

BC

Angaben stammen aus der S3 Leitlinie ¹, sofern nicht anders angegeben.

Übersicht

Inzidenz

Die Inzidenz beträgt in Deutschland 78,9/100.000. Männer sind häufiger betroffen (Verhältnis männlich zu weiblich: 2,18; Inzidenzen: 115,0 zu 52,8 pro 100.000). ²

Das mittlere Erkrankungsalter liegt im 70. Lebensjahr (bei Frauen im 67., bei Männern im 71. Lebensjahr) und das Lebenszeitrisiko, an einem Bronchial zu erkranken, bei 8,3% (Männer: 9,2%, Frauen 4,4%). ³

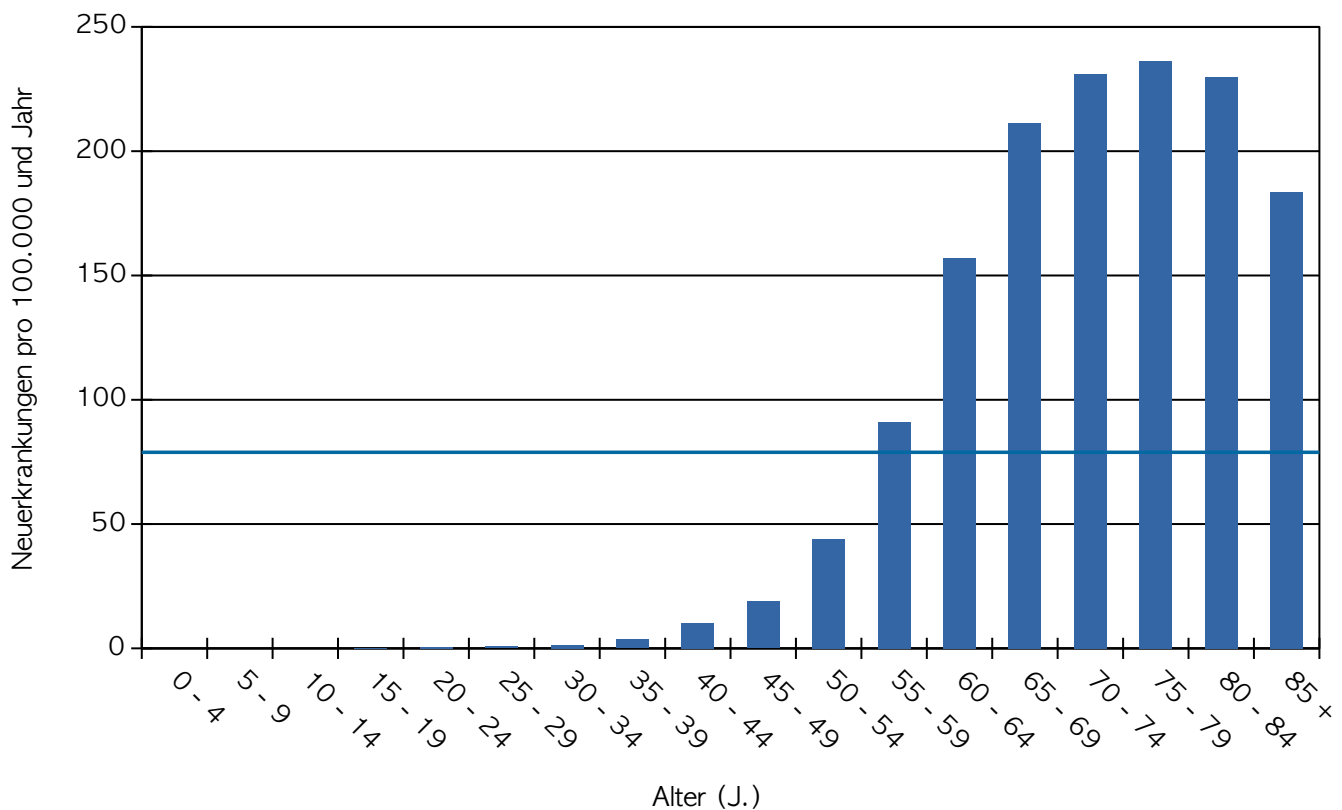


Abb.: altersabhängige Inzidenz des Bronchialkarzinoms in Deutschland 2016 ⁴

In Deutschland und international beobachtet man bei den Frauen eine zunehmende und bei den Männern eine abnehmende Inzidenz. Man führt dies auf das geänderte Rauchverhalten zurück. Man unterscheidet kleinzellige von nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen. Die nichtkleinzelligen Karzinome machten 2013 - 2014 bei den Männern 80% und bei den Frauen 78% aus. Bei den Frauen fanden sich hierunter zu 46% Adenokarzinome

(Männer 36%) und zu 15% Plattenepithelkarziome (Männer 29%). Der Zusammenhang zwischen Rauchen und Bronchialkarzinomen scheint bei Adenokarzinomen schwächer ausgeprägt zu sein als bei den anderen Histologien.⁵ Plattenepithel- und kleinzellige Karzinome treten nahezu ausschließlich bei Rauchern und Exrauchern auf.⁶

Risikofaktoren

Rauchen ist der Hauptrisikofaktor für Lungenkrebs, 85% der Lungenkrebstodesfälle sind raucherbedingt (91% bei Männern, 65% bei Frauen). Rauchen erhöht das Risiko um das 7,5- fache (Ex- Raucher) bzw. 24- fache (aktive Raucher). Bei Frauen liegt die Risikoerhöhung beim Faktor 2- bzw. 8,7- fache. Zigarren-, Zigarillo- und Pfeifenraucher tragen ein 8- bis 9-fach erhöhtes Risiko. Abhängig vom Ausmass der Raucherexposition wurde beim Passivrauchen eine Risikoerhöhung zwischen 1,12 und 2 ermittelt; bei ausgeprägter Exposition ist Risikoerhöhung statistisch signifikant. In Kohortenstudien wurde Feinstaub als Risikofaktor gesichert, insbesondere der PM2.5- Feinstaub mit einem aerodynamischen Durchmesser bis 2,5 µm, zu denen auch Diesel- Rußpartikel gehören. Eine Erhöhung der Luftkonzentration um 10 µm³ führt zu einer Risikoerhöhung von 14%. Zu den weiteren Risikofaktoren gehört Radon. Asbest ist auch beim Bronchialkarzinom als Berufserkrankung anerkannt, wenn eine Exposition von mindestens 25 "Faserjahre" vorliegt.

Zahlreiche weitere Schadstoffe führen wahrscheinlich oder möglicherweise zu einem erhöhten Lungenkrebsrisiko.

Klinik

Initialsymptome und deren Häufigkeit sind Husten (8% - 75%), Gewichtsverlust (0 - 68%), Luftnot (3% - 60%), Brustschmerzen (20% - 49%), Knochenschmerzen (6% - 25%), Clubbing (Fingerendgliedveränderung, 0% - 20%), Fieber (0% - 20%), Schwächegefühl (0% - 10%). Je ein Drittel der Symptome kann dem Primarius (Beispiel: Hämoptysen), der systemischen Tumorlast (Beispiel: Schwäche) und dem Ort einer Metastasierung (Beispiel: schmerzhafte Knochenmetastase) zugeordnet werden.

Paraneoplastische Syndrome treten bei 10% der Patienten mit Lungenkarzinom auf. Eine Korrelation mit der Größe des Primärtumors besteht dabei nicht. Ein paraneoplastisches Syndrom schliesst einen kurativen Therapieansatz nicht aus.

Der Begriff Pancoasttumor geht auf den amerikanischen Radiologen Pancoast zurück, der (fälschlicherweise) annahm, dass der Tumor vom extrapulmonalen Gewebe ausgehe. Der Begriff des Sulcus superior pulmonale ist in der anatomischen Nomenklatur längst verlassen. Pancoasttumoren sind apikale T3- und T4- Bronchialkarziome.⁷ Aufgrund einer Infiltration in Thoraxwand, Rippen, lymphangitisch oder per continuitatem in den Grenzstrang, das Ganglion stellatum, Plexus brachialis und in Wirbelkörper kann es zu den Symptomen eines Pancoastsyndroms kommen: Schmerzen oder Parästhesien von Schulter, Arm, und Rippen, Paresen, obere Einflusstauung, Armvenenthrombosen, Horner-Syndrom (Miosis, Ptosis, Pseudenophthalmus, kommt bei 23% der Patienten mit Pancoasttumoren vor). Prognostisch entscheidend sind mediastinaler Nodalstatus und die Komplettresektion. Eine neoadjuvante Radiatio, falls möglich mit Chemotherapie, erhöht die Chance auf eine Resektabilität.

Diagnostik

Basisdiagnostik

Beim Verdacht auf ein Bronchialkarzinom gehören Röntgenuntersuchung des Thorax in 2 Ebenen, eine CT des Thorax und des Oberbauchs, eine Bronchoskopie und eine abdominelle Sonographie zur Basisdiagnostik.

Mittels FDG-PET/CT kann die Malignität von Lungenrundherden ab 10 mm mit einer Sensitivität von über 90% und einer Spezifität von 78% abgeklärt werden. Bei Rundherden in der Größenordnung der Auflösung von PET-Scannern sinkt die Spezifität, die Rate an falsch- negativen Befunden nimmt deutlich zu. Die Abklärung von Lungenrundherden unter 10 mm ist nicht indiziert.

Pleuraerguss

Bei einem Pleuraerguss ist eine Pleurapunktion und im Falle einer Zytologie ohne Malignität eine Thorakoskopie angezeigt.

Mediastinalstaging

Bei CT ist das zuverlässigste Kriterium für eine mediastinale Nodalmetastasierung das Kriterium Querdurchmesser über 1 cm. Im CT wird eine Sensitivität und Spezifität von 60% bzw. 77% erzielt. Mittels PET/CT erreicht man 79% und 91%.⁸ Sind CT und PET/CT ohne Lymphknotenmetastasen, bestehen bei lediglich 6% Lymphknotenmetastasen. Eine zusätzliche Mediastinoskopie verringert diese Quote auf lediglich 3,8%. Werden dagegen im CT und/ oder PET Lymphknotenmetastasen diagnostiziert, bewahrheiten sich diese in höchstens 78% der Fälle (CT und PET; bei CT ohne PET : 54%). Lymphknotenmetastasen im CT oder PET erfordern daher eine histologische Sicherung durch ultraschallgesteuerte Nadelpunktion transbronchial oder transösophageal. Bleiben diese ohne Malignität, ist eine Mediastinoskopie indiziert.

Status der Fernmetastasierung

Fernmetastasen werden durch ein PET/CT mit einer Sensitivität von 93% und einer Spezifität von 96% detektiert. Weitere Untersuchungen sind außer einer kraniellen MRT nicht erforderlich. Das PET/CT ist für das Staging zuverlässiger als CT, Sonographie und Skelettszintigraphie. Es führt zu einer korrekten Änderung des Tumorstadiums in 18%, zu einer inkorrekten bei lediglich 2%. Bei Knochenmetastasen erzielt eine konventionelle Skelettszintigraphie eine Sensitivität und Spezifität von 82% und 62%, die PET/CT jeweils über 90%. Lediglich bei Hirnmetastasen ist die Sensitivität des PET/CT von 60% unzureichend. Daher ist eine MRT des Gehirns zusätzlich indiziert.

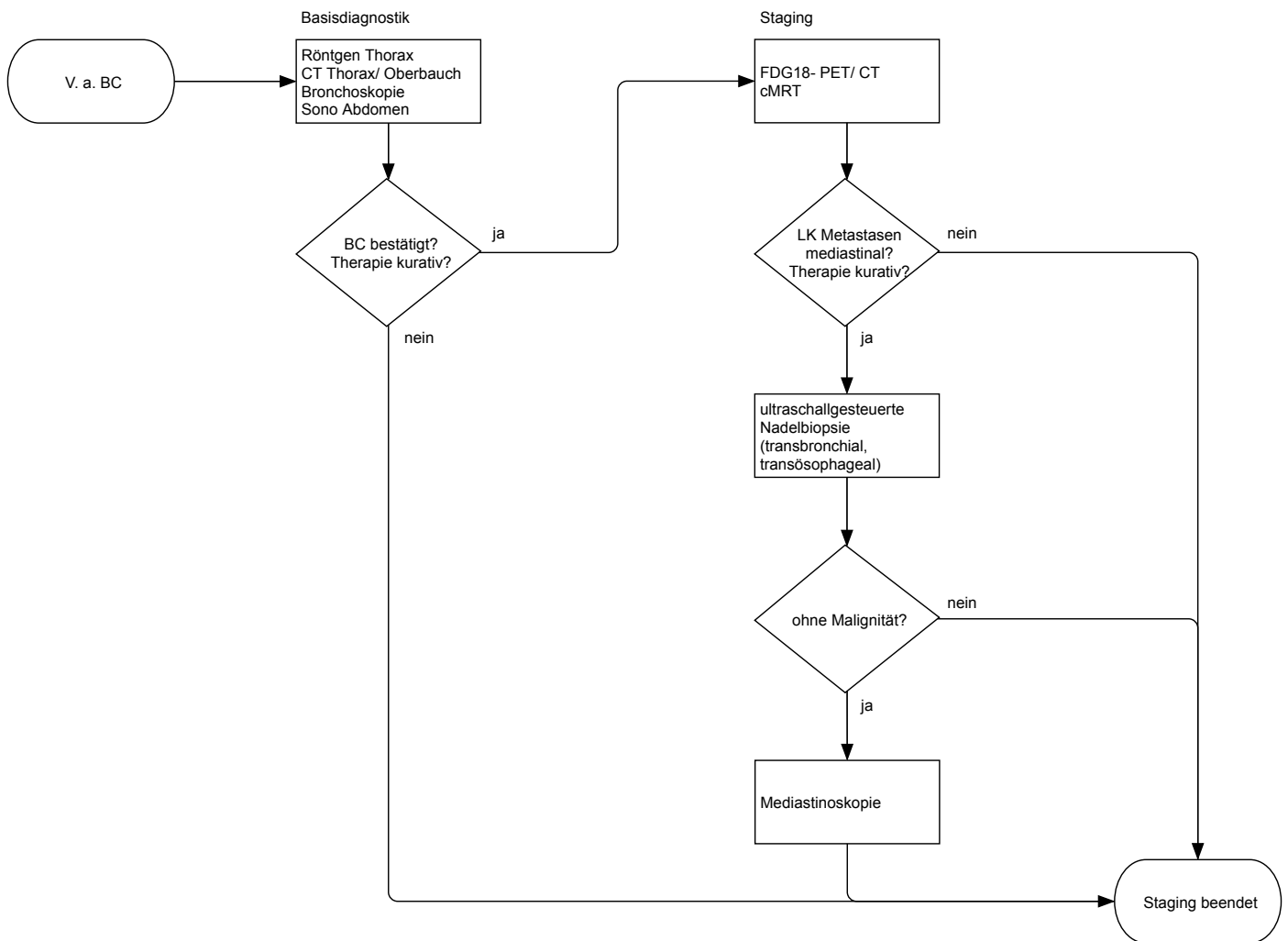


Abbildung: Staging beim BC (ohne Pleuraerguss) ⁴

Histologie

Entsprechend der unterschiedlichen Therapiekonsequenz wird traditionell zwischen kleinzelligen (SCLC - small cell lung cancer) und nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen (NSCLC- non small cell lung cancer) unterschieden. Im Jahre 2013 betrug der Anteil der kleinzelligen an allen Bronchialkarzinome in Deutschland 20% bei den Frauen und 17% bei den Männern. Zehn Jahre zuvor waren es 25% und 20%. Anteilig nahmen die Adenokarzinome zu. ⁶ Die Bronchialkarzinome können (vereinfacht und unvollständig) wie folgt eingeteilt werden; ⁹

kleinzellige Karzinome

Neben kleinzelligen können auch Adeno-, Plattenepithel- und großzellige Karzinomanteile vorkommen. Dann handelt es sich um "kombiniert kleinzellige Karzinome".

nichtkleinzellige Karzinome

Adenokarzinom

Bei soliden Tumoren schließt TTF- 1- Positivität die Metastase eines anderen Primarius aus.

- lepidisch (früher bronchoalveoläres Karzinom). Da Biopsien die Heterogenität von Bronchialkarzinomen nicht sicher erfassen, ist diese Diagnose für Biopsate nicht zulässig. In- situ und minimal- invasive Varianten haben eine gute Prognose.
- azinär
- papillar
- mikropapillär
- solide
- invasiv muzinös
- minimal-invasiv

Plattenepithelkarzinom

- verhornend
- nichtverhornend
- basaloid

Großzelliges Karzinom [^Wittersheim]

Sie weisen definitionsgemäß keinerlei Liniendifferenzierung ("Null"- Immunphänotyp) auf, sind somit eigentlich eine Ausschlußdiagnose und können nur am Resektat diagnostiziert werden.

Sonstige

- LCNEC: großzellig- neuroendokrines Karzinom
- adenosquamös
- pleomorph: selten und heterogen, kann nur am Resektat diagnostiziert werden.
- spindelzelliges Karzinom
- Riesenzellkarzinom
- Karzinosarkom: selten und heterogen, kann nur am Resektat diagnostiziert werden.
- Karzinom vom Speicheldrüsen- Typ
- pulmonales Blastom: selten und heterogen, kann nur am Resektat diagnostiziert werden.

Lokalisation

kleinzellige Bronchialkarzinome sind zu mehr als 90% zentral lokalisiert ¹⁰, plattenepitheliale zu 66% - 90% ¹¹. Das Adenokarzinom findet sich überwiegend peripher. ¹²

Ausbreitung

vgl. ¹³

Bronchialkarzinome metastasieren primär lymphogen über die Hili nach mediastinal, dann über die funktionelle Einheit der thorakalen Lymphknotenkette in die Halsvenen bzw. über den Ductus thoracicus in den Venenwinkel. Von dort ausgehend kommt es zu systemischen Metastasierung. Bei Erstdiagnose sind über 70% der kleinzelligen BCs fernmetastasiert, bei den nichtkleinzelligen fast 50%. ⁶

Stadieneinteilung

TNM

Die TNM- Klassifikation ist für das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom entwickelt worden, ist aber in der 8. Auflage ¹⁴ auch für das kleinzellige Bronchialkarzinome gültig.

T- Status	
T1	bis 3 cm
	T1mi minimal invasives Adenokarzinom (nicht mehr als 3cm, überwiegend lepidisches Wachstum, nicht mehr al 5 mm Invasion)
	T1a bis 1 cm
	T1b bis 2 cm
	T1c bis 3 cm
T2	über 3 cm, bis 5 cm
	Tumor befällt Hauptbronchus, mindestens 2 cm distal der Carina, oder
	Infiltration der viszeralen Pleura, oder
	assoziierte (Teil-) Atelektase, oder
	obstruktive Entzündung bis Hilus
	T2a über 3 cm, bis 4 cm
	T2b über 4 cm, bis 5 cm
T3	über 5 cm, bis 7 cm, oder

	Infiltration von
	<ul style="list-style-type: none"> • parientale Pleura, oder • Brustwand (z. B. Sulcus superior Tumor), oder • N. phrenikus, oder • separater Knoten im selben Lappen
T4	über 7 cm, oder
	Infiltration von
	<ul style="list-style-type: none"> • Zwerchfells, oder • Mediastinum, oder • Herz, oder • große Gefäße, oder • Trachea, oder • N. laryngealis recurrens, oder • Ösophagus, oder • Wirbelkörper, oder • Carina
	separater Knoten ipsilateral in einem anderen Lappen
N- Status	
N1	ipsilateral peribronchial, hilär oder intrapulmonal (auch durch direkte Tumorinfiltration)
N2	ipsilateral mediastinal, subkarinal
N3	kontralateral mediastinal, kontralateral hilär, ipsi- oder kontralateral in Skalenus- und supraclaviculäre Lymphknoten
M- Status	
M1	Fernmetastasen
M1a	Metastasen der kontralateralen Lunge, Pleura oder Perikard, maligner Pleuraerguss
M1b	eine extrathorakale Metastase
M1c	multiple extrathorakale Metastasen

UICC Stadien

Stadium	T	N	M
IA	T1	N0	M0
IA ₁	T1mi	N0	M0
	T1a		
IA ₂	T1b	N0	M0
IA ₃	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a - T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a - T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0 - N1	M0
IIIB	T1a - T2b	N3	M0
	T3 - T4	N2	M0
IIIC	T3 - T4	N3	M0
IVA	jedes T	jedes N	M1a, M1b
IVB	jedes T	jedes N	M1c

Die aus der S3 Leitlinie übernommene Differenzierung des Stadium IV in IVA und IVB betrifft nicht das kleinzellige Karzinom.

Robinson Klassifikation des Stadiums IIIA (N2)

Untergruppe	Beschreibung
IIIA ₁	inzidenteller Nachweis von mediastinalen Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation bei der postoperativen histologischen Untersuchung des Resektats
IIIA ₂	intraoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation
IIIA ₃	präoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer oder mehreren Lymphknotenstationen durch Staging mittels Mediastinoskopie, Feinnadelbiopsie oder PET
IIIA ₄	„bulky“ (ausgedehnte) oder fixierte N2-Metastasen oder Metastasen in mehreren Lymphknotenstationen (mediastinale Lymphknoten > 2 – 3 cm mit extrakapsulärer Infiltration; Befall mehrerer N2-Lymphknotenpositionen; Gruppen multipler befallener kleinerer (1 – 2 cm) Lymphknoten

VALG

Für das kleinzellige Karzinom findet zusätzlich die Einteilung der VALG (Veterans Administration Lung Study Group) Anwendung.¹⁵ In der S3 Leitlinie wird ein "very limited disease Stadium" aufgeführt, das Tumoren bis T2 ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasen umfasst.

Stadium	Beschreibung	Häufigkeit
VLD oder VLS, very limited disease (stage)	T1 - T2 N0 M0	5%
LD oder LS, limited disease (stage)	der Tumor ist auf einen Hemithorax begrenzt mit oder ohne ipsilaterale oder kontralaterale mediastinale oder supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen	25% - 35%
ED oder ES, extensive disease (stage)	jede Ausbreitung über limited disease hinaus	60% - 70%

Therapieprinzipien

kleinzelliges BC

Stadium T1-T2 N0-N1 M0/ VLD

Standardtherapie: Lobektomie, adjuvante platinhaltige Chemotherapie und prophylaktische Hirnbestrahlung (bei Therapieansprechen). Die Chemotherapie kann auch neoadjuvant erfolgen. Im Falle von N1 individuelle Entscheidung über eine adjuvante mediastinale Bestrahlung.

Im Stadium cT1- cT2 cN0- cN1 cM0 wird auf Grundlage günstiger Ergebnisse in Phase II Studien die primäre Operation als Therapie der Wahl angesehen. Eine adjuvante platinhaltige Chemotherapie ist obligat. Ohne Chemotherapie sind keine Langzeitüberlebende zu verzeichnen. Die 5- Jahre- Überlebensrate mit einer platinhaltigen Chemotherapie betrug 68%, ohne platinhaltige Substanzen nur 32%. Eine vollständige Lobektomie ist mit 5- Jahres- Überlebensrate von 50% einer limitierten Resektion überlegen (20%).

Eine adjuvante mediastinale Bestrahlung soll unter Berücksichtigung der operativen Radiaklität individuell entschieden werden.

Stadium LD

Standardtherapie: Chemotherapie mit 4 Zyklen Etoposid/ Cisplatin alle 3 Wochen, simultane Strahlentherapie (Beginn mit 1. oder 2. Zyklus Chemotherapie) hyperfraktioniert akzelleriert mit 45 Gy, oder 50 Gy- 60 Gy normfraktioniert, prophylaktische Hirnbestrahlung (bei Therapieansprechen). Chemotherapie kann auf 6 Zyklen verlängert werden. Im (biologischen) Alter ab 75 oder bei einem eingeschränkte Allgemeinzustand (Karnofskyindex unter 70%) Chemotherapie und Radiatio sequentiell.

Zwei Studien, die randomisiert zwischen OP vs. Bestrahlung verglichen hatten, schlossen alle Stadien im limited disease ¹⁶ bzw. in den UICC Stadien I - III ¹⁷ ein. Ein Vorteil für die Operation ergab sich nicht. Daher ist der Therapiestandard eine Chemotherapie.

Bei einem biologischen Alter ab 75 Jahren, oder einem eingeschränkten Allgemeinzustand (Karnofskyindex unter 80%) ist eine sequentielle Therapiefolge indiziert: 4 (-6) Zyklen Chemotherapie, konventionell fraktionierte Strahlentherapie mit 50 Gy - 60 Gy und einer prophylaktischen Hirnbestrahlung (bei Remission).

Stadium UICC IV / ED

palliative Chemotherapie mit 6 Zyklen Carboplatin/ Etoposid. Bei sehr gutem Ansprechen konsolidierende Primärtumorbestrahlung und bei Teil- oder Vollremission prophylaktische Hirnbestrahlung.

Die Rate an symptomatischen Hirnmetastasen innerhalb eines Jahres wurde mit prophylaktischer Hirnbestrahlung von 40% auf 15% gesenkt und die 1- Jahresüberlebensrate von 13% auf 27% verbessert.

nichtkleinzelliges BC

Stadien I, II und T3 N1 (IIIA)

Die Operation ist die Therapie der Wahl, bevorzugt als Lobektomie, im Stadium II/ T3 N1 mit Lymphadenektomie ipsilateral. Die perioperative Letalität (30-Tage- Letalität) wird mit 3,5% angegeben. Eine adjuvante Chemotherapie in den Stadien II und IIIA₁ / IIIA₂ führt zu einer Verlängerung der Überlebenszeit, in 2 Metaanalysen mit cisplatinhaltiger Therapie um 4% - 4,2%. Die meisten positiven Studien verwendeten Cisplatin/ Vinorelbin. Der Überlebensvorteil durch eine adjuvante Chemotherapie von Patienten mit pT2 pN0 Tumoren war in explorativen Subgruppenanalysen allerdings nicht konsistent. Sie kann daher auch entfallen. Die Datenlage für das Stadium IB ist widersprüchlich. Die Entscheidung soll individuell getroffen werden und Alter, Komorbiditäten, OP Komplikationen berücksichtigen.

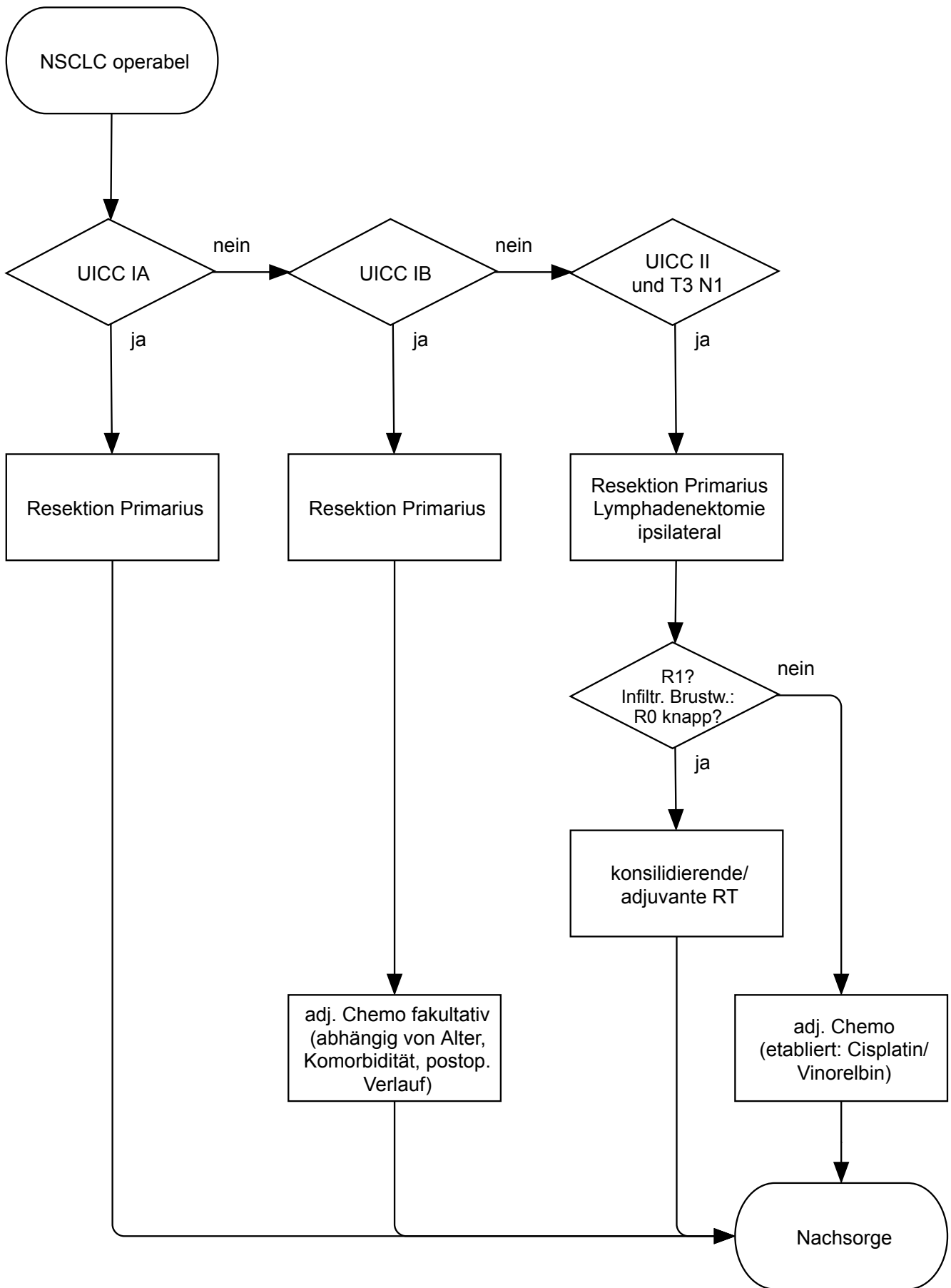


Abb.: Standardtherapien beim operablen NSCLC. ⁴

Bei funktioneller Inoperabilität: primäre Strahlentherapie als Stereotaxie, falls nicht möglich als konventionelle Strahlentherapie mit und ohne Chemotherapie.

Stadium III (ohne Pancoast, ohne T3 N1)

Bronchialkarziom im Stadium III sind hinsichtlich technischer Operabilität und ihrer Prognose erheblich heterogen. Dies hat zur Differenzierung in die Stadien IIIA - IIIC und der weiteren Unterteilung des IIIA- Stadiums nach Robinson geführt (s. o., "Stadieneinteilung"). Die in der Leitlinie noch aufgeführte Indikation zur adjuvanten Bestrahlung beim pN2- Status besteht entsprechend den Ergebnissen einer multizentrischen europäischen Phase III Studie nicht mehr (obligat). ¹⁸ Allerdings liegt die Vollpublikation noch nicht vor.

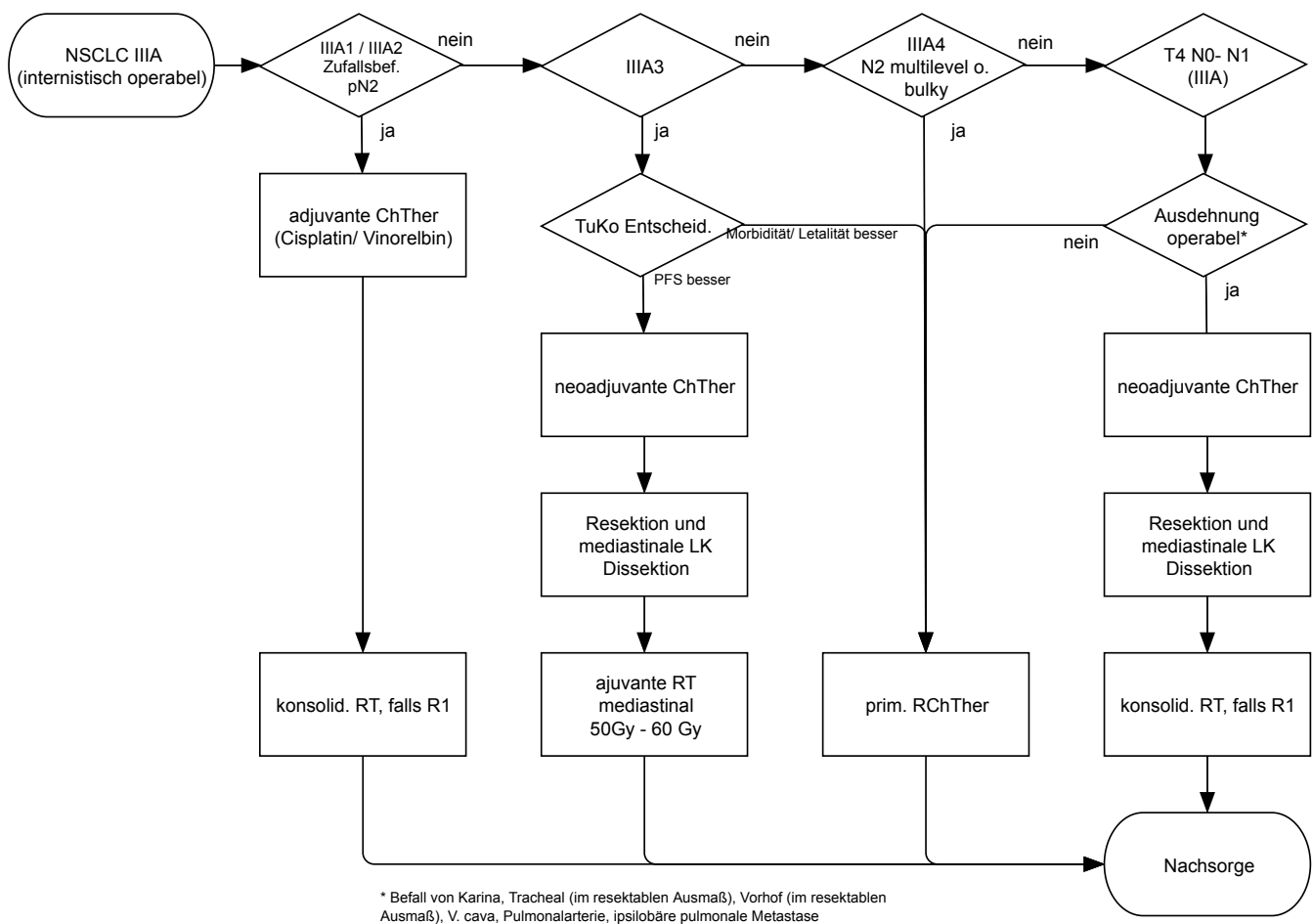


Abb.: Therapiepfad beim NSCLC IIIA ohne T3 N1 und ohne Pancoasttumoren (vereinfachte Darstellung.) ⁴

Bei funktioneller Inoperabilität: die Therapieentscheidung hängt vom Allgemeinzustand (ECOG), Komorbiditäten und kardiopulmonaler Funktion ab. Eine primäre Radiatio würde üblicherweise ein ECOG bis 2, mit simultaner Chemotherapie ein ECOG 0-1, und mit sequentieller Chemotherapie eine ECOG 0-2 voraussetzen.

In den Stadien IIIA(N2) bis IIIC erzielte die Operation in Phase III Studien keine besseres Überleben. Als Therapiestandard mit kurativer Zielsetzung gilt daher die primäre Radio-/ Chemotherapie.

Pancoast- Tumor (Stadium II-III B)

Die im Vergleich zu anderen Studien besten Ergebnisse erzielte die Southwest Oncology Group mit einer neoadjuvanten Radio-/ Chemotherapie (Cisplatin/ Etoposid), nachfolgender radikaler Resektion und einer adjuvanten Chemotherapie. Die Resektionsrate lag bei 92%, bei 28% wurde eine pathologisch komplette Remission diagnostiziert. Gelingt eine R0 Resektion, resultierte ein 5- Jahres- Überleben von 54% (non-in-sano-Operation: 44%). Fernmetastasen waren die häufigsten Rezidiv waren Fernmetastasierung, die häufigsten Fernmetastasen im Gehirn - 41% der Fernmetastasenmanifestationen bestanden ausschließlich cerebral. ¹⁹ Daher kann eine prophylaktische Hirnbestrahlung überlegt werden, ist aber nicht etabliert.

Die perioperative Letalität beträgt laut Metaanalyse 2,3%.

Indikation RT

kleinzelliges BC

VLD/ LD

Eine thorakale Strahlentherapie verbessert laut Metaanalyse die 3- Jahresüberlebensrate um 5%. Dieser Effekt war bei jüngeren Patienten (< 55 J.) deutlicher ausgeprägt. Ein früher Bestrahlungsbeginn zum ersten oder zweiten Zyklus Chemotherapie ist vorteilhaft. In einer koreanischen Phase III Studie war der Beginn mit dem dritten Zyklus gegenüber dem ersten oder zweiten nicht unterlegen. ²⁰

prophylaktische Hirnbestrahlung (PBI- prophylactic brain irradiation) bei Remission. Das Gehirn als erste Rezidivlokalisierung sinkt ohne PBI von 37% auf 20% und die 5- Jahres- Überlebensrate wird von 18% auf 15% verbessert.

ED

Die konsolidierende Bestrahlung thorakal führte nach Chemotherapieansprechen zu einem 2 Jahres Überleben von 13% versus 3%. Endpunkt der Studie war allerdings das 1-J- OS. In der Subgruppenanalyse wurde ein verbessertes Überleben nach einem Jahr bei partieller Remission und konsolidierender Bestrahlung der verbliebenen thorakalen Tumoren gefunden. Daher besteht die Indikation zur konsolidierenden Radiatio bei partieller, nicht aber nach kompletter Remission. ²⁰

nichtkleinzelliges BC

kurativ

Stadium I/II

Primär: Bei funktioneller Inoperabilität ist die primäre Bestrahlung mit kurativer Intention indiziert. Eine stereotaktische Bestrahlung führt im Stadium I zu einer Lokalkontrolle von 84% - 98%.²¹ Insbesondere bei einer biologisch äquivalenten Dosis (BED) über 100 Gy erzielt Lokalkontrollraten über 90%.²² Ist eine Stereotaxie nicht möglich, wird mit konventionell fraktionierten Bestrahlung mit einer Dosis 60 Gy - 70 Gy eine Lokalkontrollwahrscheinlichkeit von 50% erreicht.

Stadium III

Primär: bei funktioneller Inoperabilität, in den Stadien IIIA(N2), IIIB, IIIA₄ (multilevel- oder bulky disease) und IIIA₃ (entsprechend interdisziplinärer Abwägung zur grundsätzlich gleichwertigen primären OP).

Pancoast Tumoren (Stadium II- IIIB)

Neoadjuvant. In der letzten RT Woche soll ein Restaging und die Beurteilung der OP- Möglichkeit erfolgen.

Primär, wenn eine Operation technisch, funktionell oder internistisch nicht möglich. Im Falle einer neoadjuvant begonnen Strahlentherapie würde eine Dosisaufsättigung angestrebt werden.

Prophylaktische Hirnbestrahlung im individuellen Therapieansatz.

palliativ

Die Ansprechraten einer palliativen Strahlentherapie:

Anprechraten	für
75%	Hämoptysen
60% - 75%	Dysphagie
50% - 88%	Thoraxschmerzen
20% - 65%	Dyspnoe, Husten
80%	obere Einflusstauung

Durchschnittlich beträgt die Ansprechdauer 6 Wochen bis 8 Monate. Die stärker fraktionierten führen zu einem längeren palliativen Effekt als die hypofraktionierten Bestrahlungen. Bei 35% - 52% stellt die lokoregionäre Progredienz das Erstrezidiv dar.

Zielvolumen

kleinzelliges BC

nach ²⁰.

primäre Radiatio beim limited disease: Primärtumor (GTV_p), Lymphknotenmetastasen (GTV_n; PET positive Lymphknoten oder Lymphknoten >10 mm in der Kurzachse) unter Einschluß anliegender Lymphknotenkonglomerate auch unter unter 11 mm. Für das klinische Zielvolumen CTV werden 5 mm Saum empfohlen. Beim GTV_p soll die Atembeweglichkeit berücksichtigt werden, etwa durch ein 4D- CT. Eine elektive Nodalbestrahlung ist nicht indiziert. Zwei Ausnahme sind möglich: bei Nodalmetastasen der Stationen 2 oder 3A kann fakultativ eine supraklavikuläre Bestrahlung indiziert werden, falls kein prätherapeutische PET/CT vorliegt. Die Rezidivrate supraklavikulär beträgt bei dieser Konstellation über 10%. Desweiteren kann das Zielvolumen auf eine unbefallene Nodalstation zwischen zwei befallenen erweitert werden.

konsolidierende Radiatio beim extensive disease: GTV_p post-Chemo und GTV_n prä-Chemo (initial). Abstände wie oben.

prophylaktische Hirnbestrahlung: Gehirn

nichtkleinzelliges BC ohne Pancoast- Tumoren

entsprechend ²³.

primäre Radiatio: Primärtumor GTV_p auf Grundlage des CT und PET/CT und - sofern erfolgt - nach Induktionstherapie und lokoregionäre Metastase GTV_n entsprechend der initialen Diagnostik, also PET-positive oder per Punktion gesicherte Metastasen. Ist ein Lymphknoten im PET nur möglicherweise metastatisch befallen, sollte er angesichts der untersucherabhängigen Varianz eher mit konturiert werden. Eine elektive Mitbestrahlung nichtbefallener Lymphknoten führte zu einer schlechteren lokoregionären Kontrolle und ist daher nicht indiziert. ²⁴ Das klinischen Zielvolumen CTV sich aus dem PTV und einem Saum von 5 - 8 mm.

Pancoast- Tumoren

Primärtumor und supraklavikulär.

Dosis RT

kleinzelliges BC

limited disease: hyperfraktioniert akzelleriert mit ED 1,5 Gy, zeimal täglich, GD 45 Gy. Alternativ: GD 66 Gy, ED 2 Gy, normfraktioniert. ²⁰

konsolidierend extensive disease: 10 x 3 Gy

prophylaktische Hirnbestrahlung: 15 x 2 Gy.

nichtkleinzelliges BC

Pancoast- Tumoren (Stadien II-IIIb)

neoadjuvant 45 Gy, ED 1,8 Gy, kombiniert mit Cisplatin (d1, 8, 29, 36) und Etoposid (d1-5, 29-33), entsprechend SWOG 9416- Studie. Eine Resektabilität wird damit bei 75% erzielt (im historischen Vergleich: 50% primär operabel).¹⁹

primär:

Stereotaxie

Eine Dosis äquivalent zu BED10 ab 100 Gy führt zur Lokalkontrolle von über 90 % bei Primärtumoren und bei Oligometastasen. Als ESTRO Konsens wurde eine Dosierung von 3 x 15 Gy (113 Gy BED10) für zentrale und 4 x 12 Gy (106 Gy BED10) für thoraxwandnahe Tumoren favorisiert.²² Eine einzeitige Bestrahlung mit 28 Gy entspricht 106 Gy BED10. Das Dosismaximum soll zwischen 125% - 150 % und im Tumor liegen. Die 99% - 95%-Isodose soll das Zielvolumen oder 99% - 95% des PTV sollen von der verordneten Dosis erfassen.

Nebenwirkungen

Folgende Risikoorgane sind zu berücksichtigen: Lunge links/ rechts, gesamt. Ösophagus (von Krikoid bis Mageneingang). Gesamtherz.

Eine Dysphagie ab III°/ Ösophagitis ab III° mit 60 Gy im Rahmen einer kurativen Radio-/ Chemotherapie betrifft etwa 3% / 5% der Patienten und 12%/ 17% mit 72 Gy.²⁵ Die Dysphagie besitzt eine steile Dosis-/Effektkurve ab 30 Gy.²⁶

Die Pneumonitisraten nach palliativen BC- Bestrahlungen liegen unter 3% und bei den kurativen zwischen 4% und 19%. Folgende Constraints wurden empfohlen, um das Risiko einer Pneumonitis und einer Lungenfibrose gering zu halten:²⁷

Kriterium	Wert
V _{20Lung}	< 30%
V _{5Lung}	< 65%
D _{meanLung}	< 20 Gy
AVS ₅	> 500 cc

Abkürzungen

- Lung - gesamte Lunge
- AVS - absolute volume spared (*bis Grenzwert*)

Die Herzbelastung ist bei einer Radio-/ Chemotherapie von Bronchialkarzinomen ein unabhängiger Risikofaktor. Am aussagekräftigsten war die Volumenbelastung des Herz mit 50 Gy oder mehr (V_{50Gy}). War diese unter 25% betrug die Überlebensrate nach 2 Jahren 45,9%, ab 25% lag sie nur noch bei 26,7%.²⁸ Als klinische Spätfolgen sind Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung und Myokardinfarkt sowie chronischer Perikarderguß möglich. Die Pathophysiologie ist nicht geklärt. Für Constraints gibt es unterschiedliche Vorschläge. Nach Quantec-Analysen würde das langfristige Risiko für einen kardialen Tod <1% betragen, wenn Gesamttherz- V_{25Gy} < 10%. Aus der Speirs- Analyse abgeleitet wurden die gebräuchlichsten Grenzwerte V_{50Gy} < 25% und MHD < 20 Gy (MHD: mittlere Herzdosis), die auch in die NCCN Guidelines übernommen wurden.²⁹

Prognose

Nach SEER Daten liegt die 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit für alle Bronchialkarzinome bei 20,5%, ohne Metastasen bei 59%, mit Lymphknotenmetastasen bei 31,7% und mit Fernmetastasen bei 5,8%.³⁰

kleinzelliges BC

Unbehandelt führt das kleinzellige Bronchialkarzinom im Stadium limited disease median nach 16 Wochen und im Stadium extensive disease nach 5 Wochen zum Tod.¹⁵ Im Stadium I liegt das 3- Jahres-Überleben bei 50% - 70%, im Stadium II (N1) bei 30% - 40 %, bei präoperativem Nachweis ipsilateraler Lymphknotenmetastasen (N2) bei 10%. Im Stadium limited disease beträgt die 5- Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit etwa 10%, im Stadium VLD bei deutlich besseren 68% (bei optimaler Therapie). Turrisi et. al erzielten durch eine hyperfraktionierte Strahlentherapie mit simultaner Chemotherapie im limited disease eine 5-Jahres-Überlebensrate von 26%. Im Falle einer extensive disease Ausdehnung ist die 1- Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit lediglich 27%.

nichtkleinzelliges Karzinom (ohne Pancoast- Tumoren)

Nach Operation in den Stadien IA0 bis T3 N1 (IIIA) und nach Radio-/ Chemotherapie in den Stadien IIIA(N2) bis IIIC liegt das 5- Jahres- Überleben bei:

Stadium	5-Jahres- Überleben
IA	69% - 89%
IB	52% - 75%
IIA	45% - 75%
IIB	33%
T3 N1 (IIIA)	24% - 44%
IIIA (N2) - IIIC	7% (nur RT: 5%)

Im Stadium IV und im aufgrund der Tumorausdehnung nicht lokal therapierbaren Stadium IIIB beträgt die mediane Überlebenszeit 8 - 18 Monate.

Pancoast- Tumoren

Die Fünfjahresüberlebensrate von Pancoasttumoren nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und nachfolgender Operation liegt bei 33% (ohne Chemotherapie: 27%) und bei einer Strahlentherapie ohne nachfolgende Resektion bei 5%. Eine zusätzliche adjuvante Chemotherapie erhöht die Rate auf 44% (nach R0 Resektion auf 54%). Nach R0 Resektion wurde in der SWOG 9416 Studie ein medianes Überleben von 94 Monaten erreicht. ³¹

Nachsorge

(kein Eintrag)

Lizenz


Quelle: <https://port-db.de>; Dieses Werk von Christian Stallmann ist lizenziert unter einer Creative Commons Namensnennung - Weitergabe unter gleichen Bedingungen 4.0 International Lizenz. <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0> (deutsch: <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/deed.de>)



1. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH), 2018: S3-Leitlinie Lungenkarzinom. <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html> (Zugriff: 2019-09-13). ↩

2. www.krebsdaten.de/abfrage, Abfrage vom 30.10.2020. Parameter: Diagnose Lunge und Bronchien (C34); Geschlecht: männlich, weiblich; Jahre: 2016. Letzte Aktualisierung: 17.12.2019. ↩

3. Diese Angaben und nachfolgende Grafik sind aus den bei www.krebsdaten.de angegeben ermittelt, wobei Durchschnittsalter und mittlere Lebenserwartungen entsprechend <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/durchschnittsalter-zensus.html> und <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/logon?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12621-0001&sachmerkmal=GES&sachschiessel=GESM> (Zugriffe jeweils 16.09.2019) verwendet wurden. ↩

4. Bildnachweis: C. Stallmann  Dieses Werk ist lizenziert unter einer Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.) ↩ ↩ ↩

5. Kraywinkel, K, Schönfeld, I: Epidemiologie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. Der Onkologe 2018, 24: 946-951. ↩

6. Kraywinkel, K, Barnes, B: Epidemiologie des kleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. Der Onkologe 2017, 23: 334-339. ↩ ↩ ↩

7. Hacking <https://radiopaedia.org/articles/superior-pulmonary-sulcus-1>, Zugriff am 10.11.2020 ↩

8. Schaefer Schaefer-Prokop, C: [Conventional and CT diagnostics of bronchial carcinoma]. Radiologe 2010, 50: 675-683. ↩

9. Mairinger, T: Histologie, Zytologie und Molekulardiagnostik des Lungenkarzinoms. Der Pneumologe 2019, 16: 255-267. ↩

10. Saber, M, Danaher L, et al.: Small cell lung cancer. Radiopedia. <https://radiopaedia.org/articles/small-cell-lung-cancer-4?lang=us>. Zugriff 02.11.2020 ↩

11. Di Muzio, B, Gaillard, F: Squamous cell carcinoma of the lung. Radiopedia. <https://radiopaedia.org/articles/squamous-cell-carcinoma-of-the-lung?lang=us>. Zugriff 02.11.2020. ↩

12. Myers, DJ, Wallen JM: Lung Adenocarcinome. StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519578/>. Zugriff. 02.11.2020 ↩

13. Giraud, P, De Rycke, Y, Lavole, A, Milleron, B, Cosset, JM, Rosenzweig, KE: Probability of mediastinal involvement in non-small-cell lung cancer: a statistical definition of the clinical target volume for 3-dimensional conformal radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006, 64: 127-135. ↩

14. Wittekind C, Union for International Cancer Control, editors. TNM – Klassifikation maligner Tumoren. Achte Auflage. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2017. ↩

15. Micke, P, Faldum, A, Metz, T, Beeh, KM, Bittinger, F, Hengstler, JG, Buhl, R: Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer--what limits limited disease. Lung Cancer 2002, 37: 271-276. ↩ ↩

16. Lad, T, Piantadosi, S, Thomas, P, Payne, D, Ruckdeschel, J, Giaccone, G: A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest* 1994, 106: 320S-323S. ↩
17. Reck, M, Baumann, M, Gatzemeier, U, Passlick, B, Thomas, M: P1-209: Surgery and radiotherapy versus radiotherapy in patients with small-cell lung cancer (SCLC) responding to chemotherapy with paclitaxel, etoposide phosphate, and carboplatin (TEC) - analysis of a randomized phase- II-trial. *Journal of Thoracic Oncology* 2007, 2: S821-S822. ↩
18. Le Pechoux, C, Pourel, N, Barlesi, F, Faivre-Finn, C, Lerouge, D, Zalcman, G, Antoni, D, Lamezec, B, Nestle, U, Boisselier, P, Thillays, F, Paumier, A, Dansin, E, Peignaux, K, Madelaine, J, Pichon, E, Larrouy, A, Riesterer, O, Lavole, A, Bardet, A: LBA3_PR An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement: Primary end-point analysis of LungART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK) NCT00410683. *Annals of Oncology* 2020, 31: S1178. ↩
19. Rusch, VW, Giroux, DJ, Kraut, MJ, Crowley, J, Hazuka, M, Johnson, D, Goldberg, M, Detterbeck, F, Shepherd, F, Burkes, R, Winton, T, Deschamps, C, Livingston, R, Gandara, D: Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: Initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2001, 121: 472-483. ↩ ↩
20. Le Pechoux, C, Faivre-Finn, C, Ramella, S, McDonald, F, Manapov, F, Putora, PM, Slotman, B, De Ruysscher, D, Ricardi, U, Geets, X, Belderbos, J, Pöttgen, C, Dziaduszkowski, R, Peeters, S, Lievens, Y, Hurkmans, C, Van Houtte, P, Nestle, U: ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the thoracic radiation treatment of small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2020, 152: 89-95. ↩ ↩ ↩ ↩
21. Guckenberger, M, Andratschke, N, Alheit, H, Holy, R, Moustakis, C, Nestle, U, Sauer, O: Definition of stereotactic body radiotherapy: Principles and practice for the treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Strahlentherapie und Onkologie* 2014, 190: 26-33. ↩
22. Guckenberger, M, Andratschke, N, Dieckmann, K, Hoogeman, MS, Hoyer, M, Hurkmans, C, Tanadini-Lang, S, Lartigau, E, Méndez Romero, A, Senan, S, Verellen, D: ESTRO ACROP consensus guideline on implementation and practice of stereotactic body radiotherapy for peripherally located early stage non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2017, 124: 11-17. ↩ ↩
23. Nestle, U, De Ruysscher, D, Ricardi, U, Geets, X, Belderbos, J, Pöttgen, C, Dziaduszkowski, R, Peeters, S, Lievens, Y, Hurkmans, C, Slotman, B, Ramella, S, Faivre-Finn, C, McDonald, F, Manapov, F, Putora, PM, LePéchoux, C, Van Houtte, P: ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2018, 127: 1-5. ↩
24. Nestle, U, Schimek-Jasch, T, Kremp, S, Schaefer-Schuler, A, Mix, M, Küsters, A, Tosch, M, Hehr, T, Eschmann, SM, Bultel, YP, Hass, P, Fleckenstein, J, Thieme, A, Stockinger, M, Dieckmann, K, Miederer, M, Holl, G, Rischke, HC, Gkika, E, Adebahr, S, König, J, Grosu, AL, PET-Plan, SG: Imaging-based target volume reduction in chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer (PET-Plan): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2020, 21: 581-592. ↩
25. Bradley, JD, Hu, C, Komaki, RR, Masters, GA, Blumenschein, GR, Schild, SE, Bogart, JA, Forster, KM, Magliocco, AM, Kavadi, VS, Narayan, S, Iyengar, P, Robinson, CG, Wynn, RB, Koprowski, CD, Olson, MR, Meng, J, Paulus, R, Curran, WJ, Choy, H: Long-Term Results of NRG Oncology RTOG 0617: Standard- Versus High-Dose Chemoradiotherapy With or Without Cetuximab for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2020, 38: 706-714. ↩
26. Nieder, C, Imingen, KS, Mannsåker, B, Yobuta, R, Haukland, E: Risk factors for esophagitis after hypofractionated palliative (chemo) radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 2020, 15: 91. ↩
27. Hanaia, AN, Mainwaring, W, Ghebre, YT, Hanaia, NA, Ludwig, M: Radiation-Induced Lung Injury: Assessment and Management. *Chest* 2019, 156: 150-162. ↩
28. Speirs, CK, DeWees, TA, Rehman, S, Molotievski, A, Velez, MA, Mullen, D, Fergus, S, Trovo, M, Bradley, JD, Robinson, CG: Heart Dose Is an Independent Dosimetric Predictor of Overall Survival in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2017, 12: 293-301. ↩
29. Vojtišek, R: Cardiac toxicity of lung cancer radiotherapy. *Rep Pract Oncol Radiother* 2020, 25: 13-19. ↩
30. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>, Zugriff 12.11.2020 ↩
31. Rusch, VW, Giroux, DJ, Kraut, MJ, Crowley, J, Hazuka, M, Winton, T, Johnson, DH, Shulman, L, Shepherd, F, Deschamps, C, Livingston, RB, Gandara, D: 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: 313-318. ↩