

Therapieleitfaden



Onkologischer
SchwerPunkt
Ostwürttemberg

Standardisierte
Diagnostik und Therapie
des
Lungenkarzinoms

Autoren

Professor Dr. Holger Hebart

(federführend)

Zentrum für Innere Medizin,
Klinikum Schwäbisch Gmünd,
Stauferklinik

Dr. Voica Ghilescu

Klinik für Radioonkologie und
Strahlentherapie, Klinikum Heidenheim

Privatdozent Dr. Martin Grünewald

Medizinische Klinik I,
Klinikum Heidenheim

Dr. Thomas Hardtmuth

Klinik für Viszeral-, Thorax- und
Gefäßchirurgie, Klinikum Heidenheim

Dr. Siegbert Herb

Medizinische Klinik I,
Klinikum Heidenheim

Professor Dr. Andreas Imdahl

Klinik für Viszeral-, Thorax- und
Gefäßchirurgie, Klinikum Heidenheim

Dr. Brigitte Mayer

Medizinische Klinik II,
Klinikum Heidenheim

Dr. Matthias Müller

Medizinische Klinik I,
Klinikum Heidenheim

Dr. H. Pohl

Innere Medizin,
St. Anna-Virngrund-Klinik Ellwangen

Postanschrift aller Autoren

Onkologischer Schwerpunkt Ostwürttemberg
Schloßhaustraße 100
89522 Heidenheim

Quellenangaben

Anlehnung an die Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft

Erstellt

Januar 2009

Aktualisierungszeitraum alle 2 Jahre

Standardisierte Diagnostik und Therapie des Lungenkarzinoms

1. Definition Lungenkarzinom

Gemäß der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird bei Lungenkrebs histologisch zwischen kleinzelligen (20%) und nicht-kleinzelligen (80%) Karzinomen unterschieden. Bei den nicht-kleinzelligen Karzinomen handelt es sich in 25-40% um Plattenepithelkarzinome, in 10-15% um großzellige Karzinome und in 40-60% um Adenokarzinome.

2. Prävention

Rauchen ist der wichtigste Risikofaktor für das Lungenkarzinom. Über 90% der Patienten mit Lungenkarzinomen rauchen oder haben geraucht. Die Aufklärung insbesondere Jugendlicher über die die Gesundheit schädigende Wirkung des Rauchens ist essentiell. Die durch inhalative Noxen am Arbeitsplatz bedingten Fälle von Lungenkarzinomen werden durch zunehmende Kenntnis der Kanzerogene und präventive Maßnahmen der Unfallversicherungsträger in den nächsten Jahren weiter zurückgehen.

3. Screening

Aufgrund der aktuellen Studienlage wird ein systematisches Screening ähnlich dem Mammakarzinom-Screening nicht empfohlen. Studien, bei denen ein Screening mittels Low-Dose-Computertomographie durchgeführt wurde, haben gezeigt, dass Lungenkarzinome in einem früheren Erkrankungsstadium diagnostiziert werden können. Ob die frühere Detektion zu einem Überlebensvorteil führt ist noch unklar. Ergebnisse weiterer randomisierter Studien müssen abgewartet werden.

4. Prätherapeutische Diagnostik

Die prätherapeutische Diagnostik sollte innerhalb von zwei Wochen abgeschlossen sein.

Staging

- Tumormarker (CEA, CYFRA 21, NSE) fakultativ
- Klinischer Befund mit komplettem peripheren Lymphknotenstatus,
- Hinweise für Paraneoplasie ermitteln
- Röntgen-Thorax in 2 Ebenen
- Bronchoskopie (mit Bild-/Videodokumentation) mit histologischer Sicherung und Differenzierung, Feinnadelaspiration vergrößerter mediastinaler Lymphknoten
- Pleuraergusspunktion / Pleurabiopsie bei Pleuraergüssen und/oder pleuralen Raumforderungen
- Abdomensonographie
- Thorax-CT, Abdomen-CT
- Schädel-CT bei allen Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom und Adenokarzinom > T1, des Weiteren bei allen symptomatischen Patienten
- Skelettszintigramm (zwingend bei Erhöhung der Serum-AP, Hyperkalzämie, Knochenschmerzen oder pathologischer Fraktur), entfällt bei Durchführung einer PET.
- PET / PET-CT: Im Primärstaging ist die PET / PET-CT korrekter in der Detektion von mediastinalen Lymphknotenmetastasen und von Fernmetastasen (sowohl beim Klein- als auch beim Nichtkleinzeller) als das konventionelle Staging incl. CT. Bei geplanter OP beim NSCLC im Stadium I – IIIA (nach konventionellem Staging) zeigt die zusätzliche PET / PET-CT in 5 – 10% bislang unentdeckte Fernmetastasen und vermeidet eine dann nicht indizierte Operation. Dennoch fehlen bislang schlüssige Daten, ob die PET / PET-CT zu einer Prognoseverbesserung führt. Zur Beurteilung eines Therapieansprechens (z.B. nach neoadjuvanter Therapie) ist die PET nicht geeignet.

- Mediastinoskopie präoperativ (Empfehlungen der ESTS 2007, siehe Algorithmen im Anhang).
 - ohne PET: bei allen Patienten mit NSCLC außer Plattenepithelkarzinom cT1 mit mediastinalen und hilären Lymphknoten < 1 cm in der CT;
 - bei Vorliegen einer PET: entfällt bei Patienten mit NSCLC Stadium I peripher und PET-negativen hilären/mediastinalen Lymphknoten; hiervon ausgenommen sind zentrale Tumore, Primärtumore mit niedriger PET-Aktivität und mediastinale Lymphknoten ≥ 16 mm in der CT; histologische Verifizierung aller PET – positiven N2/N3 Lymphknoten wird empfohlen.

Weiterführende Diagnostik

- EKG, Blutgasanalyse und Spirometrie
- Belastungs-EKG und Echokardiogramm bei entsprechender Anamnese oder Risikofaktoren
- Bodyplethysmographie bei unsicherer oder grenzwertiger forcierter Einsekundenkapazität (FEV₁)
- CO – Diffusionskapazität (DLco) bei grenzwertiger forcierter Einsekundenkapazität (FEV₁), bei Verdacht auf interstitielle Lungenerkrankung oder bei Zustand nach Chemotherapie
- Perfusionsszintigraphie bzw. Spiroergometrie bei eingeschränkter Lungenfunktion
- Kernspintomographie bei Verdacht auf Pancoast-Tumor

5. Prätherapeutische klinische TNM-Klassifikation

5.1 Stadieneinteilung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

T Primärtumor

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Septum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
- T0 Kein Anhalt für Primärtumor
- TIS Carcinoma in situ
- T1 Tumor 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei)
- T2 Tumor mit einem der folgenden Kennzeichen hinsichtlich Größe oder Ausbreitung:
 Tumor mehr als 3 cm in größter Ausdehnung
 Tumor mit Befall des Hauptbronchus, 2 cm oder weiter distal der Carina
 Tumor infiltriert viszerale Pleura assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus aber nicht der ganzen Lunge
- T3 Tumor jeder Größe mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen:
 Brustwand (einschließlich Tumoren des Sulcus superior),
 Zwerchfell, mediastinale Pleura, parietales Perikard, oder Tumor im Hauptbronchus weniger als 2 cm distal der Carina, aber Carina selbst nicht befallen, oder Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung der ganzen Lunge
- T4 Tumor jeder Größe mit Infiltration einer der folgenden Strukturen:
 Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina;
 Tumor mit zytologisch malignem Pleuraerguss;
 weitere Tumor-Manifestationen innerhalb desselben Lungenlappens

N Regionäre Lymphknoten

NX Regionäre Lymphknoten (LK) nicht beurteilbar

N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen

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

N2 Metastasen in ipsilateralen, mediastinalen und/oder subkarinalen LK

N3 Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären LK

M Metastasen

MX Fernmetastasen nicht beurteilbar

M0 Keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen diagnostiziert

G Grading

G1 gut differenziert

G2 mäßig differenziert

G3 schlecht differenziert

G4 undifferenziert

Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach UICC

Okkultes Karzinom		Tx	N0	M0
Stadium	0	Tis	N0	M0
Stadium	IA	T1	N0	M0
	IB	T2	N0	M0
Stadium	IIA	T1	N1	M0
	IIB	T2	N1	M0
		T3	N0	M0
Stadium	IIIA	T3	N1	M0
		T1	N2	M0
		T2	N2	M0
		T3	N2	M0
Stadium	IIIB	jedes T	N3	M0
		T4	jedes N	M0
Stadium	IV	jedes T	jedes N	M1

5.2 Stadieneinteilung des kleinzelligen Lungenkarzinoms

Very Limited Disease (Stadium I nach TNM-Klassifikation)

- T1 oder T2 ohne ipsilaterale hiläre Lymphknotenmetastasen

Limited Disease (Stadium II bis III nach TNM-Klassifikation)

- Befall eines Hemithorax mit oder ohne ipsilaterale hiläre Lymphknotenmetastasen
- ipsi- oder kontralaterale mediastinale, ipsilaterale Skalenus- oder supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen
- Pleuraerguss (auch bei Nachweis maligner Zellen)

Extensive Disease (Stadium IV nach TNM-Klassifikation)

- alle Patienten, die nicht Limited Disease sind

6. Standardisierte Therapie

Die Therapie des Lungenkarzinoms ist von der zugrunde liegenden Histologie und vom Tumorstadium abhängig.

Beim **nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom** im *Stadium I und II* ist ein primär operatives Vorgehen indiziert.

Im *Stadium II* konnte durch eine adjuvante Chemotherapie eine Prognoseverbesserung erzielt werden. Für das *Stadium I* konnte dies nicht gezeigt werden.

Das *Stadium IIIA* umfasst eine heterogene Gruppe mit lokal fortgeschrittenem Tumorwachstum (T3-Kategorie) und/oder N2-Lymphknotenbefall. T3-Tumore können nach Ausschluss einer N2- oder N3-Lymphknotenmetastasierung zumeist ohne größere Probleme in Form einer erweiterten Resektion komplett entfernt werden. Bei N2-Tumoren werden die Patienten, bei denen trotz sorgfältiger präoperativer Untersuchung erst intraoperativ das N2-Stadium diagnostiziert wird („incidental N2“) von den Patienten, bei den bereits präoperativ das N2-Stadium bekannt war, unterschieden. Bei der erstgenannten Patientengruppe (incidental N2) sollte nach Operation eine adjuvante sequentielle Chemo-Radio-Therapie durchgeführt werden, da hierdurch die Prognose verbessert wird.

Bei der Patientengruppe, bei der bereits präoperativ das N2-Stadium bekannt ist, ist das optimale Therapiekonzept noch unklar. Es konnte bisher nicht gezeigt werden, dass ein multimodales Konzept unter Einbeziehung der Operation einer ausschließlichen Radiochemotherapie bezüglich der Prognose überlegen ist. Am ehesten scheinen Patienten, die bei Diagnosestellung eine resektable Tumorsituation haben und bei denen keine Pneumonektomie notwendig wird, von einer Operation nach neoadjuvanter (Radio-)Chemotherapie zu profitieren. Im Stadium IIIB ist der Standard die Radiochemotherapie. Nur in seltenen Fällen (zum Beispiel T4 aufgrund eines weiteren Tumorherds im gleichen Lungenlappen) ist eine Operation indiziert. Bei Vorliegen eines malignen Pleuraergusses erfolgt wie im Stadium IV eine ausschließliche Chemotherapie.

Beim **kleinzelligen Lungenkarzinom** erfolgt im *Stadium Limited Disease* eine Radiochemotherapie in kurativer Intention. Ein simultanes Vorgehen ist bei Verwendung eines platinhaltigen Chemotherapieregimes dem sequentiellen Vorgehen überlegen. Nur im Stadium Very Limited Disease hat die Operation gefolgt von einer Radiochemotherapie einen Stellenwert. Im Stadium Extensive Disease wird in palliativer Zielsetzung eine Chemotherapie durchgeführt.

UICC-Remissionskriterien

Komplette Remission (CR)

Vollständige Rückbildung aller Tumormanifestationen; dokumentiert durch zwei Untersuchungen im Abstand von mindestens vier Wochen.

Partielle Remission (PR)

Größenabnahme der Summe der Flächenmasse um mindestens 50%. Bei nur eindimensional messbaren Läsionen Reduktion der Summe der Längenmaße um > 30%. Dokumentiert durch zwei Kontrolluntersuchungen mindestens vier Wochen auseinander liegend. Kein Größerwerden einzelner Läsionen, keine neuen Läsionen.

Minor Response (MR)

Tumorrückbildung > 25% und < 50% des Ausgangsbefundes. Bei nur eindimensional messbaren Läsionen Reduktion der Summe der Längenmaße um < 30%. Dokumentiert durch 2 Kontrolluntersuchungen mindestens 4 Wochen auseinander liegend. Kein Größerwerden einzelner Läsionen, keine neuen Läsionen.

No Change (NC) oder Stable Disease (SD)

Keine Größenänderung der Tumorparameter für mindestens 4 Wochen oder Tumorreduktion um weniger als 50% oder Größenzunahme um < 25% ohne Auftreten neuer Metastasen. Die Feststellung der No Change-Kategorie bedarf einer mindestens 6 Wochen langen Therapie.

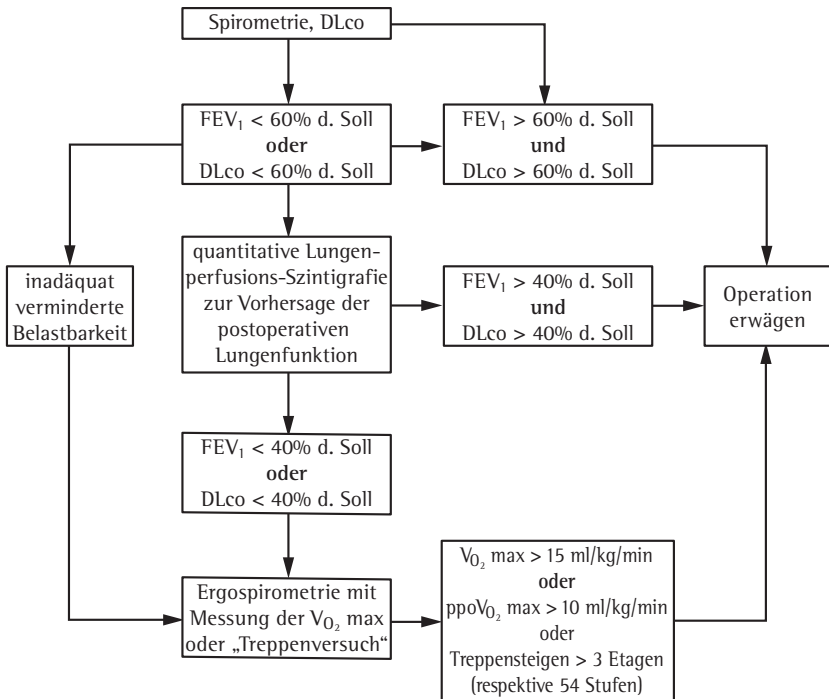
Progressive Disease (PD)

Auftreten neuer Tumorkläsionen oder mehr als 25% Größenzunahme der Tumordimensionen in einem oder mehreren Herden.

7. Operatives Vorgehen

Von besonderer Bedeutung beim Lungenkarzinom ist die Frage der Operabilität. Hier muss die technische Inoperabilität, bedingt durch die Tumorausbreitung, die funktionelle Inoperabilität durch Limitation der Lungenfunktion und die allgemeine Inoperabilität durch gravierende Begleiterkrankungen differenziert werden.

7.1 Funktionelle Kriterien der Operabilität



(ppo ... berechneter postoperativer Wert, $V_{O_2} \max$... maximale Sauerstoffaufnahme)

*Algorithmus zur Bestimmung der funktionellen Operabilität vor Lungenresektion
(nach ATS/ERS Task Force, Eur Respir J, 2004)*

Die Entscheidung zur Operation wird letztlich auch nach klinischen Kriterien getroffen, da erfahrungsgemäß der berechnete postoperative Wert häufig unter dem tatsächlichen postoperativen Wert liegt.

7.2 Onkologische Kriterien der Inoperabilität:

- Fernmetastasen (Ausnahme: solitäre Hirnmetastase supratentoriell)
- Zytologisch maligner Pleuraerguss
- Vena cava superior - Syndrom
- Befall von supraklavikulären oder kontralateralen Lymphknoten (N3)

Bei N2- oder T4 – Situationen muss die Entscheidung zur Operation individuell getroffen werden. Eine Rekurrensparese beispielsweise bedeutet nicht in jedem Fall eine Inoperabilität. Entscheidend für die Operationsindikation ist die Erreichbarkeit einer R0-Resektion, gegebenenfalls auch nach neoadjuvanter Therapie.

7.3 Vorbehandlung

- Atemtrainer bereits bei der ambulanten Voruntersuchung mitgeben
- Nikotinkarenz mindestens eine, besser 2 Woche präoperativ
- Inhalative antiobstruktive Therapie bei obstruktiven Ventilationsstörungen, in Abhängigkeit vom Schweregrad kurzzeitig systemische Steroide und intensive stationäre Atem- und antiobstruktive Inhalationstherapie
- Antibiotika bei septischen Atelektasen, bei COPD mit putridem Auswurf
- Therapie manifester Organinsuffizienzen

7.4 Folgende operativen Verfahren stehen zur Verfügung

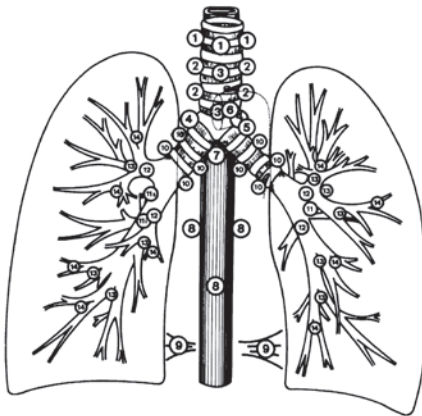
- Lobektomie / Bilobektomie mit systematischer Lymphadenektomie
- Manschetten-Lobektomie / Bilobektomie mit Bronchusanastomose
- Pneumonektomie bei zentral sitzenden Tumoren
- Erweiterte Pneumonektomie / Lobektomie bei Infiltration von Nachbarstrukturen (Thoraxwand, Perikard, Mediastinum)
- Keilresektionen, Segmentresektionen, atypische Resektionen, Laser- Resektionen bei funktionell eingeschränkten Patienten mit T1/2-Tumoren, die für eine onkologische Resektion nicht infrage kommen (offen oder minimalinvasiv)

Als der am geringsten traumatisierende Standardzugang für die offenen Operationsverfahren gilt heute die anterolaterale Thorakotomie, über die sämtliche Resektionen durchgeführt werden können.

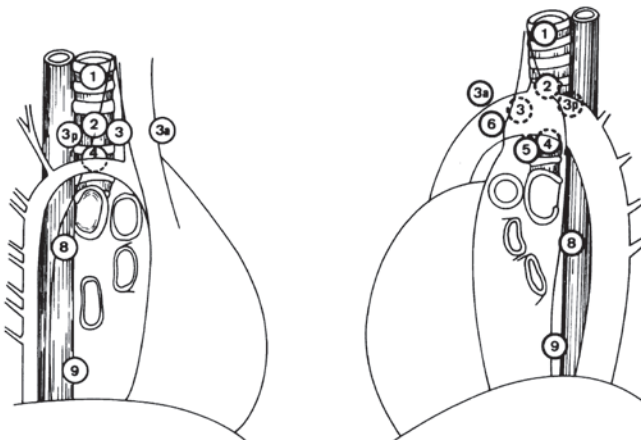
Bei der videoassistierten, minimalinvasiven Operationstechnik sind in der Regel zwei kleine Inzisionen (5. Interkostalraum mittlere Axillarlinie und 10. Interkostal-

raum hintere Axillarlinie) ausreichend. Die Laser-Technik kommt als parenchym-sparendes Verfahren bei funktionell eingeschränkten Patienten mit Lungenkarzinom und in der Metastasen Chirurgie zur Anwendung.

Bei allen offenen Verfahren schließt sich eine systematische Lymph-adenektomie aller ipsilateralen N2- Lymphknoten an (Lymphknotenstationen 2 bis 9). Hierbei werden zunächst die prä- und paratrachealen Lymphknoten (Stationen 2 bis 4) meist en bloc entfernt, anschließend die subcarinalen, paraösophagealen Lymphknoten und die Lymphknoten im Bereich des Ligamentum pulmonale. Bei linksseitigen Resektionen kommen noch die sub- und paraaortalen Lymphknoten (Stationen 5 und 6) hinzu.



*Lymphknotenstationen nach Naruke
(Aus TNM-Atlas 1999)*



7.5 Postoperative pathohistologische Diagnostik

Nach radikaler Tumorresektion sind für die weitere Prognoseabschätzung Aussagen über die lokoregionäre Vollständigkeit der Tumorentfernung (R-Klassifikation), die Invasionstiefe des Tumors (pT-Klassifikation), den Lymphknotenstatus (pN-Klassifikation) notwendig. Erforderlich ist eine Aussage über die Anzahl der untersuchten Lymphknoten.

7.6 Indikationen zur palliativen Operation

- Tumorblutung
- Schmerzen, die medikamentös oder durch Bestrahlung nicht beherrschbar sind
- Nicht beherrschbare Infektionen durch Atelektasen mit Eiterretention oder Tumorzerfall
- Sonstige Tumorkomplikationen (Durchbruch nach außen, Kompressionserscheinungen durch sehr große Tumore)

7.7 Chirurgische Therapie des Tumorrezidivs und von Fernmetastasen

Eine chirurgische Therapie eines Tumorrezidivs unter kurativer Zielsetzung ist allenfalls in Ausnahmen möglich.

Häufig werden bereits bei Primärdiagnose Metastasen in Lunge, Leber, Nebennieren, Knochen und ZNS nachgewiesen. Nur beim Vorliegen von solitären Hirnmetastasen und Resektabilität des Primärtumors besteht die Indikation zu einem primären operativen Vorgehen.

8. Systemische Therapie

8.1 Kleinzelliges Lungenkarzinom

Das kleinzellige Lungenkarzinom ist durch eine besonders rasche Proliferationsrate gekennzeichnet, es verhält sich klinisch äußerst aggressiv und führt zu einer frühzeitigen Metastasierung.

Im Stadium **Limited Disease** besteht ein kurativer Ansatz, so dass hier eine Komplettremission anzustreben ist. Therapiestandard ist Cisplatin/Etoposid. Dieses Schema kann sehr gut mit der simultanen Radiotherapie kombiniert werden, für die im Vergleich zur sequentiellen Therapiestrategie ein Überlebensvorteil gezeigt werden konnte. Die simultane Radiochemotherapie kommt auch in Stadium Very Limited Disease als adjuvante Behandlung nach operativer R0-Resektion zum Einsatz.

Im Stadium **Extensive Disease** besteht ein palliativer Therapieansatz, so dass primär die Remissionsinduktion durch eine Kombinationschemotherapie z. B. mit Cisplatin/Etoposid, Carboplatin/Etoposid oder Doxorubicin/Cyclo-phosphamid/Vincristin (ACO-Schema) zum Erhalt der Lebensqualität im Vordergrund steht. In der Therapieplanung müssen Komorbiditäten (Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Polyneuropathie) besonders berücksichtigt werden.

Alle Patienten mit kleinzelligen Lungenkarzinomen, die auf eine Induktionschemotherapie ansprechen – auch jene, die nicht mehr mit kurativem Ziel behandelt werden – erhalten eine **prophylaktische Ganzhirnbestrahlung**.

Im **Rezidiv** ist bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (WHO ≥ 2) eine Second Line-Chemotherapie indiziert. Hier hat sich insbesondere Topotecan, für welches ein Überlebensvorteil im Vergleich zu Best Supportive Care gezeigt werden konnte, etabliert.

Simultane Radiochemotherapie

Cisplatin	60 mg/m ²	i.v.	1 h-Infusion	d 1
Etoposid	120 mg/m ²	i.v.	1 h-Infusion	d 1-3
Wiederholung Tag 22				

Strahlentherapie: siehe Kapitel Strahlentherapie

Nach der Strahlentherapie weitere Chemotherapie in unten genannter Dosierung (insgesamt 6 Zyklen)

Systemtherapie

Cisplatin/Etoposid				
Cisplatin	80 mg/m ²	i.v.	1 h-Infusion	d 1
Etoposid	120 mg/m ²	i.v.	1 h-Infusion	d 1-3
Wiederholung Tag 22				

Carboplatin/Etoposid				
Carboplatin	AUC 5-6	i.v.	1 h-Infusion	d 1
Etoposid	120 mg/m ²	i.v.	1 h-Infusion	d 1-3

Wiederholung Tag 22 **ACO-Schema**

Doxorubicin	45 mg/m ²	i.v.	Infusion (30')	d 1
Cyclophosphamid	1000 mg/m ²	i.v.	1 h-Infusion	d 1
Vincristin	2 mg abs.	i.v.	Bolus	d 1

Wiederholung Tag 22

Rezidivtherapie

Topotecan				
Topotecan	1,25 -1,5 mg/m ²	i.v.	Kurzinfusion	d 1-5
Wiederholung Tag 22				

8.2 Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

8.2.1 Adjuvante Chemotherapie

In mehreren prospektiv randomisierten Studien konnte für die Stadium II A bis III A nach R0-Resektion ein Überlebensvorteil von 4-5% nach adjuvanter Chemotherapie dokumentiert werden. 4 Zyklen Cisplatin/Vinorelbin gelten heute als Standard nach erfolgreicher R0-Resektion in den oben aufgeführten Stadien. In prospektiv randomisierten Studien wird derzeit die adjuvante Chemotherapie mit neoadjuvanten Chemotherapiekonzepten verglichen.

Cisplatin/Vinorelbin				
Cisplatin	50 mg/m ²	i.v.	1 h-Infusion	d 1, 8
Vinorelbin	25 mg/m ²	i.v.	Kurzinfusion	d 1, 8, 15, (22)

Wiederholung Tag 29 für 4 Zyklen

8.2.2 Definitive kombinierte Radiochemotherapie

Im Stadium III B stellt derzeit die kombinierte Radiochemotherapie die Standardtherapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms dar. Die optimale Sequenzierung der Therapiemodalitäten und die Intensivierung der Strahlentherapie werden derzeit geprüft. In Einzelfällen kann auch unter palliativen Gesichtspunkten ein operativer Ansatz indiziert sein.

Cisplatin/Vinorelbin				
Cisplatin	80 mg/m ²	i.v.	1 h-Infusion	d 1
Vinorelbin	15 mg/m ²	i.v.	Kurzinfusion	d 1, 8

Wiederholung Tag 22

Strahlentherapie: 2 Gy tgl., Gesamtdosis 50 Gy

Nach der Strahlentherapie weitere Chemotherapie in unten genannter Dosierung (insgesamt 4 Zyklen)

8.2.3 Palliative Chemotherapie

Bei nicht für eine Radio-(Chemo-)Therapie in Frage kommenden Patienten mit Stadium III B sowie bei Patienten mit Stadium IV in gutem Allgemeinzustand WHO ≥ 2 ist eine systemische Therapie mit neueren Platinkombinationen (Cisplatin/Gemcitabine, Cisplatin/Paclitaxel, Cisplatin/Vinorelbin) indiziert. Metaanalysen weisen auf eine Überlegenheit von Cisplatin gegenüber Carboplatin bezüglich der Überlebenszeit hin. Bei entsprechenden Komorbiditäten (insbesondere Niereninsuffizienz) ist es jedoch sinnvoll, Cisplatin durch Carboplatin zu ersetzen. In zwei prospektiv randomisierten Studien konnte durch die Hinzunahme von Bevacizumab zu einer platinhaltigen Zweierkombination eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens zwischen 0,5 bis 1,5 Monate erzielt werden. Aufgrund tödlicher Blutungskomplikationen ist die Hinzunahme von Bevacizumab beim Plattenepithelkarzinom sowie bei Hirnfiliae kontraindiziert. Platinfreie Kombinationen wie Gemcitabin/Vinorelbin und Gemcitabin/Docetaxel sowie Monotherapien können auch bei reduziertem Allgemeinzustand und fortgeschrittenem Lebensalter unter in Kaufnahme geringerer Ansprechraten und schlechterer Überlebensraten eingesetzt werden.

In der Zweitlinientherapie konnte für Docetaxel ein Überlebensvorteil im Vergleich zur Best Supportive Care allein gezeigt werden. Pemetrexed ist Docetaxel nicht unterlegen, führt aber zu geringeren Nebenwirkungen. Die Zulassung für Pemetrexed in der Erstlinientherapie (in Kombination mit Cisplatin) als auch in der Zweitlinientherapie (als Monotherapie) ist auf Nicht-Plattenepithelkarzinome beschränkt. Als weitere Substanz ist der EGFR-abhängige Tyrosinkinasehemmer Erlotinib für die Zweit- und Drittlinientherapie des metastasierten nicht-keinzelligen Lungenkarzinoms zugelassen.

Carboplatin/Paclitaxel				
Carboplatin	AUC 6	i.v.	1 h-Infusion	d 1
Paclitaxel	200 mg/m ²	i.v.	3 h-Infusion	d 1
Wiederholung Tag 22				
+ Bevacizumab	7,5 mg/kg Körpergewicht	i.v.	d 1	

Cisplatin/Vinorelbin				
Cisplatin	80 mg/m ²	i.v.	1 h-Infusion	d 1
Vinorelbin	30 mg/m ²	i.v.	Kurzinfusion	d 1, 8
Wiederholung Tag 22				

Cisplatin/Gemcitabin				
Cisplatin	100 mg/m ²	i.v.	1 h-Infusion	d 1
Gemcitabin	1000 mg/m ²	i.v.	Infusion (30')	d 1, 8, 15
Wiederholung Tag 29				

Vinorelbin mono				
Vinorelbin	30 mg/m ²	i.v.	Kurzinfusion	d 1, 8
Wiederholung Tag 22				

Cisplatin/Pemetrexed				
Cisplatin	75 mg/m ²	i.v.	1 h-Infusion	d 1
Pemetrexed	500 mg/m ²	i.v.	Kurzinfusion (10')	d 1
Begleittherapie mit Vitamin B12 und Folsäure erforderlich!				
Wiederholung Tag 22				

Pemetrexed				
Pemetrexed	500 mg/m ²	i.v.	Kurzinfusion (10')	d 1
Begleittherapie mit Vitamin B12 und Folsäure erforderlich!				
Wiederholung Tag 22				

Docetaxel				
Docetaxel	75 mg/m ²	i.v.	1 h-Infusion	d 1
Wiederholung Tag 22				

Erlotinib				
Erlotinib	150 mg	p.o.	täglich fortlaufend	

9. Strahlentherapie

9.1 Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom

Die Festlegung der Therapie bei Patienten mit histologisch nachgewiesenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom sollte nach Möglichkeit interdisziplinär erfolgen. Die Indikation zur Strahlentherapie wird entsprechend der Krankheitsstadien gestellt.

Die Bestrahlungsplanung erfolgt grundsätzlich anhand der CT-Bilder, die in der Bestrahlungsposition angefertigt wurden.

Die Zielvolumendefinition muss anhand der primären maximalen Tumorausdehnung erfolgen, d. h.: Wird die Bestrahlung sequentiell nach einer Chemotherapie oder Operation durchgeführt, müssen die CT-Bilder, die zu Beginn der Therapie angefertigt wurden, als Grundlage für die Bestrahlungsplanung dienen.

Das Zielvolumen

- | | |
|------------|---|
| 1. Ordnung | umfasst den makroskopischen Tumor |
| 2. Ordnung | die primären, nicht befallene Lymphabflüsse |
| 3. Ordnung | die sekundären Lymphabflüsse |

Die Bestrahlung erfolgt in konformaler 3D-Technik. Dosisreduktionen oder Therapieunterbrechungen müssen vermieden werden. Sorgfältige Patienten-überwachung und umfassende supportive Maßnahmen sind unverzichtbar.

9.1.1 Stadium I und II (pT1-2, N0-1)

Primäre definitive Strahlentherapie

Bei Patienten mit Erkrankungen im Stadium I und II kann die Strahlentherapie alleine oder in Kombination mit Chemotherapie mit kurativem Ziel eingesetzt werden, wenn allgemeine oder funktionelle Inoperabilität vorliegt und die Patienten noch in gutem Allgemeinzustand sind und eine akzeptable Lebenserwartung haben.

Die Bestrahlung dieser Tumoren erfolgt in der Regel in konventioneller Fraktionierung mit einer Dosis von 5 x 1,8 Gy/Woche bis 50,4 Gy im adjuvanten Zielvolumen (2. LK-Station) und bis über 60 Gy im Bereich des manifesten Tumor, abhängig von der Strahlenbelastung der umgebenden Risikoorgane.

Peripher liegende Tumoren bis 5 cm Größe ohne Lymphknotenmetastasen können stereotaktisch bestrahlt werden. Damit kann eine 2-Jahres-Lokalrezidivfreiheit von 85 % erreicht werden (Onishi et. al., 2004). Für diese Art der Bestrahlung sind biologisch wirksame Dosen über 100 Gy von Vorteil und in der Regel auch einsetzbar.

Postoperative Strahlentherapie

Patienten mit Tumoren im Stadium pT1-2, N0-1 R1-2 müssen percutan bestrahlt werden.

Die Dosis für die adjuvant bestrahlten Regionen liegt hier bei 50,4 Gy Gesamtdosis (Fraktionierung 5 x 1,8 Gy/Woche), die R1-2 – Region wird mit mehr als 60 Gy Gesamtdosis bestrahlt.

9.1.2 Stadium III A

Bei Patienten mit Tumoren im Stadium pT1-2, pN2 R0, führt eine postoperative adjuvante Bestrahlung des Hilus und des Mediastinums nach Registerdaten zu einer Verlängerung der Überlebenszeit und Senkung der Lokalrezidivrate (Lally, et. al. 2006). Allerdings sind bislang die Ergebnisse der adjuvanten Chemotherapie und adjuvanten Strahlentherapie in dieser Situation nicht miteinander verglichen worden.

Die adjuvante Bestrahlung des ipsilateralen Lungenhilus und des Mediastinums erfolgt mit 5 x 1,8 Gy/Woche bis 50,4 Gy.

Patienten mit Tumoren im Stadium pT1-2, pN2 R1-2 profitieren von einer postoperativen Chemo-Radiotherapie. Die Dosis für die adjuvant bestrahlten Regionen liegt hier bei 50,4 Gy Gesamtdosis (Fraktionierung 5 x 1,8 Gy/Woche), die R1-2 – Region wird mit mehr als 60 Gy Gesamtdosis bestrahlt.

Pancoast-Tumoren

Patienten, deren Tumoren von vornherein als resektabel gelten, erhalten zunächst eine neoadjuvante Chemo-Radiotherapie mit 50,4 Gy (Fraktionierung 5 x 1,8 Gy/Woche), gefolgt von der Operation.

Patienten mit fraglich resezierbaren Tumoren erhalten zunächst eine kombinierte Chemo-Radiotherapie. Kurz vor Erreichen der Dosis von 50,4 Gy wird eine Re-Evaluation der Operabilität vorgenommen und entweder die Operation durchge-

führt oder bei bleibender Inoperabilität die Chemo-Radiotherapie möglichst ohne Unterbrechung fortgesetzt.

Patienten mit irresektablen Tumoren erhalten eine definitive Chemo-Radiotherapie (Rusch et. al., 2007) mit einer Dosis von 66,6 Gy im Bereich des makroskopischen Tumors und 50,4 Gy im adjuvanten Zielvolumen.

Patienten mit pathologisch bestätigtem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium III A – N2, die auf eine Induktions-Chemotherapie ansprechen, profitieren von einer Radiotherapie im gleichen Ausmaß wie von einem chirurgischen Eingriff (van Meerbeck et. al., 2007), die Entscheidung für eine Therapiemodalität sollte daher individuell nach Beratung des Patienten erfolgen.

9.1.3 Stadium III B

Als Standard-Therapie gilt die kombinierte primäre Chemo-Radiotherapie, gefolgt von einer konsolidierenden Chemotherapie.

Die kombinierte neoadjuvante Chemo-Radiotherapie bei Patienten mit cT4 N0-1 – Stadien, bei denen als Einzelfallentscheidung eine Resektion geplant ist, hat keinen eindeutigen Vorteil gegenüber der alleinigen neoadjuvanten Chemotherapie gefolgt von der Operation.

Die neoadjuvante Strahlentherapie wird mit 5 x 1,8 Gy/Woche bis 50,4 Gy durchgeführt. Akzelerierung und Hyperfraktionierung ist bei Bestrahlung im Rahmen von Studienprotokollen sinnvoll.

Patienten mit pT4 pN2 oder R1-2 – Tumoren müssen postoperativ radio-therapiert werden. Wobei auch hier die Dosis in den adjuvant bestrahlten Regionen 50,4 Gy und im Bereich des makroskopischen Tumors über 63 Gy betragen soll.

Die Effizienz einer neoadjuvanten Chemo-Radiotherapie bei Patienten mit N3-Tumoren wird derzeit in Studien untersucht. Eine abschließende Aussage über den Nutzen dieser Therapie ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich.

9.1.4 Palliative Strahlentherapie

Hirnmetastasen

Solitäre Hirnmetastasen werden, wenn sie der Operation zugänglich sind, reseziert, anschließend erfolgt eine Ganzhirnbestrahlung gefolgt von einer Boostbestrahlung der Metastasenregion. Diese Therapie ist lebensverlängernd und senkt das Risiko für erneute Hirnmetastasen.

Bei inoperablen Hirnmetastasen wird eine stereotaktische Bestrahlung der Metastase durchgeführt. Anschließend erfolgt eine Ganzhirnbestrahlung.

Patienten mit multiplen Hirnmetastasen erhalten eine Ganzhirnbestrahlung mit $5 \times 2 - 3$ Gy/Woche bis 30 – 40 Gy. Patienten mit weniger als vier Metastasen erhalten, wenn sie in einem noch guten Allgemeinzustand sind, eine stereotaktische Boostbestrahlung der Metastasen mit $5 \times 3 - 4$ Gy.

Lokalrezidiv

Die palliative Strahlentherapie beim Lokalrezidiv kann zu einer Tumorgößenreduktion und dadurch zu einer Lebensverlängerung führen. Sie ist angezeigt zur Schmerzlinderung bei großen mediastinalen Lymphknoten und im Falle einer oberen Einflusstauung. Wegen der kurzen Überlebenszeit dieser Patienten wird die Strahlentherapie mit $5 \times 3 - 5$ Gy/Woche bis 25 – 45 Gy durchgeführt.

Bei Blutungen oder Obstruktion zugänglicher Luftwege kann die Strahlentherapie auch als endoluminale Brachytherapie mit 6 – 8 Gy Einzeitdosis erfolgen.

Knochenmetastasen der Lungenkarzinome werden häufig von großen Weichteiltumoren begleitet, deshalb ist es erforderlich, eine Schnittbild-diagnostik zur Vorbereitung der Strahlentherapie zu haben. Die palliative Bestrahlung von Knochenmetastasen erfolgt bei Schmerzen, Frakturgefahr, Gefahr der Myelonkompression, Obstruktionen und sonstigen Symptomen. Die Fraktionierung und Gesamtdosis wird abhängig vom Allgemeinzustand und Prognose der Erkrankung gewählt.

9.2 Kleinzelliges Lungenkarzinom

Die starke Proliferationstendenz und die hohe Malignität dieser Tumorzellen sind verantwortlich für die zahlreichen raschen Rezidive nach Chemotherapie und

Bestrahlung. Aus diesem Grund ist es wichtig, dass die Chemo- und Radiotherapie in enger zeitlicher Abfolge verabreicht werden. Deshalb muss die konsekutive Chemo-Radiotherapie zugunsten der gleichzeitigen Chemo-Radiotherapie verlassen werden. Nach neuesten Empfehlungen sollte die Strahlentherapie bei Patienten mit kleinzelligen Lungenkarzinomen im Stadium der Limited Disease innerhalb von 30 Tagen nach Beginn der Chemotherapie starten, wenn festgestellt wurde, dass die primär eingesetzte Chemotherapie zu einer Remission der Erkrankung führt.

Die Dauer der Strahlentherapie sollte weniger als 30 Tage einnehmen (Spiro et. al., 2006, de Ruysser et. al., 2006)

Die simultan zur Chemotherapie durchgeführte Strahlentherapie erfolgt in einer Fraktionierung von $5 \times 1,8$ Gy/Woche bis 50,4 Gy im Zielvolumen 3. Ordnung und 59,4 – 63 Gy im Bereich der makroskopischen Tumormanifestation.

Bei Patienten mit Extensive Disease führt die Bestrahlung der mediastinalen Tumormassen zur Verlängerung des medianen Überlebens auf 17 Monate gegenüber 11 Monaten bei Patienten, die keine Strahlentherapie erhalten. Die 5-Jahres-Überlebensrate wird auf 9 % gegenüber 4 % der nicht bestrahlten Patienten angehoben (Jeremic et. al., 1999). Die Dauer der Strahlentherapie und die Dosis mit der diese erfolgt, sollte der Tumorgroße, der Prognose und dem Allgemeinzustand der Patienten angepasst werden.

14 bis 24 % der Patienten mit kleinzelligen Lungenkarzinomen haben Hirnmetastasen bereits bei Erstdiagnose. Bei 50 % der Patienten treten in den ersten zwei Jahren nach primärer Therapie Hirnmetastasen auf. In Autopsiepräparaten wurde sogar eine Inzidenz von 80 % festgestellt. Werden Hirnmetastasen manifest, ist die mediane Lebenserwartung nach einer Ganzhirnbestrahlung kleiner als drei Monate. Deshalb erhalten alle Patienten mit kleinzelligen Lungenkarzinomen, die auf eine Induktionschemotherapie ansprechen – auch jene, die nicht mehr mit kurativem Ziel behandelt werden – eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung mit 5×2 Gy/Woche bis 30 –36 Gy (Slotman et. al, 2007). Manifeste Hirnmetastasen werden mit $5 \times 2 - 3$ Gy/Woche bis 30 – 40 Gy Gesamtdosis bestrahlt.

Aufgrund der sehr hohen Strahlenempfindlichkeit der kleinzelligen Bronchialkarzinomzellen können Patienten mit Hirnmetastasen, die ausserhalb des Hirns eine komplette Remission erreichen, geheilt werden. Diese Tatsache muss bei der Wahl der Fraktionierung und der Gesamtdosis berücksichtigt werden.

10. Nachsorgeprogramm beim Lungenkarzinom

	Monat nach Ende der ¹⁾ Behandlung					Alle 3 Monate bis 24 Monate	Alle 6 Monate bis 60 Monate	Weiterhin einmal jährlich
	1,5	3	6	9	12			
Basisprogramm								
Zwischenanamnese	●	●	●	●	●	●	●	●
Körperliche Untersuchung	●	●	●	●	●	●	●	●
BKS, Hb, Leukozyten, AP, GGT, LDH, (NSE)	●	●	●	●	●	●	●	●
Zusatzprogramm								
Rö-Thorax in 2 Ebenen	●	●	●	●	●	●	●	●
Spezialprogramm nach Bedarf								

¹⁾ Untersuchungen beim kleinzelligen Bronchialkarzinom im ersten Jahr alle 6 Wochen

Literaturverzeichnis:

Kapitel 3 Screening

Mulshine JL, Sullivan DC. Lung cancer screening. *N Engl J Med* 352:2714, June 30, 2005. *Clinical Practice*.

Kapitel 4 Prätherapeutische Diagnostik

Silvestri GA, TanoueLT, Margolis ML et al. The non-invasive staging of non-small cell lung cancer; The guidelines, *Chest* 2003; 123: 147S – 156S.

De Leyn P, Lardinois D, Van Schil P et al. European trends in preoperative and intraoperative nodal staging: ESTS guidelines, *J Thorac Oncol* 2007; 2:351-361.

F. Detterbeck, M. Jantz, M. Wallace, J. Vansteenkiste and G. Silvestri Invasive Mediastinal Staging of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition); *Chest* 2007; 132:202-220 .

D. Maziak et al. *JCO* 26:2008 (May20 Suppl). A randomized controlled trial (RCT) of 18-F-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) versus conventional imaging (CI) in staging potentially respectable non-small cell lung cancer (NSCLC).

Kapitel 5 Prätherapeutische klinische TNM-Klassifikation

Greene FL, Balch CM, Fleming ID et al, (eds) *AJCC American Joint Committee on Cancer; Cancer Staging Handbook; TNM Classification of Malignant Tumors*, 6th Edition, New York; Springer 2002.

Kapitel 6 Standardisierte Therapie

Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung Cancer. *N Engl J Med* 359:1367, September 25, 2008 Review Article.

Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary Treatment of lung cancer. *N Engl J Med* 350:379, January 22, 2004 Review Article.

Thatcher N, Faivre-Finn C, Lorigan P. Management of small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2005; 16 (Suppl2):235-239.

Kapitel 8 Systemische Therapie

Steward LA, Pignon JP. Chemotherapy in non-small-cell lung cancer; a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J* 1995; 311:89-909.

Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in respectable stage I (except T1N0), II and IIIa non-small-cell lung cancer. *J. Clin Oncol* 2002; 20: 247-253.

International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapys in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351-360.

Winton T, Livingston R, Johnson D et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J. Med* 2005; 352:2589-2597.

Douillard JY, Rosell R, De Lena M et al. 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* 2006; 7:719-727. [erratum in *Lancet Oncol* 2006: 7:797]

Kosmidis P, Mylonakis N, Nicolaides C et al. Paclitaxel plus Carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer; a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; 20:3578-3585.

Sheperd FA, Dancey J, Ramlau R et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18:209-2103.

Hanna N, Sheperd FA, Fossella FV et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J. Clin Oncol* 2004; 22: 1589-1597.

Sheperd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:123-132.

Auperin AQ, Le Pechoux C, Pignon JP et al. Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1754 patients. *Ann Oncol* 2006; 17: 473-483.

Furus K, Fukuoka M, Kawahara M et al. 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* 1999; 17: 2692-2699.

Sunstrom S, Bremnes RM, Kaasas S et al. Cisplatin and etoposide regime is superior to cyclophosphamide, epirubicin and vincristine regime in small-cell lung cancer; results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4665-4672.

Pujol JL, Carestia L, Daures JP. 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* 2000; 83: 8-15.

Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small-cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *European Lung Cancer Working Party (ELCWP). Lung Cancer* 2000; 30: 23-26.

Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327:1618-1624.

O'brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5441-5447.

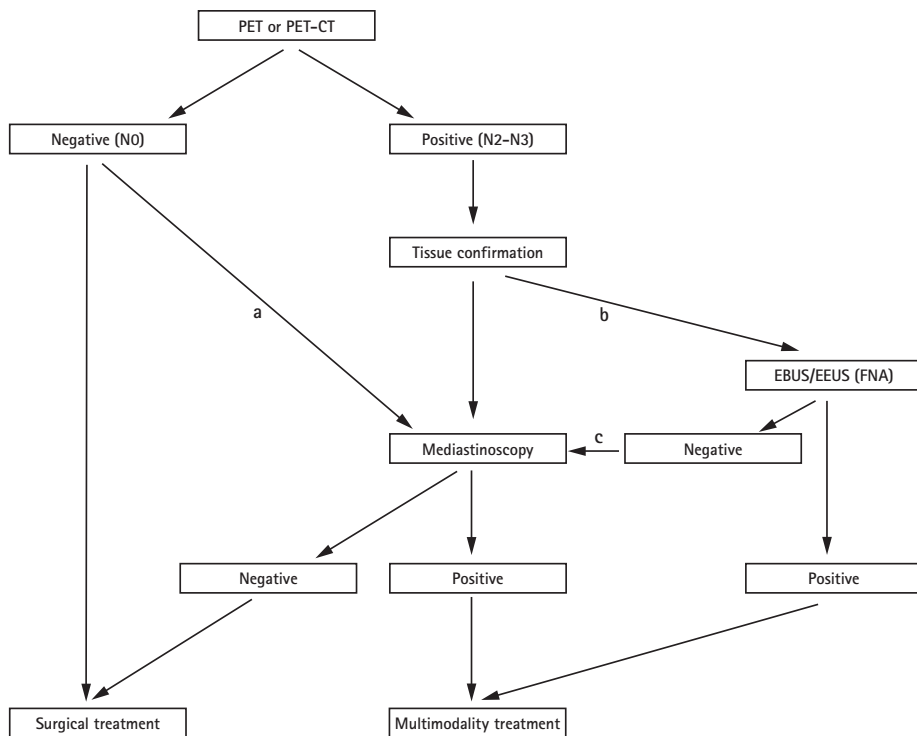
Cheng S, Evans WK, Stys-Norman D et al. Chemotherapy for relapsed small-cell lung cancer; a systematic review and practice guidelines. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 348-354.

Kapitel 9 Strahlentherapie

- Onishi, H. et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer* 2004; 101(7): 1623-1631.
- Lally, B. E. et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol.* 2006; 24(19): 2998-3006. Epub 2006 Jun 12.
- Rusch, V. W. et al. 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.* 2007; 25(3): 313-318.
- Van Meerbeck, J. P. et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage III A-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl. cancer Inst.* 2007; 99: 442-450.
- Spiro, S. G. et al. Early compared with late radiotherapy in combined modality, Treatment for limited disease small-cell lung cancer. A London lung cancer group, multicenter randomized clinical trial and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 3823-3830.
- De Ruysser, D. et al. 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* 2006; 17: 543-552.
- Jeremic, B. et al. Role of radiation therapy in the combined modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol* 1999; 17(7): 2092-2099.
- Slotman B. et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 664-672.
- Burdett S, Steward L on behalf of the PORT Meta-analysis Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: update of an individual patient data meta-analysis. *Lung Cancer* 2005; 47:81-83.
- Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer . *N Engl J Med* 2007; 357: 664-672.
- Pijls-Johannesma MC, De Ruysscher D, Lambin P et al. Early versus late chest radiotherapy for limited stage small-cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1: CD004700.
- Fried DB, Morris DE, Poole C et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4837-4845.
- Auperin A, Arriagada R, Pignon JP et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission . Prophylactic Cranial irradiation Overview Collaborative Group . *N Engl J Med* 1999; 341: 476-484.

ESTS guidelines Januar 2007

Präoperative Mediastinoskopie ohne PET



a: In central tumors, tumors with low FDG uptake, tumors with LNs $\geq 1,6$ cm and/or PET N1 disease invasive staging remains indicated

b: Endoscopic techniques are minimally invasive and can be the first choice

c: Due to its higher NPV mediastinoscopy remains indicated

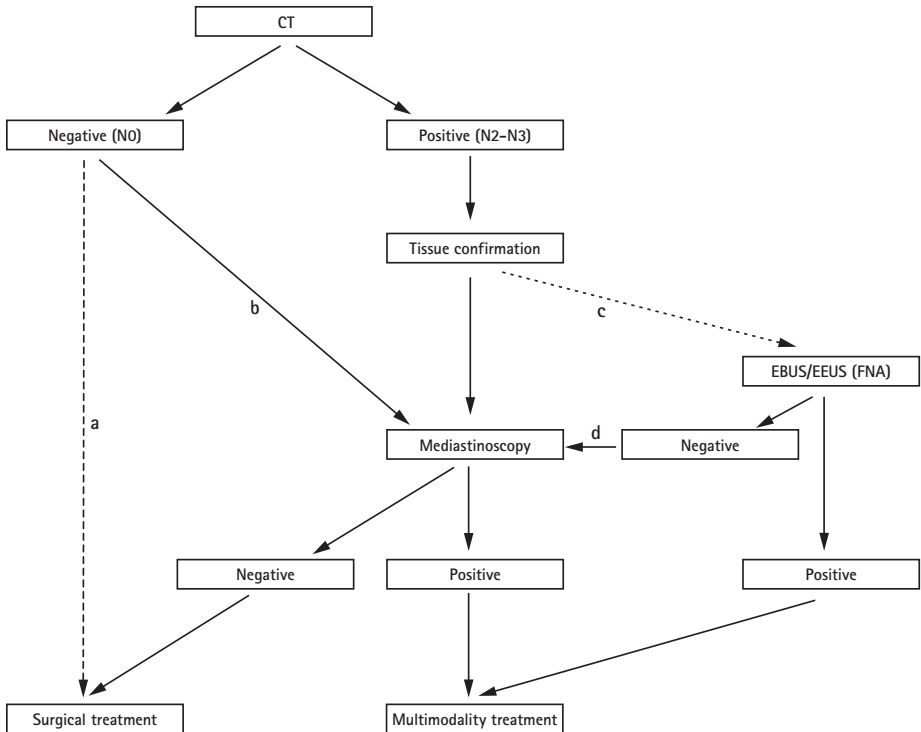
EUS: endoscopic esophageal ultrasound

EBUS: endobronchial ultrasound

NPV: negative predictive value

N0: LN < 1 cm

ESTS guidelines Januar 2007
**Präoperative Mediastinoskopie
bei Vorliegen einer PET/PET-CT**



- a: only in squamous cell tumors invasive staging is not necessary
b: in all other tumors, nodal metastasis need to be excluded by mediastinoscopy
c: Endoscopic techniques are minimally invasive and can be the first choice
d: Due to its higher NPV mediastinoscopy remains indicated

EUS: endoscopic esophageal ultrasound
EBUS: endobronchial ultrasound
NPV: negative predictive value
NO: LN < 1 cm

Für die freundliche Unterstützung danken wir



Herausgeber
OSP Onkologischer Schwerpunkt Ostwürttemberg
Geschäftsstelle Klinikum Heidenheim
Schloßhausstraße 100, 89522 Heidenheim
Tel. 07321 33-29 54 Fax 07321 33-29 53
www.osp-ostwürttemberg.de