



Onkologischer Schwerpunkt Stuttgart

Leitlinie des OSP Stuttgart
zur Diagnostik und Therapie des
Lungenkarzinoms

erstellt von der
Arbeitsgruppe „Lungenkarzinom“
und verabschiedet im OSP-Kolloquium am
13.12.2011



OSP

Onkologischer Schwerpunkt Stuttgart



AGAPLESION
BETHESDA KRANKENHAUS

Agaplesion
Bethesda Krankenhaus
Hohenheimer Str. 21
70184 Stuttgart



Diakonie-Klinikum
Rosenbergstr. 38
70176 Stuttgart



Karl-Olga
Krankenhaus

Karl-Olga-Krankenhaus
Hackstr. 61
70190 Stuttgart



Krankenhaus
vom Roten Kreuz

Krankenhaus vom Roten Kreuz
Badstr. 35-37
70372 Stuttgart



Klinikum Stuttgart

Bürgerhospital
Tunzhofer Str. 14-16
70191 Stuttgart

Katharinenhospital
Kriegsbergstr. 60
70174 Stuttgart

Krankenhaus Bad Cannstatt
Prießnitzweg 24
70374 Stuttgart

Olgahospital
Bismarckstr. 8
70176 Stuttgart



Marienhospital
Böheimstr. 37
70199 Stuttgart



St.-Anna-Klinik
Obere Waiblinger Str. 101
70374 Stuttgart



Robert-Bosch-Krankenhaus

Robert-Bosch-Krankenhaus
Auerbachstr. 110
70376 Stuttgart



Robert-Bosch-Krankenhaus
Klinik Schillerhöhe

Klinik Schillerhöhe
Solitudestr. 18
70839 Gerlingen



Robert-Bosch-Krankenhaus
Klinik Charlottenhaus

Klinik Charlottenhaus
Gerokstr. 31
70184 Stuttgart

OSP-Geschäftsstelle

Rosenbergstraße 38
70176 Stuttgart
Telefon 0711/64558-80
Telefax 0711/64558-90
www.osp-stuttgart.de
info@osp-stuttgart.de

Diese und weitere Leitlinien finden Sie auf unserer Homepage unter „Ärzte-Infos - Therapieleitlinien und Sitzungsprotokolle“. Zugangsdaten zu dem passwortgeschützten Bereich können bei der OSP-Geschäftsstelle angefordert werden.

Wenn Sie Interesse haben, sich in einer Arbeitsgruppe zu engagieren, wenden Sie sich bitte ebenfalls an o. g. Adresse.

Lungenkarzinom

Autoren:

Chirurgie:

Professor Dr. Godehard Friedel
Klinik Schillerhöhe
Solitudestraße 18
70839 Gerlingen
godehard.friedel@klinik-schillerhoehe.de

Pneumologische Onkologie:

Professor Dr. Martin J. Kohlhäufel
Klinik Schillerhöhe
Solitudestraße 18
70839 Gerlingen
martin.kohlhaeufl@klinik-schillerhoehe.de

Dr. Martin Kimmich, MScIH
Klinik Schillerhöhe
Solitude Str. 18
70839 Gerlingen
martin.kimmich@klinik-schillerhoehe.de

Strahlentherapie:

Professor Dr. Thomas Hehr
Marienhospital Stuttgart
Böheimstraße 37
70199 Stuttgart
thomashehr@vinzenz.de

Pathologie:

Professor Dr. G. Ott
Robert-Bosch-Krankenhaus
Auerbachstraße 110
70376 Stuttgart
german.ott@rbk.de

Radiologie/Nuklearmedizin:

Frau Professor Dr. Angela Geissler
Robert-Bosch-Krankenhaus
Auerbachstraße 110
70376 Stuttgart
angela.geissler@rbk.de

Inhaltsverzeichnis

1. Histologische Klassifikation und Stadieneinteilung	5
1.1. Plattenepithelcarcinom	5
1.2. Kleinzellige Lungenkarzinome	5
1.3. Adenocarcinom.....	6
1.4. Großzelliges Karzinom	9
1.5. Sarkomatoides Karzinom.....	10
1.6. TNM-Klassifikation der Lungenkarzinome (UICC-Klassifikaton, 7. Auflage).....	11
1.7. Genetische Analysen.....	13
2. Diagnosestellung und onkologisches Staging	14
2.1. Basisuntersuchungen	14
2.2. Diagnostik des Primärtumors und seiner intrathorakalen Ausbreitung	14
2.3. Diagnostik extrathorakaler Metastasierung	16
3. Spezielle prätherapeutische Funktionsdiagnostik	18
4. Therapie	22
4.1. Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms	22
4.1.1. Stadium I	22
4.1.2. Stadium II	22
4.1.3. Stadium III	23
4.1.4. Adjuvante Chemotherapie.....	23
4.1.5. Stadium IV	25
4.2. Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms.....	29
4.2.1. Multimodales Therapiekonzept bei T1-2, N0-1, M0	29
4.2.2. Nicht metastasierte, bestrahlbare Stadien.....	29
4.2.3. Metastasierte Stadien und nicht bestrahlbare Situation.....	29
4.2.4. Prophylaktische Hirnbestrahlung.....	30
5. Nachsorge.....	30
6. Niedrig-Dosis-CT-Screening bei asymptomatischen Rauchern	31

Die komplette Resektion bietet beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinom nach wie vor die beste Chance eines kurativen Therapieansatzes. Multimodale Therapiekonzepte verbessern die Möglichkeit einer kompletten Resektion und damit der Kuration. Ziel der diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen ist in erster Linie die Kuration. Im metastasierten oder nicht kurablen Stadium steht neben der Lebensverlängerung die Erhaltung einer möglichst guten Lebensqualität im Vordergrund.

1. Histologische Klassifikation und Stadieneinteilung

Die WHO-Klassifikation von 2004 klassifiziert Lungenkarzinome primär nach dem morphologischen Erscheinungsbild der Tumoren. Die Hauptgruppen der Lungenkarzinome stellen somit die nicht-kleinzelligen Karzinome (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, großzelliges Karzinom) und das kleinzellige (endokrine) Lungenkarzinom dar.

Die pathologische Diagnose sollte sich auf ein Biopsat bzw. Resektat mit histologischer Aufarbeitung gründen. Die zytologische Diagnosestellung sollte die Ausnahme darstellen.

1.1. Plattenepithelkarzinom

Plattenepithelkarzinome treten in über 90% der Fälle bei Zigarettenrauchern auf. Plattenepithelkarzinome leiten sich vom Epithel der Bronchien und Bronchiolen ab. Nach der Definition der WHO handelt es sich beim Plattenepithelkarzinom (SCC) um einen malignen epithelialen Tumor, der eine Verhornung und / oder Interzellularbrücken aufweist. Zentrale Tumoren bilden häufig intraluminale, polypöse Tumoren aus und infiltrieren durch die Bronchuswand in die umgebenden Gewebeschichten. In steigendem Ausmaß werden auch Plattenepithelkarzinome in peripheren Lungenabschnitten diagnostiziert (bis zu 50% der Fälle!). Histologisch werden verschiedene Varianten beschrieben (papillär, klarzellig, kleinzellig, basaloid); all diesen Varianten ist aber die primäre plattenepitheliale Differenzierung mit Verhornungen oder Interzellularbrücken gemein. Molekulargenetisch stehen große Deletionen im kurzem Arm des Chromosoms 3 im Vordergrund. Genexpressions-Studien zeigten insbesondere eine Überexpression von Protein p63, ein Befund, der sich auch in der Immunhistochemie mit entsprechenden Antikörpern nachvollziehen lässt.

1.2. Kleinzellige Lungenkarzinome

Das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC) ist ein maligner Tumor, der aus kleinen bis mittelgroßen Zellen mit schmalen, häufig kaum erkennbarem Zytoplasma, rund-ovalären oder angedeutet spindelförmigen Kernen mit feingranulärem Chromatinmuster und kleinen Nukleolen besteht. Typischerweise liegen ausgedehnte Nekrosen vor; die Zahl der Kernteilungsfiguren ist hoch. Kombinierte Tumoren mit Anteilen eines kleinzelligen und eines nicht-kleinzelligen

Karzinoms, häufig eines Adenokarzinoms oder Plattenepithelkarzinoms, kommen vor. Kleinzellige Lungenkarzinome entstehen häufig zentral und breiten sich innerhalb der Lunge entlang der Bronchien mit submucöser und circumferenzieller Ausbreitung aus. Typischerweise wird die Diagnose eines SCLC durch Immunhistochemie abgesichert. Charakteristischerweise zeigt sich hier eine Reaktivität für Zytokeratine (häufiger in einer „dot-like“-Verteilung), eine Reaktivität für CD56, Chromogranin und / oder Synaptophysin und eine Reaktivität für TTF1 in 90% der Fälle. Der Proliferationsindex (Ki67) ist hoch (in der Regel über 80%). Differentialdiagnostisch sind Karzinoid-Tumoren und großzellige Karzinome mit neuroendokriner Differenzierung abzugrenzen, daneben auch andere „klein-, rund- und blauzellige“ Tumoren wie Ewing/PNET-Tumoren, Neuroblastome oder maligne Lymphome.

Nach wie vor ist die eigentliche Ursprungszelle des kleinzelligen Karzinoms nicht bekannt; in erster Linie kommt hier aber eine pluripotente Vorläuferzelle in Betracht, deren Differenzierungskapazität sowohl in Richtung endokriner wie auch in Richtung epithelial-sekretorischer Zellen gehen kann. In genetischer Hinsicht stellen kleinzellige Lungenkarzinome euploide Tumoren mit häufigen Deletionen in 3p (nahezu 100%) dar. Eine Inaktivierung des Retinoblastom-Gens und eine konsekutive Überexpression von E2F1 ist für das kleinzellige Lungenkarzinom charakteristisch. Genexpressionsprofile haben gezeigt, dass insbesondere neuroendokrine Gene überexprimiert werden.

1.3. Adenokarzinom

Adenokarzinome der Lunge zeigen eine drüsige Differenzierung oder aber – im Falle solide wachsender Tumoren – zumindest eine Schleimbildung in einzelnen Zellen. Pulmonale Adenokarzinome können als solitäre oder multiple Tumoren auftreten und werden häufig in der Lungenperipherie beobachtet. Zentrale oder endobronchiale Tumoren treten ebenfalls auf, und schließlich können auch diffuse bilaterale Lungeninfiltrate oder ein pagetoides Wachstum entlang der visceralen Pleura (mit Ähnlichkeiten zum Pleuramesotheliom) beobachtet werden. Histologisch können insbesondere azinäre, papilläre und bronchiolo-alveoläre Wachstumsmuster neben dem solide gewachsenen Adenokarzinom beobachtet werden. In 80% der resezierten Fälle liegen diese Wachstumsmuster allerdings gemischt vor, während ein histologisch monomorpher Wuchstyp eher die Ausnahme ist. Bronchiolo-alveoläre Karzinome sind überwiegend nicht-muzinös, zum geringeren Teil muzinös und wachsen in einem „lepidischen“ Muster entlang präformierter Alveolarstrukturen. Varianten der Adenokarzinome der Lunge stellen das fetale Adenokarzinom, das aus tubulären bzw. azinären Zellkomplexen besteht, wie sie in der fetalen Lunge zu beobachten sind, das muzinöse Adenokarzinom (einschließlich des Zystadenokarzinoms) und das Siegelringzell- und das klarzellige

Adenokarzinom dar. Eine weitere Sonderform des Lungenkarzinoms sind die Adenokarzinome vom intestinalen Typ, die morphologisch und in der Immunhistochemie starke Ähnlichkeiten zu intestinalen und insbesondere colorektalen Adenokarzinomen aufweisen und von Metastasen in manchen Fällen schwierig abzugrenzen sind. Schließlich können Adenokarzinome beobachtet werden, die sich von Bronchialdrüsen ableiten und somit morphologisch identisch zu ihren Gegenstücken in der Speicheldrüse sind. Am häufigsten sind das mucoepidermoide Karzinom, das adenoid-zystische Karzinom und das epithelial-myoeptitheliale Karzinom. Diese Tumoren machen allerdings jeweils weniger als 1% aller Lungenkarzinome aus.

Der neue Klassifikationsvorschlag pulmonaler Adenokarzinome der IASLC/ATS/ERS

Aufgrund der heterogenen Natur des Adenokarzinoms der Lunge sowohl in pathologisch-histologischer, molekularer, klinischer, wie auch radiologischer und chirurgischer Sicht und des Nachweises einer möglichen prognostischen Bedeutung histo-pathologischer Subgruppen von Adenokarzinomen haben kürzlich die International Association for the Study of Lung Cancer, die American Thoracic Society und die European Respiratory Society (IASLC/ATS/ERS) einen neuen Vorschlag zu einer internationalen multidisziplinären Klassifikation der Adenokarzinome der Lunge vorgeschlagen. Die Kernpunkte dieser neuen Klassifikation sind

- I. Die Aufgabe des Terminus „Bronchiolo-alveoläres Karzinom“ und dessen Ersetzung durch den Begriff des „Adenocarcinoma in situ“ bzw. des deskriptiven Terminus des „lepidischen“ (nicht-invasiven) Tumorwachstums.
- II. Kleine (≤ 3 cm) solitäre Adenokarzinome mit einem rein lepidischen Wachstum ohne Nachweis einer Gewebeinvasion werden als „Adenocarcinoma in-situ (AIS)“ klassifiziert.
- III. Kleine (≤ 3 cm) Tumoren mit einem überwiegend lepidischen Wachstumsmuster und einer invasiven Komponente von $\leq 0,5$ cm werden als minimale invasive Adenokarzinome (MIA) klassifiziert.
- IV. Invasive Adenokarzinome (non-AIS, non-MIA) werden nun anhand des praedominanten Subtyps klassifiziert, wobei alle Differenzierungskomponenten eines Adenokarzinoms in Schritten von 5% angegeben werden sollen.
- V. Mikropapilläre Adenokarzinome werden als ein Subtyp des invasiven Karzinoms neu aufgenommen.
- VI. Das frühere mucinöse bronchioloalveoläre Karzinom wird als invasives mucinöses Adenokarzinom klassifiziert.

Tabelle 1 fasst diesen Klassifikationsvorschlag zusammen.

Tabelle 1:

IASLC/ATS/ERS-Multidisziplinäre Klassifikation der Adenocarcinome der Lunge.

Präinvasive Läsionen

Atypische adenomatöse Hyperplasie

Adenocarcinoma in-situ (≤ 3 cm, früheres bronchioloalveoläres Carcinom)

Nicht-mucinös und/oder mucinös

Minimal invasives Adenocarcinom (ein ≤ 3 cm großer, überwiegend lepidisch gewachsener Tumor mit $\leq 0,5$ cm Invasion)

Nicht-mucinös und/oder mucinös

Invasive Adenokarzinome

Lepidisch praedominant (früher nicht-mucinöses BAC)

Acinär praedominant

Papillär praedominant

Mikropapillär praedominant

Solide praedominant mit Nachweis von Mucin

Varianten

Invasives mucinöses Adenocarcinom (früheres mucinöses BAC) und gemischtes mucinöses/non-mucinöses Carcinom

Colloid-Adenocarcinom

Fetales Adenokarzinom

Enterisches Adenokarzinom

Die Anwendung dieses Klassifikationsvorschlags führte zur Identifikation von drei prognostischen Gruppen, bei denen Adenokarzinomata in-situ und minimal invasive Adenokarzinome (überwiegend nicht-mucinös) ein krankheitsfreies Überleben von 100% nach 5 Jahren hatten.

Eine intermediäre Gruppe mit praedominant lepidischen, acinären und papillären Adenokarzinomen zeigte über 5 Jahre ein krankheitsfreies Überleben (DFS) von 83-90% und eine prognostisch ungünstige Gruppe mit praedominant mikropapillären, soliden und colloidnen Adenokarzinomen sowie dem invasiven mucinösen Adenokarzinom (einschließlich gemischter mucinöser/nicht-mucinöser Adenokarzinome) zeigte ein 5-Jahres DFS zwischen 67-76%.

Weitere prognostisch relevante Parameter sind das Stadium (Unterscheidung zwischen Stadium IA und IB), das Geschlecht, der Tumorgrad, der Nachweis von Nekrosen und der Nachweis einer Gefäßinfiltration. In einer multivariaten Analyse blieben der Tumorgrad nach der

IASLC/ATS/ERS-Klassifikation (ungünstig vs. Intermediär/günstig), das Geschlecht, die Tumorgroße (adjustiert an die Fläche des Tumors mit lepidischem Wachstum) und Nekrosen prognostisch signifikant.

Aus dem Vorschlag der Klassifikation nicht-invasiver Tumore als Adenocarcinomata in-situ ergibt sich die Frage nach einer möglichen Revision der TNM-Klassifikation (7. Auflage) maligner Tumoren. Insbesondere muss hier diskutiert werden, ob tatsächlich der Terminus TIS (Adenocarcinoma in-situ) eingeführt werden soll, und ob – analog zum Mammakarzinom – eine Kategorie eines Tmi ($\leq 0,5$) geschaffen werden soll, und ob das T-Stadium grundsätzlich als reines Korrelat/Ausdruck eines invasiven Tumorwachstums formuliert werden soll.

Adenokarzinome der Lunge zeigen häufige Imbalancen verschiedener Chromosomen bzw. Chromosomenarme, und die Aberrationen sind, z. B. zu denen von Plattenepithelkarzinomen unterschiedlich. Molekulargenetisch treten in etwa 30% der Fälle Mutationen im *KRAS*-Gen und in 10-15% der Fälle Mutationen in *EGFR* auf. Auch p53 ist häufig mutiert. Einige dieser molekularen Aberrationen definieren bestimmte Subgruppen von Karzinomen, wie z. B. das muzinöse Karzinom (*KRAS*) oder Karzinome, die bei weiblichen Individuen auftreten, die niemals geraucht haben (*EGFR*). Genexpressionsprofile ließen unterschiedliche molekulare Subgruppen von Adenokarzinomen nachweisen, die Assoziationen zu bestimmten metabolischen Pfaden aufwiesen.

1.4. Großzelliges Karzinom

Das großzellige Lungenkarzinom ist als ein undifferenziert wachsendes, nicht-kleinzelliges, nicht-plattenepitheliales Karzinom definiert, das konventionell-morphologisch keine glanduläre Differenzierung nachweisen lässt. In früheren Studien wurden etwa 9% der Lungenkarzinome als großzellig klassifiziert. Etwa 3% dieser Tumoren wurden aufgrund der Expression neuroendokriner Marker einer neuroendokrinen Differenzierung zugeordnet. Histologisch liegen Nester oder Rasen von großen, polygonalen Tumorzellen mit vergrößerten, lockeren Kernen und häufig prominenten Nukleolen vor. Ultrastrukturell oder immunhistochemisch können allerdings Kriterien einer glandulären oder plattenepithelialen Differenzierung gefunden werden. Großzellige neuroendokrine Karzinome müssen *per definitionem* morphologisch Zeichen dieser neuroendokrinen Differenzierung aufweisen; zusätzlich ist eine Expression mindestens eines neuroendokrinen Markers (CD56, Chromogranin und/oder Synaptophysin) erforderlich. Eine Kombination großzelliger neuroendokriner Karzinome mit Adenokarzinomen oder Plattenepithelkarzinomen ist möglich. Sonderformen grosszelliger Karzinome werden als basaloide Karzinome, Lymphoepitheliom-ähnliche Karzinome oder klarzellige Karzinome bezeichnet. Solche Sonderformen betreffen z. B. das großzellige Karzinom mit rhabdoidem Phänotyp.

1.5. Sarkomatoides Karzinom

Sarkomatoide Karzinome stellen üblicherweise gering differenzierte, nicht-kleinzellige Karzinome mit einer Komponente eines Sarkoms bzw. einer sarkomatoiden Differenzierung dar. Die Tumorgruppe ist heterogen und beinhaltet das pleomorphzellige Karzinom (mit einer Komponente eines Plattenepithelkarzinoms oder eines Adenokarzinoms bzw. großzelligen Karzinoms mit einer sarkomatoiden Komponente oder eines rein sarkomatoiden und riesenzellhaltigen Karzinoms), das Spindelzellkarzinom, das Riesenzellkarzinom, das Karzinosarkom mit einer Komponente eines Karzinoms und eines Sarkoms mit differenzierten Anteilen, am häufigsten eines Chondrosarkoms, eines Osteosarkoms oder eines Rhabdomyosarkoms. Eine Sonderform des sarkomatoiden Karzinoms stellt das pulmonale Blastom dar, das einen biphasischen Tumor mit einer – primitiven – epithelialen Komponente i. S. des fetalen Adenokarzinoms und ein undifferenziertes mesenchymales Stroma (gelegentlich mit Arealen eines Osteosarkoms, Chondrosarkoms oder Rhabdomyosarkoms) aufweist.

1.6. TNM-Klassifikation der Lungenkarzinome (UICC-Klassifikaton, 7. Auflage)

Tabelle 2: TNM-Klassifikation der Lungenkarzinome (UICC-Klassifikaton, 7. Auflage)

TX	Positive Zytologie		
T1	≤3 cm		
T1a	≤2 cm		
T1b	>2–3 cm		
T2	Hauptbronchus ≥2 cm von der Carina, Invasion von viszeraler Pleura, partielle Atelektase		
T2a	>3–5 cm		
T2b	>5–7 cm		
T3	>7 cm, Brustwand, Zwerchfell, Perikard, mediastinale Pleura, Hauptbronchus <2 cm von der Carina, totale Atelektase, separate(r) Tumorherd(e) im selben Lappen		
T4	Mediastinum, Herz, große Gefäße, Carina, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, separate(r) Tumorherd(e) in einem ipsilateralen anderen Lappen		
N1	Ipsilaterale peribronchiale/hiläre Lymphknoten		
N2	Ipsilaterale mediastinale/subkarinale Lymphknoten		
N3	Kontralaterale mediastinale, hiläre, ipsi- oder kontralaterale Skalenus- oder supraklavikuläre Lymphknoten		
M1	Metastasen		
M1a	Separate(r) Tumorherd(e) in einem kontralateralen Lappen, Pleurametastasen, maligner Pleura- oder Perikarderguss		
M1b	Fernmetastasen		
Stadiengruppierung			
<i>Lungenkarzinom</i>			
Okkultes Karzinom	TX	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1a, T1b	N0	M0
Stadium IB	T2a	N0	M0
Stadium IIA	T2b	N0	M0
	T1a, T1b, T2a	N1	M0
Stadium IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T1a, b, T2a, b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stadium IIIB	T4	N2	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Histopathologisches Grading:

GX Differenzierungsgrad nicht beurteilbar

G 1 gut differenziert

G 2 mäßig differenziert

G 3 schlecht differenziert

G 4 undifferenziert

Neuerungen der 7. Auflage der TNM Klassifikation von 2010

Die ab 01.01.10 anzuwendende 7. Auflage der TNM-Klassifikation des Bronchialkarzinoms bringt eine Reihe von neuen Klassifikationen und Modifikationen mit sich, deren Berücksichtigung für eine einheitliche Anwendung der Klassifikation und Dokumentation der anatomischen Tumorausbreitung national und international von großer Bedeutung ist.

Die neue Klassifikation des Bronchialkarzinoms beruht auf den Ergebnissen einer Studie von über 80.000 Patienten mit Lungenkarzinom, deren Daten von einem Komitee der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) (UICC, 2009) unter der Führung von Peter Goldstraw ausgewertet wurden (Goldstraw P, 2007). Diese Klassifikation der Lungenkarzinome stellt ein Schema bereit, mit dem alle histologischen Typen der Lungenkarzinome – eingeschlossen die Karzinoide –, alle histologischen Malignitätsgrade und zentrale vs. periphere Lungenkarzinome auf einer rein morphologischen Basis klassifiziert werden können.

Die Änderungen in der 7. Auflage betreffen die T- und M-Klassifikation, während es für die N-Klassifikation keine Änderungen ergaben. Tabelle 3 gibt einen Überblick über wesentliche Änderungen im Vergleich zur bisherigen TNM-Klassifikation der Lungenkarzinome (s. Tab 2 und Tab. 3).

Tabelle 3:

Wichtige Änderungen der 7. im Vergleich zur 6. Auflage der TNM Klassifikation für Lungenkarzinom (UICC)

T-Klassifikation

- Unterteilung von T1 in T1a und T1b anhand der Größe (bis 2 cm T1a, bis 3 cm T1b)
- Unterteilung von T2 in T2a und T2b anhand der Größe (bis 5 cm T2a, bis 7 cm T2b)
- Klassifizierung von T2-Tumoren größer als 7 cm als T3
- Klassifizierung von T4-Tumoren aufgrund von getrennten Herden im gleichen Lappen als T3
- Klassifizierung von M1 aufgrund von getrennten Herden in anderen Lappen der ipsilateralen Lunge als T4

N-Klassifikation: keine Änderungen

M-Klassifikation

- Klassifizierung von malignem Pleura- oder Perikarderguss, Pleura- oder Perikardkarzinose von T4 zu M1a
- Unterteilung von M1 in M1a (Pleura- oder Perikarderguss, Pleurakarzinose, Tumorherde in kontralateraler Lunge) und M1b (Fernmetastasen) aufgrund deren deutlich schlechterer Prognose

1.7. Genetische Analysen

Die Untergruppen-spezifischen molekularen Alterationen in Lungenkarzinomen sind bei den einzelnen Tumortypen dargestellt. Wegen der großen Bedeutung von Tyrosinkinase-Inhibitoren bei der Behandlung von Lungenkarzinomen mit aktivierender EGFR Mutation, wird die EGFR Mutationsanalyse bei Diagnose eines pulmonalen Adenokarzinoms, großzelligen Karzinoms bzw. NSCLC-NOS empfohlen, sofern eine Indikation für eine palliative Erstlinientherapie besteht. Die Untersuchung sollte in einem hierfür zertifizierten Labor erfolgen. Die Bearbeitungsdauer sollte maximal 14 Tage betragen.

Zum Bearbeitungszeitpunkt dieser OSP-Leitlinie werden keine weiteren genetischen Analysen außerhalb klinischer Studien empfohlen. Eine Zulassung des ALK-Inhibitors Crizotinib durch die EMEA könnte dies ändern. Für alle routinemäßig durchgeführten immunhistochemischen und genetischen Analysen ist eine Standardisierung, Qualitätskontrolle und zufriedenstellende Reproduzierbarkeit zu fordern.

Weiterführende Literatur:

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

International association for the study of lung cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. J Thorac Oncol. 2011 Feb;6(2):244-85.

Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, Sima CS, Gerald WL, Kris MG, Park BJ, Rusch VW, Travis WD. Mod Pathol. 2011 May;24(5):653-64.

2. Diagnosestellung und onkologisches Staging

Bei begründetem Verdacht auf ein Lungenkarzinom sollte die weitere Diagnostik von einem in der Behandlung von Lungenkrebs erfahrenen Facharzt geplant werden. Die Überweisung an ein zertifiziertes Lungenkrebszentrum wird empfohlen.

Es sollte auf möglichst sichere Weise eine möglichst große histologische Probe von derjenigen Tumormanifestation gewonnen werden, die für die spätere Stadieneinteilung entscheidend ist. Im Rahmen der primären Diagnostikplanung sollte geklärt werden, ob eine endobronchiale oder endoösophageale ultraschallgesteuerte Lymphknotenbiopsie (EBUS/EUS-FNA) erforderlich ist, welche bronchoskopische Technik zum Einsatz kommen soll, ob primär eine Halslymphknoten- oder Fernmetastasenbiopsie erfolgen soll.

Die Diagnostik sollte valide, schnell, wenig belastend und kosteneffektiv gestaltet werden. Redundante Untersuchungen sollen vermieden werden.

2.1. Basisuntersuchungen

- **Anamnese**
- **Körperliche Untersuchung**
- **Labor**
BB, CRP, LDH, INR, PTT, Quick, Kreatinin, Harnstoff, K⁺, Na⁺, Ca⁺⁺, AP, GGT, GOT, GPT
- **EKG**
- **Lungenfunktionsanalyse**
Spirometrie, Bodyplethysmographie, Diffusionskapazität, Blutgasanalyse

2.2. Diagnostik des Primärtumors und seiner intrathorakalen Ausbreitung

CT-Thorax mit Kontrastmittel

Grundsätzlich als Basisuntersuchung bei jedem Patienten, bei dem ein unklarer Befund im oder am Thorax besteht.

NMR-Thorax

Spezialuntersuchung. Nur als zielgerichtete Untersuchung indiziert, wenn therapierelevante Infiltrationen der Nachbarorgane wie Aorta, Herz, A. pulmonalis, Trachea, Mediastinum, Zwerchfell, Plexus brachialis oder Wirbelkörper bestätigt werden müssen.

Bronchoskopie

- Herdsondierung

Eine transbronchiale Herdsondierung sollte versucht werden, wenn der Tumor im Röntgen-Bild differenziert werden kann und der Herd im CT einen Bronchus als zielführende Struktur besitzt. Sind diese Voraussetzungen nicht gegeben so besteht wenig Chance auf eine erfolgreiche Sondierung.

- Endobronchiale Schleimhautbiopsien („staging PE“)

Staging-PE sollten immer bei technisch operablen Patienten durchgeführt werden, die zur Diagnostik eines Rundherdes kommen. Es sollten hierbei die Grenzen, an denen vermutlich die anatomische Resektion durchgeführt wird biopsiert werden. Hier sind mindestens die Lappenabgänge proximal und distal zu fordern. Die Segmentabsetzungsebene wäre wünschenswert aber nicht obligat.

- Transbronchiale Stanzbiopsie

Eine bronchoskopische Stanzbiopsie ohne Ultraschallsteuerung ist dann gerechtfertigt, wenn im CT eindeutige, stark vergrößerte LK unterhalb der Hauptkarina erkennbar sind, die durch eine „blinde“ Stanze erreicht werden können.

- Bürstenzytologie

Eine Bürstenzytologie ist dann sinnvoll, wenn der Primärherd nicht durch eine Herdsondierung erreicht werden kann. Die Bürste sollte mind. 2mal durchgeführt werden mit anschließender Spülung des Segmentbronchus und zytologischer Analyse der Spülflüssigkeit.

EUS-FNA (Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration)

Die EUS-FNA ist dann indiziert, wenn im CT vergrößerte Lymphknoten um den Ösophagus herum erkennbar sind bzw. eine Infiltration des Ösophagus ausgeschlossen werden soll.

EBUS-FNA (Endoscopic Bronchial Ultrasound -Guided Fine Needle Aspiration)

Die EBUS-FNA ist dann indiziert, wenn paratracheal, im Bereich der Hauptbronchien bzw. im Hilusbereich (an der 1. Aufzweigung der Hauptbronchien) CT morphologisch metastasensuspekte und/oder PET positive Lymphknoten oder Primärherde erkennbar sind, die mit dem EBUS - Kopf anlotbar sind.

Mediastinoskopie

Patienten, die für eine kurativ intendierte Tumorresektion geeignet erscheinen und bei denen eine EBUS-FNA negativ ausfiel oder nicht vorliegt, benötigen eine Mediastinoskopie, wenn

mediastinale LK im PET und/oder CT verdächtig auf eine Metastasierung sind. Bei PET negativen und CT morphologisch unauffälligen LK kann eine Mediastinoskopie sinnvoll sein bei zentralen oder großen Tumoren (T2-4), sie ist in diesen Fällen aber nicht zwingend erforderlich.

Transthorakale ultraschall-gesteuerte Punktion

Die Ultraschall gesteuerte transthorakale Punktion kommt zur Primärdiagnostik von thoraxwandnahen Tumoren in Frage, insbesondere dann, wenn eine Thoraxwandinfiltration vorliegt.

Transthorakale CT-gesteuerte Punktion

Tumore, bei denen eine bronchoskopische Diagnosestellung nicht möglich ist, sollten mittels einer CT (oder in geeigneten Fällen Ultraschall-) gestützten Punktion biopsiert werden, sofern bei klinisch niedrigem Tumorstadium und geringem OP Risiko eine primäre Operation mit intraoperativem Schnellschnitt und ggf. kurativ intendierter Resektion nicht die bessere therapeutische Lösung darstellt.

Thorakoskopische Biopsie

Die Thorakoskopie kommt bei der Abklärung von kleinen, insbesondere peripher gelegenen, Herden zum Einsatz, bei der Verifizierung und Therapie einer pleuralen Metastasierung und gelegentlich bei der Abklärung mediastinaler Herde, die nicht anders zugänglich sind.

Erguss-Diagnostik

Bei Vorhandensein eines Pleuraergusses soll, wenn technisch möglich, eine diagnostische Punktion erfolgen, das Punktat soll laborchemisch und zytologisch aufgearbeitet werden. Bei Exsudaten ohne Nachweis maligner Zellen aber bei radiologischem V.a. tumoröse Pleurabeteiligung, soll eine videoassistierte Thorakoskopie mit Probenentnahme erfolgen, sofern eine Pleurakarzinose therapie relevant wäre. Dieser Eingriff sollte ggf. so geplant werden, dass er bei negativem Befund in eine kurative Resektion erweitert werden könnte.

Bei Verdacht auf eine Perikardbeteiligung wird i.d.R. erst im Rahmen eines resezierenden Eingriffs überprüfbar. Über die Resektabilität muss dann intraoperativ entschieden werden, i.d.R. unter Zuhilfenahme einer Schnellschnittdiagnostik.

2.3. Diagnostik extrathorakaler Metastasierung

Für das Screening auf Fernmetastasen müssen folgende Körperregionen/Organe mit mindestens einer der in Klammern stehenden Methoden untersucht werden:

1. Schädel (CT, NMR)
2. Oberbauch (CT, Sonographie, PET-CT)
3. Knochen (Szintigraphie, PET-CT)

CT-Schädel mit Kontrastmittel

Obligat bei jedem Patienten mit Verdacht auf oder bestätigtem NSCLC sofern kein NMR des Schädels möglich ist.

NMR-Schädel

Hinsichtlich Sensitivität und Spezifität bessere Alternative zum Schädel - CT. Bei unklaren Befunden im CCT immer NMR-Schädel als Ergänzung. Bei Kontrastmittelallergien oder erheblicher Niereninsuffizienz kann das NMR primär indiziert sein, wenn dadurch eine KM-haltige Untersuchung vermieden werden kann.

PET-CT

Die PET-CT wird zum Primärstaging empfohlen bei allen Stadien die prinzipiell für eine kurativ intendierte Therapie in Frage kommen. Die Indikation zur PET-CT ist so zu stellen, dass Redundanz von Untersuchungen möglichst vermieden wird (Ganzkörper-PET anstelle , nicht zusätzlich zu Skelettszintigraphie und Abdomen-CT).

CT-Oberbauch mit Kontrastmittel

Ist als Standardmethode im Rahmen des abdominellen Staging anzusehen, sofern keine PET-CT durchgeführt wird.

Abdomensonographie

Bei potentiell kurativ behandelbaren Patienten erscheint eine Sonographie der Oberbauchorgane als alleinige abdominelle Stagingmethode nicht ausreichend. Sie wird als ergänzende Untersuchung eingesetzt bei unklaren Befunden in der Computertomographie, bzw. wenn eine CT-Kontrastmittelgabe nicht möglich war.

Bei nicht kurativ behandelbaren Patienten kann die Abdomensonographie die Oberbauch-CT als Stagingmethode ersetzen.

NMR-Abdomen

Kann ergänzend zur CT bei unklaren Befunden oder alternativ zur CT, entsprechend lokaler Konventionen, eingesetzt werden.

Skelettszintigraphie

Die Skelettszintigraphie sollte bei allen Patienten mit Verdacht auf ein primäres Bronchialkarzinom durchgeführt werden. Sie kann unterbleiben im Falle eines PET-CT, sofern dabei der ganze Körper mit den Extremitäten abgebildet wird.

Bioptische Verifizierung

Metastasenverdächtige Herde sollten bioptisch (z.B. durch CT- oder sonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion) gesichert werden, wenn es sich um einen Einzelherd handelt, wenn die Möglichkeit einer Zweittumorerkrankung relativ hoch ist (z.B. bei früherer Tumorerkrankung) oder wenn die nicht-invasive Diagnostik nicht eindeutig ist. Von einer invasiven Klärung kann abgesehen werden, wenn die Bildgebung eindeutig ist (z.B. Osteodestruktion) bzw. wenn keine therapeutische Relevanz besteht (z.B. bei stark eingeschränktem Allgemeinzustand). Wenn eine Herd-Biopsie unzumutbar aufwändig oder mit einer unerwünschten Zeitverzögerung verbunden wäre (z.B. beim kleinzelligen Karzinom), kann der Metastasenverdacht zunächst im Rahmen einer Verlaufskontrolle unter Systemtherapie überprüft werden.

3. Spezielle prätherapeutische Funktionsdiagnostik

Die Lungenresektion bietet die beste Aussicht auf ein langfristiges Überleben von Patienten mit nichtmetastasierten pulmonalen Neoplasien. Angesichts der schlechten Prognose von Patienten mit nichtreseziertem Bronchialkarzinom sollte auch bei reduzierten kardiopulmonalen Reserven die Lungenresektion angestrebt werden. Dies bedingt eine sorgfältige Abschätzung der postoperativ zu erwartenden kardiopulmonalen Funktion, um einerseits keinem Patienten eine potentiell kurative Therapie zu versagen, andererseits aber auch schwerwiegende postoperative Beeinträchtigungen zu verhindern.

Eine erweiterte Abklärung der funktionellen Operabilität wird dann durchgeführt, wenn der Patient einem resezierendem Eingriff unterzogen wird und die das forcierte Einsekundenvolumen (FEV_1) oder die Diffusionskapazität (DLCO) in der obligaten präoperativen Lungenfunktionsanalyse $< 80\%$ Soll ist (s. Abb.1).

Spiroergometrie

Die Spiroergometrie liefert als wichtigsten Parameter die maximale Sauerstoffaufnahme in ml/kg/min. Bei einem Wert über 20 ml/kg/min kann funktionell gesehen jeder resezierende thoraxchirurgische Eingriff bis hin zur Pneumektomie auch mit Erweiterung durchgeführt werden. Liegt der Wert über 15 ml/kg/min, so ist eine Lobektomie möglich. Bei Werten zwischen 10-15 ml/kg/min sind in der Regel nur limitierte Resektionen (anatomische oder atypische Segmentresektionen) möglich. Genauso wie bei der Beurteilung der FEV_1 sind bei der

Spiroergometrie in Grenzfällen die prozentualen Sollvorgaben der Werte bindend. Für eine mögliche weitere Differenzierung kann hier die Perfusionsszintigraphie indiziert sein.

Bei einem Wert unter 10 ml/kg/min ist eine anatomische Resektion ausgeschlossen.

Diagnostische Eingriffe können jedoch thorakoskopisch bei entsprechenden Behandlungsoptionen möglich sein.

Echokardiographie

Die Echokardiographie wird bei vorbekannter oder klinisch manifester Herzinsuffizienz oder Klappenvitium gefordert.

Perfusionsszintigraphie

Indiziert bei Fällen, in denen die Ergebnisse aus Spirometrie, Bodyplethysmographie, DLCO und Spiroergometrie keinen sicheren Aufschluss über die funktionelle Operabilität geben.

Wichtig ist die Abschätzung der postoperativ zu erwartenden Lungenfunktion (ppo).

Mittels einer Formel kann die postoperative FEV₁ (ppoFEV₁) oder DLCO (ppoDLCO) errechnet werden. Liegt sie unter 40% so ist der der Berechnung zu Grunde gelegte Eingriff nicht durchführbar.

Pneumonektomie: präoperatives FEV₁ * (1-Anteil in % der zu resezierenden Lunge).

Lobektomie: präoperatives FEV₁ * (1-Anzahl der zu resezierenden Segmente / Gesamtanzahl funktioneller Segmente).

Die postoperative DLCO kann analog berechnet werden.

Bei eingeschränkter Lungenfunktion wird die Vorstellung des Patienten an einem zertifizierten Lungenkrebszentrum (interdisziplinären Tumorboard) mit Expertise in der Durchführung parenchymsparender sublobärer Resektionen (Segment- o. Wedgeresektion) empfohlen. Gleiches gilt für parenchymsparende Bronchus- oder Gefäßmanschetten ggf. auch unter Einsatz von intrapulmonalen Gefäßprothesen.

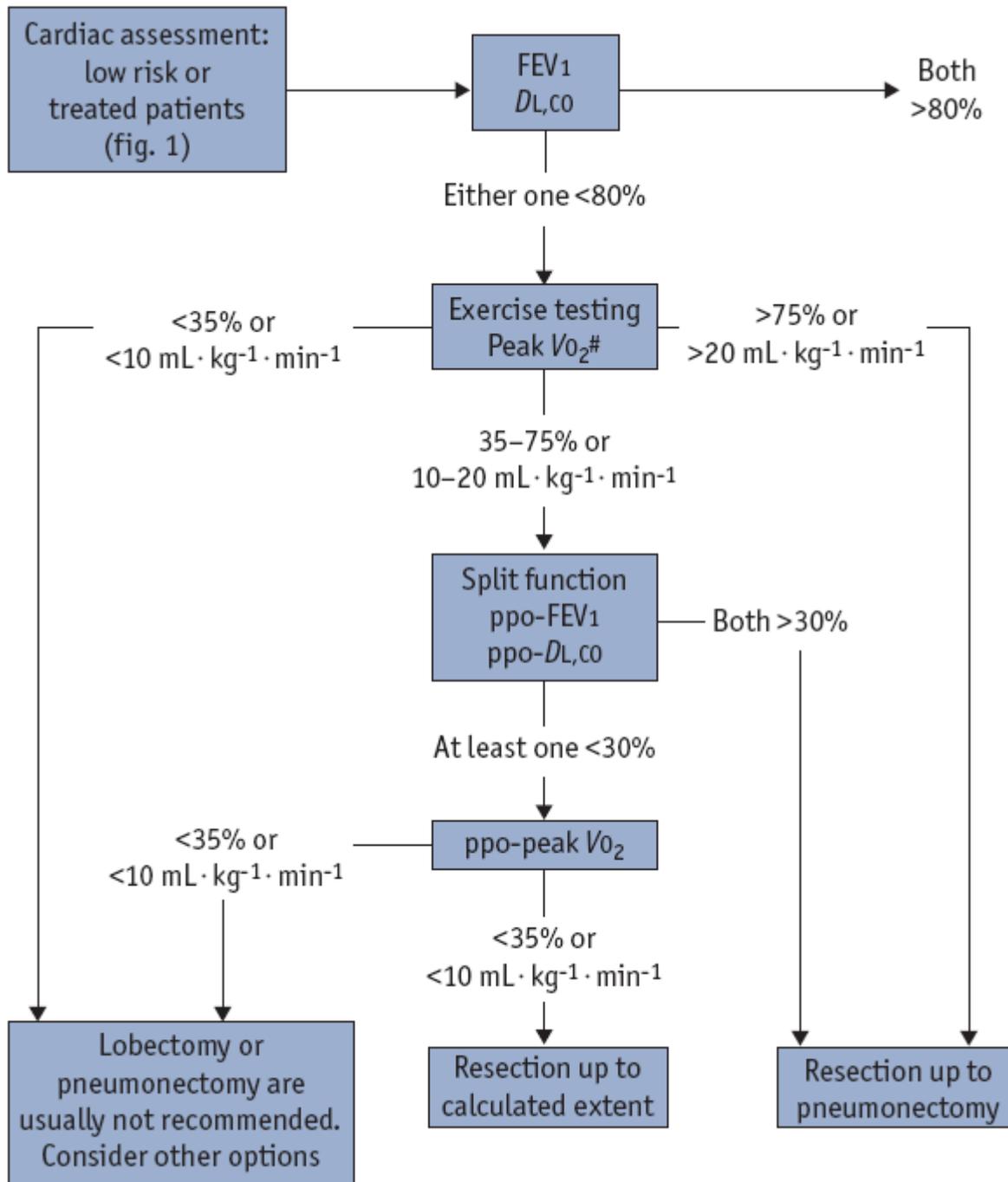


Abb. 1: Flussdiagramm zur präoperativen Beurteilung der Operabilität für lungenresezierende Eingriffe (Brunelli A, Eur Respir J 2009)

FEV₁ : forciertes expiratorisches 1-Sekunden-Volumen, Einsekundenkapazität

DL,CO: CO-Transferfaktor (CO-Diffusionskapazität)

Ppo-FEV1: prädiktives postoperatives FEV1

ppo-DL,CO: prädiktive postoperative CO-Diffusionskapazität

Peak VO₂: maximale Sauerstoffaufnahme

ppoVO₂max: prädiktive postoperative maximale Sauerstoffaufnahme

Kardiale Komorbidität

KHK

Besteht eine symptomatische koronare Herzkrankheit so ist der Patient vor jedem chirurgischen Eingriff einem Kardiologen zur weiteren Abklärung vorzustellen. Bei einer asymptomatischen koronaren Herzerkrankung und bevorstehender Pneumonektomie ist ebenfalls ein kardiologisches Konsil notwendig.

Besteht eine therapierte KHK, so sollte nach alleiniger PTCA mindestens 4 Wochen, nach Implantation von nicht-beschichteten Stents mindestens 6 Wochen und bei beschichteten Stents möglichst 12 Monate die Thrombozytenaggregationshemmertherapie nicht unterbrochen werden. Ausnahmen hiervon, auf Grund der klinischen Situation sind möglich, sollten aber nur nach Rücksprache mit dem behandelnden Kardiologen erfolgen. Nach neueren Erkenntnissen können onkologische Resektionen dieser Patienten in erfahrenen Zentren auch unter laufender medikamentöser Antikoagulation erfolgen. Nach therapierter KHK ohne Insuffizienzzeichen kann nach den Standardregeln des funktionellen Stagings vorgegangen werden. Eine Vorbehandlung mit β -Blockern sollte perioperativ bei guter Verträglichkeit nicht unterbrochen werden. Von einer routinemäßigen perioperativen Beta-Blockertherapie, auch bei nicht entsprechend Vorbehandelten, wird abgeraten.

Herzinfarkt

Nach einem dokumentierten Herzinfarkt sollte innerhalb von 4 Wochen kein elektiver chirurgischer Eingriff stattfinden. Der Herzinfarkt sollte vor einer chirurgischen Maßnahme zumindest einmal durch einen Kardiologen untersucht / analysiert werden.

Herzklappenvitien

Symptomatische Herzklappenerkrankungen müssen unverzüglich bei einem Kardiologen zur Abklärung vorgestellt werden. Bei asymptomatischen Herzklappenerkrankungen gilt eine Öffnungsfläche der Aortenklappe $< 1,0 \text{ cm}^2$ oder ein mittlerer Gradient $> 40 \text{ mmHg}$ als OP-Indikation und muss, sofern möglich vor jeglicher thoraxchirurgischen Maßnahme saniert werden. Bei Mitralklappen gilt eine Öffnungsfläche $< 1,0 \text{ cm}^2$, ein mittlerer Gradient von 10 mmHg bzw. ein pulmonale Hypertonie mit $> 50 \text{ mmHg}$ als OP-Indikation. Begleitende Klappeninsuffizienzen sollten in Abhängigkeit von der Klinik durch den Kardiologen quantifiziert werden.

Literatur

Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009; 34: 17-41.

Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, *et al.* 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* 2009; 36: 181–184.

4. Therapie

4.1. Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

4.1.1. Stadium I

Im Stadium I wird bei funktioneller Operabilität die primäre anatomische Resektion durchgeführt. Wenn möglich sollte im Stadium IA die videothorakoskopische Lobektomie mit kompletter Lymphadenektomie angestrebt werden. Bei Patienten über 80 Jahre und/oder funktionellen Einschränkungen kann eine anatomische Segmentresektion mit kompletter Lymphadenektomie ausreichend sein. Postoperativ wird im Stadium IA die onkologische Nachsorge empfohlen. Im postoperativen Stadium IB wird bei fehlenden Risikofaktoren und Begleiterkrankungen die adjuvante Chemotherapie empfohlen, sofern der Tumor über 4 cm groß ist, der Patient jünger als 75 Jahre alt ist und er nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch mit verständlicher Darlegung der Datenlage in diesem Stadium einer adjuvanten Behandlung zustimmt.

Bei funktioneller Inoperabilität oder Ablehnung der Operation durch den Patienten ist die stereotaktische Bestrahlung im Stadium IA die Therapie der Wahl. Im Stadium IB wird die konventionelle Strahlentherapie alleine oder mit anschließender Chemotherapie oder die definitive Chemoradiotherapie empfohlen.

4.1.2. Stadium II

Im Stadium IIA ist ebenfalls die anatomische Resektion mittels Lobektomie die Therapie der Wahl. Anschließend wird eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Bei im PET nachgewiesenem ausgeprägtem N1-Lymphknotenbefall kann eine neoadjuvante Chemotherapie sinnvoll sein.

Im Stadium IIB, vor allem bei T3 Tumor mit Invasion der angrenzenden Strukturen und nicht auszuschließendem T4 Befall wird die neoadjuvante Chemoradiotherapie mit anschließender Resektion angestrebt. Im Falle einer Infiltration des Sulcus superior wird, sofern funktionell möglich, immer die neoadjuvante Chemoradiotherapie vorgeschaltet.

Ist ein kurativer Ansatz mittels Resektion nicht möglich ist die Therapie der 2. Wahl die definitive Chemoradiotherapie. Ist eine Strahlentherapie nicht möglich so wird eine palliative medikamentöse Systemtherapie vorgenommen.

4.1.3. Stadium III

Im Stadium III wird - sofern funktionell möglich - eine neoadjuvante Chemoradiotherapie angestrebt. Gegebenenfalls wird auch nach einer definitiven Chemoradiotherapie die Resektion vorgenommen. Bei T4-Tumoren mit Invasion angrenzender Organe wird die Resektion im interdisziplinären chirurgischen Konzept unter Mithilfe der extrakorporalen Zirkulation und/oder anderer chirurgischer Disziplinen vorgenommen. Ist eine Chemoradiotherapie nicht möglich, sollte zumindest eine neoadjuvante Chemotherapie erfolgen. Bei N3-Befall muss vor einer Resektion der persistierende Befall invasiv ausgeschlossen werden. N3-Befall der kontralateralen hilären Lymphknoten und/oder der supraclaviculären Lymphknoten (LK) qualifiziert im Regelfall nicht für einen kurativen Ansatz mit Resektion.

Ist ein kurativer Ansatz mit Resektion nicht möglich so wird die kurativ intendierte definitive Platin-basierte simultane Chemoradiotherapie empfohlen. Die typische Bestrahlungsdosis beträgt 60-66 Gy. Wegen der hohen Rate an lokalen Tumorrezidiven wird eine Dosisescalation bis 70 Gy unter Verzicht auf die Bestrahlung elektiver LK-Stationen empfohlen. Für eine weitergehende Schonung von Normalgeweben und Dosisescalation wird die Teilnahme an der PET-Plan-Studie empfohlen. Strahleninduzierte Ösophagitis und Pneumonitis werden symptomatisch behandelt. Ist eine kurativ intendierte Chemoradiotherapie funktionell oder auf Grund der Ausdehnung des Tumors nicht möglich so wird eine palliative alleinige Radiatio (bei lokalen Symptomen) oder palliative Chemotherapie vorgenommen.

Patienten mit inzidentellem Stadium III, bei denen erst im Rahmen einer kurativ intendierten Operation die mediastinale LK Metastasierung festgestellt wurde, sollen postoperativ eine adjuvante Chemotherapie erhalten. Bei guter Verträglichkeit und gutem Gesamtbefinden sollte auch eine mediastinale Radiotherapie erwogen werden.

Patienten im Stadium III die nicht für eine simultane Chemoradiotherapie bzw. für eine kurativ intendierte multimodale Therapie qualifizieren, werden entweder nur bestrahlt oder sequentiell chemotherapiert und bestrahlt. Wenn eine Bestrahlung des Primärtumors nicht in Frage kommt erfolgt die Behandlung analog dem Stadium IV.

4.1.4. Adjuvante Chemotherapie

Ziel einer postoperativen (adjuvanten) Therapie nach kompletter Resektion eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms ist es, dass lokale Rezidivrisiko zu reduzieren und das Gesamtüberleben zu verlängern. Bei bis zu 50 % der Patienten im postoperativen Stadium I B

und bis zu 70 % der Patienten im postoperativen Stadium II tritt in mehr als 85 % der Fälle ein Rezidiv in Form von Fernmetastasen auf (Mountain CF, 1997).

Die 5- Jahresüberlebensrate wird durch die adjuvante Chemotherapie um 4-15% verbessert und gilt als Standardtherapie für Patienten mit komplett reseziertem NSCLC im postoperativem Tumorstadium II-III (Kalemkerian GP, 2010).

Indikationen:

Postoperatives Tumorstadium II A – III A (gesicherte Indikation)

Keine Indikation beim Stadium I A (gesicherte Datenlage)

Voraussetzungen:

R0-Resektion

Guter postoperativer Allgemeinzustand (ECOG-Performance-Status 0–1)

Alter unter 75 Jahre

Keine Komorbiditäten, die eine cisplatinhaltige Chemotherapie ausschließen

Start der Chemotherapie 4–6 Wochen (max. 8 Wochen) postoperativ möglich

Patienten mit einem pathologischen Stadium II A oder II B nach kompletter Tumorresektion (R0-Resektion) soll eine adjuvante Chemotherapie empfohlen werden. Ebenso gilt dies für Patienten bei denen sich erst postoperativ ein positiv N2-Lymphknotenstatur herausstellt (inzidentelles Stadium III A). Weiter wird eine adjuvante Chemotherapie auch bei Patienten mit einem Stadium III A empfohlen, die - bei präoperativ bekannten positiven Lymphknotenbefall an **einer** ipsilateralen mediastinalen Lokalisation („unilevel“) - primär operiert wurden.

Zur Behandlung der Patienten mit einem präoperativ bekannten Stadium III A sei auf die entsprechende Leitlinien-Empfehlung verwiesen (s. o.).

Die Datenlage zum pathologischen Stadium I B (T2N0M0; Tumor > 3 cm) ist derzeit nicht eindeutig. Für die Untergruppe von Patienten mit großen Tumoren (T2b > 5 cm) ohne Lymphknotenbefall (Stadium I B) konnte durch eine aktuelle Meta-Analyse ein Benefit belegt werden. Einschränkend ist jedoch festzustellen, dass sich der therapeutische Effekt auf Patienten mit einem Durchschnittsalter von 60 Jahren bei gutem Allgemeinzustand ohne gravierende Begleitmorbiditäten bezieht (NSCLC Meta-Analysis Collaborative Group, Lancet 375:1267–1277, 2010).

Die beste Datenlage zur adjuvanten Chemotherapie liegt für die Kombination Cisplatin und Vinorelbin vor, sodass diese Kombination derzeit als Standardtherapie angesehen werden

muss. Alternative Kombinationen(z. B. Kombination von Cisplatin mit Zytostatika der 3. Generation wie Gemcitabin, Docetaxel oder Paclitaxel) sollte nur im Rahmen von Studien erfolgen. Anzustreben ist die Applikation von 4 Zyklen. Eine kumulative Cisplatin-Dosis von mindestens 240 mg/m² ist anzustreben.

Die chemotherapeutische Behandlung von operierten Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom stellt eine besondere Herausforderung aufgrund der häufig bestehenden relevanten Begleiterkrankungen (COPD, KHK) dar und sollte daher nur in – oder in enger Zusammenarbeit – mit Zentren mit langjähriger interdisziplinärer Erfahrung in der multimodalen Therapie des Lungekarzinoms erfolgen.

4.1.5. Stadium IV

Im Stadium IV ist die Resektion die Ausnahme. Sie sollte jedoch bei singulärer Metastasierung erwogen werden, sofern die Metastase und der Primärtumor komplett entfernt werden können. Ein multimodaler Therapieansatz sollte in diesem Stadium ebenfalls die Regel sein.

Im Stadium M 1a mit minimaler pleuraler Metastasierung zeigt sich ein deutlicher prognostischer Vorteil so dass ein kurativer Ansatz mit Resektion und Pleurektomie erfolgen kann. Ebenso kann eine Resektion aus symptomatischen Gründen, bei Hämoptoe oder Abszedierung sinnvoll sein.

Die palliative antineoplastische Systemtherapie ist die übliche Behandlung im Stadium IV, sofern ausreichende Belastbarkeit besteht.

Medikamentöse Behandlung mit primär palliativer Zielsetzung

Prätherapeutische molekularbiologische Testung

Bei Neudiagnose eines nicht-plattenepithelialen Karzinoms in inkurabler Situation wird die Durchführung einer EGFR Mutationsanalyse empfohlen, insbesondere wenn das Testergebnis abgewartet werden kann und es sich um einen Nicht- oder Wenigraucher handelt (< 15 Zigarettenpackungsjahre, sog. „pack years“). In der Zweitlinientherapie wird eine EGFR-Mutationsanalyse nicht empfohlen (s. Abb. 2).

Bei aktivierender EGFR Mutation wird eine primäre Behandlung mit EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor empfohlen. Entsprechend der ESMO Konsensus-Empfehlung (Felip E, 2011) werden gegenwärtig routinemäßig keine weiteren molekularen Tests empfohlen. Dies könnte sich aber bei Zulassung des ALK Inhibitors Crizotinib durch die EMA ändern.

Patienten mit ECOG Performancestatus 3 oder schwerwiegenden Begleiterkrankungen als Kontraindikation für eine Chemotherapie sollten eine supportive Therapie erhalten. Im Falle einer aktivierenden EGFR Mutation sollte jedoch auch bei dieser Patientengruppe ein Behandlungsversuch erwogen werden.

Bis zu einem Alter von 85 Jahren gilt das Alter alleine nicht als Ausschlusskriterium für eine aktive antitumoröse Therapie. Der Nutzen einer antitumorösen Therapie bei Patienten über 85 Jahren ist aus Studien nicht zu belegen, die Behandlungsindikation ist hier sehr zurückhaltend zu stellen.

Sofern der EGFR Status einem Wildtyp entspricht, nicht bekannt ist oder das Ergebnis der Mutationsanalyse nicht abgewartet werden kann, sollen Patienten in ECOG 0-1 ohne gravierende Begleiterkrankungen und ausgewählte Patienten im ECOG 2 primär mit einer Platinhaltigen Kombinationstherapie behandelt werden. Bei geeigneten Patienten ist Cisplatin zu bevorzugen. Als Kombinationspartner wird beim Adenokarzinom, undifferenzierten Karzinom und großzelligen Karzinom Pemetrexed bevorzugt. Alternativ bei den genannten histologischen Subgruppen und primär beim Plattenepithelkarzinom stehen als Kombinationspartner Docetaxel, Paclitaxel, Gemcitabine oder Vinorelbine zur Auswahl nach individueller Entscheidung und Diskussion der Nebenwirkungen mit dem Patienten.

Die Kombination mit Bevacizumab erfolgt nach individueller Prüfung der Kontraindikationen und detaillierter Aufklärung über mögliche zusätzliche Nebenwirkungen beim Nicht-Plattenepithelcarcinom. Die Dreifachkombination stellt dabei eher die Ausnahme, nicht die Regel dar. Einzig bei der Kombination Carboplatin mit Paclitaxel sollte Bevacizumab empfohlen werden, sofern keine Kontraindikationen oder erkennbare Risiken bestehen und der Patient jünger als 70 Jahre ist. Bei Kontraindikation gegen platinhaltige Substanzen soll eine nicht-platinhaltige Kombinationstherapie erfolgen. Patienten in ECOG 2 oder bei Vorliegen relevanter Begleiterkrankungen, die für eine Kombinationschemotherapie nicht in Frage kommen, soll eine Monochemotherapie angeboten werden.

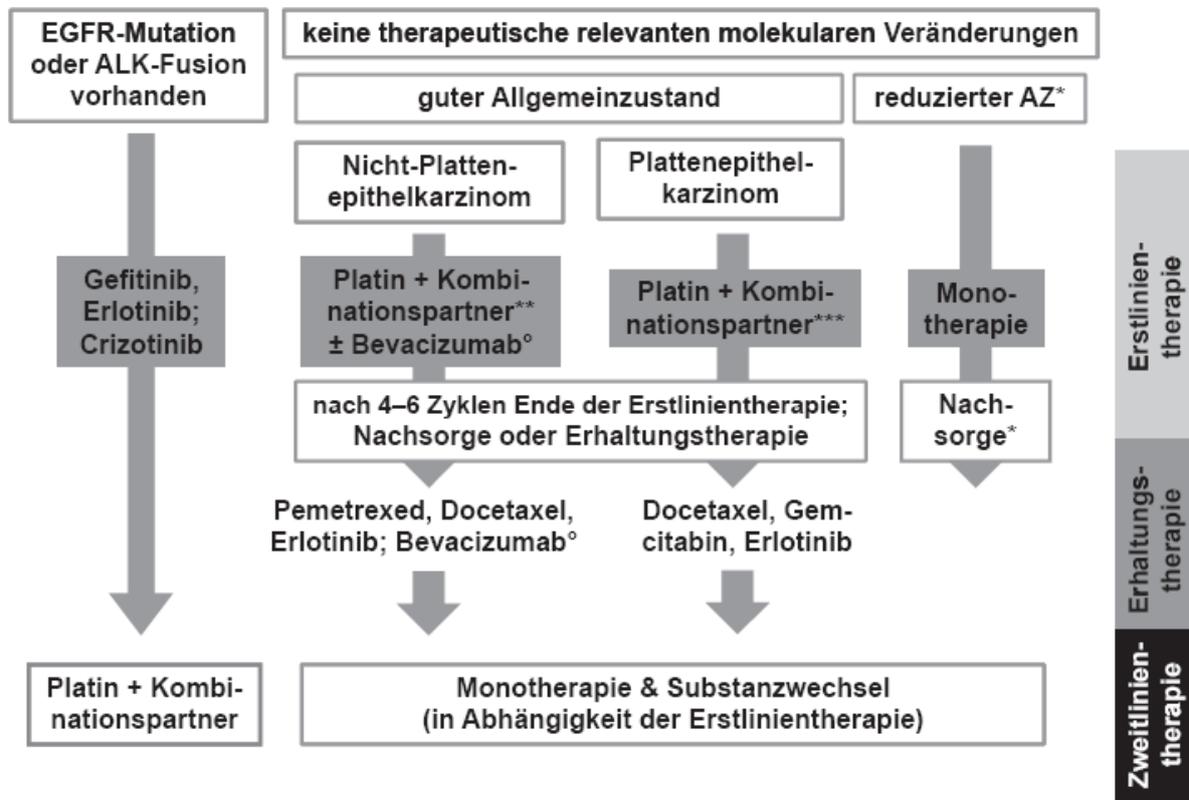
Die Chemotherapie umfasst üblicherweise 4 Zyklen und kann bei guter Verträglichkeit und Therapieansprechen auf maximal 6 Zyklen verlängert werden.

Eine Erhaltungstherapie kann nach individueller Indikationsstellung unter Berücksichtigung von Histologie, Ansprechen, Verträglichkeit und Patientenpräferenz optional angeboten werden..

Patienten mit aktivierender EGFR Mutation, die primär chemotherapeutisch behandelt wurden, sollten nach Chemotherapieende mit Erlotinib behandelt werden.

Die Erstlinienbehandlung mit EGFR TKI ohne Kenntnis des EGFR Mutationsstatus oder bei bekanntem EGFR-Wildtyp ist nicht indiziert. Unter laufender Therapie sollte eine Kontrolle des Therapieeffektes nach spätestens 6-9 Wochen erfolgen. Während einer Therapiepause sollten geeignete Kontrolluntersuchungen in 2-3 monatigen Abständen erfolgen. Das Kontrollintervall sollte an die vermutete Krankheitsdynamik angepasst sein.

Abb. 2: Möglicher Therapiealgorithmus beim metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (modifiziert nach [Gandara DR, 2009])



* AZ = Allgemeinzustand. Unter einem reduzierten AZ wird ein Karnofskyindex von 50–60 % oder ECOG 2 verstanden.

Die Monotherapie sollte wahlweise mit Gemcitabin, Pemetrexed, Vinorelbin oder einem Taxan erfolgen. Bei noch schlechterem Allgemeinzustand sollte eine systemische Therapie nicht mehr erwogen werden. Eine Empfehlung für eine Erhaltungstherapie bei Patienten mit reduziertem AZ kann aufgrund mangelnder Datenlage nicht gegeben werden.

** Bevorzugte Kombinationspartner bei nicht plattenepithelial differenzierten NSCLC sind Pemetrexed, Paclitaxel, Vinorelbin.

*** Bevorzugte Kombinationspartner bei plattenepithelial differenzierten NSCLC sind Gemcitabin, Paclitaxel und Vinorelbin.

° Bevacizumab kann bei Ausschluss von Kontraindikation (z. B. Vorliegen von Hämoptysen, zentralem Tumor, therapeutische Antikoagulation) mit einer Platindoublette (Cis- oder Carboplatin mit Drittgenerationszytostatikum) in der Erstlinientherapie kombiniert werden. Nach Ende der Erstlinientherapie wird Bevacizumab bis zum Progress als Erhaltungstherapie gegeben

Antineoplastische Folgetherapien

Bei Progression nach vorangegangener Chemotherapie sollte eine Folgetherapie (Monochemotherapie oder EGFR-TKI) angeboten werden, sofern der Allgemeinzustand ECOG ≤ 2 entspricht. Nach therapiefreiem Intervall von deutlich mehr als 4 Monaten kann die Reexposition mit der Primärtherapie bzw. Einzelsubstanzen der Primärtherapie angeboten werden, sofern diese gut verträglich war und zu einem objektiven Therapieansprechen geführt hat.

Bei Patienten mit eingeschränktem AZ (ECOG 2) bzw. relevanten Begleiterkrankungen sollte eine Monotherapie erfolgen. Die Substanzauswahl entspricht den o.g. Kriterien, eine Kombination mit Bevacizumab ist nicht indiziert.

Weitere Therapiekomponenten

Für alle Patienten in inkurabler Situation wird eine frühzeitige palliativmedizinische Beratung und Betreuung empfohlen. Für alle Patienten wird eine regelmäßige Erfassung von Lebensqualität, Depressivität, Angst, Schmerzen und der sozialen Integration empfohlen, möglichst mittels validierter Testverfahren. Bei Bedarf sollen entsprechende Betreuungs-, Beratungsangebote vorgehalten werden. Die palliative Betreuung sollte interdisziplinär unter Einbeziehung der sozialen Bezugspersonen des Patienten, ambulanter Betreuungsangebote und der ambulant betreuenden Ärzte erfolgen. Die Schmerzbehandlung sollte bei jedem Patientenkontakt von geschultem Personal angepasst werden. Bei Vorhandensein von Knochenmetastasen sollte eine Bisphosphonat-Therapie durchgeführt werden. Vor Beginn dieser Behandlung sollte möglichst eine zahnärztliche Prophylaxe erfolgen.

Bei Hirnmetastasierung sollte die Möglichkeit einer Resektion oder Stereotaxie geprüft werden. Bei multifokaler Hirnmetastasierung sollte eine Ganzhirnmetastasierung erfolgen, sofern Gesamtprognose und Allgemeinzustand des Patienten dies sinnvoll erscheinen lässt.

Zur Symptomkontrolle können Strahlentherapie (Schmerztherapie, Tumorobstruktion, -blutung) und chirurgische Eingriffe (Pleurodese, Drainagebehandlung, palliative Tumor- oder Metastasenresektion, Osteosynthese pathologischer Frakturen, Rückenmarksdekompression bei reversibler Paraparese etc.) eingesetzt werden. Bei terminaler Erkrankung sollen Sterbebegleitung bzw. Hospizbehandlung angeboten bzw. vermittelt werden.

Weiterführende Literatur

Goeckenjahn G, Sitter H, Thomas M, et al (2009) Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Pneumologie 64 (Supplement 2): S23- S 155

NCCN Guidelines (2012) Non-small cell lung cancer. Version 2.2012. www.nccn.org

4.2. Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms

4.2.1. Multimodales Therapiekonzept bei T1-2, N0-1, M0

Frühstadien mit TNM Klassifikation T1-2, N0-1, M0 eignen sich für eine Resektion des Tumors mit kurativem Anspruch. Das präoperative Staging sollte eine Mediastinoskopie einschließen. Eine post- oder präoperative adjuvante bzw. neoadjuvante Chemotherapie mit Platin/Etoposid (4 Zyklen) ist integraler Bestandteil des Therapiekonzepts. Bei hilärer Lymphknotenmetastasierung (N1) ist eine postoperative Strahlentherapie optional. Bei akzidentellem N2 wird eine postoperative Strahlentherapie empfohlen.

4.2.2. Nicht metastasierte, bestrahlbare, Stadien

Nicht metastasierte Stadien bei denen die Bestrahlung des gesamten Tumorbefallenen Areals mit vertretbarem Risiko möglich ist, die sich aber nicht für eine Resektion eignen, sollten einer definitiven simultanen Radiochemotherapie zugeführt werden.

Die Strahlentherapie sollte innerhalb der ersten 90 Tage nach Chemotherapiebeginn starten. Einmal tägliche Radiatio (anzustreben > 60 Gy) bzw. zweimal tägliche Radiatio (45 Gy) gelten gegenwärtig als gleichwertig.

Die Chemotherapie sollte aus Cisplatin und Etoposid bestehen. Es sollten zu dieser Indikation validierte Schemata angewandt werden. Bei Kontraindikation für Cisplatin kann Carboplatin eingesetzt werden. Die Verabreichung von 4 Zyklen ist Standard, sie kann bei guter Verträglichkeit nach individueller Entscheidung auf maximal 6 Zyklen erweitert werden.

Bei Patienten, deren Allgemeinzustand eine simultane Radiochemotherapie nicht zulässt oder bei denen das Tumoreal primär für eine Radiatio zu groß ist, kommt ein sequentielles Verfahren mit Radiatio nach Abschluss der Chemotherapie in Frage, sofern diese ein Tumoransprechen erzielen konnte.

4.2.3. Metastasierte Stadien und nicht bestrahlbare Situation

Bei M1a/b bzw. technisch oder funktionell nicht bestrahlbaren Situationen wird eine palliative Chemotherapie durchgeführt. Standard Erstlinientherapie ist Platin/Etoposid, sofern ein ausreichend guter Allgemeinzustand besteht (ECOG 0-2). Es werden 4-6 Zyklen verabreicht.

Patienten mit initialer Hirnmetastasierung beginnen in der Regel die Behandlung mit der Chemotherapie. Die Ganzhirnradiatio sollte nach Abschluss der Chemotherapie stattfinden. Bei neurologischer Symptomatik trotz Chemotherapie bzw. nicht adäquatem Therapieansprechen sollte die Radiatio im Intervall zwischen zwei Chemotherapiezyklen erfolgen. Bei fragilen Patienten kann eine Monochemotherapie eingesetzt werden. Bei schwerst reduziertem AZ sollte eine rein supportive Therapie eingesetzt werden. Bei Progress oder Rezidiv einer Erkrankung, die auf Platin/Etoposid angesprochen hat, kann die Erstlinientherapie erneut

eingesetzt werden, wenn das therapiefreie Intervall > 90 Tagen betrug. Bei frühzeitigem Progress/Rezidiv < 90 Tagen kann eine Zweitlinientherapie mit Topotecan angewandt werden. Mehrlinientherapien können bei chemotherapiesensibler Erkrankung sinnvoll sein, sofern der Allgemeinzustand des Patienten ausreichend stabil ist. Zu den potentiell wirksamen Substanzen gehören Anthrazykline, Cyclophosphamid, Vincristin, Irinotecan, Gemcitabine.

Bei cerebraler Metastasierung nach Ganzhirnradiatio kann eine stereotaktische Radiatio in Betracht gezogen werden, sofern es sich um maximal 3 Läsionen handelt, sofern ein guter AZ besteht und sofern die extrakranielle Tumormanifestation kontrolliert ist. Bezüglich weiterer Therapieoptionen im Rahmen der palliativen Behandlung sei auf Absatz 4.1.5 verwiesen.

4.2.4. Prophylaktische Hirnbestrahlung

Bei Patienten, deren Erkrankung auf die Therapie angesprochen hat, wird im Anschluss an die Primärtherapie eine prophylaktische Ganzhirnradiatio empfohlen. Die Indikation muss im Alter > 65 bzw. bei neurologischer Vorerkrankung individuell nach Abwägen von Vorteilen und Risiken der Behandlung gestellt werden. Der Patient muss in jedem Fall aktiv in die Entscheidungsfindung eingebunden werden.

5. Nachsorge

Eine strukturierte Nachsorge ist beim Lungenkarzinom zu fordern und sinnvoll. Für den Patienten nach Lungenkrebs sollte der nachsorgende Arzt auch eine Lotsenfunktion bezüglich nachfolgender adjuvanter oder palliativer Therapien und der dazu erforderlichen Diagnostik, wahrnehmen.

Ziele der Nachsorge sind:

1. Die frühzeitige Erkennung von Lokalrezidiven und Metastasen um die Möglichkeit einer erneuten Resektion oder kurativen Strahlentherapie zu überprüfen. Werden Tumorrezidive oder Metastasen frühzeitig erkannt und behandelt, kann bei einigen Patienten erneut ein kurativer Therapieansatz erfolgen. Sollte dies nicht möglich sein kann durch frühzeitigen Einsatz von Chemo- und/oder Strahlentherapie langfristiges Überleben erreicht werden. In anderen Fällen kann durch eine an Symptomen orientierte Therapie die Lebensqualität verbessert oder erhalten werden.
2. Erkennung und Behandlung postoperativer und posttherapeutischer Probleme. Frühzeitiger Einsatz einer gezielten Schmerztherapie, Behandlung lungenfunktioneller Störungen, Verordnung von Lungensport und gezieltem Muskeltraining zur Vermeidung von Skoliosen nach Pneumonektomie.

3. Psychosoziale und onkologische Beratung bzw. Verordnung zusätzlicher psychologischer Unterstützung. Beratung in Fragen der Arbeitsfähigkeit und Berentung.
4. Verlaufskontrolle zur Qualitätssicherung und Dokumentation der eigenen Ergebnisse und ggf. Anpassung der internen Therapieleitlinien.

Die Intervalle der Nachsorge sollen in den ersten 2 Jahren nach Abschluss der Therapie 3 monatlich, im 3. 4. und 5. Jahr 6 monatlich und anschließend jährlich erfolgen. Dies gilt für kleinzellige, nichtkleinzellige und neuroendokrine Tumoren.

Nachfolgendes Schema (Tab. 4) ist eine Orientierung und sollte speziellen Gegebenheiten angepasst werden. So ist bei neuroendokrinen Tumoren (z.B. Bronchuskarzinoid) im fortgeschrittenen Stadium eine DOTATOC – PET Untersuchung im ersten Jahr halbjährlich und danach bis zum 3. Jahr jährlich indiziert. Andere Untersuchungen wie PET und MRT müssen bei Bedarf z.B. beim V. a. Tumorrezidiv eingesetzt werden.

Tab. 4: Schema Nachsorge nicht kleinzelliges Lungenkarzinom

Nachsorgeplan nach kurativer Behandlung des Lungenkarzinoms			
Jahre nach Primärtherapie	1 - 2	3 - 5	>5
Anamnese- Untersuchung	vierteljährlich	halbjährlich	jährlich
Röntgenthorax	vierteljährlich im Intervall mit CT	halbjährlich im Intervall mit CT	jährlich
CT-Thorax und Oberbauch	halbjährlich	jährlich	bei Bedarf
Lungenfunktion	vierteljährlich	halbjährlich	jährlich
Bronchoskopie	bei Bedarf	bei Bedarf	bei Bedarf
Spezielle Untersuchungen (PET – Szinti - etc.)	bei Bedarf	bei Bedarf	bei Bedarf

6. Niedrig-Dosis-CT-Screening bei asymptomatischen Rauchern

In Deutschland sterben jährlich ca. 45.000 Patienten an einem Lungenkarzinom. Lungenkarzinome verursachen in frühen Stadien nur selten Beschwerden. Deshalb werden sie häufig nur zufällig oder zu spät erkannt. Es handelt sich um eine Erkrankung mit hoher Mortalität, das 5-Jahres-Überleben beträgt nur 10-15 %. Die ungünstige Prognose resultiert daraus, dass zum Diagnosezeitpunkt bereits 50 % der Patienten Fernmetastasen aufweisen. Nur 25 % der Patienten haben zum Diagnosezeitpunkt ein frühes Stadium (Stadium I/II) eines nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms. Unter der Vorstellung durch „Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts“ in ein früheres Krankheitsstadium die Prognose zu verbessern, wurden Screeningprogramme evaluiert. In den neunziger Jahren verliefen randomisierte Studien zu Röntgen- und Sputum-Untersuchungen negativ. Aktuelle Ergebnisse zu jährlichen CT-Screening-Untersuchungen von Risikopatienten deuteten darauf hin, dass die Früherkennung von Bronchialkarzinomen im Stadium I verbessert wird. Jedoch wurden nach evidenzbasierten aktuellen Leitlinien derzeit auch für Hoch-Risiko-Gruppen keine Screeninguntersuchungen außerhalb von Studien empfohlen, da bisher ein Beleg für eine Senkung

der Mortalität fehlte, während Früherkennungsprogramm für andere Tumore (Prostata, Mamma, Colon) fest etabliert sind.

Im Rahmen einer vom National Cancer Institute (USA) geförderten nationalen Niedrigdosis-CT-Screeningstudie (Start 2002) (The National Lung Screening Trial, NLST) wurden Daten aus 33 Zentren von 53.454 asymptomatischen (Ex-)Rauchern (55 - 74 Jahre; mind. 30 sog. „Zigarettenpackungsjahre“) ausgewertet. 26.722 Teilnehmer wurden mittels Niedrigdosis-CT gescreent und 26.732 mittels einer Röntgenaufnahme (p.a.) nach einem Basis-Screening alle 12 Monate nachuntersucht. Es konnten zwei Verlaufskontrollen aktuell ausgewertet werden. Als positiver Befund wurde jeder nichtkalzifizierte pulmonale Herd $\geq 4\text{mm}$, eine Lymphadenopathie oder Pleuraergüsse gewertet. Das Auftreten von Lungenkarzinomen sowie die Gesamtmortalität und die diagnosebezogene Mortalität wurden erfasst.

Die Rate positiver Screeningbefunde lag zwei Screening-Kontrollen nach der Basisuntersuchung im CT-Arm bei 24,2 % und im Vergleichsarm bei 6,9 %. Die Rate **falsch-positiver** Befunde im CT-Arm betrug 96,4 % und im Vergleichsarm 94,5 %. Die Lungenkarzinom-Inzidenz im CT-Arm lag bei insgesamt 645 Lungenkarzinome pro 100.000 Personenjahre (n = 1.060 Bronchialkarzinome) und im Vergleichsarm bei 572 pro 100.000 Personenjahre (n = 941 Bronchialkarzinome). Bezogen auf 100.000 Personenjahre starben 247 Teilnehmer an einem Lungenkarzinom im CT-Screening-Arm und 309 Teilnehmer an einem Lungenkarzinom im Kontrollarm (nur Röntgenthorax), was einer signifikanten relativen Reduktion der Mortalität von 20 % entsprach (95 % CI, 6,8-26,7, p = 0,004). Im CT-Arm wurden traten jedoch 367 Bronchialkarzinome bei Teilnehmern auf, die noch kein CT-Screening hatten und 44 Bronchialkarzinome bei „negativem“ CT-Screeningbefund.

Bei 413 (2,4 %) Teilnehmern mit falsch positivem CT-Befund erfolgte eine invasive Diagnostik (Thorakoskopie, Mediastinoskopie, Bronchoskopie, perkutane Nadelpunktion) mit einer Komplikationsrate von 0,4 %.

Kommentar:

Bei 96,4 % der Probanden ergab das Niedrigdosis-CT-Screening in einem Hochrisikokollektiv bei (Ex-)Rauchern keinen Hinweis auf ein Bronchialkarzinom. Dies war aus früheren Screening-Studien bekannt. Weiter bekannt war auch, dass ein CT-Screening die Zahl der diagnostizierten und operierten Karzinome erhöht. Jetzt konnte erstmals durch diese große Multizenterstudie eine relative Senkung der Mortalitätsrate um 20,0 % durch ein CT-Screening belegt werden. Überwiegend handelte es sich bei den im CT-Screening nachgewiesenen Lungenkarzinomen um Adenokarzinome mit typischerweise peripherem Wachstumsmuster, während bei den falsch-negativen CT-Befunden Nicht-Adenokarzinome am häufigsten waren. Ob die Untersuchung bei Personen mit weniger gerauchten Zigaretten, oder Personen, die jünger als 55 oder älter als 74 Jahre sind, ebenfalls sinnvoll ist, wurde durch diese Studie nicht geklärt. Insbesondere bei jüngeren Personen oder weniger gerauchten Zigaretten ist anzunehmen, dass der Nutzen geringer ist oder

sogar der Schaden überwiegt. Nach aktuellen Daten haben nur regelmäßige, z.B. jährliche, Untersuchungen in dieser Personengruppe einen potentiellen Nutzen; eine einmalige Untersuchung ist mit großer Wahrscheinlichkeit nicht sinnvoll. Das Problem der hohen Rate falsch-positiver Befunde beim CT-Screening und der daraus resultierenden überflüssigen radiologischen Folgediagnostik bis zur unnötigen invasiven Diagnostik ist aus früheren Studien bekannt. Daraus resultiert, dass ein nicht unerheblicher Teil der Ressourcen für die Abklärung falsch-positiver Fälle aufgewendet werden muss. Leider wurden keine Angaben zur Radiomorphologie der Herdbefunde und zum diagnostischen Algorithmus bei „positivem Befund“ gemacht. Mittels 3 D-Volumetrie wird der Nachweis kleiner Volumenänderungen sensitiver fassbar sein als nur durch Bestimmung des Herddurchmessers. Dieses Verfahren wird von vielen CT-Herstellern geräteintegriert angeboten und sollte klinische Routine werden, um die steigende Zahl von radiologischen Kontrolluntersuchungen zu begrenzen.

Ein CT-Screening wird von den Kostenträgern bei u.a. auch fehlender Kosten-Nutzen-Analyse (inkl. überflüssiger Kontrolluntersuchungen bei falsch-positiven Befunden) bislang nicht übernommen. Eine native Niedrig-Dosis-CT des Thorax kann nach einer gemeinsamen Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Röntgengesellschaft zur Lungenkrebsfrüherkennung im Einzelfall (im Sinne einer individuellen Früherkennungsuntersuchung) gerechtfertigt sein, wenn bestimmte Standards einer Qualitätssicherung am besten in Kooperation mit einem zertifizierten Lungenkrebszentrum berücksichtigt werden (Vogelmeier C, Worth H, Pfeiffer M et al, Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Röntgengesellschaft zur Lungenkrebsfrüherkennung mit Niedrigdosis-CT. *Pneumologie* 65:5-6, 2011). Zum Procedere bei Herdbefunden im CT-Screening von Hochrisikopatienten sei auf die aktuellen US-amerikanischen Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN, Lung Cancer Screening, Version 1.2012; www.nccn.org) verwiesen.

Weiterführende Literatur

The National Lung Screening Trial Research Team (2011) Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening *N Engl J Med.* 365:395-409

Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, et al (2012) Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *307(22):2418-29*