



Bronchialkarzinom

Empfehlungen
zur Diagnostik, Therapie
und Nachsorge

erstellt unter Mitwirkung des
Onkologischen Schwerpunkts Stuttgart

Autoren:

Prof. Dr. V. Gärtner
PD Dr. J. Albes
PD Dr. W. Brugger
PD Dr. W. Budach
Dr. S. Duda
Dr. G. Friedel
Dr. D. Hruska
Dr. M. Sökler
Dr. F. P. Uckmann

Gedruckt mit
freundlicher
Unterstützung von
Lilly Deutschland
GmbH, Bad Homburg

November 1999

Schriftenreihe „Therapieempfehlungen“ des ITZ Tübingen ISSN 1438-8979

Bereits erschienen:

- Schmerztherapie bei Tumorpatienten (10. Aufl., Oktober 1999)
- Supportivtherapie (1. Aufl., Oktober 1998)
- Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen (2. Aufl., Juli 1998)
- Peniskarzinom (2. Aufl., Juli 1998)
- Mammakarzinom (2. Aufl., Juli 1998)
- Sarkome (1. Aufl., März 1998)
- Tumoren des hepatobiliären Systems (1. Aufl., Oktober 1997)
- Malignes Melanom (1. Aufl., Juli 1997)
- Endokrine Tumoren (ohne Schilddrüse) (1. Aufl., Juli 1997)
- Solide Hauttumoren (1. Aufl., November 1996)
- Aufklärung von Tumorpatienten (1. Aufl., Oktober 1996)
- Magenkarzinom (1. Aufl., Oktober 1996)
- Kolorektale Tumoren (1. Aufl., Oktober 1996)
- Gynäkologische Tumoren (1. Aufl., Juni 1996)
- Pankreaskarzinom (1. Aufl., Mai 1996)
- Ösophaguskarzinom (1. Aufl., Februar 1996/vergriffen)
- Hodentumoren (1. Aufl., Juli 1995/vergriffen)

Im Druck:

- Nierenzellkarzinom

In Vorbereitung:

- Schilddrüsenkarzinom
- Aufklärung von Tumorpatienten (2. Aufl.)
- Hämatologische Neoplasien
- Lymphome
- Prostatakarzinom
- Blasenkarzinom
- Mund- und Gesichtstumoren
- Pharynx- und Larynxstumoren
- Tumoren der Schädelbasis

Die aktuellen Therapieempfehlungen sind auch online abrufbar unter <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/itzgrup.html>

Impressum**Herausgeber:**

Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen
am Klinikum der Eberhard-Karls-Universität
Herrenberger Str. 23 · 72070 Tübingen
Telefon: (07071) 29-5235/ -5236/ -5237
Telefax: (07071) 29-5225

Redaktion:

Prof.Dr. Valeria Gärtner (Sprecherin der Arbeitsgruppe „Bronchialkarzinom“)
Dr. Martin Sökler (Koordinierender ITZ-Arzt)
Karin Müller (Stv. Geschäftsführerin ITZ)

Satz und Druck: Gulde-Druck GmbH, Tübingen

Diese Publikation des ITZ Tübingen ist urheberrechtlich geschützt. Nachdruck, Verbreitung, Vervielfältigung, Mikrophotographie, Vortrag und Übersetzung in Fremdsprachen sowie Speicherung und Übermittlung – auch auszugsweise – sind nur mit Zustimmung des ITZ gestattet. Aus der Wiedergabe von Produktbezeichnungen kann keinerlei Rückschluß auf einen eventuell bestehenden wz-rechtlichen Schutz gezogen werden. Die Auswahl der Handelsnamen ist unvollständig und willkürlich.

2., überarbeitete Auflage November 1999



Vorwort

Sehr verehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

zahlreiche interdisziplinäre Arbeitsgruppen des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen haben Empfehlungen für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge solider Tumoren und Systemerkrankungen sowie für weitergefaßte, onkologisch bedeutsame Themenbereiche wie zum Beispiel die Aufklärung von Tumorpatienten, die supportive Therapie und die Therapie von Tumorschmerzen erarbeitet.

Es ist das Ziel, unter Zusammenarbeit aller beteiligten Fachdisziplinen für die jeweilige Erkrankung den nach dem derzeitigen Kenntnisstand für optimal erachteten Behandlungsweg aufzuzeigen. Es ist nicht beabsichtigt, einen umfassenden Überblick über alle therapeutischen Möglichkeiten bei bestimmten Tumorerkrankungen zu geben. Diese können in Lehrbüchern der Onkologie nachgelesen werden.

Die gegebenen Empfehlungen werden innerhalb des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen als verbindlich angesehen. Ihre Anwendung unterliegt im Einzelfall der individuellen ärztlichen Verantwortung.

Durch neue Forschungsergebnisse können sich relativ rasch Änderungen ergeben. Der behandelnde Arzt muß sich darüber informieren, ob sich seit der Abfassung der Leitlinie neue Gesichtspunkte in der Behandlung einer bestimmten Tumorerkrankung ergeben haben. Ebenso müssen die in den Therapieschemata gegebenen Medikamentendosierungen stets überprüft werden. Obwohl diese Angaben mehrfach durchgesehen wurden, entbindet dies jedoch nicht von einer Kontrolle der Dosierung vor Verabreichung eines Medikaments.

Wir hoffen, mit diesen Behandlungsempfehlungen zu einer weiteren Verbesserung der Betreuung von Tumorkranken beizutragen. Das Interdisziplinäre Tumorzentrum Tübingen ist bestrebt, die Empfehlungen regelmäßig zu überarbeiten und auf dem neuesten Stand zu halten. Dennoch werden sich immer wieder Fragen der Abstimmung verschiedener Therapiemaßnahmen ergeben. Deshalb sollte die Möglichkeit der Besprechung von Patienten mit schwierigen Krankheitsverläufen in den interdisziplinären onkologischen Kolloquien des Tumorzentrums genutzt werden.

Für weitere Informationen und Rückfragen steht Ihnen der telefonische Onkologische Beratungsdienst des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen zur Verfügung. Information über Telefonberatung und die interdisziplinäre Tumorkonferenz erhalten Sie über Telefon: 0 70 71/29-8 52 35 und Telefax 0 70 71/29-52 25.

Professor Dr. L. Kanz
Sprecher des Tumorzentrums

Professor Dr. K.-E. Grund
Sekretär des Tumorzentrums



Vorwort zur zweiten Auflage

Ende 1995 erschien als eine der ersten Veröffentlichungen in der Reihe „Therapieempfehlungen“ das Heft zum Bronchialkarzinom. Seither sind vier Jahre vergangen, in denen sich die Therapiemodalitäten beim Bronchialkarzinom weiter differenziert haben. Eine überarbeitete Neuauflage war also dringend geboten.

In der nun vorliegenden zweiten Auflage sind die aktuellen Daten und Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie des Bronchialkarzinoms berücksichtigt. Für eine bessere Handhabbarkeit und Übersichtlichkeit haben wir die Kapitel „Therapie“ stadienadaptiert konzipiert. Verstärktes Augenmerk wurde auch auf die Nennung aktueller Studien gelegt.

Die Therapieempfehlung „Bronchialkarzinom“ ist wieder durch intensive Zusammenarbeit und fruchtbare Diskussionen von Mitgliedern des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen und des Onkologischen Schwerpunkts Stuttgart entstanden.

Allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe sei für ihre engagierte Mitarbeit gedankt. Anregungen, Lob und Kritik sind uns jederzeit willkommen.

Prof. Dr. med. Valeria H. Gärtner
Sprecherin der Arbeitsgruppe



A. Einführung	1
B. Pathologie und Diagnostik	2
1. Histologische Klassifikation des Bronchialkarzinoms	2
2. Tumorausdehnung und Stadieneinteilung	4
3. Diagnostik zur Stadieneinteilung	6
4. Operabilität	6
C. Therapie	7
1. Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	7
1.1 Allgemeines	7
1.2 Richtlinien für die chirurgische Therapie	8
1.3 Stadienadaptierte Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms	8
1.3.1 Stadium I und IIA	8
1.3.2 Stadium IIB	9
1.3.3 Stadium IIIA	9
1.3.4 Stadium IIIB	11
1.3.5 Stadium IV	13
2. Kleinzelliges Bronchialkarzinom	16
2.1 Allgemeines	16
2.2 Stadiengerechte Therapie	16
2.2.1 Limited Disease	16
2.2.2 Extensive Disease	17
2.3 Sonderfälle	17
D. Nachsorge	18
E. Anhang	19
1. Radiotherapie	19
2. Radio-Chemotherapie	19
3. Ausgewählte Chemotherapieprotokolle	19
4. Aktuelle Studien	20
F. Weiterführende Literatur	21
G. Mitglieder der interdisziplinären Arbeitsgruppe „Bronchialkarzinom“	22



A. Einführung

Das Bronchialkarzinom wurde bereits 1533 von Paracelsus beschrieben. Besonders durch das Zigarettenrauchen ist dieser Tumor inzwischen die häufigste Todesursache unter den malignen Tumoren geworden. Es entwickeln ca. 10 % der schweren Raucher ein Bronchialkarzinom. Offensichtlich spielen auch genetische Faktoren eine wichtige Rolle: Verwandte 1. Grades haben ein etwa 2,5-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko.

In der Bundesrepublik Deutschland erkranken jährlich ca. 35.000 Menschen an einem Bronchialkarzinom. Die 5-Jahresüberlebensrate liegt nur bei etwa 10 %. Zu etwa 78 % sind Männer betroffen; das Bronchialkarzinom ist bei den Männern das häufigste zum Tod führende Malignom (mit 70,1/100.000 ca. ein Viertel aller Malignome). In den letzten Jahren ist ein leichter Rückgang zu verzeichnen. Bei den Frauen jedoch zeigt das Bronchialkarzinom seit Jahren die größte Zuwachsrate von allen Malignomen sowohl in der Inzidenz als auch in der Mortalität (1996: 21/100.000).

Zunehmende
Inzidenz bei Frauen

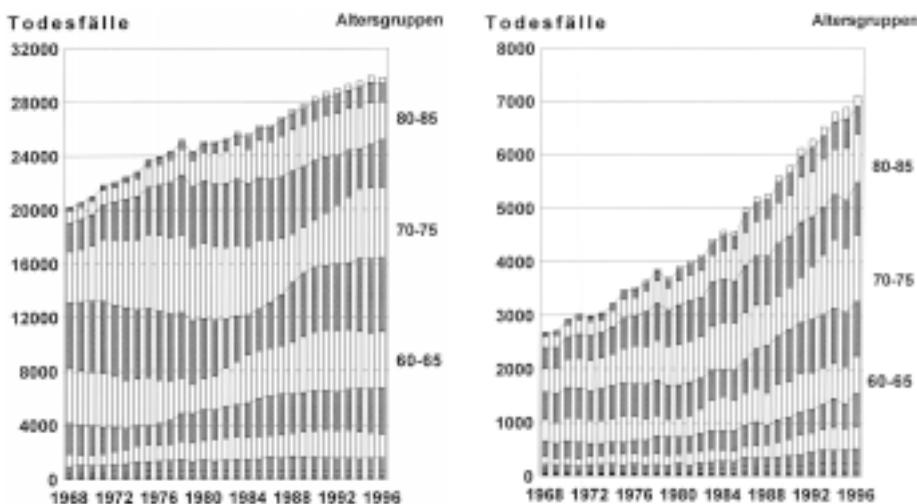


Abb. 1: Mortalitätsstatistik, links gesamt, rechts weiblich
(Quelle: Statistisches Bundesamt)

Die Früherkennung des Bronchialkarzinoms stellt ein großes Problem dar, da die klinische Symptomatik gering bzw. unspezifisch ist. Die meisten bisherigen Studien über Früherkennungsmaßnahmen haben keinen wesentlichen Einfluss auf die Überlebensrate erbracht. Das Wachstum des Bronchialkarzinoms ist durch eine Zellverdopplungszeit zwischen 24 und 183 Tagen gekennzeichnet; damit liegen die Anfänge eines Bronchialkarzinoms mit einem Durchmesser von 1 cm etwa 3 bis über 10 Jahre zurück.

Problem
Früherkennung



Risikofaktor Rauchen

16 faches Risiko

Das Bronchialkarzinom ist ein typischer Umwelt-Tumor. Ätiologisch ist das Tabakrauchen der wichtigste Faktor. Im Mittel kann man mit ca. 30 Jahren rechnen, bis nach Beginn des Rauchens ein Bronchialkarzinom klinisch manifest wird. Nur etwa 5 % bis maximal 10 % der Tumoren werden anderen Umweltfaktoren (allgemeine Umwelt, Arbeitsplatz) zugeschrieben. Die Rolle des Passivrauchens ist nicht endgültig geklärt; es gibt jedoch inzwischen viele Studien, die zu belegen scheinen, dass nicht rauchende Ehepartner starker Raucher ein erhöhtes Erkrankungsrisiko aufweisen.

Seit 1972 ist unter Männern eine leichte Abnahme an Rauchern zu verzeichnen. Das Erkrankungsrisiko bleibt jedoch viele Jahre nach Beendigung des Rauchens sehr hoch. So sinkt das 16-fache Risiko eines Rauchers auf ein 5-faches nach 10 Jahren Zigarettenabstinenz und gleicht sich erst nach 15 Jahren an das Risiko der Nichtraucher an.

Die WHO-Einteilung des Bronchialkarzinoms in die verschiedenen histologischen Typen (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, großzelliges und kleinzelliges Karzinom, Karzinoid, Bronchialdrüsenkarzinom) ist international akzeptiert. Das Plattenepithelkarzinom, in strenger Assoziation mit dem Zigarettenrauchen, wird am häufigsten bei Männern beobachtet, während das Adenokarzinom das häufigste Lungenkarzinom bei Frauen (Raucherinnen und Nichtraucherinnen) und bei männlichen Nichtrauchern ist. Auffallend ist eine mehrfach publizierte stetige Zunahme der Adenokarzinome gegenüber den anderen histologischen Typen des Lungenkarzinoms vor allem in Asien, weniger stark in Nordamerika und Europa. Die Ursache dafür ist unklar, verbesserte Diagnostik, geographische Unterschiede, Rauchverhalten sowie Umweltfaktoren stehen zur Diskussion.

B. Pathologie und Diagnostik

1. Histologische Klassifikation des Bronchialkarzinoms

1.1 Carcinoma in situ

1.2 Plattenepithelkarzinom (30 –40 %)

- Gut differenziert, mit Verhornung
- Mittelhoch differenziert +/- Verhornung
- Wenig differenziert, ohne Verhornung, Variante Spindelzelltyp

1.3 Kleinzelliges Karzinom (20 bis 30 %)

- Intermediärer Typ
- Kombinationstumoren (combined oat-cell-Karzinom): Kleinzellige Karzinome mit plattenepithelialen und/oder adenoiden Anteilen



1.4 Adenokarzinom (ca. 30%)

- Azinäres Adenokarzinom
- Papilläres Adenokarzinom
- Broncho-alveoläres Karzinom
- Solides Karzinom mit Verschleimungszeichen (Einzelzellverschleimung)

1.5 Großzelliges Karzinom (10%)

- Riesenzellkarzinom.
- Klarzellkarzinom.

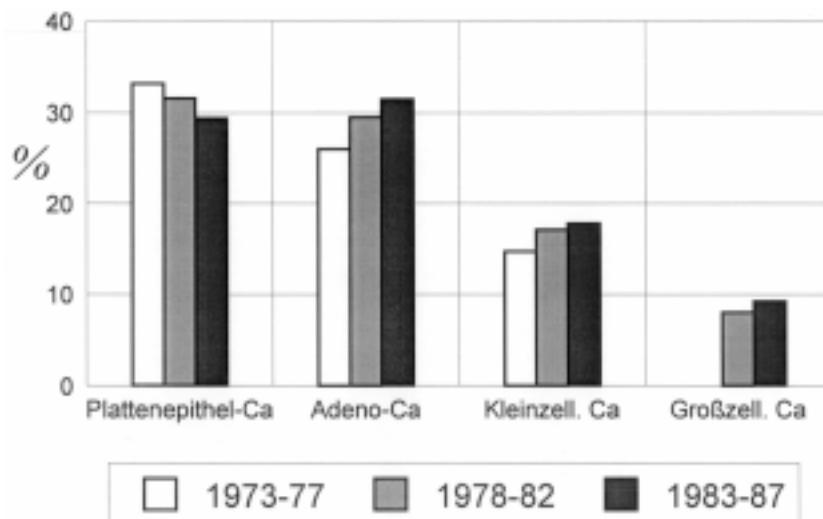
1.6 Adenosquamöses Karzinom

1.7 Karzinoid

1.8 Bronchusdrüsenkarzinom

- Adenoid-zystisch
- Mukoepidermoide Karzinome
- Andere

In der bisher gebräuchlichen Klassifikation der Lungenkarzinome werden neuroendokrine Lungentumoren nur als kleinzellige Karzinome und als Karzinoide (typisch und atypisch) berücksichtigt. In aktuellen Klassifikationsvorschlägen zu neuroendokrinen Lungentumoren werden darüber hinaus auch noch großzellige neuroendokrine Tumoren und nicht-kleinzellige Lungenkarzinome mit neuroendokriner Differenzierung (z. B. Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom) unterschieden.



Zunahme von Adenokarzinomen

Abb. 2: Häufigkeit histologischer Typen



Das Problem der Klassifikation maligner Lungentumoren besteht in der morphologischen Tumorheterogenität, die in der Literatur in einer Häufigkeit zwischen 10 bis 45% angegeben wird. Deshalb muss die Klassifikation mit zusätzlich verlangtem Tumorgrading an einer kleinen Biopsie als nur bedingt aussagekräftig angesehen werden. Aufgrund der unterschiedlichen Therapierbarkeit ist es für den Kliniker entscheidend, die Bronchialkarzinome in kleinzellig oder nicht-kleinzellig einzuteilen.

2. Tumorausdehnung und Stadieneinteilung

Die Tumorausdehnung wird nach dem TNM-System folgendermaßen festgelegt:

Primärtumor (T)

- TX** Primärtumor nicht beurteilbar oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei der Bronchiallavage, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
- T0** Kein Anhalt für Primärtumor
- Tis** Carcinoma in situ
- T1** Tumor 3 cm oder kleiner in der größten Ausdehnung umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura und ohne Hinweis auf Befall proximal eines Lappenbronchus bei der Bronchoskopie, d.h. kein Befall des Hauptbronchus.
- T2** Tumor mit einem der folgenden Kennzeichen hinsichtlich Größe und/oder Ausbreitung:
- Tumor mehr als 3 cm in größter Ausdehnung
 - Tumor mit Befall des Hauptbronchus, 2 cm oder weiter distal der Hauptcarina, Bifurkation)
 - 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 Hauptcarina, aber Hauptcarina 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, Oesophagus, Wirbelkörper, Hauptcarina;
– oder Tumor mit malignem Pleura- oder Perikarderguss, oder mit Satellitenherden im gleichen Lungenlappen.



Regionäre Lymphknoten (N)

- NX** Eine Aussage über die regionalen Lymphknoten kann nicht getroffen werden
- N0** Keine regionären Lymphknotenmetastasen nachweisbar
- N1** Metastasen in ipsilateralen peribronchialen Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Hiluslymphknoten (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors)
- N2** Metastasen in ipsilateralen mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten
- N3** Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten

Fernmetastasen (M)

- MX** Keine Aussage über Fernmetastasen möglich
- M0** Kein Nachweis von Fernmetastasen
- M1** Fernmetastasen vorhanden (Lungenherde ipsilateral in anderen Lungenlappen als der Primarius werden als M1 gewertet)

Für das kleinzellige Bronchialkarzinom hat sich in der Historie und aus Gründen der Praktikabilität die Einteilung nach der WHO-Klassifikation in „Limited und Extensive Disease“ etabliert. In der aktuellen Literatur setzt sich jedoch zunehmend häufiger die TNM-Klassifikation auch für das kleinzellige Bronchialkarzinom durch.

Folgende vereinfachte klinische Stadieneinteilung der UICC wird anhand der TNM-Klassifikation vorgenommen:

Okkultes Karzinom	TX	N0	M0	} Limited Disease
Stadium 0	Tis	N0	M0	
Stadium IA	T1	N0	M0	
Stadium IB	T2	N0	M0	
Stadium IIA	T1	N1	M0	
Stadium IIB	T2	N1	M0	
	T3	N0	M0	
Stadium IIIA	T1	N2	M0	
	T2	N2	M0	
	T3	N1, N2	M0	
Stadium IIIB	jedes T	N3	M0	} Extensive Disease
	T4	jedes N	M0	
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1	



3. Diagnostik zur Stadieneinteilung

- Anamnese
- Klinische Untersuchung, insbesondere Lymphknotenstatus
- Röntgenuntersuchungen (Thorax in zwei Ebenen mit Durchleuchtung, Röntgen verdächtiger Skelettbezirke)
- CT-Thorax/Oberbauch, NMR-Thorax (fakultativ)
- Bronchoskopie
- Abdomensonographie
- Skelettzintigraphie
- CT-Schädel
- PET (fakultativ)
- Knochenmarkhistologie (fakultativ, obligat bei operablem kleinzelligem Bronchialkarzinom)
- Mediastinoskopie (bei potentiellen Operationskandidaten)
 - Indikation bei linksseitigem Bronchialkarzinom (weil die kontralateralen Lymphknotenstationen intraoperativ nur schwer zugänglich sind und eine kontralaterale Metastasierung häufig ist) und bei Verdacht auf N2- oder N3-Stadium
- Thorakoskopie (bei Pleuraerguss)
- Transösophageale Sonographie (fakultativ)
- Angiographie (fakultativ)

4. Operabilität

4.1 Präoperative Funktionsdiagnostik

Aufgabe der präoperativen Lungenfunktionsdiagnostik bei Patienten mit Bronchialkarzinom ist

- 1) die Erkennung des funktionellen Operationsrisikos und
- 2) die Voraussage der postoperativ verbleibenden Funktion.
 - a) Ein Teil der Patienten kann – abhängig vom Operationsausmaß – aufgrund der globalen FEV1-Werte als operabel ohne lungenfunktionelles Risiko eingestuft werden (FEV1 > 2,5 L bei vorgesehener Pneumonektomie, > 1,75 L bei Lobektomie, > 1,5 L bei Segmentresektion), wenn keine kontralaterale pulmonale Erkrankung vorliegt.
 - b) Bei darunterliegendem Wert ist die Bestimmung des postoperativen FEV1 durch das quantitative Perfusionsszintigramm hilfreich. Liegt es über 1,5 L (Pneumonektomie) bzw. 1,2 L oder höher (Lobektomie, Segmentresektion) ist das Risiko nur unwesentlich erhöht, bei Werten < 0,8 L liegt Inoperabilität vor. Für den Zwischenbereich (FEV1 0,8–1,5 L) bestehen höhere Risiken, welche im Einzelfall durch Zusatzuntersuchungen (Ganzkörperplethysmographie, Blutgasanalyse in Ruhe und unter Belastung, Pulmonalisdrukmessung u.a.) näher analysiert werden müssen.

Lungenfunktion



Eine intensive präoperative Atemtherapie und Nikotinabstinenz kann funktionell primär inoperable zu operablen Patienten machen.

4.2 Allgemeine Operabilität

- Ausreichender Allgemeinzustand
- Keine internistischen Kontraindikationen
- Keine Zweiterkrankung, die die Lebenserwartung erheblich einschränkt

Im Einzelfall können sich bei bewusster Inkaufnahme eines höheren Risikos (z. B. junger Patient oder bei fehlenden Therapiealternativen) Abweichungen von den oben genannten generellen Richtlinien ergeben.

Für die Klärung der Operabilität sind neben den Untersuchungen zur Stadieneinteilung noch folgende zusätzliche Labor- und Funktionsuntersuchungen notwendig:

- BSG, Blutbild, Gerinnung, Retentionswerte, Elektrolyte, Leberwerte, LDH, Tumor-Marker (fakultativ)
- EKG (evtl. mit Belastung), Spirometrie/Oxymetrie, Plethysmographie (evtl. mit Belastung), Echokardiographie.

C. Therapie

Grundsätzlich ist vor allen Therapiemaßnahmen eine schriftliche Aufklärung erforderlich (z. B. perimed-Bogen).

Grundlage der Therapie der Bronchialkarzinome ist die Kenntnis des histologischen Typs. Dies wird in der Regel durch eine Biopsie im Rahmen einer Bronchoskopie möglich sein. Sollte dies nicht möglich sein, ist bei primär operablen Tumoren eine histologische Sicherung nicht zu erzwingen. Bei primär inoperablen Tumoren kann die histologische Sicherung in erster Linie mittels Mediastinoskopie oder videoassistierter Thorakoskopie erreicht werden, evtl. auch durch perkutane CT-gestützte Biopsie.

Für die Therapie ist entscheidend, kleinzellige von nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen abzugrenzen. Die Therapie des kleinzelligen Mischtumors erfolgt zunächst wie bei einem kleinzelligen Bronchialkarzinom.

1. Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

1.1 Allgemeines

In der Therapie nicht-kleinzelliger Bronchialkarzinome sind in den letzten Jahren deutliche Verbesserungen vor allem in den fortgeschrittenen Stadien erzielt worden. Die Therapie erfolgt heute streng stadienadaptiert. Daher ist den Staging-Untersuchungen vermehrte Aufmerksamkeit zu widmen. Das Therapiekonzept ist stets im interdisziplinären Dialog mit Thoraxchirurgen, Pneumologen, Onkologen und Strahlentherapeuten festzulegen. Multimodale Therapiekonzepte bestimmen in zunehmenden Maße die Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms.

Labor- und
Apparatediagnostik

Histologie-
gewinnung

stadienadaptiertes
Vorgehen



Lob- und Pneumonektomie

Daher sollte die Therapie dieser Patienten nur in Zentren mit Möglichkeiten und Erfahrungen in der Thoraxchirurgie sowie dem Einsatz neoadjuvanter und adjuvanter Chemo-Radiotherapiekonzepte und der perioperativen Brachytherapie erfolgen.

1.2 Richtlinien für die chirurgische Therapie

Lob- und Pneumonektomie mit kompletter ipsilateraler Lymphadenektomie sind die onkologisch korrekten Resektionsformen. Infiltriert ein Tumor den angrenzenden Lungenlappen, so ist dieser, sofern funktionell möglich, komplett mitzuentfernen. Bei zentralen Tumoren ist immer eine Schnellschnittuntersuchung des Bronchusabsetzungsrandes durchzuführen und gegebenenfalls nachzuresezieren. Wenn aus onkologischen Gründen vertretbar, sollen parenchymsparende Operationsverfahren wie Bronchus- oder Gefäßmanschettenresektionen eingesetzt werden. Dies ist in erfahrenen Händen auch nach neoadjuvanter Chemo-Radiotherapie ohne wesentliche Erhöhung der Morbiditäts- und Letalitätsrate möglich. Keil- und Segmentresektionen sind nur bei deutlich erhöhtem Operationsrisiko vertretbar und stellen eingeschränkt radikale oder palliative Eingriffe dar. Videothorakoskopische Lobektomien sind im Stadium I unter Studienbedingungen möglich. Eine komplette Lymphadenektomie muss gleichfalls erfolgen, und das N0-Stadium muss durch intraoperative Schnellschnittuntersuchungen aller Lymphknotenstationen gesichert werden.

1.3. Stadienadaptierte Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms

1.3.1. Stadium I und IIA

In den Stadien I und IIA ist die Resektion des Tumors nach den oben beschriebenen onkologischen Kriterien die Therapie der Wahl. Ca. 90 % der Patienten im Stadium I und 80 % im Stadium IIA sind sowohl funktionell als auch onkologisch als operabel einzustufen. Durch die alleinige operative Therapie kann im Stadium I in 70–90 % und im Stadium IIA in 40–70 % eine Heilung erzielt werden.

Bei funktioneller Inoperabilität kann im Stadium I, vor allem bei peripheren Rundherden, auch eine eingeschränkte Resektion in Form einer videothorakoskopischen Keil- oder Segmentresektion erwogen werden. Zeigt sich in der endgültigen histologischen Untersuchung eine R1- oder R2-Resektion, so ist eine Nachresektion anzustreben. Ist diese nicht möglich oder wird sie vom Patienten abgelehnt, so ist eine adjuvante Radiatio evtl. kombiniert mit einer Brachytherapie erforderlich.

Standardtherapie für Patienten, die aus medizinischen Gründen für eine Operation nicht in Frage kommen oder die eine Operation ablehnen, ist die alleinige Strahlentherapie in kurativer Intention. Dabei sollten mindestens 60 Gy besser jedoch 70 Gy in 6–7 Wochen mit einer Fraktionierung von 5 x 1,8 Gy bis 5 x 2,0 Gy pro Woche verabreicht werden. Eine adjuvante Bestrahlung des Mediastinums erfolgt dabei nicht. Mit dieser Therapie können ca. 25 % der Patienten geheilt werden. Die lokale Progressionsfreiheit im Bestrahlungsfeld liegt nach 5 Jahren bei ca. 50 %.

Eine adjuvante Bestrahlung des Mediastinums nach kompletter chirurgischer Resektion des Primärtumors erhöht nur die therapiebedingte Morbidität und ist



dadurch nach den Ergebnissen einer Metaanalyse eher mit einem Überlebensnachteil verbunden (Burdett et al. 1998) und muss als kontraindiziert angesehen werden.

1.3.2. Stadium IIB

Patienten im Stadium IIB mit diagnostisch gesichertem oder vermutetem Befall der Brustwand, des Zwerchfells, des Perikards oder der mediastinalen Pleura sollten in jedem Fall zum Ausschluss eines Lymphknotenbefalls präoperativ einer Mediastinoskopie oder Videothorakoskopie zugeführt werden. Ist eine N2-Situation ausgeschlossen, erfolgt auch in diesem Stadium die primäre operative Therapie unter Mitnahme des infiltrierten Organteiles.

Nach R1- oder R2-Resektion ist eine postoperative Strahlentherapie (50–60 Gy mit 5 x 2 Gy/Woche) indiziert. In Rahmen von Studien kann bei diesen Tumoren auch eine neoadjuvante Radio-Chemotherapie durchgeführt werden.

Eine Ausnahme bilden die Tumoren im Sulcus superior (Pancoast-Tumoren) [T3 N0/N1]. Bei ihnen führt eine präoperative Strahlentherapie (40 Gy mit 5 x 2 Gy/Woche) zur verbesserten Resektabilität und wird daher als Standardtherapie angesehen. Im Rahmen von Studien kann bei diesen Tumoren auch eine kombinierte Radio-Chemotherapie neoadjuvant eingesetzt werden. Die Operation sollte kurz nach Abklingen der akuten Strahlenreaktion unter Mitnahme der primär infiltrierten Rippen (meist 1.–3.) und Dissektion des Plexus brachialis und der A. und V. subclavia erfolgen. Hierzu kann ein vorderer transklavikulärer Zugang erforderlich sein. Eine Teil- oder Bogenresektion der Wirbelkörper ist bei Befall ebenfalls anzustreben. Ist eine radikale Resektion im Bereich des Plexus brachialis oder der Wirbelkörper nicht zu erreichen, so sollten Katheter für eine postoperative Brachytherapie platziert werden. Die Langzeit-Überlebensraten betragen nach Resektion von Pancoast-Tumoren ohne Befall der Lymphknoten ca. 40 %.

1.3.3. Stadium IIIA

Die Prognose von Patienten im Stadium IIIA ist deutlich schlechter als in den Stadien I + II. In großen chirurgischen Behandlungsserien werden 5-Jahresüberleben von ca. 10–30 % berichtet. Nach alleiniger konventionell fraktionierter und dosierter Strahlenbehandlung (60 Gy mit 5 x 2 Gy/Woche) liegen diese Raten bei ca. 5–10 %. Eine primäre Operabilität von Seiten der Herz-Lungenfunktion und des Allgemeinzustandes des Patienten besteht bei ca. 50–70 % der Patienten. Bei aus o.g. Gründen inoperablen Patienten ist eine primäre Strahlentherapie indiziert. Als Standardtherapie für die operablen Patienten wird von einigen Autoren weiterhin die primäre Chirurgie gefolgt von einer postoperativen Strahlentherapie angesehen. Die postoperative Strahlentherapie des Mediastinums nach alleiniger chirurgischer Primärtherapie wurde bereits in den 60-er Jahren zur Standardtherapie erklärt, noch bevor ein Überlebensvorteil in randomisierten Studien nachgewiesen worden war. Die Beobachtung hoher Überlebensvorteile für bestrahlte Patienten in monozentrischen, nicht randomisierten Studien war hierfür ursächlich. Da alle nachfolgenden Versuche, randomisierte Studien mit ausreichender Patientenzahl zur Über-

Pancoast



Neoadjuvante Therapie

prüfung des Werts der adjuvanten Bestrahlung im Stadium IIIA durchzuführen, gescheitert sind, ist rein wissenschaftlich gesehen der Nutzen der postoperativen Bestrahlung ungesichert. Dennoch wird eine postoperative Bestrahlung (50 Gy, 5 x 2 Gy/Woche) national und international in fast allen Leitlinien empfohlen.

Die Einführung multimodaler, neoadjuvanter Behandlungskonzepte hat die Therapie für operationsfähige Patienten im Stadium IIIA in den meisten Zentren wesentlich verändert. Durch den Einsatz einer neoadjuvanten Chemotherapie oder Radio-Chemotherapie konnte in vielen Phase-II-Studien übereinstimmend ein deutliches „Downstaging“ der Tumoren mit hohen Raten von R0-Resektionen beobachtet werden. Ein Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie kann bei ca. 40–70 % der Patienten erwartet werden. Eine Tumorprogression unter neoadjuvanter Therapie muss dagegen bei weniger als 15 % der Patienten erwartet werden. Die alleinige neoadjuvante Chemotherapie führt nicht zu einer signifikant erhöhten Rate an Operationskomplikationen, wohingegen nach neoadjuvanter Radio-Chemotherapie über erhöhte Komplikationsraten berichtet wurde, die u. U. eine Anpassung der Operationstechnik erfordern. Dafür erreicht man nach Radio-Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie häufiger pathologische komplette Remissionen im Resektat (ca. 30 % vs. ca. 5 %). Patienten mit pathologisch kompletten Remissionen oder nach R0-Resektion haben eine relativ gute Prognose mit 5-Jahresüberlebensraten zwischen 20 % und 50 %. Trotz dieser ermutigenden Ergebnisse ist die Überlegenheit des neoadjuvanten Vorgehens noch nicht durch größere randomisierte Studien belegt. Allerdings liegen die Ergebnisse zweier kleinerer, randomisierter Studien mit jeweils 60 Patienten vor, die wegen eines signifikant besseren Überlebens im neoadjuvanten Therapiearm im Vergleich zum Standardtherapiearm (Operation und postoperative Strahlentherapie) bei der ersten vorgesehenen Zwischenanalyse abgebrochen werden mussten (Rosell et al. 1994, Roth et al. 1994). Die ungewöhnlich schlechten Überlebensraten in den Standardtherapiearmen beider Studien erfordert das Abwarten weiterer Studienergebnisse, bevor die neoadjuvanten Therapien zum generellen Standard erklärt werden können. Vollkommen ungeklärt ist derzeit, ob im Stadium IIIA neoadjuvant besser eine alleinige Chemotherapie oder eine Radio-Chemotherapie eingesetzt werden sollte.

Behandlungsempfehlung für das Stadium IIIA:

Patienten mit ausreichender Herz-Lungenfunktion für Operation:

Es wird dringend empfohlen, geeignete Patienten in eine der vielen derzeit aktivierten Phase-II- + -III-Studien einzubringen. Bei neoadjuvanten Protokollen, die eine alleinige neoadjuvante Chemotherapie vorsehen, sollte eine postoperative Strahlentherapie (50–60 Gy mit 5 x 2 Gy/Woche) beim Vorliegen einer pN2 oder R1-/R2-Situation erfolgen.

In Tübingen wird derzeit eine neoadjuvante Radio-Chemotherapie unter Einsatz von Paclitaxel und Carboplatin im Rahmen einer Phase-II-Studie untersucht. Bei Studien, die eine neoadjuvante Radio-Chemotherapie einsetzen, ist auch beim Vorliegen einer postoperativen pN2 oder R1-/R2-Situation eine nachfolgende zusätzliche Strahlentherapie nicht sinnvoll.

Studie



Außerhalb von Studien ist alternativ weiterhin die primäre Operation verantwortlich. Nach R0-Resektion sollte eine adjuvante Strahlenbehandlung des Mediastinums erfolgen (50 Gy mit 5 x 2 Gy/Woche). Nach R1-/R2-Resektion ist eine zusätzliche Aufsättigung der entsprechenden Region bis kumulativ 60/66 Gy sinnvoll.

Patienten mit erst bei Operation entdecktem N2-Befall

Für Patienten, die unter der Annahme des Vorliegens eines Stadiums I oder II operiert wurden und bei denen in der mediastinalen Lymphknotenausräumung dann doch befallene Lymphknoten gefunden wurden, gilt ebenfalls die Empfehlung der postoperativen Strahlenbehandlung. Nach R0-Resektion sollte eine adjuvante Strahlenbehandlung des Mediastinums erfolgen (50 Gy mit 5 x 2 Gy/Woche). Nach R1-Resektion ist eine zusätzliche Aufsättigung der entsprechenden Region bis kumulativ 60 Gy sinnvoll.

Patienten ohne ausreichende Herz-Lungenfunktion für OP oder welche die OP ablehnen

Diese Patienten sollten einer primären Radiotherapie mit 60–70 Gy (5 x 2 Gy/Woche) zugeführt werden. Patienten in noch befriedigendem Allgemeinzustand sollten eine Radio-Chemotherapie oder eine akzelerierte Radiotherapie erhalten, wobei die gleichen Grundsätze wie für das Stadium IIIB gelten (s.u.). Die Prognose dieser Patienten ist mit den jeweils gleichen Therapien jedoch etwas besser einzuschätzen.

1.3.4. Stadium IIIB

Patienten im Stadium IIIB, d.h. mit beidseits mediastinalem oder supraklavikulärem Lymphknotenbefall sind als primär inoperabel anzusehen. Die Komorbidität von Seiten des Herzens oder vorbestehender Lungenerkrankungen ist bei vielen dieser Patienten erheblich. Das mediane Überleben der Gesamtgruppe dieser Patienten wird mit 6 und 9 Monaten angegeben und liegt damit nur geringfügig oberhalb des Überlebens von Patienten im Stadium IV. Allerdings führt eine alleinige Strahlentherapie des Primärtumors und des Mediastinums mit 60 Gy (5 x 2 Gy/Woche) bei einem kleinen Anteil (3–5 %) dieser Patienten zur Kuration. Jüngere Patienten (< 60 Jahre) in gutem Allgemeinzustand (Karnofsky \geq 80 %) mit geringem prätherapeutischem Gewichtsverlust (< 5 %) weisen mit einer medianen Überlebenszeit von 13 Monaten und ca. 10 % 5-Jahresüberleben eine etwas bessere Prognose auf. Patienten im sehr reduzierten Allgemeinzustand (Karnofsky \leq 50 %) haben eine äußerst schlechte Prognose und sollten nur in palliativer Intention behandelt werden.

Grundsätze der Therapie

Bei Patienten mit befriedigendem oder gutem Allgemeinzustand sollte die Therapie in kurativer Intention erfolgen. Die primäre Strahlentherapie mit 60 Gy (5 x 2 Gy/Woche) gilt hier als Vergleichsstandard für neuere Therapieformen. Der kombinierte Einsatz von Strahlentherapie und Chemotherapie, die Entwicklung effektiverer Bestrahlungsprotokolle sowie die Anwendung wirksamerer Chemotherapeutika



hat bei diesen Patienten zu einer Verbesserung der 5-Jahresüberlebensraten in der Größenordnung von 10 % geführt.

Alleinige Strahlentherapie

Durch Eskalation der Bestrahlungsdosis bis ca. 80 Gy (2 x 1,2 Gy/Tag, 5 x/Woche) kann die lokale Tumorfreiheit im Bereich des Primärtumors und des Mediastinums gegenüber 60 Gy erhöht werden. Damit verbunden sind verbesserte 2- und 3-Jahresüberlebensraten, wohingegen das 5-Jahresüberleben weitgehend unbeeinflusst bleibt. Eine alleinige Dosiseskulation der Strahlentherapie ergibt damit nur einen marginalen Vorteil für den Patienten. Ursächlich hierfür ist vorwiegend die hohe Fernmetastasierungsrate.

Ein anderer, rein strahlentherapeutischer Ansatz ist die extreme Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit der Strahlentherapie von 6 Wochen auf nur 12 Tage. Bei dieser auch CHART (continuous hyperfractionated accelerated Radiotherapy) genannten Therapie werden 3 x täglich 1,6 Gy in Abstand von 6 Stunden unter Einschluss der Wochenenden bis 54 Gy in 12 Tagen appliziert. Für diese Therapie konnte in einer großen Studie ein über mehr als 5 Jahre persistierender Überlebensvorteil von ca. 10 % nachgewiesen werden (Saunders et al. 1996).

Radio-Chemotherapie

Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome galten lange Zeit als weitgehend resistent auf Chemotherapie. Erst nach Einführung cisplatinhaltiger Protokolle konnten Ansprechraten zwischen 20 % und 40 % bei metastasierten Patienten und zwischen 35 % und 70 % bei Patienten im Stadium III erreicht werden. Zusätzlich sind in den letzten Jahren weitere, bei nicht-kleinzelligen Karzinomen aktive Substanzen zum klinischen Einsatz gekommen, wie Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabin, Vinorelbin, Topotecan und Irinotecan. Insbesondere für die vier erstgenannten Substanzen gibt es bereits Hinweise, dass sich in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin noch höhere Aktivitäten erzielen lassen.

Die in den 80er und zu Beginn der 90er Jahre durchgeführten Phase-III-Studien lassen eine Reihe von Schlussfolgerungen zu. So kann als gesichert gelten, dass sowohl der Einsatz von 2–3 Zyklen einer cisplatinhaltigen Chemotherapie vor einer Strahlenbehandlung als auch die simultane Anwendung von Cisplatin oder Carboplatin/Etoposid während der Strahlenbehandlung zu einer Verbesserung der 5-Jahresüberlebensraten um ca. 10 % führt. Eine Fortsetzung der Chemotherapie über den Zeitraum der Strahlentherapie hinaus ergab dagegen keine weitere Verbesserung der Therapieergebnisse. Patienten im reduzierten Allgemeinzustand (Karnofsky-Index < 70 %) profitierten nicht von einer kombinierten Radio-Chemotherapie.

Ein optimales Protokoll zur kombinierten Strahlen- und Chemotherapie ist derzeit ebensowenig definiert wie die Rolle der neuen aktiven Substanzen im kombinierten Einsatz mit Strahlentherapie. Daher sollten möglichst alle Patienten im Rahmen von derzeit aktivierten Studien behandelt werden (s.u.).



Neoadjuvante Radio-Chemotherapie vor Operation

Phase-II-Studien zeigen, dass eine präoperative Radio-Chemotherapie auch im Stadium IIIB zu einem signifikanten „Downstaging“ führen kann und ein erheblicher Teil der Patienten operabel wird. Es wurden vielversprechende 3-Jahresüberlebensraten von ca. 30 % berichtet. Randomisierte Studien im Vergleich zu alleinigen Radio-Chemotherapieprotokollen liegen bisher jedoch nicht vor. Dieses Vorgehen kann daher nicht als Standard angesehen und nur innerhalb klinischer Studien verfolgt werden.

Behandlungsempfehlungen für das Stadium IIIB:

Aufgrund der weiterhin schlechten Prognose und der Vielzahl ungeklärter Fragestellungen sollten möglichst viele Patienten im Rahmen einer der derzeit aktivierten Studienprotokolle behandelt werden.

Die Therapie der Wahl hängt vom Alter und Allgemeinzustand der Patienten, der tatsächlichen Ausdehnung der Tumorerkrankung sowie dem Vorhandensein von Begleiterkrankungen ab. Jüngere Patienten (<70 Jahre) in gutem Allgemeinzustand (Karnofsky 70–100 %) ohne wesentliche Einschränkungen durch Begleiterkrankungen sollten eine kombinierte Radio-Chemotherapie erhalten (Protokolle s.u.). Alternativ kann auch eine alleinige hyperfraktionierte akzelerierte Strahlentherapie nach dem CHART-Protokoll (siehe „Alleinige Strahlentherapie“) erfolgen. Patienten mit limitierter Tumorausdehnung, insbesondere ohne supraklavikulären Lymphknotenbefall, sind Kandidaten für eine präoperative Radio-Chemotherapie, allerdings nur im Rahmen von Studien.

Patienten in weit fortgeschrittenem Stadium IIIB mit sehr ausgedehnten Tumoren oder Nachweis von malignen Zellen im Pleuraerguss oder unzureichender Lungenfunktion für die erforderliche Strahlentherapie sollten palliativ analog zu den Patienten im Stadium IV behandelt werden. Ebenso sollten Patienten in sehr schlechtem Allgemeinzustand (Karnofsky ≤ 50 %) nach den Maßgaben für das Stadium IV behandelt werden (s.u.).

Präoperative Radio-Chemotherapie

Durchführung nur innerhalb von Studien. Das aktuelle Tübinger Protokoll (Phase II) sieht bei diesen Patienten eine neoadjuvante Chemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin, gefolgt von einer simultanen Radio-Chemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin unter Verwendung einer hyperfraktionierte-akzelerierten Strahlentherapie vor. Im Anschluss wird die Operabilität geprüft und die Patienten ggf. der Chirurgie zugeführt. Weiterhin nicht operable Patienten erhalten eine weitere Radio-Chemotherapie (Protokoll bei den Autoren anfordern).

1.3.5. Stadium IV

Das Stadium IV ist durch das Vorhandensein von Fernmetastasen definiert. Bei isolierten Lungen-, Nebennieren- oder Hirnmetastasen ist eine simultane oder metachrone Resektion der Metastasen und des Primärtumors möglich und kann sinnvoll

„Downstaging“

Studie

Metastasenchirurgie



palliative
Chemotherapie

verbesserte
Lebensqualität

sein. Patienten mit einer solchen Konstellation sollten deshalb in einem thoraxchirurgischen Zentrum vorgestellt werden.

Im nicht mehr kurativ behandelbaren metastasierten Stadium steht die palliative Chemotherapie im Vordergrund. Mit ihr ist beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom zwar nur eine zeitlich begrenzte palliative Wirkung zu erreichen, dennoch ist ihr Stellenwert in den letzten Jahren gewachsen und konnte exakter definiert werden.

Durch Chemotherapie kann eine Verlängerung des mittleren Überlebens um ca. 2 Monate und eine Steigerung der 1-Jahresüberlebensrate von 15 % auf 40 % erreicht werden. Sie sollte deshalb insbesondere Patienten mit gutem und mittlerem Allgemeinzustand (Karnofsky > 60 %) und symptomatischer oder progredienter Erkrankung angeboten werden. Es gibt auch zunehmend Hinweise, dass durch eine Chemotherapie eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird. In Einzelfällen kann auch bei Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsbild und tumorbedingt schlechtem Allgemeinzustand durch Chemotherapie eine vorübergehende Besserung erzielt werden. Hier muss die Entscheidung für eine Chemotherapie oder allein supportive Maßnahmen individuell getroffen werden.

Ein generell zu empfehlendes, anderen eindeutig überlegenes Chemotherapie-Regime gibt es nicht. Derzeit wird eine Reihe von Phase III-Studien durchgeführt. Als Standard ist eine Platin-basierte Chemotherapie anzusehen. Kombinationstherapien sind der Monotherapie nicht sicher überlegen. Für Kombinationen mit Paclitaxel, Gemcitabin und Vinorelbin wurden vergleichbar gute Resultate erzielt. Daneben werden Docetaxel, Vepesid, Ifosamid und die neuere Substanz CPT-11 in Polychemotherapieregimes eingesetzt. Cisplatin kann wahrscheinlich ohne Effektivitätsverlust bei günstigerem Toxizitätsprofil und einfacherer Applikation durch Carboplatin ersetzt werden. Die Dosierung von Carboplatin sollte individuell in Abhängigkeit von der glomerulären Filtrationsrate nach AUC („Area under the curve“), berechnet nach der „Calvert-Formel“, erfolgen.

In der Abteilung für Hämatologie und Onkologie der Universitätsklinik Tübingen wird in der Primärtherapie in der Regel die Kombination Carboplatin/Taxol eingesetzt. Bei Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand oder höherem Alter wird häufig eine Monotherapie mit Vinorelbin, Gemcitabin oder Docetaxel durchgeführt, ebenso als Second-Line-Therapie.

Eine Evaluation des Therapieansprechens sollte nach 2–4 Zyklen erfolgen, insgesamt sollten im Stadium IV nicht mehr als 8 Zyklen verabreicht werden. Ob Patienten, die unter Chemotherapie primär progredient sind, von einer Second-Line-Therapie profitieren, ist derzeit noch offen.

Weitere palliative Therapiemaßnahmen:

- Palliative Radiatio:

Neben der Chemotherapie hat auch die Radiotherapie in der Palliativtherapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms ihren Stellenwert. Symptome, bedingt durch das lokale Tumorwachstum, können durch eine lokale Strahlenbehandlung



bei vielen Patienten effektiv palliativ therapiert werden (Tabelle 1). Die erforderlichen Gesamtdosen liegen dabei zwischen 30 und 50 Gy (2–3 Gy Einzeldosis), wobei, insbesondere bei Patienten im deutlich reduzierten Allgemeinzustand, auch hypofraktionierte Bestrahlungskonzepte mit erhöhten Einzeldosen in Frage kommen. Die obere Einflusstauung wird als onkologischer Notfall angesehen und bedarf der unverzüglichen Mediastinalbestrahlung.

Tabelle 1: Palliative Effekte der thorakalen Radiotherapie bei NSCLC [Cox et al. 1983]

Symptom	Ansprechen	
Obere Einflusstauung	36/42	86 %
Hämoptysis	95/113	84 %
Arm/Schulter-Schmerz	29/40	73 %
Thorax-Schmerz	66/108	61 %
Dyspnoe	51/85	60 %
Atelektase	7/31	23 %
Heiserkeit	3/54	6 %

Knochen-, Weichteil- oder Hirnmetastasen sprechen in ca. zwei Drittel der Fälle auf Bestrahlung an. Der palliative Effekt dauert im Median ca. 4–8 Monate, in Einzelfällen wurden Remissionen über Jahre beschrieben. Die Bestrahlung erfolgt in der Regel mit 30–36 Gy (2,5–3,0 Gy Einzeldosis) innerhalb von 2,0–3,5 Wochen. Bei statikgefährdenden Knochenherden ist zu beachten, dass eine Rekalzifizierung mit verbesserter Knochenbelastbarkeit frühestens 6 Wochen nach Bestrahlung zu erwarten ist, wohingegen die Schmerzsymptomatik häufig bereits gegen Ende der Bestrahlungsserie abnimmt.

- **Andere Rekanalisationsverfahren:**

Eine lokale Tumorthherapie ist auch in Form einer Rekanalisation mit Laser/Zange oder in Form einer Stentimplantation und/oder einer After-Loading-Therapie möglich. Für die Rekanalisation kommen die großen zentralen Atemwege in Betracht, wobei funktioneller Gewinn nur bei vorhandener Perfusion des nachgeschalteten Lumenabschnittes zu erreichen ist.

- **Bronchialarterienembolisation:**

Bei endoskopisch nicht beherrschbaren Hämoptysen kann zur palliativen Therapie eine transarterielle Bronchialarterienembolisation durchgeführt werden.

- **Videothorakoskopische Pleurodese:**

Für Patienten mit malignen, rezidivierenden Pleuraergüssen stellt die videothorakoskopische Pleurodesebehandlung eine komplikationsarme, effektive palliative Therapie zur Verbesserung der Lebensqualität dar.



Frühe
Metastasierung

Immer
Chemotherapie

Hochdosis-
Chemotherapie mit
Stammzell-Support

Standardtherapie

- Videothorakoskopische Perikardfensterung:

Bei Patienten mit kreislaufrelevanten malignen Perikardergüssen kann zur dauerhaften Entlastung eine videothorakoskopische Perikardfensterung vorgenommen werden.

2. Kleinzelliges Bronchialkarzinom

2.1. Allgemeines

Kleinzellige Bronchialkarzinome weisen eine sehr rasche Proliferation und eine frühe Metastasierung auf. So ist auch beim Vorliegen einer klinisch noch begrenzten Erkrankung bereits eine Mikrometastasierung in verschiedenen Organen anzunehmen. Entsprechend sind die Ergebnisse rein lokaler Maßnahmen in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit schlecht. Kleinzellige Bronchialkarzinome sind deshalb immer eine Indikation zu einer systemischen Chemotherapie, die in Abhängigkeit von der Ausbreitung des Tumors durch eine Radiotherapie und/oder chirurgische Therapie ergänzt wird.

2.2. Stadiengerechte Therapie

Die Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms richtet sich nach dem Tumorstadium. Hierzu wird die Einteilung in Limited Disease und Extensive Disease herangezogen (s. Kap. B. 2)

2.2.1. Limited Disease (Stadium IA – IIIB nach UICC)

Da es sich beim kleinzelligen Bronchialkarzinom um einen sehr chemotherapiesensiblen Tumor handelt, liegt es nahe, ein Therapiekonzept mit Dosisescalation zu etablieren. Erste positive Resultate liegen vor. Von der Abteilung für Hämatologie und Onkologie der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen wurde deshalb eine randomisierte bundesweite Multicenter-Studie initiiert, die den Stellenwert einer Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Patienten mit Limited Disease im Vergleich zu einer Standardtherapie evaluiert (Brugger et al., 1998). Da diese Frage von erheblicher Bedeutung ist, sollten möglichst alle Patienten im Alter < 65 Jahre und mit einem Karnofsky-Index $\geq 70\%$ in diese Studie eingebracht werden (Ansprechpartner: OA PD Dr. med. W. Brugger, Abt. für Hämatologie und Onkologie, Medizinische Klinik, Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen, Tel. 07071/2982711).

Außerhalb von Studien sind als Standard 4–6 Zyklen eines Polychemotherapieregimes anzusehen (bis zum Erreichen einer kompletten Remission). Eingesetzt in der Primärtherapie wird zunehmend die Kombination von Cisplatin oder Carboplatin und Etoposid. Als gleichwertig mit jedoch etwas ungünstigerem Toxizitätsprofil insbesondere bei gleichzeitiger Radiatio ist die Kombination von Adriamycin, Cyclophosphamid und Vincristin (ACO-Protokoll) anzusehen.

Objektive Remissionen werden bei 70–95% der Patienten erreicht, darunter



30–50 % komplette Remissionen. Ist kein Therapieansprechen zu dokumentieren, so sollte sofort auf ein alternatives Chemotherapieregime gewechselt werden. Anschließend wird in den Stadien I und II (im Rahmen von Studien auch IIIA) eine operative Resektion empfohlen mit zusätzlicher Radiatio nach R1-Resektion und bei nachgewiesenem pN1-Stadium. Wird keine Operation vorgenommen, so wird bei Limited Disease zusätzlich zur Chemotherapie generell eine Bestrahlung der Primärtumorregion, des Mediastinums sowie der supraklavikulären Lymphknoten mit 50 Gy durchgeführt. Die Bestrahlung sollte am besten bereits in den Zeitraum der Chemotherapie integriert oder spätestens nach dem letzten Zyklus Chemotherapie begonnen werden.

Erfolgt im Stadium I und II eine primäre Operation – etwa bei einem histologisch noch nicht gesichertem peripheren Rundherd – so ist eine adjuvante Chemotherapie mit 4 Zyklen anzuschließen. Eine adjuvante Radiatio erfolgt bei nachgewiesenem Lymphknotenbefall.

Bei Patienten in Vollremission wird außerdem eine prophylaktische Schädelbestrahlung bis 30 Gy durchgeführt.

2.2.2. Extensive Disease (Stadium IV nach UICC)

Bei Patienten im Stadium IV erfolgt – ein ausreichender Allgemeinzustand vorausgesetzt – ebenfalls eine Polychemotherapie (siehe oben).

Eine Bestrahlung erfolgt ggf. lokal mit palliativer Zielsetzung (z. B. Knochenmetastasen mit Statikgefährdung).

Auch im Stadium Extensive Disease ist das Ansprechen nach jedem Chemotherapiezyklus zu überprüfen und bei fehlendem Ansprechen auf ein Alternativregime umzusetzen. Bei Erreichen einer Vollremission wird die Therapie beendet.

2.3. Sonderfälle

– Vorliegen einer Atelektase:

Behandlung wie bei Limited Disease bzw. Extensive Disease, eine sofortige Bestrahlung ist meist nicht erforderlich, da die Chemotherapie in der Regel schnell wirkt.

– Obere Einflusstauung:

Behandlung in der Regel wie bei Extensive Disease. Eine Notfallbestrahlung ist meist nicht erforderlich. Evtl. Besprechung im Einzelfall.

– Vorliegen von Hirnmetastasen:

Sofortige zerebrale Bestrahlung mit 36 Gy (12 x 3 Gy). Zusätzlich Dexamethason 4 x 8 mg täglich für etwa 3 Tage, dann je nach Rückbildung der klinischen Symptomatik schrittweise Dosisreduktion.

Wenn möglich, sollte die systemische Therapie während der zerebralen Bestrahlung beginnen. Sind Hirnmetastasen die ausschließliche extrathorakale Manifestation, wird die Behandlung wie bei Limited Disease weitergeführt, einschließlich Bestrahlung der Primärtumorregion.

Palliative lokale Therapiemaßnahmen werden analog dem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom durchgeführt.

Schädelbestrahlung

Hirnmetastasen



D. Nachsorge

Nach kurativer Resektion ist eine regelmäßige Nachsorge die Voraussetzung dafür, frühzeitig behandelbare Tumorrezidive und Metastasen zu erfassen.

Diagnostische Maßnahmen während der Nachsorge:

Intervalle:

- Nach 6 Wochen
- 3-monatlich im 1.–3. Jahr
- 6-monatlich im 4.–5. Jahr
- Jährlich ab dem 6. Jahr

Anamnese:

- Allgemeinbefinden, Appetit, Schluckstörungen, Schmerzen, Husten, Auswurf, Hämoptysen, Heiserkeit, Atemnot

Körperliche Untersuchung:

- Lymphknoten, Einflusstauung
- Herz-Lunge
- Leber
- Skelett

Labor:

- BSG, Hb, Ery, Leuko, Thrombo
- Alkalische Phosphatase
- Gamma-GT, LDH
- (In Ausnahmefällen: CEA, NSE) (bei Erhöhung vor Therapie)

Röntgen:

- Thorax in 2 Ebenen, CT -Thorax nach 3 Monaten, dann bei Bedarf

Lungenfunktion:

- Nach 3 Monaten, dann bei Symptomen

Oberbauchsonographie:

- 6-monatlich im 1.–3. Jahr, danach jährlich

Skelettszintigraphie:

- Nur bei Symptomen

CT Schädel:

- Nur bei Symptomen

Bronchoskopie:

- Bei Zustand nach bronchoplastischen Eingriffen, Pneumonektomien, Rezidivverdacht

Bei Patienten, die im Rahmen von Studien behandelt werden, muss die Nachsorge gemäß dem jeweiligen Studienprotokoll durchgeführt werden.



E. Anhang

1. Radiotherapie:

- Konventionell fraktionierte Strahlenbehandlung mit 5 x 2,0 Gy pro Woche bis 60 Gy (bei Kontraindikation zur kombinierten Radio-Chemotherapie). [Perez et al. 1987]
- Hyperfraktionierte-akzelerierte Strahlentherapie nach CHART Protokoll (3 x 1,6 Gy/Tag [Intervall \geq 6h] bis 54 Gy in 12 Tagen). [Saunders et al. 1996]

2. Radio-Chemotherapie

- Neoadjuvante Chemotherapie (z. B. Cisplatin/Vindesin) gefolgt von einer Standard-Strahlentherapie (60 Gy/5 x 2 Gy pro Woche). [Sause et al. 1995]
- Simultane Radiochemotherapie: Täglich 6 mg/qm Cisplatin d1–5, d8–12, d29–33 und d36–40, beginnend an Tag 1 einer konventionellen Strahlentherapie (60 Gy/5 x 2 Gy pro Woche). [Analog zu Schaake Koning et al. 1992]

3. Ausgewählte Chemotherapieprotokolle

- Carboplatin/Etoposid

Carboplatin	300 mg/qm i.v.	d 1 (vorzugsw. Dosierung nach AUC)
Etoposid	120 mg/qm i.v.	d 1, 2, 3

 Wiederholung: Tag 22
- ACO

Adriamycin	50 mg/qm i.v.	d 1
Cyclophosphamid	1000 mg/qm i.v.	d 1
Vincristin	1,5mg/qm (max. 2 mg)	d 1

 Wiederholung: Tag 22
- Carboplatin/Paclitaxel

Carboplatin	300 mg/qm	d 1 (vorzugsw. Dosierung nach AUC)
Paclitaxel	175 mg/qm	d 1

 Wiederholung: Tag 22
- Cisplatin/Gemcitabin

Cisplatin	100 mg/qm	d 1
Gemcitabin	1000 mg/qm	d 1, 8, 15

 Wiederholung: Tag 29
- Vinorelbin-Monotherapie

Vinorelbin	30 mg/qm pro Woche	
------------	--------------------	--
- Gemcitabin-Monotherapie

Gemcitabin	1000 mg/qm	d 1, 8, 15
------------	------------	------------

 Wiederholung: Tag 29



4. Aktuelle Studien

4.1 Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

- a) Stadium III mit N2-Befall:
Randomisierter Vergleich einer adjuvanten Radiatio allein versus einer adjuvanten Chemo- (Cisplatin/Ifosphamid nach Lobektomie bzw. Ifosphamid/Etoposid nach Pneumektomie) und Radiotherapie.
Ansprechpartner: PD Dr. med. Wolf, Marburg (Studienleitung), Dr. med. Friedel, Klinik Schillerhöhe, Gerlingen
- b) Stadium III und IV mit ipsilateraler solitärer Lungenmetastase:
Phase II-Studie mit neoadjuvanter Chemotherapie (Carboplatin/Taxol) und Radiotherapie. Bei Erreichen der Resektabilität anschließende Operation, ansonsten weiterer Chemotherapiezyklus und RT-Aufsättigung.
Ansprechpartner: PD Dr. med. Budach, Abt. für Strahlentherapie, Radiologische Universitätsklinik Tübingen und Dres. med. Friedel und Hruska, Klinik Schillerhöhe, Gerlingen
- c) Stadium IIIB und IV:
Offen randomisierte Phase II-Studie. Vergleich einer palliativen Therapie mit Gemcitabin mit Docetaxel mit Crossing-over-Design.
Ansprechpartner: Prof. Dr. med. Manegold, Heidelberg-Rohrbach (Studienleitung), Frau Dr. med. Hruska, Klinik Schillerhöhe, Gerlingen

4.2. Kleinzelliges Bronchialkarzinom

- a) Limited disease (Stadien I–IIIB nach UICC):
Prospektiv randomisierte Phase III-Studie. Vergleich zwischen 4 Zyklen einer konventionellen Chemotherapie (VIP-E) und 2 Zyklen VIP-E und Hochdosis-VIC, jeweils plus Operation nach 2 Chemotherapiezyklen und abschließender Radiatio.
Ansprechpartner: PD Dr. med. Brugger, Medizinische Universitätsklinik II, Ot-fried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen, Tel. 07071/29 82711



F. Weiterführende Literatur

- Albes JM, Lietzenmayer R, Schott U, Schülen E, Wehrmann M, Ziemer G (1999) Improvement of Non-Small-Cell Lung Cancer Staging by Means of Positron Emission Tomography. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 47:42-47
- American Society of Clinical Oncology (1997) Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 15:2996–3018
- Bains MS (1991) Surgical Treatment of Lung Cancer. *Chest* 100:826–837
- Brugger W, Dierkesmann R, Toomes H, Engelhardt R, Hasse J, Pressler K, Kollmannsberger C, Schumacher M, Frommhold H, Bamberg M, Kanz L for the Limited Disease Lung Cancer Study Group (1998) Multicenter Randomized Phase III Study Evaluating the Role of High-Dose Chemotherapy and Peripheral Blood Progenitor Cell Support in Patients with Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. *Onkologie* 21 (suppl 2):12–14
- Bunn Jr, PA Carney DN (1997) Overview of chemotherapy for small cell lung cancer. *Semin Oncol* 24:S7, 69–74
- Bunn Jr PA, van Zandwijk N, Pastorino U, Aisner J, Alberto P, Arriagada R, Carney D, Cornis R, Dittrich C, Gatzemeier U, Ginsberg R, Greco FA, Hansen HH, Harper P, Henriksson R, Huber H, Klener P, LeChevalier T, Lewensohn R, Murray N, Niederle N, Postmus P, Rosell R, Scagliotti G, Sculier JP, Splinter T, Stahel R, Symann M, Thatcher N, Tonato M, Turrisi A (1994) European School of Oncology: First Euro-American Forum on Lung Cancer Treatment. *Eur J Cancer* 30A, No 5:710–713
- Burdett S, Parmar MKB, Stewart LA, Souhami RL, Arriagada R, Girling DJ, Pignon JP, Torri V, Brichet AH, Lafitte JJ, Dautzenberg B, Debevec M, Kovac V, Stephens RJ, Gregor A, Piantadosi S, Rocmans P, VanHoutte P, Wang M (1998) Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 352 (9124):257–263
- Cox JD, Byhardt RW, Komaki R (1983) The role of radiotherapy in squamous, large cell, and adenocarcinoma of the lung. *Semin Oncol* 10(1): 81–94
- Emami B, Graham MV (1997) Lung. In: Perez A, Brady LW (eds) *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Lippincott, Philadelphia, 1181–1220
- Friedel G, Linder A, Toomes H (1998) Oncological aspects and palliative treatments in malignant diseases. In: Manncke K, Rossin DR (eds.): *Minimal access thoracic surgery*. Chapman & Hall:217–230
- Friedel G, Linder A, Weigang S, Froeschle P, Toomes H (1995) The surgical treatment of stage III (N2). In: Carpagnano F, De Lena M (eds.): *Recent advances in lung cancer*. Masson, Milano:19 ff
- Ginsberg RJ, Kris MG, Armstrong JG (1993) Cancer in the Lung. In: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 4th Edition, edited by DeVita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA. J B Lippincott Co., Philadelphia, 673–723
- Ihde DC (1992) Chemotherapy of Lung Cancer. *N Engl J Med* 327:1434–1441
- Ihde DC, Pass HI, Glatstein EJ (1993) Small Cell Lung Cancer. In: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 4th Edition, edited by DeVita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA. J B Lippincott Co., Philadelphia, 723–758
- Jacobson MJ, LoCicero J (1991) Endobronchial Treatment of Lung Carcinoma. *Chest* 100:837–841
- Johnson DH (1993) Recent Developments in Chemotherapy Treatment of Small-Cell Lung Cancer. *Semin Oncol* 20, No 4:315–325
- Meek AG (1991) Primary, Adjuvant, and Palliative Radiation Therapy. *Chest* 100:841–845
- Mountain CF (1997) Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 111:1710–1717



- Perez CA, Pajak TF, Rubin P, Simpson JR, Mohiuddin M, Brady LW, Perez-Tamayo R, Rotman M (1987) Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 59(11):1874–81
- Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. (1992) A Meta-Analysis of Thoracic Radiotherapy for Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 327:1618–1624
- Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padille J, Canto A, Mate JL, Li S, Roig-J, Olazabal A et al. (1994) A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 330(3):153–8
- Roth JA, Fossella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam JB Jr, Lee JS, Dhingra H, De-Caro L, Chasen M, McGavran M et al. (1994) A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 86(9):673–80
- Saunders MI, Dische S, Barrett A, Parmar MK, Harvey A, Gibson D (1996) Randomised multicentre trials of CHART vs conventional radiotherapy in head and neck and non-small-cell lung cancer: An interim report. CHART Steering Committee. *Br J Cancer* 73(12):1455–62
- Sause WT, Scott C, Taylor S, Johnson D, Livingston R, Komaki R, Emami B, Curran WJ, Byhardt RW, Turrisi AT et al. (1995) Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 87(3):198–205
- Schaake-Koning C, van-den-Bogaert W, Dalesio O, Festen J, Hoogenhout J, van-Houtte P, Kirkpatrick A, Koolen M, Maat B, Nijs A et al. (1992) Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 326(8):524–30
- Schiller JH, Cleary J, Johnson D (1997) Lung Cancer: Review of the ECOG Experience. *Oncology* 54:353–362
- Toomes H, Linder A, Friedel G, Hürtgen M (1998) Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen beim sogenannten Lungenrundherd. In: Drings P, Vogt-Moykopf I (eds.): *Thoraxtumoren*, Springer-Verlag, Berlin:270–276

G. Mitglieder der interdisziplinären Arbeitsgruppe „Bronchialkarzinom“

- Herr PD Dr. med. J. Albes, bis 7/99 Chirurgische Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, jetzt Universitätsklinik Jena, Abteilung Herzchirurgie, Thorax- und Gefäßchirurgie
- Herr PD Dr. med. W. Brugger, Medizinische Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Hämatologie, Onkologie, Immunologie und Rheumatologie
- Herr PD Dr. med. W. Budach, Radiologische Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Strahlentherapie
- Herr PD Dr. med. S. Duda, Radiologische Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Radiologische Diagnostik
- Herr Dr. med. G. Friedel, Fachklinik Schillerhöhe, Abteilung Thoraxchirurgie, Gerlingen
- Frau Prof. Dr. med. V. Gärtner (Sprecherin), Pathologisches Institut der Universität Tübingen
- Frau Dr. med. D. Hruska, Fachklinik Schillerhöhe, Abteilung Innere Medizin, Gerlingen
- Herr Dr. med. M. Sökler (koordinierender ITZ-Arzt), Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen, Medizinische Universitätsklinik, Abteilung Hämatologie, Onkologie, Immunologie und Rheumatologie
- Herr Dr. med. F.-P. Uckmann, Chirurgische Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie

