgischen Verfahrens unter Einbeziehung des Patienten und dem zu erwartenden Nebenwirkungsprofil erfolgen.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.19

Strahlentherapie

Die Strahlentherapie kann bei Pleuramesotheliompatienten prophylaktisch, palliativ oder als Teil eines multimodalen Konzeptes in kurativer Intention erfolgen [57].
Eine Tumorinfiltration der Thoraxwand im Bereich von Punktions- bzw. der Drainagestellen kann beim Pleuramesotheliom auftreten. Die Häufigkeit solcher Implantationsmetastasen wurde teilweise hoch eingeschätzt (10 % -50 % der Fälle) [58]. Mehrere randomisierte Studien haben die prophylaktische Strahlentherapie der Wunden überprüft und kamen zu gegensätzlichen Ergebnissen [59, 60]. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2006 kam zu dem Schluss, dass eine prophylaktische Bestrahlung keinen Vorteil für die Patienten bringt [61]. Eine weitere retrospektive Analyse favorisiert jedoch ihre Anwendung [62]. Eine multizentrische Phase III-Studie (SMART) hat der Stellenwert der Strahlentherapie von chirurgischen Zugangswegen bei 203 Patienten untersucht. Die Patienten, die eine prophylaktische Bestrahlung von Einstichstellen bekamen, hatten insgesamt weniger Einstichkanalmetastasen (9 % vs. 16 %), jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant (p=0,14) [63]. Eine weitere randomisierte Studie aus dem Jahr 2019 kam zu ähnlichen Ergebnissen [64]. Eine kombinierte Analyse dieser beiden Studien ist in Planung.
prophylaktische Bestrahlung
Damit wird die prophylaktische Bestrahlung von Stichkanälen nicht mehr empfohlen [39].
Eine andere Situation stellt sich bei schmerzhaftem Befall der Thoraxwand oder Kompression mediastinaler Strukturen durch den Tumor dar. Hierbei kann in palliativer Intention mittels einer Strahlentherapie der betroffenen Organe eine gute Linderung der vorhandenen Symptome erreicht werden [57, 65, 66].
Die Strahlentherapie kam früher regelmäßig im Rahmen der multimodalen Therapie des MPM nach durchgeführten EPP in kurativer Intention zum Einsatz. Die letzte publizierte randomisierte multizentrische Phase II Studie der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK 17/04) untersuchte den Effekt einer Strahlentherapie des Hemithorax nach 3 Zyklen neoadjuvanter Chemotherapie (75mg/m^2 Cisplatin + 500 mg/m^2 Pemetrexed am Tag 1, Wiederholung Tag 21) und anschließend eine EPP. Es wurden der ganze Hemithorax, der Zugang für die Thorakotomie und die beteiligte mediastinale Lymphknotenstationen bestrahlt. Zusätzlich wurde auf Hochrisikoareale ein „Boost" appliziert, um ein Rezidiv zu verhindern. Das primäre Endziel der Studie war die Verbesserung des loko-regional rezidiv-freien Überlebens. Dieses Ziel wurde bei der Studie nicht erreicht. Nach dieser Studie bringt die Radiotherapie des MPM im multimodalen Konzept keinen Vorteil. Das Ergebnis zwingt somit zu einer grundsätzlichen Re-Evaluierung von multimodalen Konzepten, zudem die EPP kaum noch durchgeführt wird [39, 67]

Medikamentöse Therapie beim MPM

Nicht-operable MPM-Patienten werden chemotherapeutisch behandelt. Verschiedene Chemotherapeutika wurden als Einzelsubstanzen oder in Kombinationen meistens in kleineren Phase II Studien mit Ansprechraten zwischen 3–48 % untersucht [68]. Die Wirksamkeit der Chemotherapie gegenüber Placebo ist aber nicht endgültig belegt. In einer dreiarmigen, randomisierten Phase III Studie wurde eine optimierte palliative Behandlung („best supportive care") gegen eine Kombina-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.19

tionschemotherapie aus Mitomycin, Vinblastin und Cisplatin bzw. eine Monochemotherapie mit Vinorelbin getestet [69]. Keine der beiden Chemotherapien verlängerte das Überleben oder verbesserte die Lebensqualität der MPM-Patienten im Vergleich zur palliativen Behandlung. Allerdings ergab eine Subgruppenanalyse einen Trend zum längeren Überleben unter Vinorelbin. Die Studie wurde wegen methodischen Fehlern und der Auswahl der Chemotherapeutika kritisiert.

Pemetrexed kombiniert mit Cisplatin

Die Phase III Studie vom Vogelzang et al. [70] untersuchte an 456 Patienten die Wirksamkeit von Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin im Vergleich zu einer Monochemotherapie mit Cisplatin. Patienten, die mit der Kombination behandelt wurden (Pemetrexed 500 mg/m^2 Tag 1 + Cisplatin 75 mg/m^2 Tag 1, Wiederholung alle 21 Tagen, im Median 6 Zyklen, außerdem Gabe von Folsäure und Vitamin B12 wie in der Fachinformation empfohlen), erreichten ein signifikant besseres Überleben (12.1 vs. 9.3 Monate). Außerdem konnten deutliche Vorteile der Kombinationstherapie bezüglich Ansprechens, Zeit bis zur Progression und vor allem auch der Lebensqualität (z.B. Verbesserung der Lungenfunktion) nachgewiesen werden. Die Pemetrexed-Platin Dublette galt in den vergangenen Jahren als Standard bei der Behandlung des nicht-operablen MPM.

Aus dem „expanded access" Programm vom Pemetrexed wurden weitere Erkenntnisse gewonnen. Die Kombinationstherapie mit Pemetrexed + Carboplatin erzielte ähnliche Überlebensdaten wie Pemetrexed + Cisplatin [71]. Somit ist Carboplatin eine mögliche Alternative bei Patienten mit Cisplatin-Kontraindikationen. Es konnte auch gezeigt werden, dass eine Monotherapie mit Pemetrexed eine Wirkung auf dem Tumor hat (zum Beispiel 10.5 % Ansprechen und 46.8 % stabile Erkrankung bei zuvor unbehandelten Patienten) [72]. Diese Daten wurden allerdings nicht in randomisierten Studien bestätigt. Im „expanded access" Programm fehlte eine externe, unabhängige Validierung der Effektivität bezüglich des Ansprechens.

Eine weitere Phase III Studie untersuchte die Rolle vom Pemetrexed als Zweitlinientherapie bei 243 MPM-Patienten, die mit einer anderen, nicht Pemetrexed-haltigen Chemotherapie vorbehandelt waren. Pemetrexed erreichte im Vergleich zum Placebo keine signifikante Verlängerung des Überlebens, obwohl das progressionsfreie Überleben und die Zeit bis zur Tumorprogression unter Chemotherapie signifikant länger waren [73]. Die Subgruppenanalyse ergab jedoch einen Trend zum längeren Überleben bei Patienten, die auf die Erstlinientherapie angesprochen hatten. Auch Vinorelbin wurde für die Zweitlinientherapie in Phase II Studien untersucht. Die Ansprechraten zwischen 0–18 % sind gering, aber die Toxizität ist erträglich [74].

Bevacizumab

Die 2016 veröffentlichte, randomisiert kontrollierte Phase III MAPS-Studie untersuchte die Wirkung von bis zu 6 Zyklen Pemetrexed (500 mg/m^2) und Cisplatin (75 mg/m^2) alle 3 Wochen mit oder ohne 15 mg/kg Bevacizumab in der Erstlinientherapie. In der Bevacizumab Gruppe konnte dieses Mittel als Erhaltungstherapie nach den 6 Zyklen weitergegeben werden. Die Behandlung wurde bei Progression oder Toxizität abgebrochen. Primäres Ziel war das Gesamtüberleben. 448 Patienten wurden randomisiert. Diese Studie zeigte einen statistischen signifikanten Vorteil des Gesamtüberlebens (18.8. vs. 16.1 Monate, HR 0.76, $p = 0.012$) und des progressionsfreien Überlebens in der Bevacizumab-Gruppe [75]. Zu berücksichtigen sind aber die zusätzliche Toxizität durch Bevacizumab und die hohe Kosten [76]. Zudem sollte an dieser Stelle erwähnt werden, dass Bevacizumab in Deutschland für diese Indikation nicht zugelassen ist. Bei entsprechender Indikation und

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.19

fehlenden Kontraindikationen sollte ein Antrag zur Finanzierung bei dem Kostenträger, in der Regel der Berufsgenossenschaft gestellt werden.

Nivolumab

Ob sich die Immuntherapie zu einem weiteren Standard der Pleuramesotheliombehandlung entwickeln wird ist Gegenstand von neuen Studien. In der Tat wurde Nivolumab, ein gegen PD-1 gerichteter Immuncheckpointinhibitor, für die Zweit- bzw. Drittlinientherapie in Japan zugelassen. Dies basierte auf eine multizentrische einarmige Phase II Studie mit 34 Patienten [77]. Ein objektives Ansprechen der Tumore nach mRECIST konnte gezeigt werden. Außerdem erreichten die Patienten ein medianes Überleben von 17,3 Monaten: deutlich länger als das Überleben unter Chemotherapie in dieser Situation [74]. Eine randomisierte Phase III Studie (CONFIRM) mit Nivolumab in der Drittlinie beim Pleura- und peritonealem Mesotheliom läuft noch. Andere Immuncheckpointinhibitoren werden in verschiedenen Studien derzeit untersucht. Mit Pemprolizumab konnten ähnliche Ergebnisse als mit Nivolumab erzielt werden [78]. Eine Zulassung für Nivolumab besteht in Europa für diese Indikation noch nicht, aber ein Antrag zur Finanzierung könnte für MPM-Patienten gestellt werden, die nach der Erstlinien-Chemotherapie progredient sind. Allerdings zeigen randomisierte Studien, wie die PROMISE-Meso im Rezidiv bis jetzt keinen Vorteil bezüglich PFS/OS der Immun-Checkpoint-Inhibition [79].

Unter Berücksichtigung der früheren Empfehlungen der ERS/ESTS-Arbeitsgruppe für die Behandlung von nicht operablen MPM-Patienten [36] (die Aktualisierung ist bis November 2019 noch nicht veröffentlicht) und der Leitlinie der British Thoracic Society (BTS) [39] kann die Behandlung des nicht mehr operablen MPM folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Jeder Patient soll „best supportive care" erhalten (Grad 1A).
- Patienten im guten Allgemeinzustand (ECOG 0–1) sollten eine Erstlinientherapie mit Pemetrexed + Cisplatin bekommen. Bevacizumab könnte bei fehlender Kontraindikation dazugegeben werden, wobei ein entsprechender Antrag beim Kostenträger notwendig ist, da die Substanz für diese Indikation in Deutschland nicht zugelassen ist.
- Carboplatin ist eine mögliche Alternative für Patienten mit Kontraindikationen für Cisplatin.
- Es gibt derzeit keine etablierte Zweitlinientherapie. Die BTS empfiehlt ausdrücklich, keine Zweitlinien-Chemotherapie zu geben und wenn möglich die Patienten in Studien einzuschließen. Individuell kann unseres Erachtens bei fehlender Einschlussmöglichkeit in eine Studie eine Chemotherapie gegeben werden. Nivolumab könnte in Ausnahmefällen und nach entsprechendem Antrag zur Finanzierung als Alternative in der Zweitliniensituation überlegt werden.

Therapieplan und multimodale Konzepte beim Pleuramesotheliom

Wenn die Diagnose eines MPM gesichert ist, stellt sich als erstes die Frage, ob eine aggressive Therapie mit potenziell kurativem Ansatz möglich ist. Nachdem die Kriterien dazu nicht eindeutig definiert sind, empfiehlt es sich, entsprechende Patienten in einem spezialisierten interdisziplär arbeitenden Zentrum vorzustellen.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.19

Für die Feststellung der Tumorausbreitung muss die Infiltration des Zwerchfells (CT, FDG-PET-CT, MRT) und des Mediastinums (CT, FDG-PET-CT, MRT, Mediastinoskopie, eventuell EBUS-FNA) umsichtig evaluiert werden. Fernmetastasen sollten ausgeschlossen werden (FDG-PET-CT, Laparoskopie). Außerdem muss die funktionelle Operabilität vorhanden sein (Beurteilung analog der Kriterien für die Resektion beim Lungenkarzinom) [36]. Die Kriterien zur Auswahl der Patienten unterscheiden sich in den verschiedenen Zentren.

Die Mediastinoskopie gilt weiterhin als der Standard für die Evaluierung des Mediastinums [80, 81]. Das Ergebnis von EBUS-TBNA Proben aus den mediastinalen Lymphknoten kann teilweise das Staging und somit die Therapie entscheidend beeinflussen [82]. Die bisherige veröffentlichte Daten zum EBUS beim Mesotheliom sind aber nicht überzeugend [81–83].

Patienten, die keine adäquat resezierbare Erkrankung haben oder aus anderen Gründen nicht operabel sind, werden palliativ behandelt. Als erstes sollte frühzeitig die Indikation zu einer palliativen Pleurodese gestellt werden, wenn diese nicht ohnehin im Rahmen der diagnostischen Thorakoskopie durchgeführt wurde. Der frühe Zeitpunkt ist wichtig, da später die Lunge durch den entlang der Pleura visceralis wachsenden Tumor „gefesselt" wird und sich deswegen nicht mehr entfalten kann. Die palliative Behandlung besteht ansonsten aus „best supportive care" und eventuell einer Chemotherapie wie beschrieben.

Patienten mit einem resezierbaren MPM bekommen eine Pleurektomie/Dekortikation (P/D) zur Tumormassenreduktion oder eine extrapleurale Pneumektomie (EPP) zur Entfernung des gesamten makroskopischen Tumors. Letztere kann beim kurativen Ansatz und strenger Indikation unter Berücksichtigung der Prognosefaktoren erwogen werden [36]. Dabei sollte berücksichtigt werden, dass Langzeitüberlebende in den Studien nicht nur operiert, sondern multimodal behandelt wurden. Bedingt durch das flächenhafte Wachstum des Tumors ist eine komplette Resektion mit 1–2 cm Abstand nicht immer technisch möglich. Somit erscheint es logisch, die chirurgische Behandlung durch andere Maßnahmen zu ergänzen.

Multimodale Therapien des MPM wurden bisher meistens im Rahmen von Phase I und Phase II Studien überprüft. Die randomisierte Studien (MARS und SAKK 17/04) ergaben keinen Vorteil der postulierten Therapien (EPP bzw. Bestrahlung des Hemithorax) [45, 67]. Neue Konzepte sollten dementsprechend zunächst wissenschaftlich überprüft werden.

Abbildung 1 zeigt als Beispiel den derzeitigen Therapieplan im Lungentumorzentrum München.

Andere primäre Pleuratumoren

In erster Linie ist der solitäre fibröse Pleuratumor (auch solitäres Pleurafibrom, benignes Pleuramesotheliom oder fibröses Mesotheliom) zu nennen. Nur die Hälfte der Patienten mit solitären fibrösen Pleuratumoren wird symptomatisch, meistens auf Grund von Verdrängungseffekten durch große Gewebemassen. Typische Symptome sind Schmerzen, Husten oder Dyspnoe. Paraneoplastische Syndrome sind auch möglich (Trommelschlegelfinger, Hypoglykämie u.a.). Die Therapie der Wahl ist die komplette Resektion. Rezidive treten in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad auf. Erneute chirurgische Behandlungen sind in diesem Fall möglich [20].

Verschiedene andere gutartige und maligne Pleuratumore sind beschrieben, unter anderem Sarkome (Liposarkome, Leiomyosarkome, Fibrosarkome, synoviale

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.19

Sarkome, granulozytäre Sarkome), maligne und benigne Fibrohistiozytome, Fibromyxome und Spindelzell-Karzinome. Die Therapie aller dieser Entitäten ist im Idealfall und wenn technisch möglich die chirurgische Resektion. Bei nicht mehr operablen Erkrankungen sollten Entscheidungen zur Radiotherapie und Chemotherapie unter Einbeziehung entsprechender Experten (Onkologen, Strahlentherapeuten) interdisziplinär im Tumorboard getroffen werden.

Sekundäre Pleuratumoren

Pleurametastasen sind häufiger als primäre Pleuratumoren. Sie treten in erster Linie bei Lungen- und Mammakarzinomen auf, gefolgt von Primärtumoren des Ovars, Magens, der Niere und Pankreas. Die Diagnostik und Therapie des malignen Pleuraergusses (bzw. der Pleurametastasen) sind nicht banal und verlangen entsprechende Fachkenntnisse und Erfahrung. Grundsätzlich sollte jeder Pleuraerguss abgeklärt werden. In der Stufendiagnostik werden die diagnostische Pleurapunktion, die Punktion mit blinder Pleurabiopsie und die (internistische oder chirurgische) Thorakoskopie eingesetzt. Die Behandlung eines malignen Ergusses sollte möglichst früh erfolgen. Wenn die Erkrankung fortschreitet und die Lunge sich auf Grund von Verwachsungen und größere Tumormassen nicht mehr entfalten und an die parietale Thoraxwand anlehnen kann, ist eine Pleurodese nicht mehr möglich. Somit geht im Verlauf die entsprechende Lunge für den Gasaustausch verloren. Zum genauen Vorgehen verweisen wir auf das Kapitel „Palliative Therapie".

Das peritoneale Mesotheliom

peritoneale Mesotheliome

Maligne peritoneale Mesotheliome sind deutlich seltener als das MPM. Die Prävalenz in den USA ist 1–2/Million. Der wichtigste ätiologischer Faktor ist eine frühere Asbestexposition, wobei der Zusammenhang nur in 50 % der Fälle zu eruieren ist [84, 85].

Klinisches Bild und Diagnostik

Die peritoneale Mesotheliome können abdominelle Schmerzen, B-Symptomatik oder Aszites verursachen. Paraneoplastische Syndrome sind möglich. Selten ist ein mechanischer Ileus das erste Symptom. CT- oder MRT-Untersuchungen des Abdomens werden zur Darstellung der Tumormassen verwendet. Das PET-CT kann bei der präoperativen Detektion von befallenen Lymphknoten hilfreich sein [86]. Die definitive Diagnose erfolgt histologisch unter Verwendung von immunhistochemischen Markern. Die Zytologie ist meistens nicht ausreichend. Der Verlust von BAP1, ein Tumor-Suppressor-Gen, kann häufig beim peritonealen Mesotheliom festgestellt werden und ist ein wichtiges Kriterium der Diagnostik [86]. Die Laparoskopie ist die Methode der Wahl zur Gewebegewinnung und Feststellung der Tumorausbreitung [87]. Epitheliale, sarkomatoide und gemischtzellige peritoneale Mesotheliome können in der Histologie unterschieden werden, wobei reine sarkomatoide Tumore extrem selten sind [84].

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.19

Therapie

Das maligne, peritoneale Mesotheliom wird oft spät diagnostiziert. Trotz der späten und grundsätzlich nicht guten Prognose ist der Verlauf deutlich günstiger als bei den pleuralen Mesotheliomen. Während es bei fortgeschrittenen pleuralen Mesotheliomen kaum Patienten gibt, die 3 Jahre überleben, so findet man beim peritonealen Mesotheliome mehr Fälle, die 3 Jahre, im Einzelfall sogar über zehn Jahre mit der Krankheit überleben [88].

Zytoreduktionschirurgie

Der jetzige Standard der Therapie bei den epithelialen Tumoren ist die operative Zytoreduktionschirurgie mit dem Ziel der kompletten Entfernung des Mesothelioms. Häufig ist dies aber nicht möglich. Daher wird eine Zytoreduktion in größeren Zentren auch mit einer intraperitonealen Chemotherapie mit Hypertermie kombiniert (HIPEC, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy). Dieses Verfahren wird vor allem in einzelnen Zentren in Nordamerika favorisiert [85, 89, 90]. Teilweise werden zusätzlich eine systemische Chemotherapie oder eine adjuvante normothermische intraperitoneale langzeitige Chemotherapie verwendet. Für die letztere wird ein intraperitonealer Port implantiert, worüber die Chemotherapie in das Peritoeum infundiert wird. Die jeweilige Indikationen werden in einer Übersichtsarbeit von Sugarbaker diskutiert [89]. Trotz oft recht positiver Ergebnisse aus einzelnen Zentren ist aber zu bedenken, dass prospektiv randomisierte Studien fehlen.

Entscheidend ist eine adäquate Auswahl der Patienten. Patienten mit einer nicht epithelialen Histologie kommen für die chirurgische Therapie eher nicht in Frage. Die bildgebenden Untersuchungen und die intraoperative Beurteilung sollten ergeben, dass der Tumors bezüglich Ausbreitung und Invasivität komplett reseziert werden kann [89]. Andere negative Prognosefaktoren sind z.B. ein Alter über 60 Jahre oder eine Thrombozytose.

Die RENAPE Studie untersuchte retrospektiv 249 Patienten, die eine Zytoreduktionschirurgie und eine HIPEC erhielten. Das Gesamtüberleben war besser, wenn eine Kombination von zwei Substanzen für die HIPEC verwendet wurde, ins besonderem, wenn eine Platinhaltige Kombination gewählt wurde [91]. Die zytoreduktive Chirurgie in Kombination mit HIPEC erreicht ein mittleres Überleben von 34–92 Monate [86].

Somit können folgende Optionen für die Behandlung des peritonealen Mesothelioms angegeben werden:

1. Wenn ein peritoneales Mesotheliom nicht metastasiert ist, keine Zusatzkomplikationen bestehen und eine epitheliale Histologie vorliegt sollte die möglichst komplette Tumorresektion in Kombination mit einer HIPEC angestrebt werden.
2. Für die HIPEC sollte eine Platin-haltige Chemotherapiekombination verwendet werden.
3. Günstige Prognosefaktoren sind das weibliche Geschlecht, Alter unter 60 Jahre, die epitheloidzellige Histologie und eine makroskopisch komplette Resektion bei der Operation [87].

Die systemische Chemotherapie für Patienten, die nicht operiert werden, wurde in unkontrollierten Studien untersucht. Die besten Ergebnisse werden mit der Kombination Cisplatin + Pemetrexed erreicht [84, 85, 92]. Es gelingt häufig, die Punktionsfrequenz für den belastenden Ascites zu reduzieren. Zum Teil kann eine Punktionsfreiheit erreicht werden. Eine Zweitlinienbehandlung ist nicht etabliert und

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.19

individuell zu planen. Die Steuerung der Therapie des peritonealen Mesothelioms gestaltet sich komplex und verlangt neben der Erfahrung des Therapeuten eine interdisziplinäre Zusammenarbeit (intermittierende Ileus-, Subileusbilder), so dass die Behandlung dieser Form des Mesothelioms in erfahrenen Zentren erfolgen sollte.

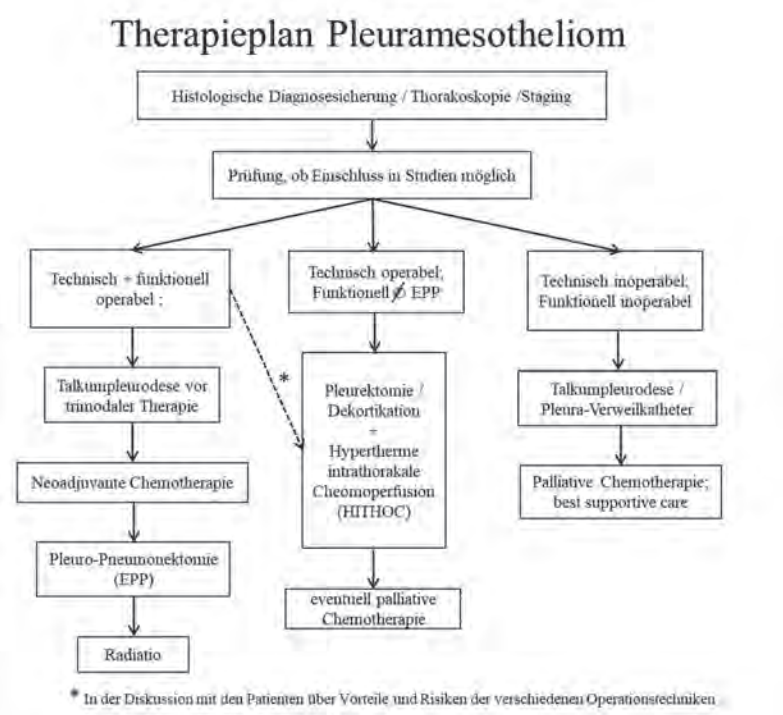


Abbildung 1 Derzeitiger (November 2019) Therapieplan des Lungentumorzentrums München für das maligne Pleuramesotheliom (siehe Text).

Erklärung zu Interessenkonflikten

F. Gamarra hat in den vergangenen drei Jahren Honorare oder Kostenerstattungen von AstraZeneca, BerlinChemie, BI und Santis erhalten. F. Manapov war Berater oder Beiratsmitglied von AstraZeneca und Novartis. Er hat Honorare oder Kostenerstattungen von AstraZeneca, Brainlab, Elekta, Lilly, Novartis und Roche sowie persönliche Forschungsunterstützung von DZL erhalten. Seine Institution hat Forschungsunterstützung von AstraZeneca, BMBF, DFG und DZL erhalten. J. Neumann hat Honorare oder Kostenerstattungen von MSD, Pfizer und Roche erhalten. E. Stacher-Priehse hat Honorare oder Kostenerstattungen von AstraZeneca, BI, BMS, Pfizer und Roche erhalten. R. M. Huber war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied von Abbvie, AstraZeneca, Bayer, BI, BMS, Celgene, Guardant, Lilly, Merck, Mologen, Novartis, Pfizer, Roche und Takeda und hat von diesen auch Honorare oder Kostenerstattungen erhalten. Seine Institution hat Forschungsunterstützung von AstraZeneca erhalten. U. Grützner, M. Karthaus, M. Lindner, U. Mueller-Lisse, A. Schalhorn und Ch. Schneider geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.19

Literatur

1 Rascoe PA, Jupiter D, Cao X et al (2012) Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma. Expert Rev Mol Med 14: e12
2 Tsao AS, Mehran R, Roth JA (2009) Neoadjuvant and intrapleural therapies for malignant pleural mesothelioma. ClinLung Cancer 10(1): 36–41
3 Schütte W, Blankenburg J (2005) Epidemiologie, Zytologie und Pathogenese des malignen Pleuramesothelioms. In: Diagnostische und therapeutische Konzepte bei Patienten mit Bronchialkarzinom und malignem Pleuramesotheliom. edn. Bremen: UNI-MED Verlag AG 124–126
4 Lehnert M, Kraywinkel K, Heinze E et al (2017) Incidence of malignant mesothelioma in Germany 2009–2013. Cancer Causes Control 28(2): 97–105
5 Travis WD, Brambilla E, Burke AP et al (2015) Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. J Thorac Oncol 2015: 1240–1242
6 Husain AN, Colby T, Ordonez N et al (2013) Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. Arch Pathol Lab Med 137(5): 647–667
7 Churg A, Colby TV, Cagle P et al (2000) The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. Am J Surg Pathol 24(9): 1183–1200
8 Butnor KJ (2006) My approach to the diagnosis of mesothelial lesions. J Clin Pathol 59(6): 564–574
9 Muller KM (2004) Pleuromesothelioma – pathology and pathogenesis. Pneumologie 58(9): 670–679
10 Wick MR, Moran CA, Mills SE et al (2001) Immunohistochemical differential diagnosis of pleural effusions, with emphasis on malignant mesothelioma. Curr Opin Pulm Med 7(4): 187–192
11 Kato Y, Tsuta K, Seki K et al (2007) Immunohistochemical detection of GLUT-1 can discriminate between reactive mesothelium and malignant mesothelioma. Mod Pathol 20(2): 215–220
12 King J, Thatcher N, Pickering C et al (2006) Sensitivity and specificity of immunohistochemical antibodies used to distinguish between benign and malignant pleural disease: a systematic review of published reports. Histopathology 49(6): 561–568
13 Cigognetti M, Lonardi S, Fisogni S et al (2015) BAP1 (BRCA1-associated protein 1) is a highly specific marker for differentiating mesothelioma from reactive mesothelial proliferations. Mod Pathol 28(8): 1043–1057
14 Robinson BW, Lake RA (2005) Advances in malignant mesothelioma. N Engl J Med 353(15): 1591–1603
15 Yang H, Testa JR, Carbone M (2008) Mesothelioma epidemiology, carcinogenesis, and pathogenesis. Curr Treat Options Oncol 9(2–3): 147–157
16 Lee AY, Raz DJ, He B et al (2007) Update on the molecular biology of malignant mesothelioma. Cancer 109(8): 1454–1461
17 Pass HI, Liu Z, Wali A et al (2004) Gene expression profiles predict survival and progression of pleural mesothelioma. Clin Cancer Res 10(3): 849–859
18 England DM, Hochholzer L, McCarthy MJ (1989) Localized benign and malignant fibrous tumors of the pleura. A clinicopathologic review of 223 cases. Am J Surg Pathol 13(8): 640–658
19 Broaddus VC, Robinson BWS (2010) Broaddus-Robinson. In., edn.: International Mesothelioma Interest Group (IMIG)
20 Stermann DH, Litzky LA, Kaiser LR et al (2010) Clinical presentation, diagnosis, and staging of malignant pleural mesothelioma. In: UpToDate. edn. Edited by Basow S. Waltham, MA, USA: UpToDate
21 Nickell LT, Jr., Lichtenberger JP, 3rd, Khorashadi L et al (2014) Multimodality imaging for characterization, classification, and staging of malignant pleural mesothelioma. Radiographics 34(6): 1692–1706
22 Yamamuro M, Gerbaudo VH, Gill RR et al (2007) Morphologic and functional imaging of malignant pleural mesothelioma. Eur J Radiol 64(3): 356–366
23 Gill RR, Gerbaudo VH, Sugarbaker DJ et al (2009) Current trends in radiologic management of malignant pleural mesothelioma. SeminThoracCardiovascSurg 21(2): 111–120
24 Gill RR (2011) Imaging of mesothelioma. Recent Results Cancer Res 189: 27–43
25 Sorensen JB, Ravn J, Loft A et al (2008) Preoperative staging of mesothelioma by 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography fused imaging and mediastinoscopy compared to pathological findings after extrapleural pneumonectomy. EurJCardiothoracSurg 34(5): 1090–1096
26 Plathow C, Staab A, Schmaehl A et al (2008) Computed tomography, positron emission tomography, positron emission tomography/computed tomography, and magnetic resonance imaging for staging of limited pleural mesothelioma: initial results. Invest Radiol 43(10): 737–744
27 Wilcox BE, Subramaniam RM, Peller PJ et al (2009) Utility of integrated computed tomography-positron emission tomography for selection of operable malignant pleural mesothelioma. ClinLung Cancer 10(4): 244–248
28 Pilling J, Dartnell JA, Lang-Lazdunski L (2010) Integrated positron emission tomography-computed tomography does not accurately stage intrathoracic disease of patients undergoing trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. ThoracCardiovascSurg 58(4): 215–219
29 Alvarez JM, Hasani A, Segal A et al (2009) Bilateral thoracoscopy, mediastinoscopy and laparoscopy, in addition to CT, MRI and PET imaging, are essential to correctly stage and treat patients with mesothelioma prior to trimodality therapy. ANZJSurg 79(10): 734–738
30 Roca E, Laroumagne S, Vandemoortele T et al (2013) 18F-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography/computed tomography fused imaging in malignant mesothelioma patients: looking from outside is not enough. Lung Cancer 79(2): 187–190

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.19

31 Abakay A, Komek H, Abakay O et al (2013) Relationship between 18 FDG PET-CT findings and the survival of 177 patients with malignant pleural mesothelioma. Eur Rev Med Pharmacol Sci 17(9): 1233–1241

32 Kadota K, Kachala SS, Nitadori J et al (2012) High SUVmax on FDG-PET indicates pleomorphic subtype in epithelioid malignant pleural mesothelioma: supportive evidence to reclassify pleomorphic as nonepithelioid histology. J Thorac Oncol 7(7): 1192–1197

33 Fasola G, Belvedere O, Aita M et al (2007) Low-dose computed tomography screening for lung cancer and pleural mesothelioma in an asbestos-exposed population: baseline results of a prospective, nonrandomized feasibility trial--an Alpe-adria Thoracic Oncology Multidisciplinary Group Study (ATOM 002). Oncologist 12(10): 1215–1224

34 Segal A, Sterrett GF, Frost FA et al (2013) A diagnosis of malignant pleural mesothelioma can be made by effusion cytology: results of a 20 year audit. Pathology 45(1): 44–48

35 Hjerpe A, Ascoli V, Bedrossian C et al (2015) Guidelines for cytopathologic diagnosis of epithelioid and mixed type malignant mesothelioma. Complementary statement from the International Mesothelioma Interest Group, also endorsed by the International Academy of Cytology and the Papanicolaou Society of Cytopathology. Cytojournal 12: 26

36 Scherpereel A, Astoul P, Baas P et al (2010) Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. EurRespirJ 35(3): 479–495

37 Bianco A, Valente T, De Rimini ML et al (2018) Clinical diagnosis of malignant pleural mesothelioma. J Thorac Dis 10(Suppl 2): S253–S261

38 Cavallari I, Urso L, Sharova E et al (2019) Liquid Biopsy in Malignant Pleural Mesothelioma: State of the Art, Pitfalls, and Perspectives. Front Oncol 9: 740

39 Woolhouse I, Bishop L, Darlison L et al (2018) British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. Thorax 73(Suppl 1): i1–i30

40 Berzenji L, Van Schil PE, Carp L (2018) The eighth TNM classification for malignant pleural mesothelioma. Transl Lung Cancer Res 7(5): 543–549

41 Astoul P, Roca E, Galateau-Salle F et al (2012) Malignant pleural mesothelioma: from the bench to the bedside. Respiration 83(6): 481–493

42 Rice D, Rusch V, Pass H et al (2011) Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: a consensus report of the international association for the study of lung cancer international staging committee and the international mesothelioma interest group. J Thorac Oncol 6(8): 1304–1312

43 von B ltzinsl"wen F (1996) Die Therapie des Malignen Pleuramesothelioms. Atemwegs und Lungenkrankheiten 22: 644–653

44 Rusch VW, Giroux D, Kennedy C et al (2012) Initial analysis of the international association for the study of lung cancer mesothelioma database. J Thorac Oncol 7(11): 1631–1639

45 Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D et al (2011) Extrapleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. Lancet Oncol 12(8): 763–772

46 Bolukbas S, Manegold C, Eberlein M et al (2011) Survival after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: Radical Pleurectomy, chemotherapy with Cisplatin/Pemetrexed and radiotherapy. Lung Cancer 71(1): 75–81

47 Treasure T, Waller D, Tan C et al (2009) The Mesothelioma and Radical surgery randomized controlled trial: the Mars feasibility study. J Thorac Oncol 4(10): 1254–1258

48 Teh E, Fiorentino F, Tan C et al (2011) A systematic review of lung-sparing extirpative surgery for pleural mesothelioma. J R Soc Med 104(2): 69–80

49 Williams T, Duraid H, Watson S et al (2015) Extended Pleurectomy and Decortication for Malignant Pleural Mesothelioma Is an Effective and Safe Cytoreductive Surgery in the Elderly. Ann Thorac Surg 100(5): 1868–1874

50 Flores RM, Pass HI, Seshan VE et al (2008) Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. JThoracCardiovascSurg 135(3): 620–626, 626

51 Cao CQ, Yan TD, Bannon PG et al (2010) A systematic review of extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. JThoracOncol 5(10): 1692–1703

52 Lang-Lazdunski L, Bille A, Lal R et al (2012) Pleurectomy/decortication is superior to extrapleural pneumonectomy in the multimodality management of patients with malignant pleural mesothelioma. J Thorac Oncol 7(4): 737–743

53 Sugarbaker DJ, Gill RR, Yeap BY et al (2013) Hyperthermic intraoperative pleural cisplatin chemotherapy extends interval to recurrence and survival among low-risk patients with malignant pleural mesothelioma undergoing surgical macroscopic complete resection. J Thorac Cardiovasc Surg 145(4): 955–963

54 Ried M, Potzger T, Braune N et al (2013) Cytoreductive surgery and hyperthermic intrathoracic chemotherapy perfusion for malignant pleural tumours: perioperative management and clinical experience. Eur J Cardiothorac Surg 43(4): 801–807

55 Okabe K (2017) Intraoperative intracavitary hyperthermic chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. Ann Transl Med 5(11): 233

56 Klotz LV, Lindner M, Eichhorn ME et al (2019) Pleurectomy/decortication and hyperthermic intrathoracic chemoperfusion using cisplatin and doxorubicin for malignant pleural mesothelioma. J Thorac Dis 11(5): 1963–1972

57 van Thiel ER, Surmont VF, van Meerbeeck JP (2011) Malignant pleural mesothelioma: when is radiation therapy indicated? Expert review of anticancer therapy 11(4): 551–560

58 Agarwal PP, Seely JM, Matzinger FR et al (2006) Pleural mesothelioma: sensitivity and incidence of needle track seeding after image-guided biopsy versus surgical biopsy. Radiology 241(2): 589–594

59 Boutin C, Rey F, Viallat JR (1995) Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. Chest 108(3): 754–758

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.19

60 O'Rourke N, Garcia JC, Paul J et al (2007) A randomised controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. RadiotherOncol 84(1): 18–22
61 Ung YC, Yu E, Falkson C et al (2006) The role of radiation therapy in malignant pleural mesothelioma: a systematic review. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 80(1): 13–18
62 Froment MA, Frechette E, Dagnault A (2011) Prophylactic irradiation of intervention sites in malignant pleural mesothelioma. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 101(2): 307–310
63 Clive AO, Taylor H, Dobson L et al (2016) Prophylactic radiotherapy for the prevention of procedure-tract metastases after surgical and large-bore pleural procedures in malignant pleural mesothelioma (SMART): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol 17(8): 1094–1104
64 Bayman N, Appel W, Ashcroft L et al (2019) Prophylactic Irradiation of Tracts in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma: An Open-Label, Multicenter, Phase III Randomized Trial. J Clin Oncol 37(14): 1200–1208
65 Baldini EH (2009) Radiation therapy options for malignant pleural mesothelioma. SeminThoracCardiovascSurg 21(2): 159–163
66 Senan S (2003) Indications and limitations of radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. CurrOpinOncol 15(2): 144–147
67 Stahel RA, Riesterer O, Xyrafas A et al (2015) Neoadjuvant chemotherapy and extrapleural pneumonectomy of malignant pleural mesothelioma with or without hemithoracic radiotherapy (SAKK 17/04): a randomised, international, multicentre phase 2 trial. Lancet Oncol 16(16): 1651–1658
68 Ellis P, Davies AM, Evans WK et al (2006) The use of chemotherapy in patients with advanced malignant pleural mesothelioma: a systematic review and practice guideline. JThoracOncol 1(6): 591–601
69 Muers MF, Stephens RJ, Fisher P et al (2008) Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. Lancet 371(9625): 1685–1694
70 Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J et al (2003) Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. JClinOncol 21(14): 2636–2644
71 Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA et al (2008) Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemonaive patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. J Thorac Oncol 3(7): 756–763
72 Taylor P, Castagneto B, Dark G et al (2008) Single-agent pemetrexed for chemonaive and pretreated patients with malignant pleural mesothelioma: results of an International Expanded Access Program. JThoracOncol 3(7): 764–771
73 Jassem J, Ramlau R, Santoro A et al (2008) Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 26(10): 1698–1704
74 Petrini I, Lucchesi M, Puppo G et al (2018) Medical treatment of malignant pleural mesothelioma relapses. J Thorac Dis 10(Suppl 2): S333–S341
75 Zalcman G, Mazieres J, Margery J et al (2016) Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet 387(10026): 1405–1414
76 Kondola S, Manners D, Nowak AK (2016) Malignant pleural mesothelioma: an update on diagnosis and treatment options. Ther Adv Respir Dis 10(3): 275–288
77 Okada M, Kijima T, Aoe K et al (2019) Clinical Efficacy and Safety of Nivolumab: Results of a Multicenter, Open-label, Single-arm, Japanese Phase II study in Malignant Pleural Mesothelioma (MERIT). Clin Cancer Res 25(18): 5485–5492
78 Calabro L, Rossi G, Maio M (2018) New horizons from immunotherapy in malignant pleural mesothelioma. J Thorac Dis 10(Suppl 2): S322–S332
79 Popat S, Curioni-Fontecedro A, Polydoropoulou V et al (2019) LBA91_PRA multicentre randomized phase III trial comparing pembrolizumab (P) vs single agent chemotherapy (CT) for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma (MPM): Results from the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9–15) PROMISE-meso trial. Annals of Oncology 30(Supplement_5)
80 Cao C, Yan TD, Bannon PG et al (2011) Summary of prognostic factors and patient selection for extrapleural pneumonectomy in the treatment of malignant pleural mesothelioma. Annals of surgical oncology 2 18(10): 2973–2979
81 Nakas A, Waller D, Lau K et al (2012) The new case for cervical mediastinoscopy in selection for radical surgery for malignant pleural mesothelioma. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery 42(1): 72–76; discussion 76
82 Czarnecka-Kujawa K, de Perrot M, Keshavjee S et al (2019) Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration mediastinal lymph node staging in malignant pleural mesothelioma. J Thorac Dis 11(2): 602–612
83 Rice DC, Steliga MA, Stewart J et al (2009) Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for staging of malignant pleural mesothelioma. Ann Thorac Surg 88(3): 862–868; discussion 868–869
84 Bridda A, Padoan I, Mencarelli R et al (2007) Peritoneal mesothelioma: a review. MedGenMed 9(2): 32
85 Mirarabshahii P, Pillai K, Chua TC et al (2012) Diffuse malignant peritoneal mesothelioma--an update on treatment. Cancer treatment reviews 38(6): 605–612
86 Boussios S, Moschetta M, Karathanasi A et al (2018) Malignant peritoneal mesothelioma: clinical aspects, and therapeutic perspectives. Ann Gastroenterol 31(6): 659–669
87 Alexander HR, Jr., Burke AP (2016) Diagnosis and management of patients with malignant peritoneal mesothelioma. J Gastrointest Oncol 7(1): 79–86
88 Karthaus M, Taghizadeh K (2016) Long term outcome in patients with advanced malignant peritoneal mesothelioma (AbM) treated with a pemetrexed/platin combination. Journal of Clinical Oncology 34(4_suppl): 295–295

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.19

89 Sugarbaker PH (2018) Update on the management of malignant peritoneal mesothelioma. Transl Lung Cancer Res 7(5): 599–608
90 Broeckx G, Pauwels P (2018) Malignant peritoneal mesothelioma: a review. Transl Lung Cancer Res 7(5): 537–542
91 Malgras B, Gayat E, Aoun O et al (2018) Impact of Combination Chemotherapy in Peritoneal Mesothelioma Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC): The RENAPE Study. Ann Surg Oncol 25(11): 3271–3279
92 Garcia-Carbonero R, Paz-Ares L (2006) Systemic chemotherapy in the management of malignant peritoneal mesothelioma. EurJSurgOncol 32(6): 676–681

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.19

Palliative Therapie

G.S. Zimmermann, H. Hautmann, St. Münch, F. Gamarra, R.M. Huber, M. Karthaus, M. Lindner, A. Tufman

Schlagwörter
Lasertherapie • Argonplasmakoagulation • Elektrokauterisierung • Kryotherapie • Dilatation • Stentimplantation • endoluminale Kleinraumbestrahlung • Pleurodese • Pleuraverweilkatheter

Das vordringliche Ziel palliativer Maßnahmen bei der Behandlung des Lungenkarzinoms ist neben den allgemeinen onkologischen Maßnahmen die Wiederherstellung bzw. die Aufrechterhaltung der Durchgängigkeit zentraler Atemwege. Dies dient vor allem dazu, schwerwiegende und mitunter akut lebensbedrohliche Komplikationen wie Asphyxie, Atelektasen und Retentionspneumonien zu verhindern. Aufgrund der vielfältigen therapeutischen Möglichkeiten sind zentrale Stenosen bzw. Verschlüsse mit den daraus resultierenden oft letalen Folgen für den Patienten heute vermeidbar. Im Vordergrund stehen hierbei interventionelle pneumologische und radiotherapeutische Maßnahmen. Voraussetzung dabei ist jedoch die Beherrschung aller Methoden, um der jeweiligen Situation bzgl. eines für den Patienten optimalen Vorgehens gerecht zu werden. Palliative Therapieansätze ergeben sich darüber hinaus auch bei der Manifestation von Metastasen sowie bei Auftreten eines Pleuraergusses. Nicht weniger wichtig ist der Einsatz supportiver Maßnahmen. Dabei handelt es sich sowohl um eine adäquate Ernährung bis hin zu einer patientenorientierten psychologischen Betreuung. Das für den Patienten optimale Vorgehen sollte grundsätzlich möglichst frühzeitig in einem interdisziplinären Tumorkonsil bzw. Tumorboard mit Pneumologen, internistischen/pneumologischen Onkologen, Strahlentherapeuten und Chirurgen, ggf. auch Orthopäden, Neurochirurgen, Sozialarbeitern, Psychoonkologen und Palliativmedizinern diskutiert werden [4]. In der Regel steht eine lokale Symptomatik im Vordergrund, welche zu lokalen Therapiemaßnahmen zwingt. Prinzipiell müssen jedoch alle mit einer lokalen oder systemischen Therapie verbundenen Belastungen in einem vernünftigen Verhältnis zum erwarteten Erfolg stehen. Im Folgenden werden die Indikationen und Vorzüge der verschiedenen Maßnahmen einzeln aufgeführt. Vor dem Hintergrund des immer größer werdenden Spektrums an systemischen Therapieoptionen mit möglicher Besserung der Prognose kommen insbesondere bei lokalisierter Problematik, wie z.B. bei Stenosen mittel- und langfristige Problemlösungen auf die behandelnden Ärzte zu.

Lokalrezidiv/lokoregionäre Rezidive

Lokale endobronchiale Probleme führen vor allem im Falle des Rezidivs häufig zu einer subjektiv schwerwiegenden Symptomatik, welche nicht selten auch mit einer lebensbedrohlichen Komplikation einhergehen kann. Andererseits gab es insbesondere auf dem Sektor der interventionellen Pneumologie erhebliche Fortschritte, welche zu einem lokal zufriedenstellenden Ergebnis führen, ohne den

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.20

Patienten wesentlich zu belasten [1, 2]. Insbesondere Patienten ohne präinterventionelle starke Einschränkung profitieren von interventionellen Verfahren, so dass eine frühzeitige Intervention ratsam ist [3].
Grundsätzlich ist zu beachten, dass ein lokales Tumorrezidiv – vor allem im Bereich des Bronchusstumpfes nach Resektion – durchaus erneut mit langfristigem Erfolg behandelt werden kann. Mit kumulativen Strahlendosen oberhalb von 60 Gy lassen sich ein medianes Überleben von über 12 Monaten und ein 5-Jahres-Überleben bis über 25 % erzielen [4]. Daher sollten in einem solchen Fall die Optionen interdisziplinär diskutiert werden. Tabelle 1 gibt einen Überblick darüber, welche Maßnahmen zur Behandlung welcher Läsion indiziert sind. Die Methoden sind nachstehend im Einzelnen näher erläutert.

Literatur

1 Janssen J, Noppen M (2006) Interventional pulmonology. Eur Respir J 27: 1258–1271
2 S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Pneumologie 2018
3 Ong P, Grosu HB et al (2019) Thorax 74(2):141-156. Long-Term quality-adjusted survival following therapeutic bronchoscopy for malignant central airway obstruction
4 Jeremic B, Bamberg M (2005) Radiation Therapy for Recurrent Lung Cancer. In: Jeremic B (ed) Advances in Radiation Oncology in Lung Cancer. Springer, Berlin, pp 297–308

Tabelle 1 Indikation zu interventionellen Maßnahmen, abhängig von Lokalisation und Ausprägung des Tumors.

Lokales Problem	Laser Kryotherapie Argon-Beamer (Zangenabtragung)	Dilatation	Stent	HDR-Brachytherapie
	Wirkungseintrittsofort			Wirkungseintritt verzögert
Exophyt				
zentral[1]	+++	–	+	++
peripher	+	–	(+)	+
Kompression[2]				
zentral	–	++	++	++
peripher	–	+	+	++
Bronchiale Instabilität	–	–	+++	–
Narbige Stenose	+	+++	+	–

[1] Trachea und Hauptbronchien, [2] und/oder murales Wachstum
– nicht geeignet, + manchmal geeignet, ++ in der Regel geeignet, +++ gut geeignet

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.20

Lasertherapie, Argonplasmakoagulation (APC), Elektrokauterisierung, Kryotherapie

Die genannten Verfahren dienen dazu, exophytisches Tumorgewebe in den Atemwegen abzutragen oder eine tumorbedingte Stenosierung zu verringern. Die Erfolgsquote liegt bei 70–90 % und die rasche Besserung von schwerer, durch Tumorobstruktion verursachter Dyspnoe bei > 90 % [1-3].

Neodym-YAG-Laser

Der Neodym-YAG-Laser, mit einer Wellenlänge von 1,06 nm, ist ein effektives Verfahren zur Abtragung endoluminaler Gewebeanteile [2, 5]. Hierbei wird das Tumorgewebe zunächst ohne direkten Gewebekontakt denaturiert oder verdampft und anschließend das nekrotische Gewebe mechanisch abgetragen. Die Tiefenwirkung des Lasers beträgt bis zu 5 mm, sodass auch eine Koagulation tiefer gelegener Blutgefäße des Tumors möglich ist. Mittlerweile gibt es auch neuere Laserverfahren, die eine geringere Eindringtiefe haben [6]. Ziel ist es, den Tumor zu devaskularisieren und anschließend abzutragen [1]. Der Laserstrahl wird über eine flexible Quarzfaser geleitet, die durch den Instrumentierkanal eines flexiblen Bronchoskops eingeführt wird [7].

Bei der Argonplasmakoagulation ist die Vorgehensweise ähnlich und etabliert sich in jüngster Zeit zunehmend. Anstelle des Lasers wird entlang des Arbeitskanals des Bronchoskops aus einer Kunststoffsonde mittels ionisierten Argongases elektrische Energie kontaktfrei auf das Gewebe übertragen. Ähnlich dem Neodym-YAG-Laser wird in einem Non-contact-Verfahren vorgegangen. Dabei zeigt die APC eine ähnliche Effektivität wie der Laser [1, 7], ist jedoch kostengünstiger [2].

Die Elektrokauterisierung kann gleichfalls durch den Arbeitskanal des Bronchoskops zur Anwendung gebracht werden, wobei mittels elektrischer Schlingen, Zangen und Sonden Gewebe sowohl geschnitten als auch koaguliert werden kann. Die Effektivität ist der des Lasers gleich zu setzen [2].

Kryosonden

Auch der Einsatz von Kryosonden ist möglich. Mit der flexiblen Kryosonde können Abkühlungen an der Sondenspitze auf 90° C unterhalb des Gefrierpunkts erzielt werden, die damit zu einer Gewebezerstörung führen. Das Verfahren kann zur Rekanalisierung deshalb auch alternativ zu den oben dargestellten Methoden angewendet werden [4].

Indikation

Hauptindikation in der energetischen Tumorabtragung ist die Resektion und Reduktion von endobronchial wachsenden Tumoren, vorwiegend im Bereich der zentralen Atemwege. In den meisten Fällen handelt es sich um inoperable Patienten mit beginnender respiratorischer Insuffizienz oder akut aufgetretenem Stridor bzw. schwerer Dyspnoe [1]. Daneben findet die Methode aber auch Anwendung zur Stillung leichterer Tumorblutungen, bei benignen Tumoren, kurzstreckigen narbigen Stenosen mit stabiler Bronchialwand und Granulomen [8].

Eine Rekanalisierung hochgradig stenosierter oder verschlossener Bronchialabschnitte mit den thermischen Verfahren kann auch erforderlich sein, um die Inspektion distaler Bronchusabschnitte zur Operabilitätsbeurteilung zu ermöglichen bzw. um kurzstreckig verschlossene Atemwege der Ventilation wieder zugänglich zu machen. Daneben ist es hierüber auch möglich, die Sekretdrainage wiederherzustellen [1, 9]. In den meisten Fällen ist die Rekanalisierung eine Methode mit palliativem Ansatz, oft bei Patienten, bei denen bereits radio-/chemotherapeuti-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.20

sche Ansätze versagt haben. Aber auch der alleinige Einsatz bei fortgeschrittenen Tumorstadien kann zu einer deutlichen Verbesserung von Dyspnoe und auch der Lebensqualität führen [10].

rekanalisierende Therapie

Der Patient sollte nach Möglichkeit vor einem vollständigen Lumenverschluss einer rekanalisierenden Therapie zugeführt werden, um übersichtliche anatomische Verhältnisse und Leitstrukturen zu erhalten.

Neben der reinen Rekanalisierung können die Verfahren auch als stenosereduzierende Methoden vorbereitend für eine anschließende Stentimplantation oder endoluminale Afterloadingtherapie angewendet werden [8]. Vor rekanalisierenden Maßnahmen kann die pulmonalarterielle Durchgängigkeit fakultativ angiografisch oder computertomografisch geprüft werden, da fehlende Perfusion in diesem Lungenareal ggf. zu einer Verschlechterung des Gasaustauschs durch Totraumventilation führen kann – aber nicht muss. Daneben gibt es überzeugende Daten, dass sich durch die Rekanalisierung von Komplettverschlüssen eine aufgehobene Perfusion auch wiederherstellen lässt [9].

Nicht selten kann auch die alleinige Sekretdrainage Ziel der Behandlung sein, z. B. bei poststenotischer, nicht beherrschbarer Pneumonie [8]. Bei langstreckigen (> 3,5 cm) oder zirkulären Stenosen ist der Einsatz der thermischen Verfahren häufig technisch schwierig und somit abzuwägen [7]. Bei extraluminal gelegenen stenosierenden Prozessen ist er kontraindiziert. In solchen Fällen ist die Methode der Wahl die endobronchiale Stentimplantation und ggf. die endoluminale Brachytherapie [1].

In allen Fällen ist darauf zu achten, dass nach einer erfolgreichen Rekanalisierung stabilisierende Maßnahmen (Chemotherapie, Bestrahlung, Stentimplantation) angeschlossen werden, um so den Akuterfolg für längere Zeit zu erhalten. Dies schließt auch die Kontrollbronchoskopie 48 bis 72 Stunden nach erfolgtem Eingriff ein, gefolgt von einer weiteren Kontrolle ca. 4 Wochen später.

Komplikationen

Bei erfahrenen Anwendern ist in etwa 1 % mit einem Pneumothorax oder einem Mediastinalemphysem zu rechnen, in weniger als 1 % können schwere Blutungen auftreten. Die Mortalität im Rahmen der endobronchialen Laserbehandlung, APC-Therapie, Elektrokauterisierung oder Kryosondenanwendung liegt bei ca. 1 %. Weitere Komplikationen sind Blutungen und die Perforation der Atemwege [11]. Während oder nach endobronchialer Lasertherapie bzw. APC kann es durch die Rauchentwicklung zu thermischen Wandirritationen und auch obstruktiven Ventilationsstörungen kommen, weshalb eine Prämedikation mit Steroiden sinnvoll ist. Daneben sollte periinterventionell eine endoluminale Rauchabsaugung erfolgen.

endobronchiales Feuer

Die schwerwiegendste Komplikation ist das endobronchiale Feuer [2], weshalb thermische Verfahren (außer Kryo) mit einer maximalen Sauerstoffzumischung von 40 % erfolgen dürfen, am besten jedoch unter Raumluftbedingungen [8]. Bei großflächiger Koagulation ist sekundär eine Fibrin- oder Granulationsbildung möglich, die zu einer erneuten Stenosierung führen kann. Falls sich bei der bronchoskopischen Kontrolluntersuchung, die nach ca. 72 Stunden erfolgen sollte, zeigt, dass sich Ersatzgewebe oder Nekrosen nicht spontan abgestoßen haben, müssen dieses abgetragen werden. Meist genügt hierzu der Einsatz der Biopsiezange.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.20

Literatur

1 Bolliger CT, Sutedja TG, Strausz J et al (2006) Therapeutic bronchoscopy with immediate effect: Laser, electrocautery, argon plasma coagulation und stents. Eur Resp J 27: 1258–1271
2 Kuo SC, Lo YL, Chou CL et al (2015) Bronchoscopic debulking for endobronchial malignancy: Predictors of recanalization and recurrence. Thorac Cancer 6: 722–730
3 Ong P, Grosu HB et al (2019) Thorax 74(2):141-156. Long-Term quality-adjusted survival following therapeutic bronchoscopy for malignant central airway obstruction
4 Lee SH, Choi WJ, Sung SW et al (2011) Endoscopic cryotherapy of lung and bronchial tumors: a systematic review. Korean J Intern Med 26: 137–144
5 Ramser ER, Beamis JF (1995) Laser bronchoscopy. Clin Chest Med 16: 415–426
6 Gesierich W, Reichenberger F, Fertl A, Haeussinger K, Sroka R (2014) Endobronchial therapy with a thulium fiber laser (1940 nm). J Thorac Cardiovasc Surg. 2014 Jun;147(6):1827-32
7 Daddi G, Puma F, Avenia N et al (1998) Resection with curative intent after endoscopic treatment of airway obstruction. Ann Thorac Surg 65: 203–207
8 Morice RC, Ece T, Ece F et al (2001) Endobronchial Argon Plasma Coagulation for treatment of hemoptysis und neoplastic airway obstruction. Chest 119: 781–787
9 Hauck RW, Römer W, Schulz C et al (1997) Ventilation perfusion scintigraphy and lung function testing to assess metal stent efficacy. J Nucl Med 38: 1583–1589
10 Amjadi K, Voduc N, Cruysberghs Y et al (2008) Impact of interventional bronchoscopy on quality of life in malignant airway obstruction. Respiration 76: 421–428
11 Cavaliere S, Venuta F, Foccoli P et al (1996) Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2008 patients. Chest 110: 1536–1542

Dilatation, Stentimplantation

Die älteste und vor allem im Notfall immer noch angewandte Methode zur Rekanalisation okkludierter Atemwege ist die endoskopische Zangenabtragung von Tumorgewebe und die mechanische Eröffnung, meistens durch eine starre Bronchoskopie. Dies sollte allerdings Notfallsituationen vorbehalten bleiben, zumal heute bessere und risikoärmere Verfahren zur Verfügung stehen [1].

Ballondilatation

Narbenstenosen

Die Dilatation stenosierter Atemwege mittels Ballonkatheter [2] kann die Ventilation akut und mittelfristig verbessern. Während bei der Dehnung von Tumorstenosen aufgrund extra- oder intramuraler Kompression der Erfolg oft nur kurz anhält, lassen sich bei den Narbenstenosen, wie sie gelegentlich nach Bestrahlung auftreten, häufig gute Langzeitergebnisse erzielen. Bei Verlegung durch exophytisches Tumorgewebe ist die Dilatation ungeeignet.

Sinnvoll kann ihr Einsatz vor geplanter Stentimplantation sein, um damit eine Präformierung oder Lumenerweiterung des zu schienenden Atemweges zu erreichen, was sowohl die Wahl des Stentdurchmessers als auch das Einbringen des Stents erleichtert. Vor allem bei entzündlichen poststenotischen Komplikationen wie einer Retentionspneumonie oder eines Abszesses kann die Dilatation auch bei nur kurzfristigem Rekanalisationserfolg wesentlich zur Abheilung beitragen.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.20

Stentimplantation

Bei extrabronchialer Kompression durch größere Tumormassen ist eine Rekanalisation oft nur durch die Einlage eines Stents möglich [3, 4]. Aber auch exophytische Tumorstenosen lassen sich mit dieser Methode erfolgreich behandeln. Für diesen Zweck sind verschiedene Stentmodelle verfügbar. Dies sind entweder Silikonstents oder Metallmaschenstents (z. B. Ultraflex-Stent), die sowohl ohne als auch mit Kunststoffbeschichtung (gecoverter Stent) erhältlich sind. Die Auswahl des Modells richtet sich nach den im Einzelfall erforderlichen Eigenschaften. Diese sind vor allem Durchmesser, Länge, radiale Flexibilität und Widerstandsfähigkeit sowie ggf. Explantierbarkeit.

selbst-expandierbare Stents

Aktuell finden ausschließlich selbst-expandierbare Stents Verwendung. Die starre Bronchoskopie ist dabei nur noch bei denjenigen Stenttypen erforderlich, welche aus technischen Gründen nicht flexibel implantiert werden können. Die Mehrzahl der Stents ist jedoch mit dem flexiblen Bronchoskop ohne erhöhtes Risiko platzierbar [5]. Damit ist die Behandlung von Stenosen im Bereich der Trachea bis hin zu Lappenbronchien möglich. Distal der Hauptbronchien sind die Möglichkeiten einer sinnvollen Applikation aufgrund der anatomischen Gegebenheiten jedoch erheblich eingeschränkt. Ernsthafte Komplikationen sind bei adäquater Auswahl des Stentmodells selten.

Die Toleranz von Seiten des Patienten ist erstaunlich gut. Die Bildung von Granulationsgewebe, Sekretverhalt und Penetration von vitalem oder nekrotischem Tumorgewebe erfordert bisweilen ergänzende endoskopische Maßnahmen, in jedem Falle jedoch eine regelmäßige bronchoskopische Nachsorge. Dislokationen sind bei zu klein bemessenem Stentdurchmesser möglich und können einen Austausch erforderlich machen.

Durch die Stentimplantation kann die Zeit bis zum Wirkungseintritt anderer Maßnahmen (endoluminale Kleinraumbestrahlung, perkutane Radiatio, Chemotherapie) überbrückt werden. In einigen Fällen kann der Stent nach Tumorregression auch wieder entfernt werden.

Literatur

1 Janssen J, Noppen M (2006) Interventional pulmonology. Eur Respir J 27: 1258–1271

2 Hautmann H, Gamarra F, Pfeifer KJ et al (2001) Fiberoptic bronchoscopic balloon dilatation in malignant tracheobronchial disease: indications and results. Chest 120: 43–49

3 Stephens KE, Wood DE (2000) Bronchoscopic management of central airway obstruction. J Thorac Cardiovasc Surg 119: 289–296

4 Bolliger CT, Mathur PN (2002) ERS/ATS statement on interventional pulmonology. Eur Respir J 19: 356–373

5 Hautmann H, Bauer M, Pfeifer KJ et al (2000) Flexible bronchoscopy: a safe method for metal stent implantation in bronchial disease. Ann Thorac Surg 69: 398–401

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.20

Endoluminale Kleinraumbestrahlung (Afterloading- bzw. Brachytherapie)

Mittels Laser- oder Kryotherapie, Dilatation und Stentimplantation lassen sich Stenosierungen und gravierende Beschwerden wie Atemnot, Hämoptoe und Husten meist günstig und rasch beeinflussen.

Um aber einen möglichst lang andauernden Effekt dieser Akuttherapie zu erzielen, eignet sich neben der perkutanen Strahlentherapie, deren Möglichkeiten aufgrund bereits vorausgegangener Bestrahlungsserien oft eingeschränkt sind, die lokale Strahlenbehandlung mittels Afterloadingtechnik (Iridium-192) [1]. Sie kann auch als alleinige palliative Therapie in der Nicht-Notfallsituation durchgeführt werden, wenn die Patienten aus klinischen Gründen für eine externe Strahlentherapie nicht infrage kommen [2]. Beim Vergleich von externer zu endoluminaler Strahlentherapie schneidet die lokale Therapie zwar im Überleben und der lokalen Kontrolle etwas schlechter ab, die Nebenwirkungsrate liegt jedoch deutlich niedriger [3]. Bei sorgfältiger Planung kann mittels lokaler Therapie eine langanhaltende Palliation erreicht werden [4].

langanhaltende Palliation

Bei der Brachytherapie wird meist in Seldinger-Technik eine Führungssonde endobronchial in den Tumorbereich eingelegt und anschließend die Strahlenquelle computergesteuert nachgeführt. (Die Bestrahlungsdauer selbst beträgt nur wenige Minuten.) Die Therapie ist für den Patienten kaum belastender als eine diagnostische Bronchoskopie.

Üblicherweise erhalten die Patienten in jeweils ein- bis dreiwöchigen Abständen 2 bis 4 Bestrahlungen mit Einzeldosen von 4 bis 8 Gy bezogen auf 10 mm Abstand von der Quellenachse [3, 4, 5]. Eine Kombination mit perkutaner Bestrahlung ist ebenso möglich [6, 7]. Relevante Komplikationen sind nicht zu erwarten [8]. Späte (oft erst nach vielen Monaten) und gelegentlich letale Blutungen sind in der Literatur in 10 % (0–35 %) beschrieben [9]. Diese Komplikation ist jedoch nicht als primäre Nebenwirkung der Bestrahlung, sondern als Folge der Tumorregression zu werten.

Indikation für die endoluminale Brachytherapie sind alle malignen extra- oder intramural stenosierend wachsenden Tumoren des Bronchialsystems (inkl. adenoidzystischer Karzinome). Dabei ist ein aufdehnbares Mindestlumen von 3,2 mm notwendig, um die Bestrahlungssonde platzieren zu können (siehe Dilatation/Laser). Vorbehandlungen wie eine externe Radiotherapie stellen keine Kontraindikation dar. Auch eine bereits stattgehabte Brachytherapie an gleicher Stelle ist in Abhängigkeit von der applizierten Dosis keine absolute Kontraindikation.

Langfristige Erfolge sind in der Regel nur bei kleineren Tumoren bis zu einem Querdurchmesser von etwa 3 cm zu erwarten. Jenseits dieser Grenze wird durch die Brachytherapie aufgrund des steilen Dosisabfalls mit zunehmendem Abstand von der Quelle nur noch eine geringe Strahlendosis mit entsprechend geringer Wirkung erreicht. In diesen Fällen sollte dann eine zusätzliche bzw. alternative perkutane Bestrahlung erwogen werden.

perkutane Bestrahlung

Neue Techniken für die Navigation außerhalb des bronchoskopisch einsehbaren Bereichs wie die elektromagnetische Navigation ermöglichen durch bessere Lokalisation auch die Bestrahlung peripherer Herde in Afterloadingtechnik [3], wobei diese Methode noch der Evaluation bedarf [10]. Eine interstitielle Brachytherapie mittels CT-gesteuerter Implantation von I-125-Seeds scheint für ausgewählte Patienten palliativ sinnvoll zu sein [11].

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.20

Zusammenfassend erreicht die endobronchiale Brachytherapie als alleinige lokale Maßnahme eine langanhaltende lokale Kontrolle des Tumorwachstums. Eine Verlängerung der Überlebenszeit in der palliativen Situation konnte bisher nicht eindeutig gezeigt werden [12]. Bei zentral gelegenen Tumoren kann die endoluminale Brachytherapie in Kombination mit der externen Strahlentherapie die Gesamtdosis bei gleichzeitiger Schonung des umgebenden Lungenparenchyms erhöhen und damit zu einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle führen [6, 12].

Literatur

1 Nag S, Kelly JF, Horton JL et al (2000) The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of carcinoma of the lung. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48(Suppl): 328–329
2 Marsiglia H, Baldeyrou P, Lartigau E et al (2000) High-dose rate brachytherapy as sole modality for early-stage endobronchial carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47: 665–672
3 Eberhardt R, Kahn N, Herth FJ (2010) 'Heat and destroy': bronchoscopic-guided therapy of peripheral lung lesions. Respiration 79: 265–273
4 Kelly JF, Delclos ME, Morice RC et al (2000) High-dose-rate brachytherapy effectively palliates symptoms due to airway tumors: the 10-year M. D. Anderson Cancer Center Experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48: 697–702
5 Huber RM, Fischer R, Hautmann H et al (1995) Palliative endobronchial brachytherapy for central lung tumors. A prospective, randomized comparison of two fractionation schedules. Chest 107: 463–470
6 Huber RM, Fischer R, Hautmann H et al (1997) Does additional brachytherapy improve the effect of external irradiation? A prospective, randomized study in central lung tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 38: 533–540
7 Mallick I, Sharma SC, Behera D et al (2006) Optimization of dose and fractionation of endobronchial brachytherapy with or without external radiation in the palliative management of patients with non-small cell lung cancer: a prospective randomized study. J Cancer Res Ther 2: 119–125
8 Speiser BL, Spratling L (1993) Radiation bronchitis and stenosis secondary to high dose rate endobronchial radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 25: 589–597
9 Hara R, Itami J, Aruga T et al (2001) Risk factors for massive hemoptysis after endobronchial brachytherapy in patients with tracheobronchial malignancies. Cancer 92: 2623–2627
10 Harms W, Krempien R, Grehn C et al (2006) Electromagnetically navigated brachytherapy as a new treatment option for peripheral pulmonary tumors. Strahlenther Onkol 182: 108–111
11 Wang ZM, Lu J, Liu T et al (2011) CT-guided interstitial brachytherapy of inoperable non-small cell lung cancer. Lung Cancer 74: 253–257
12 Reveiz L, Rueda JR, Cardona AF (2012) Palliative endobronchial brachytherapy for non-small cell lung cancer (Review). The Cochrane Library, Issue 12

Metastasen

Knochenmetastasen

Bei 30–50 % der Patienten mit Lungenkarzinomen werden im Krankheitsverlauf Knochenmetastasen diagnostiziert. Sie entstehen durch hämatogene Tumorzelldissemination in das Knochenmark und sind eigentlich Metastasen des Knochenmarkes [1]. Der Zeitraum zwischen hämatogener Tumorzelleinschwemmung in das Knochenmark und dem Auftreten klinischer Symptome liegt zwischen Wochen und Jahren (durchschnittlich etwa 12 Monate). Knochenmetastasen imponieren als solitäre Herde oder als diffuse Karzinose des Knochenmarkes. Beim

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.20

Lungenkarzinom überwiegen osteolytische Metastasen, wobei insbesondere beim kleinzelligen Lungenkarzinom auch osteoblastische Knochenmetastasen auftreten können.

Mögliche Folge der tumorinduzierten Knochenumbau- und Zerstörungsprozesse sind Schmerzen und pathologische Frakturen. Eine Indikation zur perkutanen Strahlentherapie ist bei Schmerzen oder Frakturgefahr (Häufigkeit ca. 10 %) [2] sowie bei Kompression von umliegenden Strukturen durch Tumormassen mit konsekutiv bedingter Symptomatik (z. B. Hirnnervenausfälle durch ossäre Veränderungen im Bereich der Austrittsstellen an der Schädelbasis) zu stellen. Auch nach operativen Interventionen (zum Beispiel im Sinne einer Stabilisierung bei initial vorliegender Instabilität/ Frakturgefahr) sollte eine postoperative Strahlentherapie zur Vermeidung eines Lokalrezidives durchgeführt werden. Schmerzende Knochenmetastasen sprechen auf eine Strahlentherapie in der Regel sehr gut an (70–90 % Schmerzreduktion, 20–30 % Schmerzfreiheit) [3]. Vor einer Strahlentherapie sollte eine präzise Ausbreitungsdiagnostik durchgeführt werden, damit das zu bestrahlende Volumen mit der Ursache der Symptomatik übereinstimmt. Eine weitere Indikation zur lokalen, definitiven Therapie von Knochenmetastasen, im Sinne einer Operation oder einer stereotaktischen, hochdosierten Bestrahlung ergibt sich bei Vorliegen einer Oligometastasierung oder Oligoprogression einzelner Knochenmetastasen [11].

postoperative Strahlentherapie

Die Behandlungsziele bei der Strahlentherapie von Knochenmetastasen sind Verbesserung und Erhaltung der Lebensqualität durch Schmerzlinderung, Mobilitätsgewinn, Funktionsverbesserung und lokaler Tumorwachstumsstillstand. Während eine Schmerzlinderung häufig bereits nach wenigen Fraktionen erreicht wird, ist bei Vorliegen von Osteolysen erst nach 2 bis 3 Monaten eine Remineralisierung zu erwarten. Fraktionierte Schemata zeigen bezüglich der Remineralisation dabei bessere Ergebnisse, sodass diese bei solitären Skelettmetastasen mit insgesamt günstigerer Prognose des betroffenen Patienten und gleichzeitiger Frakturgefahr indiziert sind.

Dosierung und Fraktionierung

Dosierung und Fraktionierung müssen je nach Lokalisation, Ausmaß der Metastasierung, Allgemeinzustand und Prognose des Patienten sorgfältig abgewogen werden. Im Allgemeinen ist bei konventioneller Fraktionierung (5 × 2,0–3,0 Gy pro Woche) eine Gesamtdosis von etwa 30–40 Gy erforderlich [4]. Randomisierte Studien zeigten bezüglich der Schmerzreduktion vergleichbare Erfolge mit hypofraktionierten und damit kürzeren Behandlungsschemata (1 × 8 oder 5 × 4 Gy), wobei Therapieschemata mit geringerer Einzeldosis mit einer länger andauernden Schmerzfreiheit einhergehen und hypofraktioniert durchgeführte Bestrahlungen daher häufiger wiederholt werden müssen [5–10]. Kurze Therapieschemata mit hohen Einzeldosen (> 3Gy) sollten deshalb nur bei hoch palliativen Patienten und kurzer Lebenserwartung eingesetzt werden (Tabelle 2). Sowohl im Rahmen der Oligometastasierung als auch für palliative Indikationsstellungen wurden in den letzten Jahren stereotaktische/radiochirurgische Ansätze mit hohen Einzeldosen erfolgreich eingesetzt [24]. Erste Studien zeigten bezüglich der Schmerzsymptomatik dabei ein schnelleres und besseres Ansprechen nach stereotaktischer Strahlentherapie, bei vergleichbarer Quality of Life und ohne vermehrte Toxizität, sodass dieser Ansatz insbesondere auch bei Patienten in gutem Allgemeinzustand und vielversprechender Lebenserwartung weiterverfolgt werden sollte [21,22]. Zu beachten ist hierbei, dass insbesondere bei osteolytischen Metastasen nach stereotaktischer Bestrahlung mit hohen Einzel-/ und Gesamtdosen ein erhöhtes Frak-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.20

turrisiko besteht, weshalb bereits prätherapeutisch die Notwendigkeit einer chirurgischen Stabilisierung geprüft werden sollte [23].

Bisphosphonate

Bei osteolytischen wie osteoblastischen ossären Metastasen sind Bisphosphonate indiziert, deren Gabe unmittelbar bei Diagnosestellung erfolgen sollte. Bisphosphonate wirken der Osteoklastenaktivierung durch den Tumor entgegen, stabilisieren das Hydroxylapatit, senken einen ggf. erhöhten Ca-Spiegel (führen aber per se nicht zu einer Hypokalzämie) und tragen zu einer Rekalzifizierung von Tumorosteolysen bei [12, 13]. Hierdurch kommt es bei über 60 % der Fälle nach etwa 6 Wochen auch zu einer deutlichen analgetischen Wirkung. Bisphosphonate und Strahlentherapie wirken an der Knochenmetastase synergistisch, sodass mit der Gabe von Bisphosphonaten nicht bis zum Abschluss der Strahlentherapie gewartet werden sollte. Seit 2011 steht mit Denosumab ein humaner monoklonaler Antikörper zur Verfügung, der zur Behandlung von Knochenmetastasen solider Tumoren zugelassen ist. Er moduliert spezifisch die Osteoklastenaktivität und reduziert somit das Risiko des Auftretens des ersten skelettbezogenen Ereignisses. Im Vergleich zu Zolendronsäure beträgt die Risikoreduktion absolut 5 % und relativ 17 % [14].

Eine Alternative stellt die Behandlung mit Radionukliden dar. Im Einsatz sind verschiedene Nuklide wie Rhenium, Strontium und Phosphor. Mittels Skelettszintigrafie wird zuvor überprüft, ob eine Aufnahme der Radionuklide in die ossären Filiae zu erwarten ist.

Tabelle 2 *Randomisierter Vergleich fraktionierter Dosiskonzepte mit Einzeitbestrahlung.*

Autor	Patienten (n)	GD/Fraktionierung Einzeitbestrahlung	Gesamtansprechraten (%)
Price et al. 1986 [15]	288	30 Gy/10 × 3 Gy 1 × 8 Gy	85 73
Nielsen et al. 1998 [9]	241	20 Gy/5 × 4 Gy 1 × 8 Gy	82 72
Koswig/Budach 1999 [16]	107	30 Gy/10 × 3 Gy 1 × 8 Gy	81 78
Steenland et al. 1999 [17]	1171	24 Gy/6 × 4 Gy 1 × 8 Gy	69 72
Bone Pain Trail Working Party 1999 [18]	761	20 Gy/5 × 4 Gy 1 × 8 Gy	78 78
Kaasa et al. 2006 [19]	376	30 Gy/10 × 3 Gy 1 × 8 Gy	idem
Hartsell et al. 2005 [6]	898	30 Gy/10 × 3 Gy 1 × 8 Gy	66 65
Roos et al. 2005 [8]	272	20 Gy/5 × 4 Gy 1 × 8 Gy	61 53

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.20

Indikationen zu einem operativen Vorgehen sind [20]:

- pathologische Fraktur tragender Partien
- drohende Lähmung
- Besserung oder Beseitigung von Immobilität
- Besserung von Schmerzen, die mit anderen Methoden (z. B. Bestrahlung) nicht behoben werden können
- inkomplette Querschnittslähmung bzw. auftretende neurologische Symptomatik: eine umgehende operative Entlastung des Myelons und Knochenstabilisierung sind hier zwingend; nach dem operativen Eingriff muss in der Regel noch nachbestrahlt werden
- solitäre Metastase bei vergleichsweise guter Lebenserwartung des Patienten (> 12 Monate)

Literatur

1 Krempien B (1995) Pathogenese der Knochenmetastasen und Tumorosteopathien. Radiologe 35: 1–7
2 Mirels H (1989) Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. Clin Orthop Relat Res 249: 256–264
3 Lutz S, Balboni T, Jones, J et al (2017) Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based_Guideline. Pract Radiat Oncol. 2017 Jan - Feb;7(1):4-12
4 Eble MJ, Eckert W, Wannenmacher M (1995) Stellenwert der lokalen Strahlentherapie in der Behandlung ossärer Metastasen, pathologischer Frakturen und Myelonkompressionen. Radiologe 35: 47–54
5 Chow E, Zang L, Salvo N et al (2012) Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. Clin Oncol 24(2):112-24
6 Hartsell WF; Scott CB, Bruner DW et al (2005) Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. J Natl Cancer Inst 97(11):798-804
7 Arcanegli G, Giovinazzo G, Saracino B et al (1998) Radiation Therapy in the Management of symptomatic Bone Metastases: the Effect of total Dose and Histology on Pain Relief and Response Duration. Int J Radiat Oncol Biol Phys 42: 1119–1126
8 Roos DE, Turner SL, O`Brien PC et al (2005) Randomized trial 0f 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05). Radiother Oncol 75(1):54-63
9 Nielson OS, Bentzen SM, Sandberg E et al (1998) Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. Radiother Oncol 47: 233–240
10 McQuay H, Collins S, Carroll D et al (2007) Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. Cochrane Database Syst Rev 11: CD001793
11 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL, http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html (Zugriff am: 03.06.2019)
12 Body JJ, Bartl R, Burckhardt P et al (1998) Current use of bisphosphonates in oncology. International Bone and Cancer Study Group. J Clin Oncol 16: 3890–3899
13 Fleisch H (1997) Bisphosphonates in bone disease. Parthenon, New York
14 Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S et al (2012) Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. J Thorac Oncol 7: 1823–1829
15 Price P, Hoskin PJ, Waston D et al (1986) Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. Radiation Oncol 6: 247–255
16 Koswig S, Budach V (1999) Remineralisation und Schmerzlinderung von Knochenmetastasen nach unterschiedlich fraktionierter

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.20

Strahlentherapie (10-mal 3 Gy vs. 1-mal 8 Gy). Strahlenther Onkol 175: 500–508
17 Steenland E, Leer JW, van Huowelingen H et al (1999) The effect of single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. Radiother Oncol 52: 101–109
18 Bone Trial Working Party (1999) 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. Bone Pain Trial Working Party. Radiother Oncol 52: 111–121
19 Kaasa S, Brenne E, Lunf JA et al (2006) Prospective randomised multicenter trial on single fraction radiotherapy (8 Gy × 1) versus multiple fractions (3 Gy × 10) in the treatment of painful bone metastases. Radiother Oncol 79: 278–184
20 Sundaresan N, Digiacinto GV, Hughes JEO (1991) Treatment of neoplastic spinal cord compression: Results of a prospective study. Neurosurgery 29: 645
21 Sprave T, Verma V, Förster R et al (2018) Randomized phase II trial evaluating pain response in patients with spinal metastases following stereotactic body radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy. Radioth Oncol 128(2):274-282
22 Nguyen QN, Chun SG, Chow E et al (2019) Single-Fraction Stereotactic vs. Conventional Multifraction Radiotherapy for Pain Relief in Patients With Predominantly Nonspine Bone Metastases: A Randomized Phase 2 Trial. JAMA Oncol 2019 Apr 25.
23 Rose PS, Laufer I, Boland PJ et al (2009) Risk of fracture after single fraction image-guided intensity-modulated radiation therapy to spinal metastases. J Clin Oncol 27(30):5075-9
24 Zeng KL, Tseng-C, Soliman H et al (2019) Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Oligometastatic Spine Metastases: An Overview. Front Oncol 9:337

Weichteilmetastasen

Sofern eine operative Intervention nicht möglich oder zu risikoreich erscheint, kann bei Weichteilmetastasen eine Strahlentherapie zum Einsatz kommen. Diese führt häufig nicht zur vollständigen Rückbildung des Weichteilinfiltrates. Durch eine Änderung des Mikromilieus im Tumor und seiner Umgebung bilden sich die Schmerzen meist zurück. Die verwendeten Strahlendosen werden vor allem durch die benachbarten Gewebe limitiert.
Die verwendeten Gesamtdosen liegen bei konventioneller Fraktionierung zumeist zwischen 40 bis 50 Gy. Bei kurzer Lebenserwartung können hypofraktionierte Schemata zum Einsatz kommen (Verkürzung der Behandlungszeit, z. B. 14 × 2,5 Gy, 13 × 3,0 Gy oder 7 × 4 Gy). Je nach Lokalisation kann durch stereotaktische Verfahren ggf. auch hier eine Optimierung erfolgen.

Thoraxwandmetastasen

Thoraxwandmetastasen sind im Allgemeinen einer Strahlentherapie zugänglich. Hier steht die Behandlung von medikamentös unzureichend behandelbaren Schmerzen im Vordergrund. Durch den Einsatz moderner Techniken in der Bestrahlungsplanung und -ausführung ist meist eine gute Lungenschonung erreichbar. Die Gefahr einer radiogenen Pneumonitis ist damit gering. Isolierte Thoraxwandtumoren im Sinne eines Lokalrezidivs sollten bei klinischer und technischer Operabilität einer chirurgischen Resektion unterzogen werden. Um eine dauerhafte lokale Tumorkontrolle zu erreichen, sollte eine postoperative Strahlentherapie erwogen werden. Bei Inoperabilität ist eine definitive Strahlentherapie indiziert.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.20

Zur Schonung von Lungengewebe (z. B. bei Vorbestrahlung) oder bei dorsal gelegenen Metastasen auch zur Schonung des benachbarten Rückenmarks kann daher die Anwendung einer stereotaktischen Technik notwendig sein.

Solitäre Lungenmetastase/neuer Rundherd nach kurativer Resektion

Tritt nach kurativer Resektion eines Lungenkarzinoms erneut ein isolierter pulmonaler Rundherd auf, so kommt differenzialdiagnostisch eine isolierte Lungenmetastase oder auch ein zweites primäres Lungenkarzinom infrage. Mit einem zweiten Primärtumor muss nach kurativer Resektion in mehr als 10 % der Fälle gerechnet werden [1, 2]. Bei gleicher Histologie ist das Vorliegen eines Zweittumors wahrscheinlich, wenn mehr als 2 Jahre zwischen dem Auftreten des Ersttumors und des Zweittumors vergangen sind. Manche Autoren bezeichnen das Intervall zwischen 2 und 4 Jahren als Grauzone für eine genaue Zuordnung [3]. Eine eindeutige Sicherung kann aber nur durch genetische Analysen erfolgen. 75 % der Patienten einer Studie von *Battafarano* et al. [4] befanden sich bei der Erstoperation im Stadium I und erwarten nach der Zweitoperation eine Überlebenszeit von 4,1 Jahren.

Zweitoperation

Wird die Resektion im Rahmen einer neuerlichen Operation im kurativen Ansatz nicht durchgeführt, erwartet die Patienten eine durchschnittliche Lebenserwartung von 1,4 Jahren [5]. Das 5-Jahres-Überleben nach Operation eines metachronen pulmonalen Zweittumors betrug 20 % [6]. Eine 5-JÜR von 44-69% ist in der Literatur nach kurativer Operation bei metachronem Zweittumor dokumentiert [7, 8]. Liegt der Herd auf derselben Seite, ist ein signifikant besseres Überleben zu erwarten. Frauen haben gegenüber Männern einen Überlebensvorteil.

Hamaji und Kollegen fanden bei der multivariaten Analyse als prädiktive Faktoren für ein schlechteres Überleben eine Tumorgröße über 2 cm und die Anzahl an gerauchten pack years [7, 9]. Die perioperative Mortalität nach der zweiten Resektion betrug 5,8 %.

Wenn funktionell keine wesentlichen Einschränkungen vorliegen, besteht im Allgemeinen bei R0-resezierten primären Tumoren und fehlenden Fernmetastasen die Indikation zur Operation [2]. Die ACCP-Richtlinien geben einen Empfehlungsgrad 1C vor [3]. Bei langsam wachsenden solitären Metastasen und fehlenden pleuralen postoperativen Veränderungen kann der Versuch einer videothorakoskopischen Resektion durchgeführt werden. Der Eingriff erscheint insbesondere dann sinnvoll, wenn die in der Lungenmetastasenchirurgie als günstig geltenden Prognosefaktoren gegeben sind (periphere Lage, langes krankheitsfreies Intervall, vollständige Resektabilität der Metastase/n).

stereotaktische Strahlenbehandlung

Bei Inoperabilität kommt eine stereotaktische Strahlenbehandlung infrage [10]. Bei der stereotaktischen Strahlenbehandlung werden hohe Einzeldosen appliziert (z. B. 3 × 15-18 Gy). In bis zu 80 % der Fälle kann damit eine dauerhafte Tumorkontrolle erreicht werden. Aufgrund der geringen Belastung des umliegenden Gewebes ist diese Behandlung auch in bereits vorbestrahlten Regionen ohne relevante Toxizität möglich [11].

Sollte die funktionelle Überprüfung eine chirurgische Intervention ausschließen und liegen pulmonale Rundherde vor, die nicht größer als 3 cm sind, besteht auch die Möglichkeit einer Radiofrequenzablation (RFA) oder einer laserinduzierten Thermotherapie. Nach CT-gesteuerter Punktion und histologischer Sicherung werden die Herde koaguliert. Als Frühkomplikationen sind in 15 % Pneumothoraces und in 8 % intrapulmonale Blutungen und als Spätkomplikationen Entzündun-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.20

gen zu erwarten, die durch Tumornekrosen bedingt sind. Diese Verfahren stehen derzeit nur in Zentren zur Verfügung [12].

Literatur

1 Bodegom van PC, Wagenaar SS, Corrin B et al (1989) Second primary lung cancer: importance of long term follow up. Thorax 44: 788–793
2 Murakami S, WatanabeY, Saitoh H et al (1995) Treatment of multiple primary squamous cell carcinomas of the lung. Ann Thorac Surg 60: 964–969
3 Shen RK, Meyers BF, Larner JM et al (2007) Special treatment issues in Lung cancer: ACCP Evidence-based clinical practice guidelines (2nd Edition). Chest 132: 290–305
4 Battafarano RJ, Force SD, Meyers BF et al (2004) Benefits of resection for metachronous lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 127: 836–842
5 Girard P, Baldeyrou P, Le Chevalier T et al (1994) Surgery for pulmonary metastases. Who are the 10-year survivors? Cancer 74: 2791–2797
6 Rice D, Kim HW, Sabichi A et al (2003) The risk of second primary tumors after resection of stage I non small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 76: 1001–1007
7 Aziz TM, Saad RA, Glasser J et al (2002) The management of second primary lung cancers, a single center experience in 15 years. Eur J Cardiothorac Surg 21: 527–533
8 Zhao H, Yang H et al (2015) Clinical outcomes of patients with metachronous second primary lung adenocarcinomas. Onco Targets Ther. 2017 Jan 10;10:295-302. doi: 10.2147/OTT.S122908. eCollection 2017.
9 Hamaji M, Allen MS, Cassivi SD et al (2013) Surgical treatment of metachronous second primary lung cancer after complete resection of non-small cell lung cancer. J Thor Cardiovasc Surg 145: 683–691
10 Guckenberger M, Klement RJ, Allgäuer M et al (2016) Local tumor control probability modeling of primary and secondary lung tumors in stereotactic body radiotherapy. Radiother Oncol 118: 485–491
11 Rieber J, Streblow J, Uhlmann L et al (2016) Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for medically inoperable lung metastases – A pooled analysis of the German working group „stereotactic radiotherapy". Lung Cancer 97: 51–58
12 Hoffmann RT, Jacobs TF, Reiser MF et al (2004) Radiofrequenzablation of lung tumors and metastases. Radiologe 44(4): 364–369

Hirnmetastasen

Bis zu 50 % der Patienten mit Lungenkarzinomen entwickeln im Krankheitsverlauf Hirnmetastasen und mit zunehmendem Lebensalter steigt die Inzidenz an [1]. Bei der Diagnosefindung und Therapieplanung ist die kontrastmittelverstärkte kranielle Magnetresonanztomografie (MRT) das Verfahren der Wahl. Ziel der Behandlung kann neben der Palliation (Verbesserung der neurologischen Symptomatik) je nach Größe und Anzahl der Filiae auch eine Lebensverlängerung sein. Nur 25–50 % dieser Patienten versterben letztlich am zerebralen Tumorgeschehen. Die Therapieoptionen sind neben der Zahl und Größe der zerebralen Filiae abhängig von Alter und Allgemeinzustand des Patienten sowie der Kontrolle der extrakraniellen Tumormanifestation. Ein isolierter Herd eines nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms kann bei günstiger Lage und guter mittelfristiger Gesamtprognose operativ entfernt oder unabhängig von der Lokalisation radiochirurgisch behandelt werden [2–5]. Die Erfolgsraten beider Methoden sind gleich [6–8]. Im Falle eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms sollte auch bei Vorliegen mehrerer Metastasen (2-4) eine lokale radiochirurgische Therapie angeboten werden, sofern dies technisch möglich ist [18].

lokale radiochirurgische Therapie

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.20

Neben der Einzeitbestrahlung kann bei großen Metastasen auch eine stereotaktisch fraktionierte Strahlentherapie durchgeführt werden. Die Lage und Größe der Metastase ist dabei entscheidend für die Wahl der Fraktionierung: Kleinere Metastasen in unkritischer Lage werden radiochirurgisch behandelt. Die lokalen Tumorkontrollen sind bei der fraktionierten stereotaktischen Therapie vergleichbar mit der Radiochirurgie [15, 16].

Frage der Ganzhirnbestrahlung

Um die Fragestellung der Notwendigkeit einer zusätzlichen Ganzhirnbestrahlung nach operativer oder stereotaktischer Behandlung solitärer Metastasen zu untersuchen, wurde die EORTC Studie 22952-26001 initiiert. Postoperativ oder nach Stereotaxie wurden die Patienten randomisiert ganzhirnbestrahlt oder nur nachgesorgt. Durch die adjuvante Ganzhirnbestrahlung wurde das Risiko, weitere Hirnmetastasen zu entwickeln, reduziert – ein Überlebensvorteil (10,9 Monate in beiden Armen) zeigte sich aber nicht. Die Zeit, in der die Patienten ohne fremde Hilfe leben konnten, wurde ebenfalls nicht verlängert [10]. Aus diesem Grund verfolgen aktuelle Studien stattdessen den Ansatz der alleinigen postoperativen Tumorbettbestrahlung um die neurologische Toxizität der Ganzhirnbestrahlung zu umgehen und gleichzeitig die lokale Kontrolle zu verbessern [19, 20]. Im Vergleich zwischen postoperativer Tumorbettbestrahlung und postoperativer Ganzhirnbestrahlung zeigte sich ein längeres Überleben ohne kognitive Einschränkung nach Tumorbettbestrahlung bei gleichzeitig auch weniger Grad 3-4 Toxizität. Zu beachten ist, dass die Rate an lokalen oder distanten Rezidiven im Gehirn nach Tumorbettbestrahlung zwar höher war als nach Ganzhirnbestrahlung, sich jedoch auch hier kein Unterschied im Gesamtüberleben zeigte [20].

Die therapeutische Ganzhirnbestrahlung wird heute daher nur noch bei Metastasen eines kleinzelligen Tumors oder bei multiplen Hirnmetastasen empfohlen. Ein spezifischer Grenzwert hinsichtlich der Anzahl der Metastasen ist aufgrund vielversprechender Ergebnisse der radiochirurgischen Behandlung auch mehrerer Metastasen nicht zu definieren, weshalb die Entscheidung immer individuell, unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Größe der Metastasen, und dem Ausmaß extrazerebraler Tumormanifestationen, getroffen werden sollte [21]. Aufgrund der ungünstigen Prognose werden bei der Ganzhirnbestrahlung meist hypofraktionierte Behandlungsschemata verwendet, welche hinsichtlich Tumorkontrolle (8–12 Wochen Progressionsfreiheit), Symptomlinderung (56–75 %) und medianem Überleben (15–21 Wochen) mit konventionell fraktionierten, aber zeitaufwendigeren Schemata vergleichbar sind (z. B. 10×3 Gy oder 5×4 Gy). Größere Metastasen erhalten eventuell eine lokale Aufsättigung, die auch stereotaktisch gegeben werden kann, um einen längerfristigen Wachstumsstopp zu erreichen. Eine Besserung der neurologischen Funktion ist mit der Bestrahlung in 60 bis 70 % möglich, eine komplette Remission tritt bei Kopfschmerzen in 50 bis 70 %, bei Paresen in 30 bis 40 % und bei generalisierten Krampfanfällen in 65 bis 90 % auf [8, 9, 11, 12].

supportive Therapie

Die zusätzliche und supportive Therapie hängt vom neurologischen Bild ab, das der Patient bietet. Liegen bereits neurologische Defizite und ein in der Bildgebung auffälliges Hirnödem vor, muss parallel zur Einleitung weiterer Maßnahmen umgehend symptomatisch mit Corticosteroiden (initial 12–24 mg/d Dexamethason, in weiterer Folge oft 4 mg/d ausreichend) behandelt werden.

Die Rolle der Chemotherapie ist noch nicht klar definiert. Eine systemische Chemotherapie hat in der Behandlung von Hirnmetastasen im Vergleich zu den lokoregionären Therapieoptionen den Vorteil einer gleichzeitigen Mitbehandlung der teilweise prognostisch entscheidenden systemischen Metastasierung. Insbeson-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.20

dere bei Hirnmetastasen chemotherapieempfindlicher Tumoren wie dem kleinzelligen Lungenkarzinom konnten in einigen bisher durchgeführten Studien mit Chemotherapie zumindest vergleichbare Resultate wie mit der Strahlentherapie erreicht werden. Es kann vermutet werden, dass mit einer Chemotherapie, die eine gute spezifische Antitumoraktivität mit Liquorgängigkeit vereinigt, eine Verbesserung der Behandlungsergebnisse zu erzielen ist [13]. Prinzipiell gilt jedoch, dass die Strahlentherapie eine deutlich höhere Potenz zur Kontrolle von Hirnmetastasen besitzt und ihr Einsatz daher nicht lange aufgeschoben werden sollte [14]. Bei NSCLC-Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation und ALK-Mutation konnte eine Effektivität von small molecules auch ohne gleichzeitige Radiatio des ZNS gezeigt werden (z. B. Afatinib, Alectinib, Ceritinib). Insbesondere Patienten mit ALK-Positivität scheinen hiervon zu profitieren (ALEX-Studie). Diese neuen Erkenntnisse sind rasch in die Leitlinien zur palliativen Therapie bei ZNS-Metastasierung des NSCLC integriert worden [17].

Literatur

1 Schackert G, Felsberg J, Reifenberger G et al (2008) Hirnmetastasen. Neuropathologie – Allgemeine Therapiemaßnahmen – Operative Therapie. Onkologe 14: 233–245
2 Hanbali F, Sawaya R (2002) Management of Brain Metastases. Neurosurgery Quarterly 12: 79–85
3 Schackert G, Steinmetz A, Meier U et al (2001) Surgical Management of Single and Multiple Brain Metastases: Results of a Retrospective Study. Onkologie 24: 246–255
4 Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al (1998) Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases of the brain: A randomized trial. JAMA 280: 1485–1489
5 Nieder C, Niewald M, Schnabel K (1994) Strahlentherapie von Hirnmetastasen des Bronchialkarzinoms. Strahlenther Onkol 170: 335–341
6 Rades D, Bohlen G, Pluemer A et al (2007) Stereotactic radiosurgery alone versus resection plus whole-brain radiotherapy for 1 or 2 brain metastases in recursive partitioning analysis class 1 and 2 patients. Cancer 109: 2515–2521
7 O`Neill BP, Iturria NJ, Link MJ et al (2003) A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 55: 1169–1176
8 Schöggl A, Kitz K, Reddy M et al (2000) Defining the role of stereotactic radiosurgery versus microsurgery in the treatment of single brain metastases. Acta Neurochir (Wien) 142: 621–626
9 Aoyama H, Shirato H, Tago M et al (2006) Stereotactic Radiosurgery Plus Whole-Brain Radiation Therapy vs Stereotactic Radiosurgery Alone for Treatment of Brain Metastases. JAMA 295: 2483–2491
10 Mueller RP, Soffietti R, Abaciouglu MU et al (2009) Adjuvant whole brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of 1–3 cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. JCO 27(Suppl 15) A-2008
11 Diener-West M, Dobbins TW, Phillips TL et al (1991) Identification of an optimal subgroup for treatment evaluation of patients with brain metastases using RTOG study 7916. Int J Radiat Oncol Bio Phys 16: 669–673
12 Chatani M, Matayoshi Y, Masaki N et al (1994) Radiation therapy for brain metastases from lung carcinoma. Strahlenther Onkol 170: 155–161
13 Korfel A, Höcht S, Thiel E (2008) Kombinierte und sequentielle systemische Chemotherapie und Strahlentherapie bei Hirnmetastasen. Onkologe 14: 255–259
14 Astner ST, Nieder C, Grosu AL et al (2008) Strahlentherapie intrazerebraler Metastasen. Onkologe 14: 246–254
15 Fahrig A, Ganslandt O, Lambrecht U et al (2007) Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy for Brain Metastases: Results from Three Different Dose Concepts. Strahlenther Onkol 183: 625–630
16 Narayana A, Chang J, Yenice K et al (2007) Hypofractionated stereotactic radiotherapy using intensity-modulated radiotherapy in patients with one or two brain metastases. Stereotact Funct Neurosurg 85: 82–87

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.20

17 Weller M et al (2014) Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica – AWMF S2k Leitlinie. http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-060.html
18 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007QL, http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html
19 Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF et al. (2017) Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomized, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 18(8):1040-1048
20 Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH et al (2017) Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107/CEC·3): a multicenter, randomized, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 18(8):1049-1060
21 Shuto T, Akabane A, Yamamoto M et al (2018) Multiinstitutional prospective observational study of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases from non-small cell lung cancer (JLGK901 study-NSCLC). J Neurosurg 129:86-94

Meningeosis carcinomatosa

Meningeosis carcinomatosa ist definiert als metastatische Absiedlung von Tumorzellen in den Subarachnoidalraum. Ihr Verteilungsmuster kann „solide", „nichtadhärent" oder gemischt sein [1–3].

Sie tritt bei bis zu 10 % aller Patienten mit malignen Erkrankungen auf, meist in einem fortgeschrittenen Tumorstadium, und geht häufig mit einer systemischen Progression (~ 66 %) und soliden Hirnmetastasen (~ 50 %) einher. Die medianen Überlebenszeiten für rein parenchymatöse und leptomeningeale ZNS-Metastasen ähneln sich, wobei eine leptomeningeale Metastasierung mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist, da sie eine disseminierte Erkrankung mit üblicherweise multiplen Läsionen anzeigt. Mediane Überlebenszeit ohne Therapie ist bei soliden Tumoren 6–8 Wochen, unter Therapie 2–6 Monate.

Klinisch typisch ist z. B. das Auftreten von Hirnnervenausfällen, radikulären oder Hirndruckzeichen. Die Diagnose steht bei Nachweis maligner Zellen in evtl. mehrfachen (!) Liquorpunktionen oder bei der Konstellation: Malignom + anderweitig nicht zu erklärende Fokalneurologie + erhöhtes Liquoreiweiß, gegebenenfalls meningeales Enhancement in der MRT mit Kontrastmittel.

intrathekale Therapie

Die Therapie erfolgt entsprechend dem Verteilungstyp der Meningeosis carcinomatosa und zusätzlicher Metastasierung (Tabelle 3). Eine intrathekale (i. th.) Therapie sollte, wenn möglich, über ein intraventrikuläres Reservoirsystem (z. B. Omaya, Rickham) erfolgen. Hierdurch ist eine gleichmäßige Verteilung des Zytostatikums im Liquorraum und reduzierte lokale Toxizität zu erreichen.

Typischerweise erhalten die Patienten 12–15 mg Methotrexat i. th. (weniger verbreitet: 10 mg Thiothepa) 2-mal wöchentlich für 2–3 Wochen bzw. bis zur Liquorsanierung oder zusätzlicher Radiatio. Danach erfolgt die weitere intrathekale Therapie in Abhängigkeit vom neurologischen bzw. Liquorbefund. Nach intrathekaler Gabe von Methotrexat sollte ein systemischer Folinsäure-Rescue mit 15 mg p. o. alle 6 Stunden für 48 Stunden durchgeführt werden.

Bei Patienten mit EGFR-Mutation und ALK-Fusion ist der Versuch einer systemischen Therapie mit liquorgängigen Tyrosinkinaseinhibitoren sinnvoll.

Eine fokale spinale Strahlentherapie oder GHB sollten beim symptomatischen Patienten durchgeführt werden und bewirkt bei leptomeningealer Metastasierung häufig eine rasche und gute Symptompalliation [4–6].

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.20

Eine Strahlenbehandlung des gesamten Liquorraumes (Neuroachse) wird in den Leilinien nicht empfohlen, kann jedoch bei fehlender systemischer Metastasierung auf individueller Basis erwogen werden und sollte mittels moderner Techniken wie IMRT oder Tomotherapie durchgeführt werden. Das Gesamtüberleben der Patienten ist dabei mit anderen Therapieoptionen vergleichbar. Trotz des Einsatzes moderner Techniken bleibt insbesondere die radiogene Myelotoxizität ein Problem, welches evtl. eine Fortführung der Chemotherapie erschweren kann. Zu beachten ist außerdem die Gefahr einer erhöhter Neurotoxizität bei gleichzeitiger intrathekaler MTX-Gabe und Strahlentherapie.

Tabelle 3 Therapie der Meningeosis carcinomatosa entsprechend dem Verteilungstyp und zusätzlicher Metastasierung.

Meningeosis carcinomatosa	**+ solide Hirnmetastase**	**+ systemische Metastasen**	**Therapie**
Solider Typ	nein	nein	fokale Radiatio (plus syst. Chemotherapie) ggf. Neuroachse erwägen
	ja	nein	Ganzhirnbestrahlung plus fokale spinale Radiatio (plus syst. Chemotherapie)
	nein	ja	systemische Chemotherapie (plus fokale spinale Radiatio)
	ja	ja	systemische Chemotherapie plus Ganzhirnbestrahlung plus fokale spinale Radiatio
Nichtadhärenter Typ	nein	nein	intrathekale Chemotherapie, plus-minus GHB oder ggf. CSI
	ja	nein	intrathekale Chemotherapie plus Helmfeldbestrahlung
	nein	ja	systemische Chemotherapie (plus intrathekale Chemotherapie)
	ja	Ja	systemische Chemotherapie plus Helmfeldbestrahlung (plus intrathekale Chemotherapie)
Bei Treibermutation	Systemische Therapie prüfen	Systemische Therapie prüfen	Systemische Therapie prüfen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.20

Literatur

1 Weller M (2008) Spinale Metastasen und Meningeosis neoplastica. In: Diener HC, Putzki N (Hrsg) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Thieme, Stuttgart
2 Grisold W, Krauseneck P, Müller B (2000) Praktische Neuroonkologie. Springer, Wien
3 Posner JB (1995) Metabolic and nutritional complications of cancer. Davies, Philadelphia
4 Kagan AR (2004) Palliation of Brain and Spinal Cord Metastases. In: Perez CA, Brady LW (eds) Principles and Practice of Radiation Oncology. Lippincott, Philadelphia, pp 2373–2384
5 Gaspar L, Scott C, Rotman M et al (1997) Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 37: 745–751
6 Strik H et al (2010) Meningeosis neoplastica: Diagnostik und individualisierte Therapie. Der Nervenarzt 2: 229–242

Palliative systemische Therapie

Aufgrund der erstmals 1995 publizierten Metaanalysen [1-2] ist von einem geringen [3], aber signifikanten Vorteil der palliativen Chemotherapie auf Überleben und Lebensqualität auszugehen. Dieser Vorteil verdeutlicht sich insbesondere bei Vorliegen einer Mutation oder unter Immuntherapie in der first-line Therapie aber auch in der Rezidivsituation. Der genaue Stellenwert der verschiedenen Optionen im Gesamtkonzept ist derzeit noch nicht festzulegen. Einzelheiten sind in den Kapiteln über die systemische Therapie nachzulesen.

Literatur

1 Alberti W, Anderson G, Bartolucci A et al (1995) Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Br Med J 311: 899–909
2 Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP et al (1995) Meta-analysis of randomised trials of systemic chemotherapy versus supportive treatment in non-resectable non-small cell lung cancer. Lung Cancer 12(Suppl 1): S147–S154
3 Carbone DP, Minna JD (1995) Chemotherapy for non-small cell lung cancer – a meta analysis suggests that the benefits are small. Br Med J 311: 889–890

Obere Einflussstauung

Verursacht wird die obere Einflussstauung durch eine Kompression der Vena cava superior von außen oder/und durch intravasale Thrombenbildung. Letztere wird bei etwa 40 bis 50 % der Patienten mit oberer Einflussstauung gefunden. 90 % der Vena-cava-superior-Syndrome haben eine maligne Ursache [1]. Klassische Symptome sind Dyspnoe (63 %), Druckgefühl im Bereich des Kopfes sowie Gesichtsschwellungen (50 %). Vitale Komplikation ist das kongestionsbedingte Glottisödem. Obwohl prinzipiell von einer schlechten Prognose auszugehen ist, werden 2-Jahres-Überlebensraten von mehr als 10 % bei adäquater Therapie beobachtet [2].

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.20

Zunächst sollte eine Abklärung der Genese der Einflussstauung erfolgen. Hierzu zählen vor allem die genaue Erfassung der Ausdehnung der Raumforderung (Röntgen Thorax, CT Thorax) sowie die Histologiegewinnung. Im Falle des kleinzelligen Lungenkarzinoms kann erfolgreich mittels Chemotherapie und/oder Strahlentherapie behandelt werden [3]. Man findet bei kleinzelligen Lungenkarzinom hohe Ansprechraten, jedoch treten diese mit durchschnittlich 7-14 Tagen Verzögerung unter Systemtherapie ein [4]. Bei nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen hingegen ist die lokale Bestrahlung die Therapie der Wahl [5–8]. Diese kann mit höheren Einzeldosen beginnen (3–4 Gy jeweils an den ersten 2–3 Behandlungstagen), um eine rasche Rückbildung des Tumors zu erreichen [8]. Von *Mose* et al. [9] wurde eine Besserung der Symptome bei 30/35 Patienten innerhalb von 5–9 Behandlungstagen berichtet. Als antiödematöse Therapie sollte parallel eine Corticosteroidtherapie eingeleitet werden (z. B. Dexamethason 3 × 4–8 mg/d).

Chemotherapie und/oder Strahlentherapie

Aufgrund der Veränderung des Blutflusses ist prinzipiell eine Heparinisierung indiziert, um eine Thrombosierung möglichst zu verhindern. Wie lange die Einflussstauung vor Einsatz der Therapie bestand, ist wichtig für das Ansprechen des Tumors auf die Behandlung. Mit zunehmender Dauer und konsekutiver Thrombosierung der venösen Gefäße wird eine Desobliteration unwahrscheinlicher. Bei tumorbedingter Kompression ohne Thrombenbildung ergibt sich die Option der perkutanen Ballonangioplastie mit nachfolgender Venoplastie mittels Stentimplantation [11–15]. Damit lässt sich eine sofortige Rekanalisation erreichen, sodass eine Stentimplantation ggf. als erste therapeutische Maßnahme zur Anwendung kommen sollte. Die dann zum Einsatz kommenden bereits erwähnten Maßnahmen führen zu einer Stabilisierung des Rekanalisationsergebnisses. Stentdislokationen werden in der Regel dabei nicht beobachtet. Mit den in der Behandlung des Lungenkarzinoms üblichen Therapeutika bzw. Strahlendosen kann bei bis zu 90 % der Patienten eine gute klinische Besserung erreicht werden. Eine Rückbildung der Symptomatik nach alleiniger Strahlentherapie kann innerhalb von 14 Tagen nach Beginn der Therapie erwartet werden [5]. Sollte es bei einem Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom zu keiner Besserung der Beschwerdesymptomatik auf die Chemotherapie kommen, sollte zügig eine lokale Radiotherapie indiziert werden.

Heparinisierung

Literatur

1 Rowell NP, Gleeson FV (2002) Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior Vena cava obstruction in carcinoma of the bronchus: a systemic review. Clin Oncol 14: 338–351

2 Baker G, Barnes HJ (1992) Superior vena cava syndrome. Etiology, diagnosis and treatment. Amer J Crit Care 1: 54–64

3 Thierry U, Lebeau B, Chastang C et al (1993) Superior Vena cava Syndrom in small-cell-lung cancer. Arch Intern Med 153(3): 384–387

4 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL, http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html (Zugriff am: 03.06.2019)

5 Egelmeers A, Goor C, Van-Meerbeeck J et al (1996) Palliative effectiveness of radiation therapy in the treatment of superior Vena cava syndrome. Bull Cancer Radiother 83(3): 153–157

6 Kvale PA, Selecky PA, Prakass U (2007) Palliative Care in Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). Chest 132: 368–403

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.20

7 Rowell NP, Gleeson FV (2001) Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus. Cochrane Database Syst Rev CD001316
8 Christian E, Adamietz IA, Willich N et al (2007) Radiotherapy in oncological emergencies – final results of a patterns of care study in Germany, Austria and Switzerland. Acta Oncol Aug 29: 1–9
9 Mose S, Stabik C, Eberlein K et al (2006) Retrospective analysis of the superior vena cava syndrome in irradiatied cancer patients. Anticancer Res 26(6C): 4933–4936
10 Nagata T, Makutani S, Uchida H et al (2007) Follow-up results of 71 patients undergoing metallic stent placement for treatment of a malignant obstruction of the superior vena cava. Cardiovasc Intervent Radiol 30(5): 959–967
11 Witt CH, Romaniuk P, Ewert R et al (1996) Interventionelle Pneumologie: Maßnahmen bei pulmonaler Blutung und tumorbedingtem Vena-cava-superior-Syndrom. Pneumologie 50: 202–208
12 Greillier L, Barlesi F, Doddoli C et al (2004) Vascular stenting for palliation of superior Vena cava obstruction in non small cell lung cancer patients: A future „standard" procedure? Respiration 71: 178–183
13 Chatziioanou A, Alexopoulos TH, Mourikis D et al (2003) Stent therapy for malignant superior Vena cava syndrome: Should be first line therapy or simple adjunct to radiotherapy. Eur J Radiol 47(3): 347–250
14 Uberoi R (2006) Quality Assurance Guidelines for Superior Vena Cava Stenting in Malignant Disease. Cardiovasc Intervent Radiol 29: 319–322

Pulmonale Blutungen, Hämoptysen

endoskopische Klärung

In vielen Fällen treten im Rahmen eines Lungenkarzinoms pulmonale Blutungen auf. Dabei handelt es sich in der Regel aber um geringgradige Schleimhautblutungen bzw. Blutungen aus der Tumoroberfläche, die sich klinisch in Form von intermittierend auftretenden Hämoptysen geringen Ausmaßes bemerkbar machen. Eine Therapie ist dabei nur selten notwendig. Häufiger auftretende oder über das geringe Maß hinausgehende Blutungen bedürfen einer endoskopischen Klärung [1]. Das weitere Vorgehen hängt in hohem Maße vom individuellen Befund ab [2]. Grundsätzlich lässt sich durch Laser- oder Argon-Beamer-Koagulation ein hoher Prozentsatz an lokalisierten Blutungen erfolgreich behandeln. Falls keine Möglichkeit einer endoskopischen Blutstillung besteht, kann in Einzelfällen das blutende Gefäß angiografisch aufgesucht und embolisiert werden [3]. Durch eine endoluminale oder perkutane Strahlentherapie können bei 60–80 % der Patienten Hämoptysen gebessert, in bis zu 50 % dauerhaft behandelt werden [4]. Akute Massenblutungen aus einem großen arrodierten Gefäß (Hämoptoe, Blutsturz) sind mit einer hohen Mortalität verbunden. Nur in Ausnahmefällen sind sie einer raschen bronchoskopischen Intervention (Tamponade, Ballonokklusion) zugänglich. Häufig verstirbt der Patient rasch an den Folgen des akuten respiratorischen Versagens durch Blutaspiration, bevor überhaupt wirksame Maßnahmen eingeleitet werden können.

Literatur

1 O'Neil KM, Lazarus AA (1991) Hemoptysis. Indications for bronchoscopy. Arch Intern Med 151: 171–174
2 Witt CH, Romaniuk P, Ewert R et al (1996) Interventionelle Pneumologie: Maßnahmen bei pulmonaler Blutung und tumorbedingtem Vena-cava-superior-Syndrom. Pneumologie 50: 202–208
3 Stoll JF, Bettmann MA (1988) Bronchial artery embolisation to control hemoptysis: a review. Cardiovasc Intervent Radiol 11: 263–269
4 Plataniotis GA, Kouvaris JR, Dardoufas V et al (2002) A short radiotherapy course for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Effective palliation and patients' convenience. Lung Cancer 35: 203–207

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.20

Maligner Pleuraerguss

Diagnostik und Entlastungspunktion

Der maligne Pleuraerguss stellt vor allem beim fortgeschrittenen Lungenkarzinom dann ein therapeutisches Problem dar, wenn die dadurch verursachten Beschwerden in den Vordergrund treten. Dies sind in erster Linie Dyspnoe durch Kompression vitalen Lungengewebes sowie Husten und Thoraxschmerzen. 10–24 % aller Patienten mit Lungenkarzinom entwickeln im Laufe der Erkrankung einen malignen Erguss [1].

Die Diagnose wird meist radiologisch gestellt. Die Methode der Wahl ist die Sonografie, womit sich sowohl kleine Ergussmengen erfassen als auch die optimalen Punktionsstellen sicher lokalisieren lassen. Darüber hinaus bietet sie weitere Informationen über Septierungen und Kammerungen. Differenzialdiagnostisch ist immer auch an einen parapneumonischen Erguss, eine Tbc, ein Empyem oder an einen kardialen Erguss zu denken – insbesondere dann, wenn der Erguss kontralateral der tumorbefallenen Seite auftritt. Die Differenzierung erfolgt durch eine diagnostische Punktion oder in Einzelfällen anhand einer Pleurabiopsie. Die Ergussflüssigkeit wird zytologisch, bakteriologisch und laborchemisch untersucht.

diagnostische Punktion

Typisch für den malignen Erguss ist das sterile Exsudat mit erhöhtem Pleura-Serum-LDH- (> 0,6) und -Eiweiß-Quotienten (> 0,5). Ist der Erguss bei Vorliegen oben genannter Beschwerden klinisch relevant, so ist eine Entlastung angezeigt [2]. Dies geschieht durch eine Punktion mit Entleerung der Pleurahöhle. Je nach Konstitution des Patienten sollten zu Beginn pro Sitzung nicht mehr als 1000–1500 ml abgelassen werden (Risiko des postpunktionellen Lungenödems). Nach erstmaliger Pleurapunktion kommt es praktisch immer zu einem Rezidiv von Erguss und dazugehörigen Symptomen. Dann sollte über den Versuch einer Pleurodese oder dauerhafter Drainagetherapie nachgedacht werden.

Pleurodese

Hinsichtlich der Durchführung einer medikamentösen Pleurodese sind zunächst folgende Punkte zu beachten: Ein Erfolg kann sich nur einstellen, wenn die komprimierte Lunge noch entfaltbar ist. Bei einer Fesselung der Lunge, beispielsweise durch ausgedehnten tumorösen Befall der Pleura visceralis, ist dies nicht mehr möglich. Zudem sollte sowohl die Belüftung als auch die Perfusion der befallenen Lungenseite Beachtung finden, da die Induktion eines funktionellen AV-Shunts oder einer Totraumventilation durch die Pleurodese nachteilig sein kann.

Insgesamt kommen verschiedene Pleurodeseverfahren zur Anwendung. Diese unterscheiden sich vor allem in der Anwendung und in der Erfolgsrate. Durch die alleinige Punktion wird lediglich in 0–4 % eine Pleurodese erreicht. Günstiger sind die Zahlen bei Durchführung einer Pleuradrainage (Erfolgsquote 20–50 %). Am geeignetsten ist jedoch die Anwendung einer Pleuradrainage kombiniert mit der anschließenden Instillation lokal sklerosierender Substanzen. Hier werden Erfolgsquoten von bis zu 80 % erreicht, die aber in Abhängigkeit von der Patientenauswahl, der Art des Primärtumors und der verwendeten Substanz ganz erheblich schwanken können [3, 4]. Wird Talkum verwendet, so sind die Erfolgsquoten mit über 90 % noch günstiger [5, 6].

Talkum

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.20

Neben dem Talkum werden andere Substanzen (Tetrazykline, Zytostatika) heute nur noch selten eingesetzt. Eine verbindliche Empfehlung für eine bestimmte Substanz liegt derzeit nicht vor, sodass die Wahl stark von der persönlichen Erfahrung des Therapeuten beeinflusst wird. Nach Instillation kommt es zur Induktion einer sterilen Pleuritis mit nachfolgender Verklebung der Pleurablätter.
Die Talkuminstillation kann mittels Thorakoskopie, aber auch alternativ über einen Drainageschlauch erfolgreich eingebracht werden. Andere Verfahren wie die Einbringung von Fibrin- oder Gewebekleber spielen beim malignen Erguss keine Rolle. In Einzelfällen ist auch die chirurgische Intervention, ggf. mit Pleurektomie, zu erwägen, insbesondere dann, wenn bei gutem Allgemeinzustand eine persistierende bronchopleurale Fistel die Ausdehnung der Lunge verhindert oder konservative Versuche wiederholt fehlschlagen.
Zunächst sollte ein Drainagekatheter (Ch 16–20) platziert und der Erguss vollständig abgelassen werden. Bei gekammerten Ergüssen ist die Anwendung von Fibrinolytika (Streptokinase, Urokinase) gelegentlich hilfreich. Bei ausgedehnter Kammerung kann aber nur noch eine Thorakoskopie oder Thorakotomie Abhilfe schaffen. Deshalb sollte eine absehbare Pleurodese möglichst früh erfolgen, da es im Verlauf häufig zu Kammerungen kommt. Der Erfolg hängt zudem von der täglich produzierten Ergussmenge ab. Nur wenn diese unter 100–200 ml liegt, ist ein anhaltender Effekt überhaupt zu erwarten.

Durchführung der Pleurodese

Die sklerosierende Substanz wird über den Drainagekatheter eingebracht. Es gibt unterschiedliche Substanzen, die größten Erfolgsraten finden sich bei Talkum („Talkum slurry"). Hierfür werden Talkum 4-8 g gelöst in 50-80 ml physiologischer Kochsalzlösung unter sterilen Bedingungen verwandt. Ein hoher Anteil an großen Talkumpartikeln (>20 µm) in der Lösung scheint die Komplikationsrate zu senken, da hierdurch eine Resorption reduziert und eine mögliche pulmonale Inflammation verhindert wird ist [7]. Es empfiehlt sich, wegen der möglichen Schmerzinduktion vorweg ein Lokalanästhetikum zu instillieren (z. B. 20–30 ml Lidocain oder Xylocain 1 %). Ggf. kann auch eine systemische Analgesie mit einem Opiat erforderlich sein. Danach wird die Drainage für zwei Stunden abgeklemmt. Darauffolgend wird die Drainage wieder geöffnet und ggf. mit Sog für mehrere Tage drainiert, bis die Ergussproduktion sistiert oder zumindest signifikant abnimmt. Im Falle der Erfolglosigkeit kann das Verfahren wiederholt werden.

Analgesie

Eine Rotation des Patienten zur besseren Verteilung des sklerosierenden Agens ist normalerweise nicht erforderlich. Mehrere Untersuchungen haben gezeigt, dass damit kein zusätzlicher Effekt zu erzielen ist [8]. Grundsätzlich ist noch anzumerken, dass ein unbefriedigendes Ergebnis auch auf ein zu frühes Ziehen des Drainageschlauchs zurückzuführen sein kann. Insbesondere bei Talkumpleurodesen kann oft erst nach Ablauf von einigen Tagen eine endgültige Aussage über den Therapieerfolg gemacht werden. Mittlerweile wurden neue Protokolle erarbeitet, mit denen die Krankenhausverweilzeit etwas abgekürzt werden kann [9]. Ein kombiniertes Verfahren mittels Pleuraverweilkatheter und medikamentöser Pleurodese scheint Vorteile zu bringen. Bei der thorakoskopischen Pleurodese wird meist eine Talkumpoudrage anstelle einer „Talkum slurry" angewandt.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.20

Pleuraverweilkatheter

Bei sehr großer Ergussproduktion ist als Alternative die Anlage eines Pleuraverweilkatheters möglich [10, 11]. Dafür als effektiv und sicher hat sich der PleurX-Katheter erwiesen, der über eine Strecke von 8–10 cm unter der Haut getunnelt in den Thorax eingebracht wird. Damit kann der Patient die Drainage des Ergusses selbst zu Hause und in beliebiger Frequenz durchführen. Das Infektionsrisiko ist bei korrekter Anlage des Katheters zu vernachlässigen. In nicht seltenen Fällen kommt es nach einigen Wochen auch hier spontan zu einer Pleurodese. Die Anlage des Katheters ist unkompliziert und kann sowohl durch Internisten als auch Chirurgen erfolgen. Wenn erforderlich, kann der Katheter wieder entfernt werden, wobei in den allermeisten Fällen eine lebenslange Drainage erforderlich sein wird. Eine Therapie mit Pleuraverweilkatheter im Vergleich mit Pleurodese war mit weniger und kürzeren Krankenhausaufenthalten assoziiert [12]. Eine tägliche Drainage ist kostspieliger, erhöht jedoch den Anteil der dauerhaften Pleurodesen und damit der Katheterentfernung [13]. Auch die Kombination von Talkumpleurodese mittels Pleuraverweilkatheter führt zu einem höheren Anteil an Pleurodesen als die alleinige Katheterimplantation [14].

Literatur

1 Loddenkemper R, Fabel H, Konietzko N et al (1994) Diagnostisches Vorgehen beim Pleuraerguss. Pneumologie 48: 278–280
2 Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P et al (2001) Management of malignant pleural effusions. Eur Respir J 18: 402–419
3 Ruckdeschel JC, Moores D, Lee JY et al (1991) Intrapleural therapy for malignant pleural effusions. A randomized comparison of bleomycin and tetracycline. Chest 100: 1528–1535
4 Walker-Renard P, Vaughan LM, Sahn SA (1994) Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. Ann Intern Med 120: 56–64
5 Zimmer PW, Hill M, Casey K et al (1997) Prospective randomized trial of talc slurry vs bleomycin in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions. Chest 112: 430–434
6 Yildirim E, Dural K, Yazkan R et al (2005) Rapid pleurodesis in symptomatic malignant pleural effusion. Eur J Cardiothorac Surg 27: 19–22
7 Julius P Janssen, Gareth Collier, Phillippe Astou et al. (2007) Safety of pleurodesis with talc poudrage in malignant pleural effusion: a prospective cohort study. Lancet 2007; 369: 1535–39
8 Heffner JE (2008) Diagnosis and management of malignant pleural effusions. Respirology 13: 5–20
9 Mager HJ, Maesen B, Verzijlbergen F et al (2002) Distribution of talc suspension during treatment of malignant pleural effusion with talc pleurodesis. Lung Cancer 36: 77–81
10 Sioris T, Sihvo E, Salo J et al (2009) Long-term indwelling pleural catheter (PleurX) for malignant pleural effusion unsuitable for talc pleurodesis. Eur J Surg Oncol 35: 546–551
11 Dilkaute M, Klapdor B, Scherff A et al (2012) PleurX drainage catheter for palliative treatment of malignant pleural effusion. Pneumologie 66: 637–644
12 Thomas R, Fysh ETH, Smith NA et al (2017) JAMA. 2017 Nov 21;318(19) Effect of an Indwelling Pleural Catheter vs Talc Pleurodesis on Hospitalization Days in Patients With Malignant Pleural Effusion: The AMPLE Randomized Clinical Trial.13 Murugananandan S, Azzopardi M, Fitzgerald DB et al (2018) Lancet Respir Med. 2018 Sep;6(9):671-680 Aggressive versus symptom-guided drainage of malignant pleural effusion via indwelling pleural catheters (AMPLE-2): an open-label randomised trial.
14 Bhatnagar R, Keenan EK, Morley AJ eta al (2018) N Engl J Med. 2018 Apr 5;378(14):1313-1322 Outpatient Talc Administration by Indwelling Pleural Catheter for Malignant Effusion

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.20

Hyperkalzämie

Das Hyperkalzämiesyndrom (hyperkalzämische Krise bei Kalzium > 3,5 mmol/l) kann bei lytischer Knochenmetastasierung, aber auch als paraneoplastisches Syndrom, ausgelöst durch parathormonähnliche Substanzen, auftreten. Klinisch zeigen die Patienten eine Exsikkose, Polyurie, Erbrechen, Psychosen und schließlich einen Komazustand. Wichtigstes Therapieprinzip ist auch hier die Behandlung der Grunderkrankung, wobei ein paraneoplastisches Syndrom das Therapieansprechen eines Tumors überdauern kann [1].

Bisphosphonate

Die Einführung der Bisphosphonate, Analoga anorganischer Pyrophosphate, stellte einen entscheidenden Fortschritt in der Therapie der Hyperkalzämie dar. Sie heften sich an die Knochenoberfläche bevorzugt dort an, wo Resorptionsvorgänge stattfinden. Wird mit Bisphosphonat überzogener Knochen von Osteoklasten resorbiert, kommt es zu einer mehrstufigen intrazellulären Interaktion mit dem Ergebnis, dass die Osteoklasten gehemmt werden und vermehrt in die Apoptose einmünden [2].

Mit Substanzen wie Pamidronat, Ibandronat, als älterer Vertreter auch Clodronat, können die erhöhten Kalziumspiegel in der überwiegenden Mehrzahl der Patienten rasch in den Normbereich gesenkt werden. Dabei werden, abhängig vom Kalziumspiegel, zum Beispiel einmal 60 bis 90 mg Pamidronsäure in 3 bis 5 Stunden infundiert. Wegen der langen Wirkdauer der Bisphosphonate reicht es meist aus, diese Behandlung alle 3 bis 4 Wochen zu wiederholen.

Wird eine orale Gabe, etwa nach initialer i. v. Therapie, zur Erhaltung eingeleitet, ist die eingeschränkte Resorption von Bisphosphonaten zu beachten. Es wird empfohlen, sie entweder 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach dem Essen einzunehmen, da sich ansonsten die Resorption nochmals deutlich vermindert [3].

Denosumab

Seit 2009 kann man den gestörten Knochenstoffwechsel mit Antikörpern behandeln. Denosumab ist ein Antikörper, der die Aktivierung der zerstörerischen Osteoklasten reduziert. Dabei wird ein Protein gehemmt (RANK-Ligand), welches für die Funktion der Osteoklasten wichtig ist. Damit lässt sich eine Nebenwirkung von Denosumab, nämlich die Absenkung des Kalziumspiegels, nutzen und so die tumorbedingte Hyperkalzämie beeinflussen. Denosumab ist in dieser Indikation ein Reservepräparat.

Unverändert sind eine forcierte Diurese und Corticosteroide Basistherapie der Hyperkalzämie, während Calcitonin (in Kombination mit der i. v. Gabe von isotonem NaCl) außer in der akuten Hyperkalzämie (mit neurologischer Symptomatik bis hin zum Koma) an Bedeutung verloren hat.

Mit Galliumnitrat lässt sich eine Hyperkalzämie ebenfalls rasch und effektiv beherrschen, da es die osteoklastische Knochenresorption wohl wirksamer als die Bisphosphonate hemmt [4]. Die Substanz ist ein Reservepräparat nach Versagen der Standardtherapie [5].

Bei der Messung des Kalziumspiegels im Serum ist zu beachten, dass Kalzium größtenteils an Albumin gebunden ist. Hat ein Patient, wie bei Tumorleiden häufig, einen erniedrigten Albuminspiegel, ist der gemessene Ca-Wert falsch niedrig. Er entspricht lediglich der totalen Kalziumkonzentration im Serum, während das klinisch relevante ionisierte Kalzium im Serum deutlich höher sein kann. Somit ist die Kenntnis des Albuminspiegels bei Beurteilung des gemessenen Kalziumspiegels im Serum eine Grundvoraussetzung.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.20

Literatur

1 Body JJ (2004) Hypercalcemia of malignancy. Semin Nephrol 24: 48–54
2 Colucci S, Minielli V, Zambonin G et al (1998) Alendronate reduces adhesion of human osteoclast-like cells to bone and bone protein-coated surfaces. Calcif Tissue Int 63: 230–235
3 Fleisch H (1998) Bisphosphonates: mechanisms of action. Endocr Rev 19: 80–100
4 Cvitkovic F, Armand JP, Tubiana-Hulin M et al (2006) Randomized, double-blind, phase II trial of gallium nitrate compared with pamidronate for acute control of cancer-related hypercalcemia. Cancer J 12: 47–53
5 Rosner MH, Dalkin AC (2012) Onco-nephrology: the pathophysiology and treatment of malignancy-associated hypercalcemia. Clin J Am Soc Nephrol 7: 1722–1729

Hustenreiz

Bei quälendem Husten bzw. Hustenreiz ist zunächst nach der Ursache zu suchen. Häufig liegt eine lokale bronchiale Schleimhautinfiltration durch das Karzinom zugrunde, was zu einer erheblichen und schwer zu beeinflussenden Hyperreagibilität mit unstillbarem Hustenreiz führt [1]. Eine begleitende obstruktive Ventilationsstörung im Sinne einer COPD kann diese Symptomatik verstärken. Auch (totale oder subtotale) Bronchusverschlüsse können durch die dadurch bedingte Retention von Sekret persistierenden Hustenreiz auslösen. Dies lässt sich bronchoskopisch klären. Daneben sollten eine pleurale Tumorinfiltration und eine tracheobronchiale Fistel als weitere mögliche Ursachen des Hustens ausgeschlossen werden. Ist die Ursache des Hustenreizes nicht zu beheben, gestaltet sich die Therapie erfahrungsgemäß schwierig. Die Grundlage bilden codeinhaltige, antitussive Substanzen und entsprechend hoch dosierte Corticosteroide in systemischer oder topischer Form. Etwa bei jedem 10. Patienten erfolgt eine Umwandlung von Codein in Morphin, was nach 1–2 Tagen zu Übelkeit führen kann. Stufe-III-Opioide selbst können ebenfalls primär als Antitussivum eingesetzt werden und führen zudem zu einer Besserung der zumeist begleitenden Dyspnoe [2, 3].

pleurale Tumorinfiltration

Unspezifische Maßnahmen wie Inhalation oder Lagerungsdrainagen (physikalische Therapie) sowie Atemgymnastik sollten begleitend zum Einsatz kommen.

Literatur

1 Simoff MJ, Kvale PA (2005) Advances in Supportive and Palliative Care for Lung Cancer Patients. In: Jeremic B (ed) Advances in Radiation Oncology in Lung Cancer. Springer, Berlin, pp 321–336
2 Irwin RS, Curley FJ, Bennett FM (1993) Appropriate use of antitussive agents and protussives. Drugs 46: 80–91
3 Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Paul M et al (2008) Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review. J Clin Oncol 26: 2396–2404

Atemnot

Höhergradige Dyspnoe gehört zu den häufigsten Symptomen von Tumorpatienten in ihrer letzten Lebensphase [1]. Sie tritt bei Tumorpatienten mit lokal fortgeschrittenen Lungenkarzinomen oder bei pulmonal metastasierten Tumoren mit

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.20

malignem Pleuraerguss auf. Ebenso können eine dekompensierte kardiale oder pulmonale Erkrankung (Herzinsuffizienz, COPD etc.) oder pulmonale Infektionen im Rahmen der Tumortherapie zur Verschlechterung der Atemnot beitragen.

Die palliative Therapie versteht sich als primär bedürfnisorientiert. Bei der Atemnot gilt es vorrangig, die Genese der Dyspnoe zu klären. Hierzu gehört die Behandlung einer (hypoxischen) Linksherzinsuffizienz ebenso wie die antiobstruktive Therapie nach den üblichen Kriterien. Auch die Anhebung des Hb-Wertes durch Erythrozytenkonzentrate führt bisweilen zu einer erheblichen Linderung der Atemnot. Frühzeitiger Einsatz zunächst empirischer und dann ggf. testgerechter Antibiotika bei (Retentions-)Pneumonien sind von entscheidender Bedeutung und sollten als „kausale" lebensverlängernde Therapie mit dem Patienten wie mit den Angehörigen besprochen werden. Das wesentliche Argument für den Einsatz einer Antibiose in der palliativen Therapiesituation ist jedoch die Verbesserung der Luftnot. Bisweilen ist eine (rechtzeitige) endoskopische Bronchialtoilette bei Hypersekretion und Sekretostase indiziert. Dies gilt vor allem für Patienten mit verminderter Atemmuskelfunktion.

(Retentions-)Pneumonien

Durch die Applikation von Sauerstoff via Nasensonde oder Maske lässt sich bei bestehender Hypoxämie zumeist eine symptomatische Besserung erzielen. Ein Fluss von über 2 l pro Minute führt bei Nasensonden jedoch häufig zu lokaler Irritation und Austrocknung der Nasenschleimhäute, sodass hohe Flüsse über längere Zeit – wenn möglich – vermieden werden sollten. Zumeist sind sie auch nicht nötig, da durch die Nasensonde per se ein zusätzlicher Placeboeffekt – am ehesten durch Stimulation des 2. Astes des N. trigeminus – auftreten kann, der das Atemnotempfinden des Patienten positiv beeinflusst [2]. Die Pflege der Nasenschleimhaut ist bei Sauerstoffgabe via Nasensonde obligat. Bewährt haben sich hier u. a. bepanthenhaltige Salben.

Eine schwere Hyperkapnie unter Sauerstoffgabe ist nur bei parallel bestehender chronisch obstruktiver Lungenerkrankung mit respiratorischer Globalinsuffizienz zu befürchten. Kontrollen der arteriellen bzw. kapillären Blutgase sind in der palliativen Situation nicht angezeigt. Ggf. kann die Sättigung transdermal an der Fingerkuppe gemessen werden. Zu beachten ist aber, dass die Sättigung bei peripherer Minderdurchblutung falsch niedrig gemessen wird.

Angst aggraviert Dyspnoe

In diesem Zusammenhang sei nochmals darauf hingewiesen, dass insbesondere Angst das Symptom „Dyspnoe" aggravieren kann. Das subjektive Empfinden, mehr Luft zu bekommen, kann eine solche existenzielle Angst wesentlich mildern. Dies sollte auch durch unspezifische Maßnahmen (z.B. Einsatz von Handventilatoren, Senkung des Lufthungers durch Trigeminusstimulation durch Luftzug bei einzelnen Patienten möglich) im Rahmen der interdisziplinären Betreuung durch das Team unterstützt werden.

Die wichtigste medikamentöse Therapie ist jedoch die Gabe von Stufe-III-Opioiden [3]. Aus falscher Angst vor einer Atemdepression wird sie den Patienten oft sträflich vorenthalten. Bei richtiger Dosierung tritt unter (Stufe-III-)Opioiden keine klinisch relevante Atemdepression auf [4]! Vielmehr wird unter Opioiden die respiratorische Situation verbessert: Atemfrequenz und Atemarbeit nehmen bei gleichzeitiger Erhöhung des Atemzugvolumens ab, die $PaCO_2$-Antwortkurve wird nach rechts verschoben. Eine übliche Dosierung (bei nicht wesentlich eingeschränkter Metabolisierung) sind 4×5 mg Morphin s. c., sofern die Patienten nicht bereits Opioide erhalten [3]. Auch ältere Patienten profitieren bei Dyspnoe von der Opioidgabe in gleicher Dosierung, ihnen sollte diese Medikamentierung keinesfalls wegen geargwöhnter Unverträglichkeit vorenthalten werden [5].

Erhalten Patienten bereits Opioide und es kommt bei weiterer Progression der Grunderkrankung zu schwerer Atemnot, kann diese durch eine Dosissteigerung

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.20

um 25 % (also weniger als in der Analgesie!) zumeist effektiv gelindert werden. Auch hier hat sich die Gabe von Morphin s. c. alle 4 Stunden durch ihre gute Steuerbarkeit bewährt [6].

Sedierung

Bisweilen kann eine zusätzliche Sedierung erforderlich sein, wobei neben den kurz wirksamen Benzodiazepinen (cave Atemdepression) vor allem Promethazin (Atosil) und Levomepromazin (Neurocil) eine wichtige Rolle zukommt. Hier führt Levomepromazin zu einer besseren Anxiolyse, führt jedoch zu einem stärkeren Blutdruckabfall als Promethazin. Die üblichen Kautelen der Sedierung für Patienten mit respiratorischer Globalinsuffizienz sind zu beachten.

Bei schwerer respiratorischer Insuffizienz muss auch für zu Hause ein Sauerstoffkonzentrator oder Flüssigsauerstoff zur Verfügung gestellt werden. Sollte ein inhalativer Nikotinabusus persistieren, muss mit dem Patienten eindringlich besprochen werden, dass während der Sauerstoffgabe keinesfalls geraucht werden darf, da ansonsten die Gefahr schwerer Verbrennungen durch eine Explosion besteht. Die Geräte bleiben Eigentum der Kostenträger und werden später an die Krankenkasse zurückgegeben. Auch im Handel bzw. den Sanitätshäusern erhältlich sind kleine Sauerstoffdruckflaschen, im Einzelfall evtl. auch ein Gerät mit flüssigem Sauerstoff zum Betanken zu Hause. Sie fördern die Mobilität und damit die Lebensqualität der Patienten und sollten, wenn sinnvoll, auch verordnet werden.

Literatur

1 Ripamonti C, Fulfaro F, Bruera E (1998) Dyspnoea in patients with advanced cancer: Incidence, causes and treatments. Cancer Treat Rev 24: 69–80

2 Liss HP, Grant BJ (1988) The effect of nasal flow. Am Rev Respir Dis 137: 1285–1288

3 Abernethy AP, Currow DC, Frith P et al (2003) Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea. BMJ 327: 523–528

4 Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Paul M et al (2008) Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review. J Clin Oncol 26: 2396–2404

5 Mazzocato C, Buclin T, Rapin CH (1999) The effects of morphine on dyspnea and ventilatory function in elderly patients with advanced cancer: a randomized double-blind controlled trial. Ann Oncol 10: 1511–1514

6 Allard P, Lamontagne C, Bernard P et al (1999) How effective are supplementary doses of opioids for dyspnea in terminally ill cancer patients? A randomized continuous sequential clinical trial. J Pain Symptom Manage 17: 256–265

Schmerztherapie

Opioidpflichtige Tumorschmerzen treten bei bis zu 90 % der fortgeschrittenen Lungenkarzinompatienten auf [1, 2] und werden sehr häufig ungenügend behandelt. Dies zeigen auch internationale Publikationen, die eine generelle Unterversorgung von Tumorpatienten mit starken Schmerzen bestätigen [3, 4, 5].

Bei der Frage, ob ein Patient Schmerzen habe, sind grundsätzlich nozizeptive von neuropathischen Schmerzen zu unterscheiden. Neuropathische Schmerzen sind zumeist durch die Antitumortherapie (z. B. Polyneuropathien (PNP) nach Chemotherapie) oder humoral (paraneoplastische Syndrome) verursacht oder treten im Rahmen der Komorbidität auf (z. B. PNP bei Diabetes mellitus, postherpetisch). Ihre Qualität ist von Dysästhesien geprägt (Kribbeln, Brennen, „Ameisen"). Im Vordergrund stehen beim fortgeschrittenen Tumorpatienten in der Regel aber die

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.20

nozizeptiven Schmerzen, die im Rahmen der Grunderkrankung durch Tumorinfiltration per continuitatem oder z. B. Metastasen (Knochen, viszerale Metastasen) verursacht werden.

Bei Abfrage der Schmerzintensität unter Analgesie müssen stets die folgenden Bereiche erfasst werden: Schmerzen, die nachts zum Aufwachen führen, Schmerzen in Ruhe und Schmerzen bei Belastung. Abgefragt wird der Schmerz zumeist in einer Scala von 0 bis 10 (also 11 Schritte!), wobei 0 Schmerzfreiheit und 10 unerträglichen Schmerzen repräsentieren. Diese Ergebnisse sind auf einem Schmerzbogen festzuhalten, der den Schmerzverlauf und damit die Effektivität der Analgesie dokumentiert. Die Schmerzmittelindustrie stellt auf Anfrage auch kleine Schieber, etwa mit breiter werdendem rotem Keil, zur Verfügung, auf denen man die eigene Schmerzintensität durch ein beim Herausziehen breiter werdendes rotes Feld visualisieren kann. Hiervon leitet sich die übliche Einheit der Schmerzintensität ab: visuelle Analogskala (VAS).

schmerzbedingte Schlafstörungen

Schmerzbedingte Schlafstörungen sind immer ein Zeichen einer nicht ausreichenden Schmerztherapie. Schmerzen in Ruhe gelten dann als ausreichend therapiert, wenn sie gleich oder kleiner 3/11 VAS sind. Bei Belastungsschmerz tolerieren wir eine Schmerzintensität bis zu 4,5 VAS, wobei dem Schmerz auch eine Warnfunktion zukommt und er nicht zu stark unterdrückt werden sollte.

Die moderne Schmerztherapie folgt gerne dem Prinzip „keep it short and simple", KISS. Bei fortgeschrittenem Tumorleiden haben wir zumeist ein dynamisches, kein chronisches Schmerzproblem vor uns, sodass rasche Dosisanpassungen nötig sein können. Sinnvoll ist die Kombination eines Stufe-I-Analgetikums nach WHO (Tabelle 4) mit einem höher potenten Mittel. Bei Schmerzen durch ein fortgeschrittenes Tumorleiden ist es in der Regel nötig, das Stufe-I-Analgetikum mit einem Stufe-III-Opioid zu kombinieren [6].

Tabelle 4 Stufenschema Schmerztherapie: Je nach Ansprechen auf die Schmerzmedikation wird gemäß den Empfehlungen der WHO dem folgenden Stufenplan entsprechend vorgegangen [7].

WHO-Stufenschema	Schmerzart	Therapie
Stufe 0	leichte, intermittierende Schmerzen	bei Bedarf Analgetika der Nichtopioidgruppe
Stufe 1	chronischer Schmerz	regelmäßige Gabe eines peripher wirkenden Analgetikums (z. B. Diclofenac, Ibuprofen, Coxibe), evtl. zusätzliche Komedikation
Stufe 2	zunehmende, weiter bestehende, bisher unzureichend therapierbare Schmerzen	Medikamente der Stufe 1 plus nieder potente Opioide (z. B. Tilidin, Codein, Tramadol), ergänzt durch Komedikation
Stufe 3	zunehmende, weiter bestehende, nach Stufe 2 unzureichend therapierbare Schmerzen	Medikament der Stufe 1 plus hoch potente Opioide (z. B. Buprenorphin, Morphin, Fentanyl), ergänzt durch Komedikation

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.20

Hier bildet die Basis ein retardiertes orales Präparat oder ein Präparat mit kontinuierlicher transkutaner Freigabe (Pflaster). Konventionelle retardierte orale Präparate werden 2- oder 3-mal täglich gegeben, eine neuere Applikationsform kommt mit einer einmaligen Gabe pro Tag aus. Die Dosis ergibt sich aus der bisherigen Medikation und der Schmerzintensität, auch aus der erwarteten Dynamik der Schmerzursache. Als Testdosis kann die Gabe von 5 oder 10 mg Morphin s. c. sinnvoll sein. Die Dosis der hoch potenten Opioide wird als Morphin-Äquivalenzdosis berechnet. Hierzu stellt wiederum die Industrie Tabellen für die Kitteltasche zur Verfügung. Ein häufiger Fehler in der Behandlung starker Tumorschmerzen ist die Zögerlichkeit bei der Dosierung. So sind morphinäquivalente Dosierungen von 500 mg/d in Einzelfällen nötig und unter entsprechender Supportivtherapie und Überwachung auch möglich.

Opioide

Opioide sind die nebenwirkungsärmsten Schmerzmittel, die wir derzeit zur Verfügung haben. In der ersten Woche kommt es bisweilen zu Nausea/Emesis, dem z. B. mit Haloperidol in niedriger (noch nicht antipsychotisch wirksamer) Dosierung, etwa 3 × 0,5 mg, entgegengewirkt werden kann. Trotz guter Erfahrung der Autoren mit Haloperidol besteht seit 2017 in der EU für die Behandlung von Nausea/Emesis keine Zulassung mehr. Nach einer Woche ist diese Maßnahme zumeist nicht mehr nötig. Eine weitere regelhafte Nebenwirkung ist die Obstipation, welche regelhaft die Gabe von Laxanzien erforderlich macht. Hier kommt es zu keinem Gewöhnungseffekt, sodass Laxanzien und diätetische Maßnahmen die Opioidtherapie begleiten. Eine klinisch relevante Verminderung des Atemantriebs wird bei regelrechter Dosierung unter Opioiden nicht gesehen.

Die von Laien oft befürchtete Abhängigkeit von Opioiden tritt bei exakter Dosierung im Sinn einer adäquaten Schmerzeinstellung nicht auf. Wenn im Therapieverlauf weniger Schmerzen angegeben werden, wird die Dosierung reduziert, die Medikation aber grundsätzlich beibehalten, sofern die Ursache für die Schmerzzustände weiterhin besteht. Das Schmerzmittel muss vor dem Schmerz da sein. Die häufig geübte Verordnungspraxis „nach Bedarf" ist nur bei leichten, intermittierenden Schmerzzuständen zu akzeptieren, sicher nicht bei einem tumorbedingten opioidpflichtigen Schmerzsyndrom.

Durchbruchschmerz

Häufig kommt es trotz guter Basiseinstellung zu Schmerzspitzen, dem sogenannten Durchbruchschmerz. Für diesen Durchbruchschmerz muss grundsätzlich eine Bedarfsmedikation verschrieben werden. Dieses Medikament muss möglichst rasch wirken, darf also nicht retardiert sein. Die Dosierung sollte etwa einem Sechstel der Tagesdosis entsprechen. Neben der oralen Applikation sind derzeit weitere Formulierungen rasch wirkender Opiate, wie etwa ein Nasenspray oder auch eine buccale Applikation von Lutschern oder speziellen Tabletten im Handel. Treten täglich mehrfach Durchbruchschmerzen auf oder liegt der Ruheschmerz über 3 NAS/VAS oder kommt es gar zu nächtlichen schmerzbedingten Schlafstörungen, muss die Dosis angepasst werden. Hierbei muss die Opioiddosis um 50 % erhöht werden (z. B. von 100 mg/d Morphin auf 150 mg/d). Mit einer zögerlichen und/oder niedrigstufigen Steigerung der therapeutischen Dosis der Opioide bei ungenügend eingestellten Schmerzzuständen treibt man gleichsam den Schmerz vor sich her. Gelingt es, ihn durch die Dosissteigerung zu überspringen, kann man später die Dosis wieder vorsichtig reduzieren [8].

Bei Neueinstellung eines starken tumorbedingten Schmerzes ist zu beachten, dass der Wirkungseintritt bei retardierten Präparaten und insbesondere bei Schmerzpflastern bis zu 6 Stunden verzögert wird. Bei akuten Schmerzen sind

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.20

deshalb nichtretardierte Tabletten, Tropfen oder (zusätzliche) Injektionen angebracht.

Bei schlechter Verträglichkeit eines Opioids muss auf eine andere orale oder eine transdermale Darreichungsform gewechselt werden (sog. Opioidrotation). Hier sollte ein erfahrener Schmerztherapeut hinzugezogen werden.

Analgetika wirken mit zahlreichen Medikamenten synergistisch. Bewährt hat sich die Komedikation (je nach klinischer Situation) mit Antidepressiva, Anxiolytika, Spasmolytika, Corticoiden etc.

neuropathische Schmerzen

Bei den häufig auftretenden neuropathischen Schmerzen im Verlaufe einer Tumorerkrankung, etwa bei Dysästhesien im Rahmen einer Chemotherapie oder paraneoplastisch verursacht, haben sich heute Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Gabapentin, Pregabalin) bewährt. Da Nebenwirkungen und eventuell nötige Spiegelbestimmungen bei Carbamazepin eine gewisse Einschränkung darstellen, stehen Gabapentin u. ä. Substanzen bei neuropathischen Schmerzen im Vordergrund. Hier sind unerwünschte Nebenwirkungen deutlich geringer ausgeprägt.

Vor allem bei hohem Dosisbedarf, aber auch wenn der Patient nicht mehr schlucken kann, hat sich die Dauerapplikation über eine tragbare, batterie-/akkubetriebene Schmerzpumpe bewährt. Patienten profitieren insbesondere dann von ihr, wenn sie in der Lage sind, sich bei Durchbruchschmerzen selbst einen Bolus zu applizieren. Zur Umrechnung von oralem/transdermalem Morphinäquivalent auf die intravenöse Dosierung sollte ein Schmerztherapeut hinzugezogen werden. Zur Verfügung stehen neben Morphin u. a. auch Fentanyl, das eine deutlich kürzere Halbwertszeit hat und sich damit besser steuern lässt, und Hydromorphon.

Ferner können lokale Analgesieformen wie Infiltrationen, Peri- und Intraduralkatheter, Elektroakupunktur oder auch neurochirurgische Verfahren (Chordotomie, Neurolyse) im Einzelfall angezeigt sein. Zusätzlich besteht bei refraktären Schmerzen eine Therapieoption mit Cannabinoiden. Die Therapie ist vor Einleitung jedoch mit den Kostenträgern zu klären. Für komplexe, besonders gravierende Fälle stehen interdisziplinäre schmerztherapeutische Konsile und Spezialambulanzen zur Verfügung.

Literatur

1 Van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG et al (2007) High prevalence of pain in patients with cancer in a large population-based study in The Netherlands. Pain 132: 312–320

2 Teunissen SC, Wesker W, Kruitwagen C et al (2007) Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. J Pain Symptom Manage 34: 94–104

3 Deandrea S, Montanari M, Moja L et al (2008) Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. Ann Oncol 19: 1985–1991

4 Fairchild A (2010) Under-treatment of cancer pain. Curr Opin Support Palliat Care 4: 11–15

5 van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG et al (2007) Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. Ann Oncol 18: 1437–1449

6 American Pain Society (2008) Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain (6th ed). Glenview, IL

7 WHO analgesic pain ladder. Available online at www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/, accessed Mar 25, 2013

8 Jost L, Roila F, ESMO Guidelines Working Group (2008) Management of cancer pain: ESMO clinical recommendations. Ann Oncol 19(Suppl 2): ii119–121

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.20

Inappetenz und Kachexie

Inappetenz und Kachexie bei ausgeprägtem Fatigue-Syndrom finden sich regelhaft bei Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden [1]. Rasch wirksam ist hier zumeist die Gabe von 4 mg/d Dexamethason p. o. (unter Magenschutz) und Metoclopramid p. o. Zu beachten ist die diabetogene Wirkung von Cortison, wobei der fortgeschrittene Tumorpatient keiner strengen Einstellung des Glukosespiegels im Serum bedarf.
Diese Maßnahmen können durch Zugabe von hochkalorischer Ergänzungsnahrung (gekühlt meist besser verträglich und angenehmer im Geschmack), unterstützt werden. Patienten mit hochkalorischer, süßer Trinknahrung haben jedoch häufig keinen Appetit mehr auf ihr Mittag- und Abendessen. Liegt die täglich zugenommene Kalorienmenge unter dem Tagesumsatz, ist bei nicht präfinalen Patienten die zusätzliche i. v. Ernährung, z. B. über Nacht, sinnvoll (je nach Osmolalität über peripheren oder zentralen Katheter).

intravenöse Ernährung

Kombinierte Konzepte der Ernährungs- und Bewegungstherapie, wenn möglich mit psychoonkologischer Unterstützung, bringen zumeist wesentliche Verbesserungen auch für in ihrer Erkrankung fortgeschrittene Patienten. Über die Hälfte von ihnen berichten von einer Besserung des Appetits und viele von ihnen erleben eine reale Gewichtszunahme, die vor allem auch für die psychische Situation von Bedeutung ist.
Helfen Dexamethason und Metoclopramid nicht, kann ein Therapieversuch mit z. B. 160 mg Megestrolacetat täglich als anabol wirksames Medikament unternommen werden. Die Ergebnisse enttäuschen jedoch häufig und es besteht ein erhöhtes Thrombembolierisiko. Cannabinoide sind bei Übelkeit und daraus resultierender Inappetenz in Deutschland seit 2017 für die Therapie bei Tumorpatienten zugelassen. Vor Therapie ist jedoch bei den Versicherungsträgern eine Kostenübernahme zu klären.

Literatur

1 Teunissen SC, Wesker W, Kruitwagen C et al (2007) Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. J Pain Symptom Manage 34: 94–104

Erklärung zu Interessenkonflikten

G. S. Zimmermann hat in den vergangenen drei Jahren Honorare oder Kostenerstattungen von AstraZeneca, BerlinChemie, BI, Novartis und Roche erhalten. F. Gamarra hat in den vergangenen drei Jahren Honorare oder Kostenerstattungen von AstraZeneca, BerlinChemie, BI und Santis erhalten. R. M. Huber war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied von Abbvie, AstraZeneca, Bayer, BI, BMS, Celgene, Guardant, Lilly, Merck, Mologen, Novartis, Pfizer, Roche und Takeda und hat von diesen auch Honorare oder Kostenerstattungen erhalten. Seine Institution hat Forschungsunterstützung von AstraZeneca erhalten. A. Tufman war Berater oder Beiratsmitglied von AstraZeneca, BMS, BI, Celgene, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche und Takeda. Sie hat persönliche Forschungsunterstützung von AstraZeneca und Takeda und Honorare oder Kostenerstattungen von AstraZeneca, BMS, BI, Celgene, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche und Takeda erhalten. H. Hautmann, St. Münch, M. Karthaus und M. Lindner geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.20

Berufliche Risikofaktoren, Berufskrankheit, arbeitsmedizinische Begutachtung

D. Nowak, R.M. Huber

Schlagwörter
Karzinogene Noxen • berufliche Exposition • Berufskrankheit • Arbeitsanamnese • Gutachterverfahren • Berufskrankenrecht • Quarzstaubexposition • Pleuramesotheliom • Dichlordimethylether • ionisierende Strahlen

Einführung, Zielsetzung

Das Lungenkarzinom stellt den Prototyp eines durch exogene Noxen verursachten Tumors dar. Die wesentlichen Risikofaktoren wurden bereits im Kapitel „Ätiologie des Lungenkarzinoms" und im Kapitel „Epidemiologie des Lungenkarzinoms" genannt.
Das vorliegende Kapitel zielt darauf ab,

- Hintergrund und Sinnhaftigkeit einer arbeitsbedingten Verursachung bei Patienten mit Lungenkarzinom zu verdeutlichen,
- dem betreuenden Arzt eine praxistaugliche Orientierungshilfe zu geben, bei welchen konkreten Tätigkeiten und Expositionen eine Berufskrankheitenverdachtsanzeige erstattet werden soll, wobei eine Checkliste angefügt wird, die vom Patienten selbst verwendet werden kann,
- kurz und lediglich orientierend die Grundzüge der arbeits- und sozialmedizinischen Begutachtung von Lungenkarzinomen darzustellen.

Arbeitsbedingte Faktoren beim Lungenkarzinom: Attributabler Anteil

Der attributable Anteil beruflicher Faktoren an der Gesamtkausalität (hier: eines Lungenkarzinoms) bezeichnet denjenigen Kausalanteil, um den das Risiko vermindert würde, wenn die Noxe wegfiele bzw. weggefallen wäre. Mit unterschiedlichen methodischen Zugangswegen wurden die in Tabelle 1 dargestellten Anteile für berufliche Einflüsse errechnet.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.21

Tabelle 1 *Attributabler Anteil beruflicher Einflüsse an der Gesamtkausalität eines Lungenkarzinoms.*

Region/Land	Methodik	Attributabler Anteil	Literatur
Italien	Zusammenfassung von Studien unter Verwendung von Job-exposure-Matrices	meist 17–33 %	*Barone-Adesi* et al. (2005) [1]
Norddeutschland	Fall-Kontroll-Studie	bei ≥ halbjähriger Exposition gegenüber erwiesenem Humankanzerogen 16 % (Männer) bei ≥ halbjähriger Exposition gegenüber vermutetem Humankanzerogen 10 % (Männer)	*Jöckel* et al. (1997) [2]
Italien, Turin	Fall-Kontroll-Studie	10–15 % (Männer) 2–5 % (Frauen)	*Merletti* et al. (1999) [3]
USA, mehrere Zentren	Fall-Kontroll-Studie	9,2 %	*Morabia* et al. (1992) [4]
Schweden	Registerdaten (Inzidenzen)	24 % (blue collar workers) 28 % (white collar workers)	*Axelson* (2002) [5]
Italien, Lombardei	Fall-Kontroll-Studie	22,5 %	*De Matteis* et al. (2012) [6]
Norditalien	Fallserie (Krankenhaus)	26 %	*Porru* et al. (2016) [7]

Bei konservativer Betrachtung ist es daher realistisch, für die in den letzten etwa 15 Jahren bis heute diagnostizierten Lungenkarzinome zu etwa 10 bis 20 % berufliche Einflüsse anzunehmen. Es handelt sich dabei naturgemäß überwiegend (Asbest, Quarz), aber keineswegs nur (Chrom, Nickel, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe) um Folgen arbeitshygienischer Altlasten.

Interaktionen karzinogener Noxen

Mit dem Begriff der Interaktion, der meist falsch verwendet wird, ist nicht gemeint, dass beispielsweise Raucher mit beruflicher Exposition gegenüber inhalativen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.21

Karzinogenen ein höheres Lungenkarzinomrisiko haben als Nichtraucher mit vergleichbarer beruflicher Exposition. Wenn die Einflussgrößen „Rauchen" und „karzinogene Noxen am Arbeitsplatz" voneinander unabhängige Effekte aufweisen, verhalten sich die einzelnen Risiken multiplikativ. Eine Interaktion zwischen dem Faktor „karzinogene Arbeitsstoffe" und dem Faktor „Rauchen" errechnet sich im multiplikativen Modell, in dem folgende Risiken zueinander in Beziehung gesetzt werden:

- Krebsrisiko Raucher (arbeitsstoffexponiert)/Krebsrisiko Raucher (nicht arbeitsstoffexponiert)

im Verhältnis zu

- Krebsrisiko Nichtraucher (arbeitsstoffexponiert)/Krebsrisiko Nichtraucher (nicht arbeitsstoffexponiert)

Der einfachste Fall liegt dann vor, wenn das relative Risiko unter den Rauchern identisch dem relativen Risiko bei Nichtrauchern ist, somit keine Interaktion vorliegt und die Risiken sich multiplizieren. Wenn das relative Krebsrisiko der Raucher über dem relativen Risiko bei Nichtrauchern liegt, verhalten sich die Risiken beider Einflussgrößen übermultiplikativ. Ein übermultiplikatives Risiko bedeutet in diesem Zusammenhang somit, dass der Faktor „Berufsnoxe" bei Rauchern schwerer wiegt als bei Nichtrauchern. Für die Noxe „Asbest" ergibt sich in der Mehrzahl der Studien ein multiplikatives, teilweise ein übermultiplikatives Risiko. Radon und Rauchen wirken in der Mehrzahl der Studien unabhängig voneinander, somit multiplikativ.

(über)multiplikatives Risiko

Ein hoher Interaktionsanteil geht mit einem hohen Präventionspotenzial einher, da die Krebswahrscheinlichkeit überproportional sinkt, wenn eine der beiden Noxen eliminiert wird. Mit anderen Worten: Wenn weniger geraucht wird, nimmt die Zahl der Berufskrebsfälle der Lunge ab. Wenn heute das Lungenkarzinom der häufigste Berufskrebs ist, so können durch die Aufgabe des Rauchens wesentlich mehr Berufskrebsfälle der Lunge verhindert werden als durch die Eliminierung sämtlicher inhalativer Karzinogene am Arbeitsplatz.

Klassifikation beruflicher Karzinogene allgemein

Zum besseren Verständnis scheint es sinnvoll, die Klassifikation von Arbeitsstoffen nach ihrer kanzerogenen Potenz kurz generell zu erläutern: Chemische Stoffe oder Stoffgruppen, welche mit der Entstehung maligner Erkrankungen assoziiert sind, werden unter anderem von der International Agency for Research on Cancer (IARC) und der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG, MAK- und BAT-Werte-Listen) veröffentlicht. Die wissenschaftliche Bewertung, welche die IARC und die Senatskommission vornehmen, erfolgt im Hinblick auf eine Prävention. Die zugrunde liegenden Kriterien sind deshalb aus grundsätzlichen Erwägungen nicht identisch mit den Kriterien einer versicherungsrechtlich-individualmedizinisch wesentlichen Ursache im Sinne des deutschen Berufskrankheitenrechts. Eine genaue Definition der gültigen Kategorien mit entsprechenden Beispielen ist in der Tabelle 2 wiedergegeben.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.21

Tabelle 2 Klassifikation beruflicher Karzinogene (DFG, Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe).

Kategorie (K)	Definition	Beispiele (einschließlich extrapulmonaler Karzinogenese)
1	Stoffe, die beim Menschen Krebs erzeugen und bei denen davon auszugehen ist, dass sie einen Beitrag zum Krebsrisiko leisten. Epidemiologische Untersuchungen geben hinreichende Anhaltspunkte für einen Zusammenhang zwischen einer Exposition des Menschen und dem Auftreten von Krebs. Andernfalls können epidemiologische Daten durch Informationen zum Wirkungsmechanismus beim Menschen gestützt werden.	Asbest Chrom(VI)-Verbindungen Nickel
2	Stoffe, die als krebserzeugend für den Menschen anzusehen sind, weil durch hinreichende Ergebnisse aus Langzeit-Tierversuchen oder Hinweise aus Tierversuchen und epidemiologischen Untersuchungen davon auszugehen ist, dass sie einen Beitrag zum Krebsrisiko leisten. Andernfalls können Daten aus Tierversuchen durch Informationen zum Wirkungsmechanismus und aus In-vitro- und Kurzzeit-Tierversuchen gestützt werden.	Cobalt Ethylenoxid Glasfasern (Faserstaub)
3	Stoffe, die wegen erwiesener oder möglicher krebserzeugender Wirkung Anlass zur Besorgnis geben, aber aufgrund unzureichender Informationen nicht endgültig beurteilt werden können. Die Einstufung ist vorläufig.	siehe 3A, 3B
3A	Stoffe, bei denen die Voraussetzung erfüllt wäre, sie der Kategorie 4 oder 5 zuzuordnen. Für die Stoffe liegen jedoch keine hinreichenden Informationen vor, um einen MAK- oder BAT-Wert abzuleiten.	Dichlormethan Ölsaure Toluylendiisocyanate

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.21

Tabelle 2 *Fortsetzung.*

Kategorie (K)	Definition	Beispiele (einschließlich extrapulmonaler Karzinogenese)
3B	Aus In-vitro- oder aus Tierversuchen liegen Anhaltspunkte für krebserzeugende Wirkung vor, die jedoch zur Einordnung in eine andere Kategorie nicht ausreichen. Zur endgültigen Entscheidung sind weitere Untersuchungen erforderlich. Sofern der Stoff oder seine Metaboliten keine genotoxische Wirkung aufweisen, kann ein MAK- oder BAT-Wert festgelegt werden.	Quecksilber Schlackenwolle (Faserstaub) Talk (asbestfaserfrei)
4	Stoffe mit krebserzeugender Wirkung, bei denen ein nicht genotoxischer Wirkungsmechanismus im Vordergrund steht und genotoxische Effekte bei Einhaltung des MAK- und BAT-Wertes keine oder nur eine untergeordnete Rolle spielen. Unter diesen Bedingungen ist kein Beitrag zum Krebsrisiko für den Menschen zu erwarten. Die Einstufung wird insbesondere durch Befunde zum Wirkungsmechanismus gestützt, die beispielsweise darauf hinweisen, dass eine Steigerung der Zellproliferation, Hemmung der Apoptose oder Störung der Differenzierung im Vordergrund stehen. Einstufung und MAK-/BAT-Wert berücksichtigen die vielfältigen Mechanismen, die zur Kanzerogenese beitragen können, sowie ihre charakteristischen Dosis-Zeit-Wirkungsbeziehungen.	Anilin Formaldehyd 1,4-Dioxan Lindan

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.21

Tabelle 2 *Fortsetzung.*

Kategorie (K)	Definition	Beispiele (einschließlich extrapulmonaler Karzinogenese)
5	Stoffe mit krebserzeugender und genotoxischer Wirkung, bei denen unter Einhaltung des MAK- und BAT-Wertes ein sehr geringer Beitrag zum Krebsrisiko für den Menschen zu erwarten ist. Die Einstufung und der MAK-/BAT-Wert werden gestützt durch Informationen zum Wirkungsmechanismus, zur Dosisabhängigkeit und durch toxikokinetische Daten.	Ethanol Styrol

Lungenkarzinome als Berufskrankheiten – welche Nummern der BK-Liste kommen infrage?

Entsprechend dem in Deutschland gültigen „Listenprinzip" sind Berufskrankheiten (BK) „Krankheiten, die die Bundesregierung durch Rechtsverordnung ... als Berufskrankheiten bezeichnet und die Versicherte infolge einer den Versicherungsschutz ... begründenden Tätigkeit erleiden" (§ 9 (1) SGB VII).

§ 9 (2) SGB VII („Öffnungsklausel")

Über diese sogenannten Listentatbestände hinausgehend regelt der umgangssprachlich „Öffnungsklausel" genannte § 9 (2) SGB VII das Vorgehen, sofern neue wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die sich in der wissenschaftlichen Literatur in Richtung BK-Reife verdichten, aber der Verordnungsgeber (noch) keine neue BK geschaffen hat:

„Die Unfallversicherungsträger haben eine Krankheit, die nicht in der Rechtsverordnung bezeichnet ist oder bei der die dort bestimmten Voraussetzungen nicht vorliegen, wie eine Berufskrankheit als Versicherungsfall anzuerkennen, sofern im Zeitpunkt der Entscheidung nach neuen Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft die Voraussetzungen für eine Bezeichnung nach Absatz 1 Satz 2 erfüllt sind."

In der Tabelle 3 sind diejenigen Stoffe aufgelistet, die beim Menschen erwiesenermaßen Lungenkarzinome erzeugen können. Synoptisch sind diejenigen Berufskrankheiten (mit Nummer und exaktem Wortlaut) aufgeführt, die bereits in der BK-Definition Lungenkrebs enthalten oder unter denen die Erkrankungen durch die jeweiligen karzinogenen Noxen gemeldet, anerkannt und gegebenenfalls entschädigt werden können.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.21

Tabelle 3 Gegenüberstellung der beim Menschen epidemiologisch erwiesenen pulmonalen Karzinogene (K1 entsprechend Tabelle 2) und der entsprechenden Berufskrankheit (BK) mit Nummer und Wortlaut. Gliederung im Wesentlichen nach Häufigkeit.

Erwiesene pulmonal karzinogene Noxe (sofern von Senatskommission eingestuft, entsprechend K1)	**Berufskrankheit**	
	Listen-Nummer oder § 9 Abs. 2 SGB VII	**Wortlaut**
Asbest	4104	Lungenkrebs oder Kehlkopfkrebs in Verbindung mit Asbeststaublungenerkrankung (Asbestose) in Verbindung mit durch Asbeststaub verursachter Erkrankung der Pleura oder bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Asbestfaserstaubdosis am Arbeitsplatz von mindestens 25 Faserjahren (25×10^6 [(Fasern/m^3) × Jahre])
	4105	durch Asbest verursachtes Mesotheliom des Rippenfells, des Bauchfells oder des Perikards
„Silikotisches Narbenkarzinom“	4101	Quarzstaublungenerkrankung (Silikose)
Kristallines Siliziumdioxid	4112	Lungenkrebs durch die Einwirkung von kristallinem Siliziumdioxid (SiO_2) bei nachgewiesener Quarzstaublungenerkrankung (Silikose oder Silikotuberkulose)
Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe	4113	Lungenkrebs durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von mindestens 100 Benzo[a]pyren-Jahren [(µg/m^3) × Jahre]
Asbest und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe	4114	Lungenkrebs durch das Zusammenwirken von Asbestfaserstaub und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis, die einer Verursachungswahrscheinlichkeit von mindestens 50 % nach der Anlage 2 entspricht
Ionisierende Strahlung	2402	Erkrankungen durch ionisierende Strahlen
Arsen, -verbindungen	1108	Erkrankungen durch Arsen oder seine Verbindungen
Dichlordimethylether	1310	Erkrankungen durch halogenierte Alkyl-, Aryl- oder Alkylaryloxide

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.21

Tabelle 3 Fortsetzung.

Erwiesene pulmonal kanzerogene Noxe (sofern von Senatskommission eingestuft, entsprechend K1)	Berufskrankheit	
	Listen-Nummer oder § 9 Abs. 2 SGB VII	Wortlaut
Chrom, -verbindungen	1103	Erkrankungen durch Chrom oder seine Verbindungen
Dichlordiethylsulfid (LOST)	1311	Erkrankungen durch halogenierte Alkyl-, Aryl- oder Alkylarylsulfide
Nickel, -verbindungen	4109	bösartige Neubildungen der Atemwege und der Lungen durch Nickel oder seine Verbindungen
Kokereirohgase	4110	bösartige Neubildungen der Atemwege und der Lungen durch Kokereirohgase
Passivrauchen am Arbeitsplatz	§ 9 Abs. 2 SGB VII	Wissenschaftliche Begründung für neue Berufskrankheit liegt vor, ab sofort Meldung (ohne Rückwirkungssperre!) und Anerkennung als Berufskrankheit möglich
Beryllium, -verbindungen	1110 i. V. m. § 9 Abs. 2	Erkrankungen durch Beryllium oder seine Verbindungen (mit wissenschaftlicher Stellungnahme ergänzt)
Cadmium, -verbindungen	1104 i. V. m. § 9 Abs.2	Erkrankungen durch Cadmium oder seine Verbindungen (noch nicht ins amtliche Merkblatt aufgenommen)

Lungenkarzinome als Berufskrankheiten: Das BK-Geschehen in Zahlen

Geht man von etwa 35 000 Neuerkrankungen und etwa 30 000 Sterbefällen von Lungenkarzinomen pro Jahr in Deutschland aus, so ist es aufgrund der vorstehend genannten Definition des tätigkeitsattributablen Anteils von 10 bis 20 % nicht direkt legitim, gewissermaßen die „Forderung" nach 3500 bis 7000 Berufskrankheitsfällen „herzuleiten". Die Tatsache, dass jährlich etwa 1000 Lungenkarzinome als Berufskrankheit in Deutschland anerkannt werden, lässt gleichwohl eine größere Dunkelziffer von Fällen vermuten, die den Trägern der gesetzlichen Unfallversicherung niemals gemeldet werden.
Die Abbildung 1 veranschaulicht, dass asbestbedingte Krebserkrankungen (vorrangig Lungenkarzinome und Pleuramesotheliome, geringer Larynxkarzinome) damit nach wie vor etwa 70 % des gesamten Berufskrebsgeschehens ausmachen,

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.21

gefolgt von ionisierenden Strahlen (unter anderem Uran und Uranfolgeprodukte), deren Anteil am gesamten Berufskrebsgeschehen bei etwa 15 % liegt.

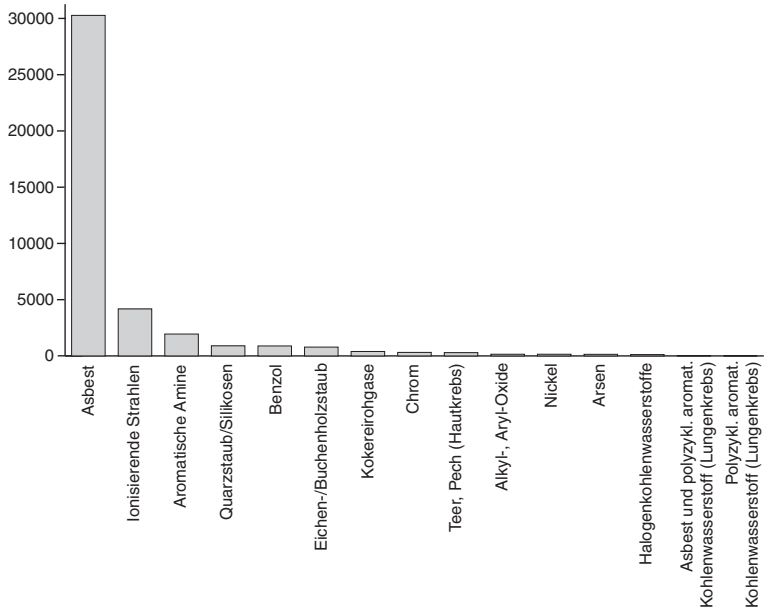


Abbildung 1 *Beruflich verursachte Krebserkrankungen (1978 bis 2010) nach dem verursachenden Arbeitsstoff (Quelle: Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung, 2012). Anmerkung: Da es bislang in Deutschland bedauerlicherweise keine übergeordnete Berufskrebsstatistik gibt, sind hier nur Zahlen aus der gewerblichen Wirtschaft und nicht aus dem Bereich der Eigenunfallversicherungsträger/Gemeindeunfallversicherungsverbände sowie der Landwirtschaftlichen Berufsgenossenschaften wiedergegeben. Das Zusammengehen der drei Bereiche unter dem Dach der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung lässt erwarten, dass künftig trägerübergreifende Zahlen zur Verfügung stehen werden.*
Von den 43 Millionen Versicherten der gewerblichen Berufsgenossenschaften starben im Jahr 2011 insgesamt 892 Personen durch Arbeits- und Wegeunfälle (konkret 498 durch Arbeitsunfälle, 394 durch Wegeunfälle) sowie 2486 infolge einer Berufskrankheit. Davon starben 1385 Personen an der Todesursache Krebs. Bei den beruflich verursachten Krebserkrankungen dominieren Lungenkarzinom und Pleuramesotheliom.

Arbeitsanamnese bei Karzinompatienten – wozu?

Bei Patienten mit malignen Tumoren stehen naturgemäß stets diagnostische, therapeutische, prognostische und psychische Fragen im Vordergrund aller ärztlichen Überlegungen. Gleichwohl ist es eine ethisch wichtige originäre und damit nicht delegierbare ärztliche Aufgabe, mit dem Patienten gemeinsam zu erörtern, ob berufliche Einflüsse eine Rolle spielen. Der begründete Verdacht auf eine Berufskrankheit ist in Deutschland gesetzlich meldepflichtig.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.21

Folgende Gründe machen es bei definitiv jedem Patienten mit einem Lungenkarzinom ratsam und erforderlich, gezielt nach lungenkrebserzeugenden Arbeitsstoffen zu fragen:

- Die Nichtmeldung eines BK-Verdachts ist ethisch zu beanstanden, da dem Patienten und gegebenenfalls seinen Angehörigen eventuell eine zustehende Rente/Hinterbliebenenrente vorenthalten wird und der behandelnde Arzt – nicht der Patient – derjenige ist, der dieses Wissen haben sollte.
- Die Nichtmeldung eines BK-Verdachts ist formal eine Ordnungswidrigkeit, somit ist die Strafbewehrtheit vordergründig gering. Sie kann jedoch empfindliche zivilrechtliche Konsequenzen haben – beispielsweise in Form der Klage einer Witwe gegen einen Arzt auf Zahlung einer (entgangenen) Lebzeitrente, da der Arzt den BK-Verdacht erst nach dem Ableben des Patienten gestellt hatte.
- Bestimmte Expositionskonstellationen werden den Unfallversicherungsträgern nur dann bekannt, wenn die Ärzteschaft ihrer Meldepflicht nachkommt. Nur hierdurch können die BG-liche Früherkennung und gegebenenfalls sogar Primärprävention zielgerichtet zum Nutzen weiterer Menschen weiterentwickelt werden.
- Weiterhin ist zu bedenken, dass die Meldung des BK-Verdachts durch die qualifizierte Ärzteschaft oft einen wesentlich höheren prädiktiven Wert (eine höhere „Trefferquote") aufweist als spätere Meldungen von Angehörigen, Anzeigen der Krankenkassen (Rasterfahndung) oder der Arbeitgeber.

Ein ohne Verstand überzogenes Meldeverhalten bei augenscheinlich nicht erfüllten Voraussetzungen zur Anerkennung einer Berufskrankheit ist auf der anderen Seite ebenfalls kritikwürdig, denn

- es führt zu kostspieligen Verwaltungsverfahren zu Lasten der Unfallversicherungsträger, die von den Arbeitgebern und letztlich von der Allgemeinheit bezahlt werden müssen

und

- solcherart absehbare Enttäuschung von Patienten führt zu vermeidbar negativen Einstellungen gegenüber der Ärzteschaft und dem deutschen Sozialversicherungssystem insgesamt.

Der Arzt kann sich in arbeitsmedizinischen, internistischen und onkologischen Lehrbüchern überschlägig informieren [8–11] und Einzelstoffmonografien der DFG konsultieren (Deutsche Forschungsgemeinschaft, 2013) [12]. Qualifizierte Onlineinformation bietet eine Stoffdatenbank (www.gestis.de). Arbeitsmedizinische Hochschulinstitute (www.dgaum.de) oder die zuständigen Staatlichen Gewerbeärzte/Landesgewerbeärzte und die UV-Träger können weiteren Rat geben.

Im Zweifel empfiehlt sich ein eher großzügiges Meldeverhalten. Es ist ratsam, den Patienten darauf hinzuweisen, dass vom anzeigenden Arzt lediglich der begründete Verdacht gemeldet werden muss und dass gegebenenfalls umfangreiche technische und juristische Prüfschritte zwischen der Meldung und einer etwaigen BK-Anerkennung stehen.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.21

Was ist bei einer BK-Verdachtsmeldung zu beachten? Was ist „begründeter Verdacht"?

§ 202 SGB VII legt fest:
„Haben Ärzte oder Zahnärzte den begründeten Verdacht, dass bei Versicherten eine Berufskrankheit besteht, haben sie dies dem Unfallversicherungsträger oder der für den medizinischen Arbeitsschutz zuständigen Stelle in der für die Anzeige von Berufskrankheiten vorgeschriebenen Form (§ 193 Abs. 8) unverzüglich anzuzeigen. Die Ärzte oder Zahnärzte haben die Versicherten über den Inhalt der Anzeige zu unterrichten und ihnen den Unfallversicherungsträger und die Stelle zu nennen, denen sie die Anzeige übersenden."
Eine solche ärztliche Anzeige über den Verdacht auf eine Berufskrankheit ist in Abbildung 2 wiedergegeben.

Der Verdacht einer Berufskrankheit ist anzuzeigen

Die Pflicht, den Verdacht auf eine Berufskrankheit anzuzeigen, trifft jeden Arzt und Zahnarzt, den Niedergelassenen ebenso wie den Krankenhausarzt, den Facharzt (Pneumologe, Thoraxchirurg, internistischer Onkologe, auch konsiliarisch hinzugezogener Radiologe und Pathologe) ebenso wie den Allgemeinpraktiker und auch den Betriebsarzt.
Die vom Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung herausgegebenen Merkblätter für Berufskrankheiten geben Hinweise auf Vorkommen, Gefahrenquellen, Entstehungsweise und Verlauf sowie für die ärztliche Beurteilung der einzelnen Berufskrankheiten. Sie sind im Internet unter anderem unter www.baua.de und www.dgaum.de zu laden, ansonsten kommentiert bei *Mehrtens* und *Brandenburg* [13]. Sie enthalten die Kriterien, an denen sich der anzeigende Arzt zu orientieren hat.
Im Anhang des vorliegenden Kapitels wurden die für das Berufskrebsgeschehen der Lunge relevanten Abschnitte der Merkblätter in tabellarischer Form zusammengetragen, gestrafft und durch aktuelle Erkenntnisse (Stand: Januar 2014) ergänzt. Diese Listen können zweckmäßigerweise vom Patienten selbst durchgesehen werden, um das Gespräch mit dem Arzt vorzubereiten. Sie sind auch auf der Homepage des Tumorzentrums München zusammengestellt und können ausgedruckt werden: www.tumorzentrum-muenchen.de.
Beim malignen Mesotheliom ist stets der Verdacht auf eine BK gegeben. Jedes Mesotheliom soll somit als BK-Verdacht angezeigt werden.

> Die Erhebung der exakten Arbeitsanamnese ist gesetzlich definierte Aufgabe in dem überwiegend durch eine ärztliche Verdachtsanzeige ausgelösten Feststellungsverfahren von Amts wegen.

Begutachtung: Welche Sparte?

Der medizinische Gutachter ist sachverständiger Berater der Träger der gesetzlichen Sozialversicherungen, gegebenenfalls auch privater Versicherungen. Außerdem kann ein Gutachter durch Aufforderung eines Gerichts verpflichtet werden, als medizinischer Sachverständiger zu wirken. Grundsätzliche Ausführungen zur pneumologischen Begutachtung in sämtlichen Sparten der Sozialversicherung finden sich bei *Huber* [14] und *Lorenz* [15]. Stets ist zunächst zu prüfen, in welche

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.21

ÄRZTLICHE ANZEIGE BEI VERDACHT AUF EINE BERUFSKRANKHEIT

1 Name und Anschrift des Arztes

2 Empfänger

3 Name, Vorname des Versicherten		4 Geburtsdatum	Tag	Monat	Jahr
5 Straße, Hausnummer	Postleitzahl	Ort			
6 Geschlecht ☐ männlich ☐ weiblich	7 Staatsangehörigkeit	8 Ist der Versicherte verstorben? ☐ nein ☐ ja, am	Tag	Monat	Jahr

9 Fand eine Leichenöffnung statt? Wenn ja, wann und durch wen?

10 Welche Berufskrankheit, Berufskrankheiten kommen in Betracht? (ggf. BK-Nummer)

11 Krankheitserscheinungen, Beschwerden des Versicherten, Ergebnis der Untersuchung mit Diagnose (Befundunterlagen bitte beifügen), Angaben zur Behandlungsbedürftigkeit

12 Wann traten die Beschwerden erstmals auf?

13 Erkrankungen oder Bereiche von Erkrankungen, die mit dem Untersuchungsergebnis in einem ursächlichen Zusammenhang stehen können

14 Welche gefährdenden Einwirkungen und Stoffe am Arbeitsplatz bzw. welche Tätigkeiten werden für die Entstehung der Erkrankung als ursächlich angesehen? Welche Tätigkeit übt/übte der Versicherte wie lange aus?

15 Besteht Arbeitsunfähigkeit? Wenn ja, voraussichtlich wie lange?

16 In welchem Unternehmen ist der Versicherte oder war er zuletzt tätig? In welchem Unternehmen war er den unter Nummer 14 genannten Einwirkungen und Stoffen zuletzt ausgesetzt?

17 Krankenkasse des versicherten (Name, PLZ, Ort)

18 Name und Anschrift des behandelnden Arztes/Krankenhauses (soweit bekannt auch Telefon- und Faxnummer)

19 Der Unterzeichner bestätigt den Versicherten über den Inhalt der Anzeige und den Empfänger (Unfallversicherungsträger oder für den medizinischen Arbeitsschutz zuständige Landesbehörde) informiert zu haben

20 Datum	Arzt	Telefon-Nr. für Rückfragen (Ansprechpartner)
Bank/Postbank	Kontonummer	Bankleitzahl

Abbildung 2 *Ärztliche Anzeige über den begründeten Verdacht auf eine Berufskrankheit.*

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.21

Sparte die gutachterliche Fragestellung gehört, da für einige Sparten die Kausalitätsbeurteilung erforderlich ist, für andere nicht:

Klärung der Kausalität eines Körperschadens

erforderlich für:

- Unfallrecht (Berufskrankheitenrecht)
- Soziales Entschädigungsrecht

nicht erforderlich für:

- Recht der Gesetzlichen Krankenversicherung
- Rentenrecht
- Schwerbehindertenrecht

Begutachtung von Lungenkarzinomen im Recht der Gesetzlichen Krankenversicherung

Abhängig vom gegebenenfalls erfolgenden operativen Eingriff werden größere Lob- oder Bilobektomien und regelhaft Pneumonektomien dazu führen, dass körperliche Arbeiten nur eingeschränkt möglich sind.
Damit kann für bestimmte Tätigkeiten Arbeitsunfähigkeit auf Dauer vorliegen, berufsfördernde Maßnahmen oder eine Erwerbsunfähigkeitsrente können in Betracht kommen.

Begutachtung von Lungenkarzinomen im Berufskrankheitenrecht

Die „Listenkrankheiten" sind vorstehend benannt worden. Die „Öffnungsklausel" kann entsprechend dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand angewendet werden. Generell gilt:

- Der Krebs der Atmungsorgane muss histologisch oder zytologisch gesichert sein. Ausnahme: Bei Anerkennung ohne diese Sicherung, z. B. durch Verlaufsmerkmale bei nicht mehr zumutbarer Diagnostik, kann gegebenenfalls im Einzelfall der „Vollbeweis" auch anders gesichert werden.
- Lungenmetastasen von einem anderen Primärtumor müssen mit zumutbaren Maßnahmen ausgeschlossen sein.

Nach dem „Alles-oder-Nichts"-Prinzip erfolgt eine einheitliche, ungeteilte Beurteilung der Kausalität für die infrage stehende Erkrankung. Entweder eine Teilursache ist rechtlich wesentlich (und die BK-Anerkennung kann sich hierauf stützen) oder sie ist es nicht (weit untergeordnet, und eine BK wird abzulehnen sein). Nach dem deutschen BK-Recht wird nicht ein naturwissenschaftlich attributabler Anteil, sondern der gesamte Schaden als BK anerkannt. Entscheidend ist die Frage, ob die berufliche Einwirkung als rechtlich wesentliche Teilursache angesehen werden

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.21

kann. Eine rechtlich wesentliche Teilursache ist diejenige ursächliche Bedingung, die wegen ihrer besonderen qualitativen Beziehung zum Erfolg (Gesundheitsschaden) wesentlich beigetragen hat. Soweit im Einzelfall mehrere (berufliche und außerberufliche) Faktoren zu dem Gesundheitsschaden oder dessen Verschlimmerung beigetragen haben, sind berufliche Faktoren schon dann als rechtlich wesentliche Mitursache anzusehen (BK ist also zu bejahen), wenn sie in ihrer Bedeutung und Tragweite für den eingetretenen Schaden gegenüber den außerberuflichen Faktoren als annähernd gleichwertig anzusehen sind.
Für einige ausgewählte Noxen seien hier Details genannt, weiterführend sei auf *Nowak* und *Kroidl* [16] verwiesen.

Lungenkrebs (und Eierstockkrebs) bei Asbeststaubexposition (BK 4104) – siehe ergänzend auch BK 4114

Die drei BK-Kriterien gelten alternativ, d. h. nur eines muss erfüllt sein:

- Asbestose
- durch Asbeststaub verursachte Erkrankung der Pleura
- kumulative Asbestfaserstaubdosis am Arbeitsplatz von mindestens 25 Faserjahren

Nativ-radiologischer Nachweis der Asbestose: Eine verbindliche Definition der radiologischen Mindestmerkmale der Asbestose, die zu einer Anerkennung des Asbestkrebses qualifizieren, ist vom Verordnungsgeber nicht festgelegt. Orientierung erfolgt daher an den Eingangskriterien über die BK-Verdachtsmeldung der Asbestose (ILO 1/0 s,t,u mit Knisterrasseln und/oder inspiratorischer Vitalkapazität < 90 % des alten EGKS-Mindestsollwertes oder ≥ 1/1 s,t,u auch wenn klinisch und funktionsanalytisch Normalbefund vorliegt).
Computertomografische Kriterien der Asbestose sind gut definiert und machen bei etwas fortgeschritteneren Fibrosestadien eine histomorphologische Absicherung der Fibrose nicht erforderlich.

Minimalasbestose

Minimalasbestose (radiologisch invisibel): Entspricht Grad I der Asbestose entsprechend der Definition des Pneumokoniose-Komitees des Kollegs Nordamerikanischer Pathologen. Die Minimalasbestose definiert sich als der lichtmikroskopische Nachweis minimaler Fibrosierungsherde im Bereich der Bronchioli respiratorii und der begleitenden Gefäße mit Einstrahlung maximal in die direkt angrenzenden Alveolarsepten, mit in diesen Fibrosierungsarealen eingelagerten Asbestkörpern. Für die lichtmikroskopische Diagnose muss der gleichzeitige Nachweis von Asbestkörpern und einer fibrosierenden Lungenreaktion herangezogen werden. Zur Begutachtung sei auf die Falkensteiner Empfehlung verwiesen (http://publikationen.dguv.de/dguv/pdf/10002/falkensteinerempfehlung.pdf).
Die raschere Eliminationskinetik von Chrysotil (Halbwertszeit circa 1 Jahr) im Vergleich zu Amphibolasbesten, speziell Krokydolith (Halbwertszeit 10–20 Jahre) ist zu bedenken. Der Kurzbegriff „Faserfluchtphänomen" des Chrysotil besagt, dass Chrysotil vorhanden und karzinogen wirksam gewesen sein kann, ohne bei späterer histopathologischer Beurteilung noch sichtbar zu sein.
Negative licht- und elektronenmikroskopische Lungenstaubanalyse stößt qualifizierte Arbeitsanamnese (25 Faserjahre! – siehe Faserjahr-Report der DGUV) nicht um. Ermittlung der 25 Faserjahre ist Aufgabe des Unfallversicherungsträgers und

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.21

nicht des gutachterlich tätigen Arztes, aber kritische Aufmerksamkeit des Gutachters (vor allem hinsichtlich zunächst nicht berücksichtigter Zeiträume!) führt mitunter zur Neuberechnung der Faserdosis und Überschreitung der kritischen Schwelle.
Indikation elektronenmikroskopischer Zusatzuntersuchungen: In Fällen mit ausgeprägten entzündlichen oder tumorbedingten Veränderungen bzw. bei bereits im Lungengewebe abgelaufenen autolytischen Prozessen können die eiweißhaltigen Hüllstrukturen der Asbestkörper abgebaut sein. Asbestfasern können sich dann der lichtmikroskopischen Analyse entziehen (Diagnosestellung einer Minimalasbestose kann unter diesen Umständen mit ausschließlich lichtoptischen Methoden erschwert sein).

Pleuramesotheliom, Peritonealmesotheliom, Perikardmesotheliom (BK 4105)

Überwiegend asbestinduziert, vielfach auch nur vergleichsweise geringe kurzzeitige Expositionen. Kriminalistische Anamnese! Expositionen deutlich unter einem Faserjahr können ausreichend sein. Validierte positive Arbeitsanamnese und histologischer Nachweis reichen für die Anerkennung aus, siehe auch *Neumann* et al. [17].
Die Arbeitsanamnese ist bei den meist älteren Patienten, oft multimorbide, vielfach schwierig. Es kann sehr hilfreich sein, einen Katalog mit Fotos ehemaliger asbestbelasteter Arbeitsplätze vorzulegen, um die Erinnerung an solche Expositionen aufzufrischen. Solche Fotos sind beim Autor auf Anfrage gern verfügbar (dennis.nowak@med.lmu.de).
Histologische Sicherung gehört zu den schwierigsten morphologischen Differenzialdiagnosen überhaupt. Immunhistochemie erforderlich. Ratsam: Beurteilung durch Deutsches Mesotheliomregister, Frau Prof. Dr. Andrea Tannapfel, Institut für Pathologie, BG-Kliniken Bergmannsheil, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum.

Lungenkrebs bei Quarzstaubexposition (BK 4101, BK 4112)

BK 4101 (silikotisches Narbenkarzinom): Zusammenhang eines Lungenkrebses mit der Silikose im Sinne des Narbenkarzinoms ist mit Wahrscheinlichkeit dann gegeben, wenn als Ausgangspunkt des Tumors bei der Autopsie oder im Resektionspräparat

- eine silikotische Schwiele,
- eine silikotisch verursachte Kaverne oder
- ein Lungenbezirk mit besonders zahlreichen silikotischen Knötchen

festgestellt werden kann.
BK 4112 (Lungenkrebs durch Siliziumdioxid): Berufskrankheit liegt vor, wenn ein Versicherter nach Tätigkeiten mit einer Exposition gegenüber alveolengängigem Staub mit kristallinem Siliziumdioxid an Silikose (radiologisch festgestellte Silikose der ILO-Kategorie ≥ 1/1) bzw. Silikotuberkulose und außerdem an Lungenkrebs erkrankt ist. Zur Exposition: Erzbergbau, Gewinnung und Umschlag von Diatomeenprodukten, Steinbrucharbeiter, Keramikarbeiter, Gießereiindustrie. Lungenkrebs in Verbin-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.21

dung mit Silikose bei Steinkohlenbergleuten ist beim gegenwärtigen Wissensstand von dieser Empfehlung ausgenommen!
Hohe kumulative Dosis von eingeatmetem Siliziumdioxid allein ohne Zeichen einer Lungenfibrose ist nicht als ursächlich für Lungenkrebs anzusehen.

Lungenkrebs bei ionisierender Strahlung (BK 2402)

Maß der kumulativen Exposition = WLM = working level month (bezogen auf 170 Stunden pro Monat). Ein working level entspricht 1,3 × 105 MeV potenzieller Alphaenergie durch Radonzerfallsprodukte pro Liter Luft. Multipliziert mit der Anzahl der Expositionsmonate ergibt sich die kumulative WLM.
Empfehlung für die Bearbeitung von Berufskrankheiten infolge von Tätigkeiten bei der SDAG Wismut:

- Strahlenexposition > 200 WLM – Anerkennung kann nach fachärztlicher Stellungnahme ohne Einzelfallbegutachtung erfolgen
- Strahlenexpositionen < 200 WLM – aufwendigere Risikoabschätzung, Einzelbegutachtung
- maßgeblich: Jacobi-Dosismodell

Lungenkrebs bei Exposition gegenüber Dichlordimethylether (BK 1310)

Exposition (Altfälle) meist bei Chlormethylierungen (Reaktion von Paraformaldehyd und Schwefelsäure).
Außerdem: Konvention zur Einzelfallentschädigung bei Lungenkrebs nach Exposition gegenüber 2,3,7,8-TCDD sieht Anerkennung vor, wenn:

- hohe Exposition, belegt durch Chlorakne, Schadstoffanalyse im Blut oder Betriebskataster,
- Latenzzeit von nicht wesentlich unter 20 Jahren und
- fehlende oder im Verhältnis zur Höhe der Exposition unwesentliche konkurrierende Faktoren vorliegen.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.21

Lungenkrebs (oder Kehlkopfkrebs) durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von mindestens 100 Benzo[a]pyren-Jahren [(µg/m³) x Jahre] (BK 4113)

Umfangreiche Expositionsmöglichkeiten:		
Branche[1]	**Umgang mit PAK[2]**	**Expositionszeit**
Abbruchbetriebe	Abbruch und Schneidbrennen von SKTP[3]-beschichteten Metallteilen	bis heute
Asphaltmischanlagen	Verarbeitung von SKTP[3] als Bindemittel	bis ca. 1993[6]
Aluminiumindustrie	Verarbeitung von SKTP[3] zur Elektrographit-Herstellung und in der Söderbergelektrolyse	bis heute
Bauindustrie	Abdichten von Fundamenten mit SKTP[3]	keine Angaben
Bootsbau	Abdichten mit SKTP[3]	keine Angaben
Böttchereibetriebe	Abdichten mit SKTP[3]	keine Angaben
Braunkohlenteer-Raffinerien	Destillation von Braunkohlenschwelteer	bis ca. 1990
Braunkohlenschwelereien	Herstellung von Braunkohlenschwelteer	bis ca. 1990
Brikettherstellung	Verwendung von Steinkohlenteerpech als Binder	bis ca. 1974
Chemieindustrie	Herstellung von PAK-haltigen Beschichtungsstoffen, Phosphorherstellung nach dem Söderberg-Verfahren, Herstellung von Siliciumcarbid	bis heute bis 1989 bis 1993
Dachpappenherstellung	Verarbeitung von SKTP[3]	keine Angaben
Dachdeckerbetriebe	Verlegung und Abriss von SKTP[3]-haltigen Dachbahnen	bis heute[4]
Druckindustrie	Verarbeitung von PAK-haltigen Druckfarben	keine Angaben
Elektrographitindustrie	Verarbeitung von SKTP[3] zur Elektrographitherstellung	bis heute
Feuerungsbau	Verarbeitung von SKTP[3]-haltigen Feuerfeststeinen	bis heute
Feuerfestindustrie	Herstellung von SKTP[3]-haltigen Feuerfeststeinen sowie Stopf- und Spritzmassen	bis heute

[1] alphabetisch geordnet, [2] Quelle: Bolm-Audorff 1998, Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften 1999, [3] Steinkohlenteerpech, [4] bezogen auf den Abbruch, [5] z.B. im Wasserbau bei der Beschichtung von Schleusentoren und Kaianlagen sowie in der Werftindustrie, [6] bezogen auf Teerbitumen (Karbobitumen)

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.21

Umfangreiche Expositionsmöglichkeiten:		
Branche[1]	**Umgang mit PAK**[2]	**Expositionszeit**
Fischnetzherstellung	Herstellung von SKTP[3]-imprägnierten Netzen	keine Angaben
Fugenverguss	Verarbeitung von SKTP[3]-haltigen Fugenvergussmassen	bis ca. 1990
Gaserzeugung	Steinkohlenteer und -teeröl als Beiprodukt, Einwirkung von Kokereigasen	bis ca. 1980
Gießereiindustrie	Verarbeitung von SKTP[3]-haltigen Feuerfeststeinen sowie Stopf- und Spritzmassen, Pyrolyse von Kohlestoff-haltigen Glanzbildern	bis heute
Gummiindustrie	Verarbeitung von Kokerölen; Überführung von Altreifen zu aromatischen Rohstoffen (Recycling)	keine Angaben
Hafenbetriebe	Hafenumschlag von SKTP[3]	bis heute
Holzimprägnierung	Imprägnierung mit Steinkohlenteeröl	bis heute
Hüttenindustrie	Verarbeitung von SKTP[3]-haltigen Feuerfeststeinen sowie Stopf- und Spritzmassen	bis heute
Isolierbetriebe	Verarbeitung von SKTP[3]	keine Angaben
Kfz-Schlosser-Betriebe	Umgang mit Altöl	bis heute
Korksteinherstellung	Verarbeitung von SKTP[3]	keine Angaben
Lackierereien	Verarbeitung von SKTP[3]-haltigen Beschichtungen	bis heute[5]
Metallindustrie	Verarbeitung von PAK-haltigen Kühlschmierstoffen, PAK-haltige Ölabschreckbäder in der Metallhärtung	bis ca. 1970 bis ca. 1970
Mineralölraffinerien	Gewinnung von Kokerölen, Gewinnung von aroma-tischen Gemischen in Crackanlagen	bis heute
Optische Industrie	Verarbeitung von Holzteer zum Einkitten	bis heute
Parkett- und Holzpflasterverlegung	Verarbeitung von SKTP[3]-haltigen Klebern	bis ca. 1990
Räuchereien	Einwirkung von PAK-haltigem Räucherrauch	bis heute

[1] alphabetisch geordnet, [2] Quelle: Bolm-Audorff 1998, Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften 1999, [3] Steinkohlenteerpech, [4] bezogen auf den Abbruch, [5] z.B. im Wasserbau bei der Beschichtung von Schleusentoren und Kaianlagen sowie in der Werftindustrie, [6] bezogen auf Teerbitumen (Karbobitumen)

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.21

Umfangreiche Expositionsmöglichkeiten:		
Branche[1]	**Umgang mit PAK[2]**	**Expositionszeit**
Schornsteinfeger	Umgang mit PAK-haltigem Kaminruß	bis heute
Schuhmacher	Verarbeitung von Schusterpech	keine Angaben
Stahlerzeugung	Ofenbühne, Schmelzer, Abstecher	bis 1991
Steinkohlenkokereien	Kokereirohgase, Steinkohlenteer und -teeröl	bis heute
Steinkohlenteerraffinerien	Umgang mit Steinkohlenteer und SKTP[3]	bis heute
Straßenbau	Verarbeitung von SKTP[3] als Bindemittel	bis ca. 1993[6]
Textilindustrie	Verwendung von PAK-haltigen Spindelölen	bis ca. 1970

Lungenkrebs bei Exposition gegenüber Passivrauch

Meldung bei beruflich hoch Exponierten (Gaststättengewerbe, z. B. Schankkellner) über Öffnungsklausel (mit Einverständnis des Patienten!) geboten, sofern selbst lebenslang Nichtraucher und privat nur unwesentlich passivrauchexponiert. Die wissenschaftliche Empfehlung für eine neue Berufskrankheit liegt vor, der Bundestag muss noch entscheiden. Meldungen (ohne Rückwirkungssperre) werden bearbeitet und ggfs. Berufskrankheiten anerkannt. Gutachterliche Bewertung anhand kumulativer Dosis und aktueller wissenschaftlicher Literatur [18, 19, 20].

Lungenkrebs bei Exposition gegenüber Dieselmotoremissionen

Dieselmotoremissionen sind von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe) gegenwärtig nach K2 eingestuft. Dieselmotoremissionen enthalten krebserzeugende polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, wahrscheinlich sind aber die Rußpartikel für den kanzerogenen Effekt ausschlaggebend. Dieser wurde in Tierversuchen nachgewiesen, sodass Dieselmotoremissionen nach K2 eingestuft wurden.

erwiesenes Humankanzerogen

Die International Agency for Research on Cancer hat Dieselmotoremissionen als erwiesene Humankanzerogene eingestuft.

Aktuell wird die Einstufung von Dieselmotoremissionen kontrovers diskutiert. Auch ein Schwellenwert ist vorstellbar, woraus eine Einstufung nach K4 resultieren könnte. Bei Patienten, die langjährig beruflich gegenüber Dieselmotoremissionen exponiert waren (z. B. früher untertägig, in Schiffsrümpfen mit dieselbetriebenen Staplern

[1] alphabetisch geordnet, [2] Quelle: Bolm-Audorff 1998, Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften 1999, [3] Steinkohlenteerpech, [4] bezogen auf den Abbruch, [5] z.B. im Wasserbau bei der Beschichtung von Schleusentoren und Kaianlagen sowie in der Werftindustrie, [6] bezogen auf Teerbitumen (Karbobitumen)

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.21

etc.), sollte (mit Einverständnis des Erkrankten) eine Anzeige nach Öffnungsklausel (§ 9 (2) SGB VII) erfolgen. Gutachterliche Bewertung unter Berücksichtigung von IARC- und DFG-Einstufung und aktueller wissenschaftlicher Literatur.

Synkanzerogenese von Asbestfaserstaub und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (BK 4114)

Unter einem synkanzerogenen Effekt wird die Verstärkung der krebserzeugenden Wirkung durch gleichzeitige oder aufeinanderfolgende Exposition gegenüber zweien (oder mehreren) kanzerogenen Stoffen verstanden. Synkanzerogene Wirkungen lassen sich im Allgemeinen nur durch Analyse der jeweiligen Expositionskonstellationen unter Berücksichtigung der Expositionshöhe und -dauer sowie der Wirkungsmechanismen der beteiligten Chemikalien beurteilen [21]. Das Bundessozialgericht (B 2 U 71/04) bestätigte kürzlich ein Urteil des Hessischen Landessozialgerichts (L11/3U 740/02), in welchem das Lungenkarzinom eines Dachdeckers („nur" 14,6 Asbest-Faserjahre und „nur" 39 Benzo[a]pyren-Jahre) über § 9 (2) SGB VII wie eine Berufskrankheit anerkannt und entschädigt wurde, da unter Berücksichtigung der zumindest additiven Kombinationswirkung beider Gefahrstoffbelastungen (Synkanzerogenese) eine Risikoverdopplung eingetreten sei. Die entscheidenden Probleme bei solchen Fallkonstellationen liegen bei den wissenschaftlichen Tatsachenfeststellungen, d. h. bei der Verfügbarkeit und Belastbarkeit der epidemiologischen Datengrundlage [22].
Die Legaldefinition der neuen Berufskrankheit 4114 berücksichtigt diesen Zusammenhang.

Bemessung der Minderung der Erwerbsfähigkeit bei Lungenkrebs im BK-Recht

Krebserkrankung der Lunge begründet zunächst eine MdE von 100 %. Bei Patienten mit kurativ therapiertem Karzinom kann nach (2–)5 Jahren die MdE herabgesetzt werden. Sie wird nach den Auswirkungen des tatsächlich objektivierbaren Schadens (Funktionseinbuße) angepasst.
Die Erstuntersuchung zur Erfassung der Krankheitsfolgen ist grundsätzlich in allen Stadien, mit Ausnahme von Stadium IV, bei dem wegen der infausten Prognose eine Untersuchung entfallen kann, nach Abschluss der Therapie- und Rehabilitationsmaßnahmen zu empfehlen, auch wenn im Stadium IA momentan eine MdE in Höhe von in der Regel 80 % und in den Stadien IB bis IIIB in Höhe von 100 % für die ersten 5 Jahre aufgrund der Einbeziehung der psychischen Belastung durch die Prognose bzw. das Rezidivrisiko empfohlen wird.
Heilungsbewährung ist kein Begriff des Unfallrechts, daher hier unpassend. Neben reinem Lungenfunktionsschaden und objektivierbaren, quantifizierbaren somatischen Auswirkungen kann allerdings psychische Beeinträchtigung/reaktive Depression gleichwohl erheblich MdE-erhöhend angesetzt werden.

psychische Beeinträchtigung/reaktive Depression

Das Bundessozialgericht hat in einer neuen Entscheidung im Jahr 2004 einen neuen Begriff „Genesungszeit" geprägt. Danach begründet das allgemeine Rezidivrisiko keine pauschale MdE-Erhöhung. Bei der MdE sind besondere Aspekte der Genesungszeit, die Auswirkungen auf die Erwerbstätigkeit haben, zu berücksichtigen (z. B. Dauertherapie, Schmerzsyndrom mit Schmerzmittelabhängigkeit, psychische Beein-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.21

trächtigungen etc.). Der reine Ablauf einer bestimmten rezidivfreien Zeit genügt nicht für einen Besserungsnachweis. Es bedarf einer Besserung der zuvor der MdE-Bemessung zugrunde gelegten Funktionsbeeinträchtigungen bzw. besonderer Aspekte der Genesungszeit. Für die schematische Übertragung der Grundsätze der Heilungsbewährung nach dem Schwerbehindertenrecht ist kein Raum. Es ist rechtlich nicht zwingend, die Genesungszeit in der gesetzlichen Unfallversicherung ähnlich wie bei der Heilungsbewährung auf einen bestimmten Zeitraum von z. B. 5 Jahren zu beschränken. Die besonderen Aspekte der Genesungszeit lassen vielmehr mehrere Abstufungen über einen längeren Zeitraum hinweg als denkbar erscheinen.

Begutachtung von Lungenkarzinomen im Gesetzlichen Rentenrecht

Patienten mit kurativ therapiertem Lungenkarzinom können bei gutem Allgemeinzustand arbeitsfähig bleiben.
Insbesondere bei jüngeren Versicherten sollte unter Ausnutzung aller Rehamaßnahmen, auch gegebenenfalls unter Gewährung einer Zeitrente, die alsbaldige Wiedereingliederung in das berufliche Umfeld angestrebt werden.

Begutachtung von Lungenkarzinomen im Sozialen Entschädigungsrecht

Im SER entspricht die Kausalitätsbeurteilung der des Unfallrechts, wenn vergleichbare Exposition bestand.
Darüber hinaus kann Anerkennung erfolgen, wenn ein Malignom auftritt

- am Ort jahrelanger entzündlicher Prozesse (z. B. im Bereich einer tuberkulösen Kaverne),
- am Ort einer starken Gewalteinwirkung (Kriegsverletzung),
- bei vermehrter Exposition karzinogener Substanzen (z. B. Kampfstoffbeseitigung),
- bei besonderer Strahlenbelastung (z. B. Uranbergbau).

Begutachtung von Lungenkarzinomen im Schwerbehindertenrecht

Nach Entfernung eines malignen Lungentumors oder eines nichtkleinzelligen Bronchialtumors ist in den ersten 5 Jahren eine Heilungsbewährung abzuwarten.

- GdB während dieser Zeit: wenigstens 80
- GdB bei Einschränkung der Lungenfunktion mittleren bis schweren Grades: 90–100
- GdB bei kleinzelligem Bronchialkarzinom und Mesotheliom: 100

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.21

Literatur

1 Barone-Adesi F, Richiardi L, Merletti F (2005) Population attributable risk for occupational lung cancer in Italy. Int J Occup Environ Health 11: 23–31
2 Jöckel KH, Ahrens W, Bolm-Audorff U et al (1997) Occupationally induced lung cancer – a quantitative evaluation for the North German area. Gesundheitswesen 59: 275–278
3 Merletti F, Richiardi L, Boffetta P (1999) Proportion of lung tumors attributable to occupation. Epidemiol Prev 23: 327–332
4 Morabia A, Markowitz S, Garibaldi K et al (1992) Lung cancer and occupation: results of a multicentre case-control study. Br J Ind Med 49: 721–727
5 Axelson O (2002) Alternative for estimating the burden of lung cancer from occupational exposures – some calculations based on data from Swedish men. Scand J Work Environ Health 28: 58–63
6 DeMatteis S, Consonni D, Lubin JH et al (2012) Impact of occupational carcinogens on lung cancer risk in a general population. Int J Epidemiol 41: 711–721
7 Porru S, Carta A, Toninelli E et al (2016) Reducing the underreporting of lung cancer attributable to occupation: outcomes from a hospital-based systematic search in Northern Italy. Int Arch Occup Environ Health 89: 981–999
8 Angerer P, Nowak D (2004) Berufsbedingte Krebskrankheiten. In: Berdel WE, Böhm M, Classen M et al (Hrsg) Klinische Arbeitsmedizin. Innere Medizin. Urban & Fischer, München, pp 1920–1923
9 Norpoth K, Woitowitz HJ (1994) Beruflich verursachte Tumoren: Grundlagen der Entscheidung zur BK-Verdachtsanzeige. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
10 Nowak D (2010) Arbeitsmedizin. Elsevier, München
11 Triebig G, Kentner M, Schiele R (2014) Arbeitsmedizin – Theorie und Praxis. Gentner, Stuttgart
12 Deutsche Forschungsgemeinschaft (2013) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe – Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. Laufende Ergänzungslieferungen. Wiley-VCH, Weinheim
13 Mehrtens G, Brandenburg S Die Berufskrankheitenverordnung. Kommentar. Loseblattsammlung, Schmidt, Berlin
14 Huber RM (2003) Lunge. In: Dörfler H, Eisenmenger W, Lippert HD (Hrsg) Das medizinische Gutachten. Springer, Heidelberg, pp 1–60
15 Lorenz J, mit einem Beitrag von Nowak D (2009) Checkliste Pneumologie. Thieme, Stuttgart
16 Nowak D, Kroidl R (2009) Bewertung und Begutachtung in der Pneumologie. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie. Thieme, Stuttgart
17 Neumann V, Löseke S, Nowak D et al (2013) Malignant pleural mesothelioma: incidence, etiology, diagnosis, treatment, and occupational health. Dtsch Arztebl Int 110 (18): 319–326
18 Nowak D, Raupach T, Radon K et al (2008) Passivrauchen als Gesundheitsrisiko. Der Pneumologe 5: 386–390
19 Radon K, Nowak D (2004) Passivrauchen – aktueller Stand des Wissens. Dtsch Med Wochenschr 129: 157–162
20 Raupach T, Radon K, Nowak D et al (2008) Passivrauchen: Gesundheitliche Folgen, Effekte einer Expositionskarenz und Präventionsaspekte. Pneumologie 62: 44–50
21 Hallier E (2004) Synkanzerogenese – Wechselwirkungen zwischen krebserzeugenden Noxen am Arbeitsplatz. Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 39: 492–494
22 Becker P (2005) Synkanzerognese aus sozialjuristischer Sicht. Med Sach 101: 115–119

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.21

Anhang

Fragebogen nach beruflichen Ursachen bei Patienten mit Lungentumoren: Download unter http://www.tumorzentrum-muenchen.de/fileadmin/Downloads/Fragebogen_bei_Verdacht_Berufskrankheit.pdf

Sehr geehrter, lieber Patient,
bei vielen Erkrankungen kann man trotz intensiver Forschung heute die Frage noch nicht beantworten, warum der eine Mensch erkrankt, der andere nicht, obwohl beide ähnliche Schadstoffe eingeatmet haben. Bei einigen Patienten können Einflüsse vom Arbeitsplatz eine Rolle gespielt haben. Oftmals gibt es auch eine Kombination von „privaten" Risikofaktoren (z. B. Rauchen) und Arbeitsplatzeinflüssen (z. B. Asbest).
In einigen Fällen kann sich aus dem Gespräch mit Ihrem Arzt der begründete Verdacht auf eine Berufskrankheit ergeben. In diesem Falle würde Ihr Arzt eine „Ärztliche Anzeige über den Verdacht auf eine Berufskrankheit" erstatten und an den zuständigen Träger der gesetzlichen Unfallversicherung bzw. an den Landesgewerbearzt schicken. Ob in Ihrem Fall ein begründeter Verdacht vorliegt und es sinnvoll erscheint, wird der Arzt prüfen. Sprechen Sie Ihren Arzt darauf an.
Zur Vorbereitung dieses Gesprächs ist es hilfreich, wenn Sie versuchen, Hinweise über lungentumorerzeugende Arbeitsstoffe in Ihrem Arbeitsleben zu geben. Wir haben Ihnen hierfür beispielhaft eine solche Tabelle (Anhang Tabelle A) vorbereitet. Wichtig ist, dass wir eine möglichst lückenlose Aufstellung erhalten, denn mitunter können schon kurze Zeiträume von Bedeutung sein. Um Ihnen diese Aufgabe zu erleichtern, haben wir für die wichtigsten schädlichen Arbeitsstoffe eine Art Checkliste (Anhang Tabelle B) vorbereitet. Gehen Sie sie bitte durch und streichen an, welche Tätigkeiten auf Sie zugetroffen haben. Nicht die Berufsbezeichnung, sondern die konkrete Tätigkeit und die konkreten Stoffe sind wichtig, mit denen Sie Umgang hatten. Auf diese Weise bekommt Ihr Arzt ein Bild von möglichen beruflichen Schadstoffen und kann prüfen, ob der begründete Verdacht auf eine Berufskrankheit vorliegt. Unsere Liste kann dabei nicht vollständig sein, sondern nur eine Orientierung bieten. Sprechen Sie Ihren Arzt auf weitere Einwirkungen an, die Ihnen nicht klar sind.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.21

Anhang Tabelle A

	Jahr–Jahr	Tätigkeits-bezeich-nung	Art der Tä-tigkeit	Umgang mit be-stimmten Arbeits-stoffen	Bemer-kungen/ Besonder-heiten
BEISPIEL	1958	(Schulab-gang)	–	–	–
	1958–1961	Schlosser-lehrling HDW-Werft Hamburg	Schlosser-arbeiten, Montage	Eisen, Spritzguss	öfters wur-den As-bestplat-ten in der Nachbar-schaft ge-flext
	1961–1962	Schlosser-geselle	wie oben, plus Schweißar-beiten	Eisen, Hit-zeisolie-rung aus Asbest ver-wendet	–

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.21

Anhang Tabelle B

Schädlicher Arbeitsstoff (Berufskrankheiten-Nummer)	Typisches Vorkommen/Anmerkungen
Asbest (4104, 4105, 4114)	• Asbestaufbereitung. Hierbei wird in Kollergängen, Prall- oder Schlagmühlen entweder asbesthaltiges Muttergestein zerkleinert und/oder Rohasbest zu stärker aufgeschlossenen Fasern aufgelockert. • Herstellung und Verarbeitung von Asbesttextilprodukten wie Garne, Zwirne, Bänder, Schnüre, Seile, Schläuche, Tücher, Packungen, Kleidung usw. Dabei kommen Tätigkeiten wie Abfüllen, Einwiegen, Mischen, Krempeln, Spinnen, Zwirnen, Flechten, Weben und Zuschneiden vor. Auch das Tragen unbeschichteter Asbestarbeitsschutzkleidung ist ggf. zu berücksichtigen. • industrielle Herstellung und Bearbeitung von Asbestzementprodukten, speziell witterungsbeständiger Platten und Baumaterialien einschließlich vorgefertigter Formelemente, z. B. für Dacheindeckungen, Fassadenkonstruktionen, baulichen Brandschutz usw. • Bearbeitung und Reparatur der vorgenannten Asbestzementprodukte, z. B. Tätigkeiten wie Sägen, Bohren, Schleifen usw. im Baustoffhandel oder Bauhandwerk • industrielle Herstellung und Bearbeitung von asbesthaltigen Reibbelägen, speziell Kupplungs- und Bremsbelägen • Ersatz von solchen Reibbelägen, z. B. Tätigkeiten wie Überdrehen, Schleifen, Bohren, Fräsen von Bremsbelägen in Kfz-Reparaturwerkstätten usw. • Herstellung, Anwendung, Ausbesserung und Entsorgung von asbesthaltigen Spritzmassen zur Wärme-, Schall- und Feuerdämmung (Isolierung) • Herstellung, Verarbeitung und Reparatur von säure- und hitzebeständigen Dichtungen, Packungen usw., z. B. im Leitungsbau der chemischen Industrie • Herstellung, Be- und Verarbeitung von Gummi-Asbest(IT)-Produkten • Herstellung, Be- und Verarbeitung asbesthaltiger Papiere, Pappen und Filzmaterialien • Verwendung von Asbest als Zusatz in der Herstellung von Anstrichstoffen, Fußbodenbelägen, Dichtungsmassen, Gummireifen, Thermoplasten, Kunststoffharzpreßmassen usw. • Entfernen, z. B. durch Abbrucharbeiten, Reparaturen usw. sowie Beseitigung der vorgenannten asbesthaltigen Produkte Außerdem enthalten verschiedene Minerale, z. B. Speckstein (Talkum), Gabbro, Diabas usw., geringe Asbestanteile, u. a. als Tremolit und Aktinolith. Sie können infolgedessen über eine Mischstaubexposition zu Asbestrisiken führen.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.21

Schädlicher Arbeitsstoff (Berufskrankheiten-Nummer)	Typisches Vorkommen/Anmerkungen
„Silikotisches Narbenkarzinom“ (4101)	Ein solcher Tumor steht nur dann zur Diskussion, wenn eine Silikose, also eine Quarzstaublungenerkrankung vorliegt. Dies erkennt der Arzt auf dem Röntgenbild oder im Computertomogramm, evtl. in der feingeweblichen Untersuchung. Hierbei handelt es sich um eine ohnehin meldepflichtige Berufskrankheit. Die Quarzstaublungenerkrankung (Silikose) entsteht durch Einatmung von Staubpartikeln, die Quarz, Cristobalit oder Tridymit enthalten. • Gewinnung, Bearbeitung oder Verarbeitung von Sandstein, Quarzit, Grauwacke, Kieselerde (Kieselkreide), Kieselschiefer, Quarzitschiefer, Granit, Porphyr, Bimsstein, Kieselgur, Steinkohle und keramischen Massen • auch silikatisches Material kann, wenn freie kristalline Kieselsäure darin enthalten ist, eine Gefahrenquelle sein, z. B. Talkum • gefährdet: Erz- (einschließlich Uranerz-) und Steinkohlenbergleute, Tunnelbauer, Gussputzer, Sandstrahler, Ofenmaurer, Former in der Metallindustrie • Personen, die bei der Steingewinnung, -bearbeitung und -verarbeitung oder in grob- und feinkeramischen Betrieben sowie in Dentallabors beschäftigt sind
Kristallines Siliziumdioxid (4112)	Siliziumdioxid: Quarz, Cristobalit und Tridymit. Quarzhaltige Stäube in Kohlengruben sind nicht Gegenstand dieser Berufskrankheit. • Staubentwicklung bei der Gewinnung, Be- oder Verarbeitung insbesondere von Sandstein, Quarzit, Grauwacke, Kieselerde (Kieselkreide), Kieselschiefer, Quarzitschiefer, Granit, Gneis, Porphyr, Bimsstein, Kieselgur und keramischen Massen • Natursteinindustrie bei der Gewinnung, Verarbeitung und Anwendung von Festgesteinen, Schotter, Splitten, Kiesen, Sanden • Gießereiwesen – insbesondere beim Aufbereiten von Formsanden und Gussputzen, die Glasindustrie (Glasschmelzsande) • Emaille- und keramische Industrie (Glasuren und Fritten, Feinkeramik) • Herstellung feuerfester Steine sowie die Schmucksteinverarbeitung • Quarzsand bzw. Quarzmehl als Füllstoff (Gießharze, Gummi, Farben, Dekorputz, Waschpasten), als Filtermaterial (Wasseraufbereitung) und als Rohstoff, z. B. für die Herstellung von Schwingquarzen, Siliziumcarbid, Silikagel, Silikonen und bei der Kristallzüchtung

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.21

Schädlicher Arbeitsstoff (Berufskrankheiten-Nummer)	Typisches Vorkommen/Anmerkungen
	• Verwendung als Schleif- und Abrasivmittel (Polier- und Scheuerpasten) oder als Strahlmittel • Cristobalit und Tridymit: wenn Diatomeenerden, Sande oder Tone einer hohen Temperatur ausgesetzt wurden, so z. B. in feuerfesten Steinen und gebrannter Kieselgur. Solche Cristobalitsande und -mehle werden als Füllstoffe in Farben, Lacken und Kunststoffputz, in keramischen Fliesenmassen, in Scheuermitteln sowie als Bestandteil von Einbettmassen für den Dental-, Schmuck- und anderen Präzisionsguss verwendet. – Erz-(einschließlich Uranerz-)bergleute, Schachthauer sowie Gesteinshauer (auch im Steinkohlenbergbau), Tunnelbauer, Gussputzer, Sandstrahler, Ofenmaurer, Former in der Metallindustrie – Personen, die bei der Steingewinnung, -bearbeitung und -verarbeitung oder in grob- und feinkeramischen Betrieben sowie in Dentallabors beschäftigt sind
Ionisierende Strahlung (2402)	• Erzgewinnung und -verarbeitung insbesondere in Sachsen-Anhalt, Thüringen, Sachsen (v. a. SDAG Wismut) • Arbeiten mit Uran und Thorium • zu Heilzwecken betriebene Radonbäder
Arsen, -verbindungen (1108)	• Verhüttung und Rösten arsenhaltiger Mineralien • Herstellung von Arsenik, arsenhaltigen Farben und Anstrichmitteln (Schiffsbodenanstrich) • Verwendung arsenhaltiger Ausgangsstoffe in der Pharmazie, in der chemischen, keramischen und Glasindustrie • Gerbereien, Kürschnereien (Beizmittel), zoologische Handlungen • Herstellung und Verwendung arsenhaltiger Schädlingsbekämpfungsmittel • Beizen von Metallen mit arsenhaltiger Schwefel- oder Salzsäure und Nassbearbeitung von Erzen, Schlacken oder Metallspeisen • Einwirken von Feuchtigkeit auf Ferrosilicium, das mit As und Phosphiden verunreinigt ist • Arsentrichlorid zum Beizen und Brünieren von Metallen
Dichlordimethylether (1310)	• als Zwischenprodukte in der chemischen Industrie, z. B. für Epoxidharze (Epichlorhydrin) • als Chloralkylierungsmittel (Monochlordimethylether, Dichlordiethylether) • für Pflanzenschutzmittel (Chlorphenole, Chlorkresole) • als Holzkonservierungsmittel (z. B. Pentachlorphenol) • zur Herstellung von Desinfizientien (Chlorphenole) • Entstehung als unerwünschtes Nebenprodukt, z. B. Tetrachlordibenzo-p-dioxin bei der Herstellung von Trichlorphenol, Dichlordimethylether bei der Herstellung von Monochlordimethylether

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.21

Schädlicher Arbeitsstoff (Berufskrankheiten-Nummer)	Typisches Vorkommen/Anmerkungen
Chrom, -verbindungen (1103)	• Aufschluss von Chromerzen und Herstellung von 6-wertigen Chromverbindungen • Glanz- und Hartverchromung in der Galvanotechnik • Anstricharbeiten mit chromhaltigen Korrosionsschutzmitteln in Spritzverfahren • Brennschneiden, Schweißen und Schleifen von Blechen mit chromhaltigen Anstrichstoffen • Herstellung und Verwendung von Chrom(VI)-Pigmenten, insbesondere Zink- und Bleichromat, in der Lack-, Farben- und Kunststoffindustrie • Verwendung von Chrom(VI)-Oxid und Alkalichromaten, z. B. in der Lithographie, der fotografischen Industrie, der Textil- und Teppichindustrie, der Glas- und keramischen Industrie, bei der Herstellung von Feuerwerkskörpern und Zündhölzern sowie von Pflanzenleimen • Holzimprägnierung • Herstellung und Verwendung von Schneidölen • Gerben von Leder • Beizen und Reinigen von Metallen • Glasfabrikation (Chromschwefelsäure) • Herstellung und Verwendung von gefärbten Natronlaugen zum Bleichen von Ölen, Fetten und Wachsen • Oxidationsmittel • in Zement und Bauxit sind kleine Mengen von Verbindungen des 6-wertigen Chroms vorhanden
Dichlordiethylsulfid (LOST) (1311)	• Kampfstoff: Schwefellost. 2,2-Dichlordiethylsulfid wird auch heute noch gelegentlich als Fundmunition aus vergrabenen oder versenkten Beständen geborgen und vernichtet. • Gefährdung: in erster Linie Angehörige von Munitionsbergungs- und -beseitigungstrupps • gelegentlich Pilzbekämpfungsmittel, Milbenbekämpfungsmittel (halogenierte Aryl- und Alkylarylsulfide)
Nickel, -verbindungen (4109)	• Aufbereitung und Verarbeitung von Nickelerzen zu Nickel oder Nickelverbindungen (auch Arbeiten an nachgeschalteten Staubfiltern) im Bereich der Raffination • Elektrolytische Abscheidung von Nickel unter Verwendung unlöslicher Anoden • Herstellen und Verarbeiten von Nickel und Nickelverbindungen in Pulverform • Herstellen nickelhaltiger Akkumulatoren und Magnete • Lichtbogenschweißen mit nickelhaltigen Zusatzwerkstoffen in engen Räumen oder ohne örtliche Absaugung in ungenügend belüfteten Bereichen • Plasmaschneiden von nickelhaltigen Werkstoffen • thermisches Spritzen (Flamm-, Lichtbogen-, Plasmaspritzen) mit nickelhaltigen Spritzzusätzen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.21

Schädlicher Arbeitsstoff (Berufskrankheiten-Nummer)	Typisches Vorkommen/Anmerkungen
	• Schleifen von Nickel und Legierungen mit erheblichem Nickelgehalt • Elektrogalvanisation (elektrolytisches Vernickeln von z. B. Eisenoberflächen) • Fabrikation von nickelhaltigen Spezialstählen (z. B. Ferronickel) • Plattieren (mechanisches Vernickeln) • Verwendung von feinverteiltem Nickel als großtechnischer Katalysator in der organischen Chemie (z. B. bei der Fetthärtung) • Nickeltetracarbonyl: Herstellung von Nickel nach dem MOND-Verfahren
Kokereirohgase, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (4110, 4113, auch 4114)	Schwelung (450 bis 700° C) und Verkokung (über 700° C) von Kohle. Gefährdung: am Ofenblock und in unmittelbaren Umgebung eingesetztes Personal, insbesondere: • Füllwagenfahrer • Einfeger (Deckenmann) • Steigrohrreiniger • Teerschieber • Druckmaschinenfahrer • Kokskuchenführungswagenfahrer bzw. Koksüberleitungsmaschinist • Löschwagenfahrer • Türmann • Rampenmann • regelmäßige Wartung von Rohgasleitungen, wenn die Möglichkeit des Freiwerdens von Gasen besteht außerdem: • Teerraffinerien • Elektrographitindustrie • Aluminiumherstellung • Eisen- und Stahlerzeugung • Gießereien • Straßenbau • Dachdecker • Schornsteinfeger
Passivrauchen am Arbeitsplatz	praktisch nur bei lebenslangen Nichtrauchern relevant; Gefährdung vor allem im Gaststättengewerbe, z. B. als Schankkellner

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.21

Schädlicher Arbeitsstoff (Berufskrankheiten-Nummer)	Typisches Vorkommen/Anmerkungen
Beryllium, -verbindungen (1110)	• Herstellung hoch feuerfester Geräte und Materialien sowie keramischer Farben • Herstellung von Aluminium-Schweißpulver • Herstellung von Spezialporzellan • Herstellung von Glühkörpern und Leuchtstoffen • Kernreaktor- und Raketentechnik • Verarbeiten trockener, staubender Berylliumverbindungen, hauptsächlich das Mahlen und Abpacken, in etwas geringerem Maße das Gewinnen des Berylliums aus seinen Erzen und Zwischenprodukten • Gefährdung auch an Arbeitsplätzen, an denen Beryllium oder seine Verbindungen in Dampfform auftreten
Cadmium, -verbindungen (1104)	• Zinkgewinnung als Nebenprodukt • Zusatz von Legierungen beim galvanischen Metallisieren und in der Akkumulatorenfabrikation • Herstellung von Kontrollstäben in Atomreaktoren • Herstellen von Cadmiumlegierungen • Herstellen von Nickel-Cadmium-Akkumulatoren (Stahlakkumulatoren) • Herstellung von Cadmiumüberzügen mittels Elektrolyse • Herstellung von Cadmiumfarbstoffen (Cadmiumgelb, Cadmiumrot) • Schweißen, Schmelzen und Schneiden von mit Cadmium überzogenen, legierten sowie verunreinigten Metallen • Goldschmieden
Lungennarben	• nach Tuberkulose als Berufskrankheit (BK 3101) • nach thorakalen Perforationstraumen (ggfs. als Arbeitsunfallfolge)

Erklärung zu Interessenkonflikten

R. M. Huber war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied von Abbvie, AstraZeneca, Bayer, BI, BMS, Celgene, Guardant, Lilly, Merck, Mologen, Novartis, Pfizer, Roche und Takeda und hat von diesen auch Honorare oder Kostenerstattungen erhalten. Seine Institution hat Forschungsunterstützung von AstraZeneca erhalten. D. Nowak hat Forschungsunterstützung von der EU, DFG, BMBF, BMG, DGUV, BGW, Verwaltungs-BG, Bundesarbeitsministerium, Bayerische Ministerien, Industrie (MAN, FMG, Siemens, Audi), Versicherungen, ADAC/ÖAMTC, Kliniken, Erzbischöfliches Ordinariat und der Caritas erhalten. Sie hat Vortragstätigkeiten bei BerlinChemie, BI, Mundipharma, Novartis, Hexal Lilly, Pfizer und European Tyre Recycling Association ausgeführt.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.21

Nachsorge bei malignen Lungentumoren

R.M. Huber, A. Tufman

Schlagwörter
Lokalrezidiv • Metastase • Therapiefolgeschäden • Rehabilitation • psychosoziale Betreuung • palliative Maßnahmen • Nachsorgekalender

Die Tumornachsorge befasst sich mit der Überwachung von Patienten nach erfolgtem Abschluss der Primärtherapie [1, 2] und umfasst folgende Bereiche:

- Früherkennung und Behandlung von Lokal- oder systemischen Rezidiven
- Erkennung und palliative Therapie von Metastasen
- erneute Therapie der systemischen Erkrankung
- Behandlung von Folgeschäden der Therapie und Prävention (Tabakrauch!)
- medizinische Rehabilitation
- berufliche Rehabilitation
- psychosoziale Beratung und Betreuung
- Dokumentation (Tumorregister)

Früherkennung und Behandlung von Lokalrezidiven und Metastasen sowie von Folgeschäden der Therapie

Die Nachsorge beinhaltet in erster Linie die ärztlich-klinische und psychosoziale Betreuung. Nach Abschluss einer Therapie sollte für jeden Patienten ein strukturierter, individueller Nachsorgeplan erstellt werden, in den alle im stationären und ambulanten Sektor Verantwortlichen eingebunden sind. Im Zentrum sollte dabei die Symptomatik der Patienten stehen [3].

Komplikationen der Therapie

Zunächst sind **Komplikationen der Therapie** zu erfassen. Nach chirurgischer Resektion stehen Schmerzzustände, Infektionen oder aber der Verlust an Lungenfunktion, nach Strahlentherapie die Ösophagitis und die Pneumonitis, aber auch Affektionen der Haut, des Herzens oder des Rückenmarks im Vordergrund. Nach systemischer Therapie handelt es sich insbesondere um Beeinträchtigungen der Nieren- und Lungenfunktion sowie kardiale Affektionen und neurologische Schäden und immunologische Nebenwirkungen. Insbesondere letztere sollten rasch erkannt und behandelt werden.

Apparativ-diagnostische Maßnahmen kommen dann zum Einsatz, wenn sich aus dem Ergebnis für den Patienten ein therapeutischer Nutzen ableiten lässt.

Diagnose von Rezidiv- oder Zweittumor

Bei kurativ behandelten Patienten zielt die Nachsorge auf die möglichst frühzeitige **Diagnose von Rezidiv- oder Zweittumoren**, um so durch die Option eines weiteren kurativen chirurgischen Eingriffs die Heilungschance zu erhalten. In den ersten beiden Jahren nach Resektion ist die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivtumors am höchsten. Danach nimmt der Anteil an Zweitkarzinomen zu. Beim NSCLC

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.22

ist die Häufigkeit von Lokalrezidiven oder Fernmetastasen innerhalb von 5 Jahren vom Stadium der Erstdiagnose abhängig.
Bei Patienten mit Fernmetastasen oder nicht kurativer Behandlung stehen Symptomfreiheit und der Erhalt einer bestmöglichen Lebensqualität im Vordergrund. Kürzlich publizierte Studien weisen darauf hin, dass eine frühzeitigere Rezidivtherapie im Vergleich zur Therapie erst im symptomatischen Rezidiv sinnvoll sein könnte. Dies gilt insbesondere auch für molekulare und immunologische Therapieansätze. Daher sollte das Nachsorgeintervall maximal 3 Monate betragen, bei Patienten mit der Option auf weitere Therapien ist eine Verkürzung der Nachsorgeintervalle auf 6 bis 8 Wochen sinnvoll. Hier sollten dann geeignete Untersuchungsverfahren zur rechtzeitigen Erfassung eines Progresses der Erkrankung durchgeführt werden.
Wenn die Primärtherapie unter kurativem Ansatz erfolgt ist, ist für das Lungenkarzinom insgesamt ein programmiertes Nachsorgeprogramm ebenfalls sinnvoll, wenn mögliche Langzeittoxizitäten zu erwarten sind oder bei Nachweis eines Rezidivs oder bei Metastasen eine frühzeitig einsetzende Therapie sinnvoll erscheint. Ansonsten ist die Nachsorge beschwerde- und symptomadaptiert zu gestalten.

Nachsorgeplan

Tabelle 1 Nachsorgeplan nach kurativ behandeltem lokal beschränktem Lungenkarzinom.

Jahre nach Primärtherapie*	**1–2**	**3–5**	**> 5**
Anamnese	vierteljährlich	halbjährlich	jährlich
Körperliche Untersuchung	vierteljährlich	halbjährlich	jährlich
Aufklärung/Information	vierteljährlich	halbjährlich	jährlich
Röntgen Thorax p. a. + seitlich bzw. geeignete bildgebende Verfahren	vierteljährlich	halbjährlich	jährlich
Thorax-CT (PET/CT)	halbjährlich	fakultativ	
Bronchoskopie	halbjährlich	fakultativ	
Leber-Sono und/oder Abdomen-CT[1]	halbjährlich	fakultativ	
Klinisch-chemische Untersuchungen: BKS, BB, Gamma-GT, LDH, AP, CEA[2], CYFRA 21-1[2], NSE[2], ProGRP[2]	vierteljährlich	halbjährlich	fakultativ
Spezielle Untersuchungen je nach Beschwerdebild (z. B. Skelettszintigramm, Röntgen Skelett, MRT, CT bzw. MRT Schädel, PET/CT)	bei klinischem Verdacht auf Rezidiv/ Metastasen		

* Diese Intervalle beginnen mit der ersten klinischen Vorstellung 4–6 Wochen nach Abschluss der Therapie unter Einschluss einer Lungenfunktionsprüfung und der CO-Diffusionskapazität (DLCO)
[1] Bei NSCLC nur auf Anweisung des Operateurs oder des für die lokal definitive Therapie Zuständigen
[2] Tumormarker: kleinzellig: NSE/ProGRP und/oder CYFRA 21-1; Plattenepithel: CYFRA 21-1; großzellig, Adeno: CYFRA 21-1 und/oder CEA

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.22

Im Nachsorgeplan (Tabelle 1) des Tumorzentrums München stehen klinische Inhalte wie Anamneseerhebung, klinische Untersuchung und Aufklärungsgespräch im Vordergrund. In Tabelle 2 und Tabelle 3 werden die Inhalte der Anamnese und der körperlichen Untersuchung im Einzelnen aufgeführt. Zur Nachsorge gehört auch ein problemorientiertes Beratungsgespräch mit den in Tabelle 4 exemplarisch aufgeführten Inhalten.
Der Einsatz von technischen Untersuchungen ist von der Situation abhängig. Die möglichst frühe Entdeckung von z. B. Lebermetastasen durch Sonografie oder durch die wesentlich teureren Schnittbildverfahren bedingt nicht automatisch einen Überlebensvorteil für die Patienten. Auf der anderen Seite kann beispielsweise bei nicht vorbestrahlten Patienten ein Lokalrezidiv noch einer potenziell kurativen Bestrahlung oder zum Teil endobronchialen Verfahren zugeführt werden, sodass hier der Einsatz von bildgebenden Untersuchungen des Thorax oder eine Bronchoskopie sinnvoll sein kann. Beim kleinzelligen Lungenkarzinom besteht Einigkeit darüber, dass bei einem frühzeitigen Erkennen eines Lokalrezidivs in der Regel eine erneute effektive Therapie angeboten werden kann.

Tabelle 2 *Wichtigste anamnestische Fragen in der Nachsorge beim Lungenkarzinom.*

Änderung von Befunden/Leistungsfähigkeit?
Änderung von Essensgewohnheiten, Appetit, Gewicht?
Neigung zu Husten, Atemnot, Auswurf, Heiserkeit, Herzbeschwerden, Pulsunregelmäßigkeiten?
Änderung der Schlafhaltung?
Neue Schmerzen? Veränderter Schmerzcharakter?
Beschwerden in Knochen/Muskulatur?
Kopfschmerzen, Schwindel, Gefühlsstörungen, Schwächegefühl in Armen, Beinen oder anderen Körperregionen?
Zunehmende Müdigkeit, Schwäche, Antriebsarmut?
Seit letztem Nachsorgetermin schwer krank gewesen?

Tabelle 3 *Wichtigste Untersuchungsinhalte in der Nachsorge beim Lungenkarzinom.*

Gewicht, Puls, Blutdruck
Inspektion des entblößten Körpers
Palpation Lymphabflussgebiete, Narben, Abdomen (Leber!)
Perkussion, Auskultation der Lunge
Klopfschmerzhaftigkeit des Skeletts
Beweglichkeit Wirbelsäule und Extremitäten
Venensystem: Einflussstauung?
Thrombophlebitis?
Orientierende neurologische Untersuchung

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.22

Tabelle 4 *Mit jedem Nachsorgetermin verbundene Aufklärungsinhalte.*

Bei Änderung des körperlichen und subjektiven Befindens ohne sichere bekannte Ursache: Arzt umgehend aufsuchen
Bei Husten, Auswurf, Heiserkeit, Gewichtsabnahme, unklarem Fieber: Arzt umgehend aufsuchen
Bei Auftreten (unklarer) Schmerzen: Arzt umgehend aufsuchen
Verhaltensmaßnahmen in Familie, Beruf, Freizeit besprechen
Psychosoziale Situation erörtern
Mögliche Therapieansätze diskutieren (Selbsthilfegruppen und Sozialstation eventuell einbinden)

Eine PET/CT kann beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom sinnvoll sein, wenn es um die Frage geht, ob ein Befund solitär ist oder nicht, weil bei solitären Befunden im Einzelfall über lokale Maßnahmen in der Tumorkonferenz zu diskutieren ist. Ein generelles Screening auf Hirnmetastasen ist nicht empfohlen, bei Hochrisikopatienten, z. B. bei EGFR- oder EML4-ALK-Inhibition, oder vor kurativen Therapiekonzepten kann es jedoch nach Maßgabe des Therapeuten durchaus sinnvoll sein.

Bei der Wahl eines geeigneten Tumormarkers für die Nachsorge sind die Histologie des Primärtumors und gegebenenfalls ein prätherapeutisch erhöhter Marker zu berücksichtigen. Bei den Haupttypen des Lungenkarzinoms wird man sich auf die für den jeweiligen Tumortyp relevanten Marker beschränken und dabei in der Regel mit einem bis maximal zwei Tumormarkern auskommen. Diese sind in Tabelle 1 mit aufgeführt. Der genaue Stellenwert der Tumormarker muss noch in prospektiven klinischen Studien überprüft werden.

Bestimmung von Tumormarkern im Verlauf

Wichtig: Grundvoraussetzung für die Bestimmung von Tumormarkern im Verlauf, wie in diesem Fall in der Nachsorge, ist die Beibehaltung der identischen Tests während der gesamten Verlaufsbeobachtung (keine Garantie hierfür ist die Beibehaltung des gleichen Labors!). Hierfür ist die Angabe der verwendeten Tests (Hersteller und Testverfahren, z. B. Abbott, MEIA) zusätzlich zu jedem Wert und im Arztbrief erforderlich. Muss dennoch das Testbesteck gewechselt werden, dann sollte über ein bis zwei Untersuchungsintervalle mit beiden Methoden parallel gemessen werden. Für die Interpretation der Tumormarkerbefunde ist darüber hinaus wichtig zu beachten, dass jeder Patient nach R0-Resektion seine „individuellen Basiswerte" aufweist, wobei in den meisten Fällen dieser individuelle „Normalwert" zum Zeitpunkt vor der Tumorerkrankung nicht bekannt ist. Somit kommt insbesondere im Fall einer R0-Resektion der postoperativen Kontrolluntersuchung als Startpunkt für die weitere Verlaufsbeobachtung (circa 2–3 Wochen nach Operation) zum Auffinden der individuellen Basiswerte eine große Bedeutung zu. Für die weitere Verlaufsbeobachtung dient dieser Wert als Grundlage, wobei dann die Referenzbereichsgrenze aller gesunden Kontrollpersonen keine Bedeutung mehr hat und vielmehr die kinetische Entwicklung bei jedem individuellen Patienten ausschlaggebend ist. Wie stark das Ausmaß des Tumormarkeranstiegs sein sollte, um mit großer Sicherheit Rezidiv bzw. Progression anzeigen zu können, ist nur für CEA mit hinreichender Sicherheit bekannt: Hier reicht ein reproduzierbarer (!) Anstieg über 100 %, ausgehend von den postoperativ erreichten Basiswerten, aus. Da sich sowohl CYFRA 21-1 als auch NSE und ProGRP in niedrigen Wertlagen durch

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.22

eine analytische und präanalytische Instabilität auszeichnen und zudem auch eine größere intraindividuelle Schwankungsbreite bekannt ist, muss hier zumindest bei der ersten Progression mindestens eine Zunahme um 200 % erfolgen.

notwendige Nachsorgeuntersuchungen

Insgesamt ist jedoch die Datenlage zu den notwendigen Nachsorgeuntersuchungen bezüglich Intensität und Intervallen bzw. nur symptom-orientierten Anlässen bei den thorakalen Tumoren unbefriedigend [4–21].
Treten Symptome oder Beschwerden auf, so sind die entsprechenden diagnostischen Untersuchungen ohne zeitlichen Verzug indiziert, um die notwendigen therapeutischen Konsequenzen ziehen zu können.

Rehabilitation

Unter Rehabilitation versteht man allgemein die Verbesserung von körperlichen, beruflichen und psychosozialen Einschränkungen durch Krankheit und/oder Therapie. Ziel muss sein, dass der Patient trotz seiner Krankheits- bzw. Therapiefolgen ein weitgehend normales berufliches, familiäres und soziales Leben mit möglichst geringen körperlichen Defiziten führen kann [22].
Die Rehabilitation hat sich folgenden Aufgaben zu stellen:

- Behandlung von therapiebedingten Beschwerden
- Trainingsprogramme zur physischen und psychischen Stabilisierung
- Tabakrauch-Prävention
- Aufklärung über Wesen, Ursachen, Folgen und natürlichen Verlauf der Erkrankung
- Anleitung zur Krankheitsbewältigung
- Hinweise zur Bewältigung des Alltags, gegebenenfalls Einleitung einer beruflichen Rehabilitation
- Angebot psychosozialer Unterstützung

Behandlung von therapiebedingten Beschwerden

Im Vordergrund stehen thorakale Schmerzen nach Operation und/oder Bestrahlung, häufig verbunden mit Fehlhaltungen nach Lob- oder Pneumektomie sowie Funktionsminderung im Bereich der Muskulatur und angrenzender Gelenke. Als Folge der Radio(chemo)therapie kann es zu Ösophagus- und Bronchusstrikturen sowie zu fibrotischem Umbau als Folge einer Strahlenpneumonitis kommen.
Zur Linderung sind gezielte krankengymnastische und balneo-physikalische Maßnahmen wirksam, insbesondere eine individuell abgestimmte krankengymnastische Einzelbehandlung einschließlich Atem- und inhalativer Therapie. Gefährdungen durch diese Therapiemaßnahmen müssen rechtzeitig erkannt werden, sodass die Anforderungen an die Qualifikation des Personals in der Krebsrehabilitation besonders hoch anzusetzen sind.
Als Spätfolgen der Zytostatikatherapie können Neurotoxizität (z. B. Polyneuropathien nach Vincaalkaloiden, Cisplatin und Taxanen), Kardiotoxizität (nach Anthrazyklinen) und Nephrotoxizität (nach Cisplatin und Ifosfamid) eine symptomatische Therapie erforderlich machen, wobei insbesondere für die Behandlung der chronischen Neuro- und Nephrotoxizität derzeit kein überzeugendes Therapiekonzept besteht. Für die molekularbiologischen Therapieansätze stehen derzeit Schäden

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.22

an Haut, Nägeln und Haaren im Vordergrund. Die Immun-Checkpoint-Inhibitoren können immunologische Nebenwirkungen verschiedenster Art akut und auch im zeitlichen Abstand zur Therapie bewirken.

Trainingsprogramme

aktives Üben unter therapeutischer Anleitung

Darunter versteht man Behandlungsformen, die therapie- und krankheitsbedingte Funktionsstörungen beheben, lindern oder bessern können. Im Vordergrund steht dabei das aktive Üben unter krankengymnastischer und physiotherapeutischer Anleitung. Durch ergotherapeutische Maßnahmen können zusätzlich kreative Kräfte geweckt werden, die die körperliche Leistungsfähigkeit und das seelische Wohlbefinden steigern können. Körperliche Bewegung ist günstig für den weiteren Verlauf der Erkrankung.
Besonders wichtig sind vor allem:

- spezielle Atemgymnastik (z. B. Erlernen einer neuen Atemtechnik)
- falls noch nicht erfolgt oder noch nicht erfolgreich: Tabakrauchentwöhnung
- Krankengymnastik (z. B. Schultergürtel-, Rücken- und Atemhilfsmuskulatur)
- kompensierendes Geschicklichkeitstraining (z. B. nach Nervenplexusschäden)
- neurophysiologisches Training (z. B. bei Konzentrations- und Koordinationsstörungen)
- Selbsthilfetraining für den Alltag (z. B. Umgang mit Dyspnoe)
- Anleitungen zu Übungen im Alltag (eventuell auch unter Sauerstoffgabe)

Allgemeine Information zur Krebserkrankung

Durch die Diagnose „Krebs" wird der Betroffene nicht nur physisch, sondern auch psychisch belastet. Diese Tatsache muss in Aufklärungsgesprächen und bei der ärztlichen Beratung berücksichtigt werden. In Tabelle 5 sind die wichtigsten und am häufigsten genannten allgemeinen Fragenkomplexe zusammengestellt. Es ist dabei zu bedenken, dass neben den von Angst und Sorge geprägten eigenen Überlegungen zahlreiche Ratschläge und Meinungen von nicht betroffenen Freunden und selbsternannten Therapeuten auf die Betroffenen einstürmen. Die Patienten sind deshalb auf einfühlende und umfassende ärztliche Beratung angewiesen.

fundierte Kenntnisse der medizinischen Zusammenhänge

Fundierte Kenntnisse der medizinischen Zusammenhänge können die Patienten am wirkungsvollsten vor sinnlosem Aktionismus und vor unbewiesenen Heilmethoden schützen.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.22

Tabelle 5 *Häufigste allgemeine, im Falle einer Krebserkrankung gestellte Fragen.*

Umgang mit der Angst
Krebsdiät – Diät bei Krebs
Krebsursachen
Außenseitermethoden
Risikofaktoren
Vererbbarkeit der Tumorerkrankung
Molekularbiologische Tumorveränderungen und „biologische" Therapiemöglichkeiten
Stimulation der Abwehrkräfte – Immunsystem, Immuntherapien
Strahlenbelastungen
Anleitung zu gesünderer Arbeitsweise
Stressbewältigung
Umgang mit Medikamenten
Bedeutung von Genussmitteln, Tabakrauch

Tabelle 6 *Spezielle Fragen zur eigenen Tumorerkrankung.*

Prognose der Erkrankung
Therapeutische Möglichkeiten bei Rezidiv/Metastasierung
Art und Umfang der Nachsorge
Ursache von Schmerzen
Schmerztherapie
Bedeutung von Tumormarkern
Art und Durchführung einer Chemotherapie (wann, wie, warum, wie lange?)
Erhaltungs- und prophylaktische Therapien
Verhaltensregeln in Beruf, Haushalt, bei Hobbys, in der Freizeit
Arbeits-, Berufs- und Erwerbsfähigkeit

Spezielle Information zu krankheitsspezifischen Fragen

Hierbei soll dem Einzelnen geholfen werden, seine ganz individuellen Probleme besser meistern zu können. Häufige Fragenkomplexe sind in Tabelle 6 zusammengestellt. Es darf nicht vergessen werden, dass eine behutsame, gezielte und wahrhaftige Information durch die behandelnden Ärzte einen wesentlichen Bestandteil im Hilfsangebot zur Krankheitsbewältigung des Betroffenen darstellen kann. Unsicherheit, Unwissen, Fehlinformation und das Schweigen von Therapeuten verstärken Angst sowie Hilf- und Mutlosigkeit. So kommt es unter Umständen zu

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.22

einem depressiv geprägten Rückzug, der die Suche nach Außenseitermethoden provozieren kann.

Psychosoziale Betreuung

Psychische Betreuung und Hilfe bei der Krankheitsverarbeitung

Neben der primären Traumatisierung durch die Diagnose „Krebs" stehen eine über Jahre anhaltende Angst vor Rezidiven und/oder Metastasen sowie die Auseinandersetzung mit der reduzierten körperlichen Leistungsfähigkeit und zusätzlich immer wieder ein verändertes Körperbild als besonders belastende Faktoren im Vordergrund.

Konkrete Ansprache der wesentlichen Probleme

Die ärztliche ebenso wie die psychologische Betreuung muss sich an den individuellen Belastungen orientieren und die wesentlichen Probleme konkret ansprechen (Tabelle 7). Gesprächsgruppen unter fachkundiger Leitung durch Ärzte und/oder Psychologen bzw. speziell fortgebildete Therapeuten anderer Professionen können einen wesentlichen Beitrag zur Krankheitsbewältigung liefern. Das „Expertentum der Betroffenen" im Rahmen von Selbsthilfegruppen kann eine wesentliche Hilfe sein und zur seelischen Stabilisierung beitragen. Es erscheint sehr wichtig, mit den Patienten positive Verhaltensweisen zu erarbeiten, die zur Krankheitsverarbeitung beitragen können. Gleichzeitig müssen Vermeidungsstrategien negativer Verhaltensweisen entwickelt werden (Tabelle 8) [23].

Sozialmedizinische und berufliche Rehabilitation

Die häufigsten Beratungsinhalte sozialmedizinischer Gespräche sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Die Belastbarkeit am Arbeitsplatz, Einschränkungen der Alltagsfähigkeit und körperliche Behinderungen müssen Gegenstand der Beratung sein. Die Fragen im Zusammenhang mit der Arbeitsunfähigkeit und Berentung sind nur von gut informierten Fachkräften kompetent zu beantworten. Einerseits bieten die Kliniken entsprechend ihrem Gesetzesauftrag eine solche Beratung an, andererseits gibt es psychosoziale Beratungsstellen (z. B. der Bayerischen Krebsgesellschaft).

Für aufwendige Umschulungen ist wesentlich, dass der Patient tumorfrei bzw. rezidivfrei ist und eine relativ gute Prognose aufweist. Bei Wiederaufnahme der Tätigkeit am alten Arbeitsplatz müssen die durch die Operation oder sonstige Therapiemaßnahmen aufgetretenen Einschränkungen Berücksichtigung finden. Hier sind besonders die Möglichkeiten einer Umgestaltung des Arbeitsplatzes, eine Versetzung innerhalb des Arbeitsteams oder auch eine Entlastung bei besonders ungünstigen Tätigkeiten in Betracht zu ziehen. Es ist wichtig, mit den Sozialarbeitern der Rentenversicherung, dem Arbeitgeber und vor allem mit dem Betriebsarzt Kontakt aufzunehmen.

Rehabilitation geht vor Rente

Prinzipiell gilt der Grundsatz: Rehabilitation geht vor Rente.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.22

Tabelle 7 Häufig geäußerte psychische Belastungsfaktoren nach einer Tumordiagnose.

Angst vor Schmerzen und Hilflosigkeit
Angst vor Wiederauftreten der Tumorkrankheit
Angst, nicht mehr ausreichend für die Familie sorgen zu können
Angst vor gravierenden Störungen in Partner- und Freundschaftsbeziehungen
Minderwertigkeitsgefühle
Angst vor Arbeitsplatzverlust und sozialem Abstieg
Arbeitsunfähigkeit
Schlafstörungen

Tabelle 8 Häufigste „geeignete" und „ungeeignete" Bewältigungsformen (Zusammenfassung aus 15 Evaluationsstudien, modifiziert nach [23]).

„Geeignet"	**„Ungeeignet"**
Zupacken	resignierendes Akzeptieren
Zuwendung	passive Kooperation
Problemanalyse	Resignation, Depression
Dissimulieren (je nach Krankheitsphase)	Selbstbeschuldigung
(Stoisches) Akzeptieren	Dissimulieren (je nach Krankheitsphase)
Auflehnung	Isolieren, Unterdrücken
emotionale Entlastung	eingeschränkte Strategien
mehrere ausgewogene Strategien	

Rehabilitationsmaßnahmen

Stationäre onkologische Rehabilitation

In vielen Fällen ist es sinnvoll, Patienten nach Abschluss der Primärtherapie, insbesondere wenn es sich um eine multimodale Therapie handelt, vom Akutkrankenhaus aus direkt zur stationären Anschlussheilbehandlung (AHB) in eine geeignete Rehabilitationseinrichtung (idealerweise auch mit pneumologischem Wissen) zu überweisen. Der zeitliche Abstand zwischen Entlassung aus dem Akutkrankenhaus und der Aufnahme in der Rehaklinik sollte nicht mehr als 3 Wochen betragen (siehe Kataloge der BfA/LVA für das Indikationsgebiet „Bösartige Geschwulsterkrankungen und maligne Systemerkrankungen" [24]). Umgekehrt darf – falls postoperativ indiziert – die Einleitung einer adjuvanten Therapie nicht verzögert werden.

Keine Verzögerung einer adjuvanten Therapie

Jede neuerliche Operation oder strahlentherapeutische Tumorbehandlung stellt eine Indikation für eine erneute AHB dar.

Jeder Patient nach Krebserkrankung hat ferner bei entsprechender ärztlicher Begründung die Möglichkeit, ein bis zwei stationäre Heilverfahren (HV) innerhalb der ersten 3 Jahre nach der Primärbehandlung zu erhalten. Die Anträge dazu sind

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.22

vom behandelnden Arzt und dem Patienten auszufüllen und bei der zuständigen Krankenkasse oder der Rentenversicherung einzureichen.

Ambulante Rehabilitation

Die Möglichkeiten der ambulanten Rehabilitation, die zunehmend vor allem in Ballungsräumen angeboten wird, liegen im Bereich der physikalischen Therapie, einschließlich der Atemtherapie, der Diätberatung, der Krebssportgruppen, in psychoonkologischen Beratungsstellen und bei betreuten oder freien Selbsthilfegruppen, z. B. der Bayerischen Krebsgesellschaft.

Selbsthilfe

Wichtig für viele Krebspatienten ist nach erfolgter Rehabilitation die weitere Interaktion in Selbsthilfegruppen in heimischer Umgebung. Hierbei soll Informationsaustausch und Unterstützung im täglichen Leben erfolgen (Expertentum der Betroffenen). Schon in der Klinik sollte eine entsprechende Beratung stattfinden.

geführte Selbsthilfegruppen

In München gibt es für Patienten mit thorakalen Tumoren zwei geführte Selbsthilfegruppen, eine von der Bayerischen Krebsgesellschaft und eine vom Roten Kreuz. Die entsprechenden Termine sind auf den jeweiligen Webseiten einsehbar oder über das Lungentumorzentrum München erfragbar.

Die Kontaktaufnahme kann ferner anhand von Broschüren der „Nationalen Kontakt- und Informationsstelle zur Anregung und Unterstützung von Selbsthilfegruppen" (NAKOS) erfolgen. Dafür liegen örtliche/regionale und thematisch sortierte Verzeichnisse vor. Auch der Internetzugang www.nakos.de und derjenige der ärztlichen Zentralstelle für Qualitätssicherung (www.patienten-information.de) stehen zur Verfügung.

In Bayern primärer und direkter Ansprechpartner, auch in Bezug auf Selbsthilfegruppen, ist:

Psychosoziale Beratungsstelle der Bayerischen Krebsgesellschaft e. V.
Nymphenburger Straße 21a
80335 München
Tel.: 089 548840-21/-22/-23
E-Mail: brs-muenchen@bayerische-krebsgesellschaft.de

Tabelle 9 Häufigste sozialmedizinische Beratungsinhalte bei Tumorerkrankung.

Information über sozialrechtliche Möglichkeiten
Praktische Hilfe im Umgang mit Behörden (Erstellung von Schwerbehindertenausweis, Anerkennung zusätzlicher Behinderungen usw.)
Beratung zum Schwerbehindertenrecht (Kündigungsschutz, steuerliche Vergünstigungen)
Fragen zur Sozialversicherung (Krankenkassenleistungen, Krankengeld, Rentengeld, Leistungen der Arbeitsverwaltung)
Pflege und Haushaltsfragen (Wohngeld, Sozialhilfe)
Probleme am Arbeitsplatz

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.22

Palliative Maßnahmen

Auch nach primär potenziell kurativer Therapie erleiden immer noch sehr viele Patienten einen Rückfall ihrer Erkrankung. Für die Mehrzahl von ihnen und für die Patienten mit primär bereits fortgeschrittener, metastasierter Erkrankung werden palliative Maßnahmen im Vordergrund stehen müssen, die im entsprechenden Kapitel dieses Manuals dargestellt werden. Die Einleitung palliativer Therapiemaßnahmen ist ein wichtiger Bestandteil der Tumornachsorge.

Dokumentation

Zu einer adäquaten Tumorbehandlung gehört auch eine vollständige Dokumentation der Behandlungsvorgänge. Dies ist auch eine dezidierte Anforderung für die von der Deutschen Krebsgesellschaft zertifizierten Lungentumor- und Onkologischen Zentren.
Alle an der kassenärztlichen Versorgung Beteiligten sind angehalten, den Nachsorgekalender zu führen und eine spezielle minimale Dokumentation vorzunehmen. Anzugeben sind nur die Nummer des Kalenders, die KV-Nummer des Arztes, das Untersuchungsdatum und einige wenige Angaben zum aktuellen Befund. Die neueste Auflage dieses Kalenders enthält auch Hinweise auf die Krebsregistrierung in Bayern.

Führung des Nachsorgekalenders

Der Nachsorgekalender sollte eine Erinnerungshilfe für den Patienten darstellen, die wichtigsten Nachsorgetermine wahrzunehmen. Er dient der Kommunikationsverbesserung zwischen allen beteiligten Ärzten und dem Patienten. Die Kalendernummer ermöglicht anonymisierte Verlaufsdokumentationen, sodass alle Folgeerhebungen des Patienten zusammengeführt und von den an der Therapie und der Nachsorge beteiligten Ärzten abgerufen werden können.

- Jeder Arzt, der sich an der Betreuung eines Patienten beteiligt, sollte sich einmal auf Seite 3 einstempeln (bei Kliniken die informierte Nebenstelle).
- Der Patient muss angehalten werden, bei jedem Arztbesuch seinen Kalender mitzubringen und gegebenenfalls seine Fragen und Beobachtungen einzutragen.
- Der Kalender verbleibt beim Patienten und nicht in den Arztunterlagen.
- Der Kalender sollte auch nach 5 Jahren für die längerfristige Planung und die kombinierte Nachsorge und Früherkennungsuntersuchung weiter benutzt werden.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.22

Literatur

1 Delbrück H (1993) Lungenkrebs. Kohlhammer, Stuttgart
2 Goeckenjan G et al (2010) Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. Pneumologie 64(Suppl 2): e1–e164 mit Aktualisierung 2017
3 Delbrück H (2003) Krebsnachbetreuung. Springer, Heidelberg
4 Calman L, Beaver K, Hind D et al (2011) Survival Benefits from Follow-Up of Patients with Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Thoracic Oncology 6(12):1993–2004 10.1097/JTO.0b013e31822b01a1.
5 Egermann U, Jaeggi K, Habicht JM et al (2002) Regular follow-up after curative resection of nonsmall cell lung cancer: a real benefit for patients? Eur Respir J 19(3):464–8
6 Gourcerol D, Scherpereel A, Debeugny S et al (2013) Relevance of an extensive follow-up after surgery for nonsmall cell lung cancer. Eur Respir J 42(5):1357–64
7 Grass GD, Naghavi AO, Abuodeh YA et al (2018) Analysis of Relapse Events After Definitive Chemoradiotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. Clin Lung Cancer
8 Leroy T, Monnet E, Guerzider S et al (2019) Let us not underestimate the long-term risk of SPLC after surgical resection of NSCLC. Lung Cancer 137:23–30
9 Lizée T, Basch E, Trémolières P et al (2019) Cost-Effectiveness of Web-Based Patient-Reported Outcome Surveillance in Patients With Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology 14(6):1012–20
10 Lou F, Sarkaria I, Pietanza C et al (2013) Recurrence of Pulmonary Carcinoid Tumors After Resection: Implications for Postoperative Surveillance. The Annals of Thoracic Surgery 96(4):1156–62
11 Maeda R, Yoshida J, Hishida T et al (2010) Late Recurrence of Non-Small Cell Lung Cancer More Than 5 Years After Complete Resection. Chest 138(1):145–50
12 McMurry TL, Stukenborg GJ, Kessler LG et al (2018) More Frequent Surveillance Following Lung Cancer Resection Is Not Associated With Improved Survival: A Nationally Representative Cohort Study 268(4):632–9
13 Moore S, Corner J, Haviland J et al (2002) Nurse led follow up and conventional medical follow up in management of patients with lung cancer: randomised trial. BMJ 325(7373):1145
14 Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E (2012) What is the Most Effective Follow-up Model for Lung Cancer Patients? A Systematic Review. Journal of Thoracic Oncology 7(5):821-4 10.1097/JTO.0b013e31824afc55
15 Van Schil PE (2013) Follow-up after lung cancer resection: is intensified also justified? European Respiratory Journal 42(5):1178–9
16 Westeel V, Choma D, Clement F et al (2000) Relevance of an intensive postoperative follow-up after surgery for non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 070(4):1185–90
17 Dyer BA, Daly ME (2017) Surveillance imaging following definitive radiotherapy for non-small cell lung cancer: What is the clinical impact? Seminars in oncology 44(5):303–9
18 Miller AB (2019) Improving Surveillance following Treatment for Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology 14(6):955
19 Schneider BJ, Ismaila N, Aerts J et al (2019) Lung Cancer Surveillance After Definitive Curative-Intent Therapy: ASCO Guideline. J Clin Oncol:Jco1902748
20 Thakur MK, Ruterbusch JJ, Schwartz AG et al (2018) Risk of Second Lung Cancer in Patients with Previously Treated Lung Cancer: Analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Data. Journal of Thoracic Oncology 13(1):46–53
21 Westeel V, Barlesi F, Foucher P et al (2017) Results of the phase III IFCT-0302 trial assessing minimal versus CT-scan-based follow-up for completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC). Ann Oncol 28:Abstract 1273O
22 Lübbe AS, Riesenberg H, Baysal B et al (2008) Rehabilitation bei Patienten mit Lungenkarzinom. Pneumologie 62: 502–506
23 Heim E (1988) Coping und Adaptivität: Gibt es geeignetes oder ungeeignetes Coping? Psychother Med Psychol 38: 8–18
24 Zellmann K, Rauthe G (1995) Bösartige Geschwulsterkrankungen einschließlich maligner Systemerkrankungen. In: Verband Deutscher Rentenversicherungsträger (Hrsg) Sozialmedizinische Begutachtung in der gesetzlichen Rentenversicherung. Fischer, Stuttgart, pp 543–564

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/330.22

Autoren und Mitglieder der Projektgruppe

Autoren

Prof. Dr. med. J. Behr
Chefarzt, Klinik für Pneumologie
Asklepios Klinik Gauting GmbH
Robert-Koch-Allee 2, 82131 Gauting

Prof. Dr. J. Bodner
Klinik für Thoraxchirurgie
Städtisches Klinikum München GmbH –
Klinikum Bogenhausen
Englschalkinger Straße 77, 81925 München

M.Dantes
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
und Radioonkologie
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81337 München

PD Dr. med. Th. Duell
Asklepios Fachkliniken
Robert-Koch-Allee 2, 82131 Gauting

Prof. Dr. J. Engel
Tumorregister München
IBE/Klinikum Großhadern
Marchioninistraße 15, 81337 München

C. Eze
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
und Radioonkologie
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81337 München

Dr. med. F. Gamarra
Klinikum St. Elisabeth Straubing GmbH
St.-Elisabeth-Straße 23, 94315 Straubing

Dr. med. W. Gesierich
Lungenzentrum
Helios Klinikum München West
Steinerweg 5, 81241 München

Dr. med. U. Grützner
Asklepios Fachkliniken
Robert-Koch-Allee 2, 82131 Gauting

Dr. med. Dipl. chem. G. Habl
Strahlentherapie
Radiologie München
Maximiliansplatz 2, 80333 München

Prof. Dr. Dr. med. R. Hatz
Klinik Für Thoraxchirurgie
Asklepios Fachkliniken
Robert-Koch-Allee 2, 82131 Gauting

Prof. Dr. med. H. Hautmann
Medizinische Klinik
Klinik Ottobeuren
Memminger Straße 31, 87724 Ottobeuren

Prof. Dr. H. Hoffmann
Sektion Thoraxchirurgie
Klinikum rechts der Isar (TUM)
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. St. Holdenrieder
Institut für Laboratoriumsmedizin
Deutsches Herzzentrum München
Lazarettstraße 36, 80636 München

Prof. Dr. R. M. Huber
Medizinische Klinik V
Lungentumorzentrum München
Klinikum der Universität München –
Campus Innenstadt
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Prof. Dr. med. A. Jung
Pathologisches Institut (LMU)
Thalkirchner Straße 36, 80337 München

Dr. K. Kahnert
Medizinische Klinik V
Lungentumorzentrum München
Sektion Pneumologie und Thorakale Onkologie
Klinikum der Universität München –
Campus Innenstadt
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Prof. Dr. med. M. Karthaus
Städtisches Klinikum München GmbH Neuperlach
Oskar-Maria-Graf-Ring 51, 81737 München

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt

Dr. L. Käsmann
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. D. Kauffmann-Guerrero
Medizinische Klinik und Poliklinik V
Klinikum der Universität München –
Campus Innenstadt
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Prof. Dr. med. R. Lamerz
Wilhelm-Kuhnert-Straße 13, 81543 München

Prof. Dr. med. H. Leuchte
2. Medizinische Abteilung
Krankenhaus Neuwittelsbach
Renatastraße 71, 80639 München

Dr. M. Lindner
Thoraxchirurgie
Asklepios Fachkliniken
Robert-Koch-Allee 2, 82131 Gauting

Dr. med. F. Manapov
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
und Radioonkologie
Klinikum der Universität München –
Campus Innenstadt
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Dr. A. Morresi-Hauf
Asklepios Fachkliniken
Robert-Koch-Allee 2, 82131 Gauting

Prof. Dr. med. U. G. Müller-Lisse
Medizinische Klinik
Klinikum der Universität München –
Campus Innenstadt
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Dr. med. S. Münch
Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie
und Strahlentherapie
Klinikum rechts der Isar (TUM)
Ismaninger Straße 22, 81675 München

PD Dr. med. Dr. med. univ. J. Neumann
Pathologisches Institut (LMU)
Thalkirchner Straße 36, 80337 München

PD Dr. C. Neurohr
Medizinische Klinik und Poliklinik V
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. D. Nowak
Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial-
und Umweltmedizin
Klinikum der Universität München –
Campus Innenstadt
Ziemssenstraße 1, 80336 München

PD Dr. med. N. Reinmuth
Asklepios Fachkliniken
Robert-Koch-Allee 2, 82131 Gauting

O. Roengvoraphoj
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
und Radioonkologie
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81337 München

Dr. med. D. Rüttinger
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81337 München

Prof. Dr. med. A. Schalhorn
Lena-Christ-Straße 17, 82152 Planegg

Prof. Dr. med. K. Scheidhauer
Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar (TUM)
Ismaninger Straße 22, 81675 München

M. Schmidt
Tumorregister München
IBE/Klinikum Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. C. Schneider
Chirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. F. Schneller
III. Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar (TUM)
Ismaninger Straße 22, 81675 München

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Dr. med. G. Schubert-Fritschle
Tumorregister München
IBE/Klinikum Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. H. Specht
Strahlentherapie und radiologische Onkologie
Biberstraße 15, 85354 Freising

PD Dr. med. E. Stacher-Priehse
Institut für Pathologie
Asklepios Fachkliniken
Robert-Koch-Allee 2, 82131 Gauting

J. Taugner
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
und Radioonkologie
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81337 München

PD Dr. med. A. Tufman
Medizinische Klinik V
Lungentumorzentrum München
Klinikum der Universität München –
Campus Innenstadt
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Dr. med. W. von Wulffen
Innere Medizin – Pneumologie
Klinik Augustinum München
Wolkerweg 16, 81375 München

Prof. Dr. med. H. Winter
Thoraxklinik-Heidelberg GmbH
Röntgenstraße 1, 69126 Heidelberg

Dr. med. G. Zimmermann
Pneumologie
Klinikum rechts der Isar (TUM)
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Projektgruppenmitglieder

PD Dr. med. M. Angstwurm
Medizinische Klinik
Klinikum der Universität München –
Campus Innenstadt
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Dr. P. Arnaoutis
Bristil-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Am Hartmannshofer Bächl 32, 80997 München

Dr. med. T. Auberger
Strahlentherapie
Klinikum Traunstein
Cuno-Niggl-Straße 3, 83278 Traunstein

Dr. med. B. Bauer
Lilly Deutschland GmbH
Saalburgstraße 153, 61350 Bad Homburg

Tobias Beck
Wasenweg 3, 82515 Wolfratshausen

Prof. Dr. med. J. Behr
Chefarzt, Klinik für Pneumologie
Asklepios Klinik Gauting GmbH
Robert-Koch-Allee 2, 82131 Gauting

Prof. Dr. med. C. Belka
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
und Radioonkologie
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81366 München

Dr. med. J. Benedikter
Klinik für Pneumologie und Pneumologische
Onkologie
Klinikum Bogenhausen
Englschalkinger Straße 77, 81925 München

Prof. Dr. med. A. Bergner
Prinzregentenplatz 13, 81675 München

Dr. med. G. Berna
Klinik für Pneumologie, Klinikum Harlaching
Städtisches Klinikum München GmbH
Sanatoriumsplatz 2, 81545 München

Prof. Dr. J. Bodner
Klinik für Thoraxchirurgie
Städtisches Klinikum München GmbH –
Klinikum Bogenhausen
Englschalkinger Straße 77, 81925 München

Dr. med. A. Borgmeier
Klinikum der Universität München –
Campus Innenstadt
Ziemssenstraße 1, 80336 München

M.Dantes
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
und Radioonkologie
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81337 München

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Prof. Dr. med. Martin Dobritz
Radiologie Bad Aibling
Kolbermoorer Straße 72, 83043 Bad Aibling

S. Doll
Bristol-Myers-Squibb GmbH & Co. KGaA
Arnulfstraße 29, 80636 München

Dr. med. Th. Duell
Asklepios Fachkliniken
Robert-Koch-Allee 2, 82131 Gauting

Dr. med. M.-N. Duma
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Universitätsklinikum Jena
Bachstraße 18, 07743 Jena

Prof. Dr. med. H. P. Emslander
Kardiologie Pneumologie Dres. Julia Hieber
Brienner Straße 46, 80333 München

Dr. med. E. Enders
Sanofi Aventis Pharma
Fontanestraße 9, 84513 Töging am Inn

Dr. med. G. Engel
I. Medizinische Klinik
Klinikum Ingolstadt
Krumenauerstraße 25, 85049 Ingolstadt

Prof. Dr. J. Engel
Tumorregister München
IBE/Klinikum Großhadern
Marchioninistraße 15, 81337 München

Prof. Dr. med. Markus Essler
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Poppelsdorfer Allee 49, 53115 Bonn

C. Eze
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
und Radioonkologie
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81337 München

Dr. med. M. Feurer
Lungenpraxis München
Sendlinger-Tor-Platz 7/V, 80336 München

Dr. med. A. I. Friese
Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1, 79639 Grenzach-Whylen

Prof. Dr. Dr. med. H. Fürst
Chirurgische Abteilung
Krankenhaus Martha-Maria München
Wolfratshauser Straße 109, 81479 München

Dr. med. S. Gallenberger
Brienner Straße 46, 80333 München

Dr. med. F. Gamarra
Klinikum St. Elisabeth Straubing GmbH
St.-Elisabeth-Straße 23, 94315 Straubing

Dr. med. W. Gesierich
Lungenzentrum
Helios Klinikum München West
Steinerweg 5, 81241 München

A. Griebel
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Arnulfstraße 29, 80636 München

Dr. med. U. Grützner
Asklepios Fachkliniken
Robert-Koch-Allee 2, 82131 Gauting

Dr. med. Dipl. chem. G. Habl
Strahlentherapie
Radiologie München
Maximiliansplatz 2, 80333 München

S. Haist
Roche Pharma AG
Wiesengrund 10, 81243 München

Prof. Dr. Dr. med. R. Hatz
Klinik Für Thoraxchirurgie
Asklepios Fachkliniken
Robert-Koch-Allee 2, 82131 Gauting

Prof. Dr. med. Dr. med. habil. R. Hauck
Chefarzt für Pneumologie und Beatmungsmedizin
Klinikum Altötting
Vinzenz-von-Paul-Straße 10, 84503 Altötting

Prof. Dr. med. H. Hautmann
Medizinische Klinik
Klinik Ottobeuren
Memminger Straße 31, 87724 Ottobeuren

Prof. Dr. med. V. Heinemann
Comprehensive Cancer Center der LMU –
Krebszentrum München
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Prof. Dr. H. Hoffmann
Sektion Thoraxchirurgie
Klinikum rechts der Isar (TUM)
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. H. Höfler
Institut für allgemeine Pathologie
und Pathologische Anatomie
Klinikum rechts der Isar (TUM)
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. St. Holdenrieder
Institut für Laboratoriumsmedizin
Deutsches Herzzentrum München
Lazarettstraße 36, 80636 München

Prof. Dr. med. D. Hölzel
Tumorregister München
IBE/Klinikum Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. R. M. Huber
Medizinische Klinik V
Lungentumorzentrum München
Klinikum der Universität München –
Campus Innenstadt
Ziemssenstraße 1, 80336 München

S. Jafar
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Arnulfstraße 29, 80636 München

Prof. Dr. med. A. Jung
Pathologisches Institut (LMU)
Thalkirchner Straße 36, 80337 München

Dr. med. J. Karin
Klinik für Onkologie
Asklepios Fachkliniken
Robert-Koch-Allee 2, 82131 Gauting

Dr. K. Kahnert
Medizinische Klinik V
Lungentumorzentrum München
Sektion Pneumologie und Thorakale Onkologie
Klinikum der Universität München –
Campus Innenstadt
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Prof. Dr. med. M. Karthaus
Städtisches Klinikum München GmbH Neuperlach
Oskar-Maria-Graf-Ring 51, 81737 München

Dr. L. Käsmann
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. D. Kauffmann-Guerrero
Medizinische Klinik und Poliklinik V
Klinikum der Universität München –
Campus Innenstadt
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Prof. Dr. med. Th. Kirchner
Pathologisches Institut (LMU)
Thalkirchner Straße 36, 80337 München

K. Kisslinger
Pierre Fabre Pharma GmbH
Am Dürnschlag 16, 92442 Wackersdorf

Dr. I. Koch
Thoraxchirurgie
Asklepios Kliniken
Robert-Koch-Allee 2, 82131 Gauting

Dr. med. A. Kohler
Lilly Deutschland GmbH
Werner-Reimers-Straße 2-4, 61352 Bad Homburg

PD Dr. med. M. Kremer
Institut für Allgemeine Pathologie und
Pathologische Anatomie
Klinikum rechts der Isar (TUM)
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. Th. Kubin
Innere Medizin/Hämatologie/Onkologie
Klinikum Traunstein
Cuno-Niggl-Straße 1, 83278 Traunstein

Prof. Dr. med. R. Lamerz
Wilhelm-Kuhnert-Straße 13, 81543 München

Prof. Dr. med. S. Lang
2. Medizinische Klinik
SRH Wald-Klinikum Gera
Straße des Friedens 122, 07548 Gera

Prof. Dr. med. H. Leuchte
2. Medizinische Abteilung
Krankenhaus Neuwittelsbach
Renatastraße 71, 80639 München

Prof. Dr. med. H. Lindner
Effnerstraße 4a, 85049 Ingolstadt

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Dr. M. Lindner
Thoraxchirurgie
Asklepios Fachkliniken
Robert-Koch-Allee 2, 82131 Gauting

Sabine Loos
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Straße 173, 55216 Ingelheim

Dr. med. L. Lutz
Seybothstraße 65, 81545 München

Dr. med. F. Manapov
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
und Radioonkologie
Klinikum der Universität München –
Campus Innenstadt
Ziemssenstraße 1, 80336 München

PD Dr. med. J. Mittermüller
Schillerstraße 15, 82110 Germering

Prof. Dr. med. M. Molls
Emeritus of Excellence, Klinik und Poliklinik für
Strahlentherapie und Radiologische Onkologie
Klinikum rechts der Isar (TUM)
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. Ch. Morgenthaler
Celgene GmbH
Joseph-Wild-Straße 20, 81829 München

Dr. A. Morresi-Hauf
Asklepios Fachkliniken
Robert-Koch-Allee 2, 82131 Gauting

Prof. Dr. med. J. Müller-Höcker
Pathologisches Institut (LMU)
Thalkirchner Straße 36, 80337 München

Prof. Dr. med. U. G. Müller-Lisse
Medizinische Klinik
Klinikum der Universität München –
Campus Innenstadt
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Dr. med. S. Münch
Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie
und Strahlentherapie
Klinikum rechts der Isar (TUM)
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. G. Multhoff
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
und Radiologische Onkologie
Klinikum rechts der Isar (TUM)
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. Susanne Nährig
Medizinische Klinik
Klinikum der Universität München –
Campus Innenstadt
Zienssenstraße 1, 80336 München

Prof. Dr. med. W. Nathrath
Pathologisches Institut
Klinikum Landshut gGmbH
Robert-Koch-Straße 1, 84034 Landshut

PD Dr. med. Dr. med. univ. J. Neumann
Pathologisches Institut (LMU)
Thalkirchner Straße 36, 80337 München

PD Dr. C. Neurohr
Medizinische Klinik und Poliklinik V
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. D. Nowak
Institut und Poliklinik für Arbeits-,
Sozial- und Umweltmedizin
Klinikum der Universität München –
Campus Innenstadt
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Dr. med. S. Pachmann
Praxis für Strahlentherapie und Radioonkologie
Röntgenstraße 4, 82362 Weilheim

Dr. med. M. Panzer
Praxis für Strahlentherapie und Radioonkologie
Röntgenstraße 4, 82362 Weilheim

Prof. Dr. med. B. Passlick
Universitätsklinikum Freiburg Thoraxchirurgie
Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg

Dr. med. H. Pohlmann
Klinik für Hämatologie, Onkologie und
Palliativmedizin, Klinikum Harlaching
Städtisches Klinikum München GmbH
Sanatoriumsplatz 2, 81545 München

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

PD Dr. med. G. Preissler
Chirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. F. Reichenberger
Bahnhofstraße 8, 82229 Seefeld-Hechendorf

PD Dr. med. N. Reinmuth
Asklepios Fachkliniken
Robert-Koch-Allee 2, 82131 Gauting

Dr. med. S. Reu
Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung
Klinikum Würzburg
Josef-Schneider-Straße 2, 97080 Würzburg

Dr. med. P. Rexrodt
Mühlenstraße 4, 84028 Landshut

O. Roengvoraphoj
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
und Radioonkologie
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81337 München

Prof. Dr. med. B. Röper
Gemeinschaftspraxis für Strahlentherapie
Englschalkinger Straße 77, 81925 München

Dr. med. M. Rudolph
Klinik für Viszeralchirurgie, Klinikum Schwabing
Städtisches Klinikum München GmbH
Kölner Platz 1, 80804 München

Prof. Dr. med. E. Rummeny
Institut für Röntgendiagnostik
Klinikum rechts der Isar (TUM)
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. D. Rüttinger
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81337 München

Prof. Dr. med. H. Sauer
Josef-Sterr-Straße 9, 81377 München

Prof. Dr. med. P. Sauer
Medizinische Klinik Innere Medizin
UNI- Klinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 410, 69120 Heidelberg

Prof. Dr. med. A. Schalhorn
Lena-Christ-Straße 17, 82152 Planegg

Prof. Dr. med. K. Scheidhauer
Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar (TU)
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Brigitte Schelz
AMGEN GmbH
Riesstraße 24, 80992 München

PD Dr. med. M. Schlemmer
Palliativstation
Krankenhaus Barmherzige Brüder
Romanstraße 93, 80639 München

Dr. med. P. Schmidkonz
Onkologische Praxis
Thomas-Wimmer-Straße 23b, 85435 Erding

M. Schmidt
Tumorregister München
IBE/Klinikum Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. C. Schneider
Chirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. F. Schneller
III. Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar (TUM)
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. G. Schubert-Fritschle
Tumorregister München
IBE/Klinikum Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

H. Schuster
MSD Sharp & Dohme GmbH
Thomas-Dehler-Straße 27, 81737 München

Prof. Dr. med. M. Siebeck
Chirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München –
Campus Innenstadt
Nußbaumstraße 20, 80336 München

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

PD Dr. med. W. Sienel
Abteilung Patientenmanagement und Unternehmenssteuerung
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. H. Specht
Strahlentherapie und radiologische Onkologie
Biberstraße 15, 85354 Freising

PD Dr. med. E. Stacher-Priehse
Institut für Pathologie
Asklepios Fachkliniken
Robert-Koch-Allee 2, 82131 Gauting

S. Stawarz
Roche Pharma AG
Rotkäppchenweg 32, 82110 Germering

Z. Syunyaeva
Medizinische Klinik und Poliklinik IV
Klinikum der Universität München – Campus Innenstadt
Ziemssenstraße 1, 80336 München

J. Taugner
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81337 München

Prof. Dr. med. J. Theisen
Thoraxchirurgie
Kreiskrankenhaus Erding
Bajuwarenstraße 5, 85435 Erding

Prof. Dr. med. O. Thetter
Städtisches Klinikum München – Klinikum Schwabing
Kölner Platz 1, 80804 München

PD Dr. med. A. Tufman
Medizinische Klinik
Klinikum der Universität München – Campus Innenstadt
Ziemssenstraße 1, 80336 München

A. Ulbrich
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Arnulfstraße 29, 80636 München

Dr. med. B. van Hofe
Sanofis-Aventis Pharma Deutschland GmbH
Haffstraße 144, 81825 München

Dr. med. W. von Wulffen
Innere Medizin – Pneumologie
Klinik Augustinum München
Wolkerweg 16, 81375 München

Dr. med. H. Wagner
Asklepios Fachkliniken
Robert-Koch-Allee 2, 82131 Gauting

Dr. med. K. Wagner
Falkenstraße 5, 84036 Landshut

Dr. med. Th. Weik
Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Klinikum Bogenhausen
Städtisches Klinikum München GmbH
Engschalkinger Straße 77, 81925 München

Miriam Wiesner
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Medical Oncology – Lunge
Arnulfstrasse 29, 80636 München

Prof. Dr. med. H. Winter
Thoraxklinik-Heidelberg GmbH
Röntgenstraße 1, 69126 Heidelberg

Dr. med. G. Zimmermann
Pneumologie
Klinikum rechts der Isar (TUM)
Ismaninger Straße 22, 81675 München

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Krebsberatungsstellen – Adressen im Großraum München

Beratungsstellen des Tumorzentrums München

1. **Beratungsstelle für Ernährung und Krebs am Tumorzentrum München**
   in Kooperation mit der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V.
   und dem Comprehensive Cancer Center München (CCCM)
   Eva Kerschbaum, M.Sc. Ernährungswissenschaft
   Nina-Maria Weber, M.Sc. Ernährungswissenschaft
   Sarah Löhnchen, M.Sc. Ernährungswissenschaft
   Pettenkoferstraße 8a, 3. Etage, Zimmer 3.06
   80336 München
   Tel.: 089/4400-53344
   Fax: 089/4400-54787
   E-Mail: ernaehrung-tzm@med.uni-muenchen.de
   Homepage: https://www.tumorzentrum-muenchen.de/ernaehrung.html
   Auf der Homepage des Tumorzentrums München finden Sie zudem eine individuelle Suche nach Beratungsangeboten zum Thema „Ernährung bei Krebs" in Ihrer Nähe:
   http://www.ernaehrung-krebs-tzm.de/berater-suche.html

2. **Homepage der AG-Ernährung**
   Hier finden Krebspatienten Antworten auf häufig gestellte Fragen rund um das Thema Krebsprävention, Gewichtsverlust, Mangelernährung, aber auch Übergewicht im Zusammenhang mit Krebserkrankungen. Zusammengefasst von Ernährungsfachkräften in und um München.
   http://www.ernaehrung-krebs-tzm.de/

3. **Der Blog des Tumorzentrums „Gemeinsam stark"** – für alle, die sich tiefer über die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse zum Thema „Lebensstil und Krebs" informieren wollen. Inklusive vieler Rezepte für eine gesunde, krankheitsgerechte Küche, von Sternenköchen exklusiv für das Tumorzentrum kreiert.
   http://news.tumorzentrum-muenchen.de/

4. **Krebsberatungsstelle am Tumorzentrum München**
   in Kooperation mit der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V.
   und dem Comprehensive Cancer Center München (CCCM)
   Hier können Sie als Patient oder Angehöriger psychosoziale/psycho-onkologische Beratung sowie Informationen und Hilfestellungen bei sozialrechtlichen Fragen erhalten.
   Dr. med. Carola Riedner, Ärztin und Psycho-Onkologin und
   Angelika Amann, Dipl. Sozialpädagogin (FH), Psychoonkologin (DKG) i.A.
   Pettenkoferstraße 8a, 3. Etage, Zimmer 3.07
   80336 München
   Tel.: 089/4400-53351
   Fax: 089/4400-53354
   E-Mail: krebsberatung-tzm@med.uni-muenchen.de
   Homepage: http://www.tumorzentrum-muenchen.de/beratung.html

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.1000/186

Auf der Homepage des Tumorzentrums München finden Sie zudem eine individuelle Suche nach psycho-sozialer/psycho-onkologischer Beratungsangebote im Raum München/Oberbayern:
http://www.tumorzentrum-betreuung.de

5. **Beratungsstelle für Komplementärmedizin und Naturheilkunde am Tumorzentrum München**
   in Kooperation mit der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V.
   und dem Comprehensive Cancer Center München (CCCM)
   Informationen über sinnvolle naturheilkundliche Begleittherapien bei Tumorerkrankungen.
   Die Beratungsstelle unterstützt Sie dabei, Krankheitssymptome und Therapienebenwirkungen zu lindern sowie das Wiedererkrankungsrisikos zu senken.
   Wolfgang Doerfler, Facharzt für Neurologie, Arzt für Naturheilverfahren
   Pettenkoferstraße 8a, 3. Etage, Zimmer 3.06
   80336 München
   Tel.: 089/4400-57417
   Fax: 089/4400-54787
   E-Mail: komplementaermedizin-tzm@med.uni-muenchen.de
   Homepage: http://www.tumorzentrum-muenchen.de/komplementaermedizin.html

6. **AG „Komplementärmedizin“**
   Auf der Homepage der AG Komplementärmedizin finden Sie unter anderem Vorträge zum Thema Komplementärmedizin in der Behandlung von Krebspatienten:
   http://www.tumorzentrum-muenchen.de/aerzte/arbeitsgruppen/komplementaermedizin.html

Komplementärmedizinische Beratungsstellen des CCCM

1. **Kompetenzzentrum für Komplementärmedizin und Naturheilkunde (KoKoNat)**
   Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
   Leitung: Prof. Univ. Zürich Dr. med. Dieter Melchart
   Kaiserstraße 9 / Rückgebäude
   D-80801 München
   Anfragen und Anmeldung für die Ambulanz bitte nur schriftlich per E-Mail an:
   nhv.ambulanz@mri.tum.de
   Fax: 089/726697-21
   Homepage: http://www.kokonat.med.tum.de/
2. **Komplementärmedizinische Sprechstunde**
   an der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie
   Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
   Leitung: Prof. Dr. med. S. Combs
   Ismaninger Straße 22
   81675 München
   Tel.: 089/4140-4511
   Fax: 089/4140-4882
   E-Mail: privatambulanz.radonk@mri.tum.de
   Homepage: http://www.radonc.med.tum.de/kompmedSprechstunde
3. **Zentrum für Integrative Gynäkologie und Geburtshilfe (ZIGG)**
   Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
   Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
   Leitung: Dr. med. D. Paepke
   Ismaninger Straße 22

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

81675 München
Tel.: 089/4140-6749
Fax: 089/4140-4912
E-Mail: zigg@mri.tum.de
Homepage: http://www.frauenklinik.med.tum.de/inhalt/naturheilverfahren-und-komplementärmedizin

Beratungsstelle zum Thema „Bewegung und Krebs" des CCCM

Zentrum für Prävention, Ernährung und Sportmedizin
Klinikum rechts der Isar Technische Universität München
Ismaninger Straße 22, Bau 523
81675 München
Tel.: 089/4140-6774
Fax: 089/4140-6772
E-Mail: pz@sport.med.tum.de
Homepage: http://www.tumorzentrum-muenchen.de/patienten/bewegung/bewegung-und-krebs.html

Psychoonkologische Beratungsstellen des CCCM

1. **Psychoonkologische Beratung im CCCM:**
   Interdisziplinäres Zentrum für Psycho-Onkologie (IZPO)
   Medizinische Klinik und Poliklinik III/
   Comprehensive Cancer Center München (CCCM)
   Leitung: Dr. med. Friederike Mumm
   Marchioninistraße 15
   81377 München
   Tel.: 089/4400-74919
   Fax. 089/4400-78665
   E-Mail: psycho-onkologie@med.uni-muenchen.de
   Homepage: http://www.klinikum.uni-muenchen.de/CCCLMU-Krebszentrum-Muenchen/de/patienten/psycho_onkologie/index.html
2. **Sektion Psychosoziale Onkologie**
   Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
   Klinikum rechts der Isar an der TU München
   Leitung: PD Dr. Andreas Dinkel
   Tel.: 089/4140-4313
   Fax: 089/4140-4845
   E-Mail: Psychosomatik@mri.tum.de
   Homepage: https://www.psychosomatik.mri.tum.de/patientenversorgung/erwachsene/psychoonkologie-funktionsbereich-psychosoziale-onkologie

   Leitung Psychoonkologische Ambulanz: Dr. med. Doris Pouget-Schors
   Tel.: 089/4140-7421
   Fax: 089/4140-4845
   E-Mail: Doris.Pouget-Schors@mri.tum.de

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Beratungsstellen des CCCM zum Thema „Ernährung bei Krebs“

1. **Institut für Ernährungsmedizin, Klinikum rechts der Isar der TU München**
   Leitung: Herr Prof. Dr. med. H. Hauner
   Frau S. Schmidt-Tesch
   Georg-Brauchle-Ring 62
   80992 München
   Tel.: 089/289-24921
   E-Mail: ernaehrungsmedizin.med@tum.de
   Homepage: www.em-tum.de
2. **Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II (Gastroenterologie)**
   Dr. Alexander v. Werder
   Andrea Mack M., Sc. Klinische Ernährungsmedizin, Diätassistentin
   Ismaninger Straße 22
   81675 München
   Tel.: 089/4140-8037
   E-Mail: andrea.mack2@mri.tum.de
   Homepage: https://www.med2.mri.tum.de
3. **Ernährungsberatung für onkologische Patienten**
   Krebszentrum München am Comprehensive Cancer Center (CCC München^{LMU}),
   Klinikum der Universität München
   in Kooperation mit dem interdisziplinären Zentrum für Diätetik und Ernährungsmedizin (IZDE)
   Campus Großhadern
   Marchioninistraße 15
   81377 München
   Tel.: 01525 4847892
   E-Mail: ernaehrungsmedizin@med.uni-muenchen.de
   Homepage: www.klinikum.uni-muenchen.de/CCCLMU-Krebszentrum-Muenchen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag