

C1a Kleinzelliges Lungenkarzinom

Nach der aktuellen WHO-Klassifikation (20) ist das kleinzellige Karzinom als Tumor definiert, der ausschließlich aus kleinen zytoplasmaarmen („nacktkernigen“) Zellen mit einem Durchmesser zwischen 4 µm und 9 µm mit hyperchromatischen pleomorphen Kernen besteht. Eine Variante ist das „kombinierte kleinzellige Karzinom“, das neben kleinzelligen Arealen auch andere histologische Strukturen (meist adenoid, aber auch plattenepithelial oder großzellig differenziert) aufweist. Kleinzellige Karzinome sind neuroendokrine Tumoren von höchstem Malignitätsgrad. Im Hinblick auf Therapiewahl und Prognose können „kleinzelliges Karzinom“ und „kombiniertes kleinzelliges Karzinom“ zusammengefasst werden.

Die hohe Proliferationsrate (Tumorverdopplungszeit zehn bis 50 Tage) und die frühzeitige Disseminationstendenz bedingen für das unbehandelte kleinzellige Lungenkarzinom eine sehr ungünstige Prognose mit einer mittleren Überlebenszeit von drei bis fünf Monaten und einer 1-Jahres-Überlebensrate von etwa 4%. Das heterogene Tumorwachstum mit der schnellen Selektion therapieresistenter Zelllinien und die sich daraus ergebende ausgeprägte Neigung zu Rezidiven erfordern frühzeitige und intensive interdisziplinäre Therapiemaßnahmen (8).

C1a.1 Stadieneinteilung und Prognosefaktoren

Die Tumorausbreitung bei Behandlungsbeginn stellt den wesentlichsten prognosebestimmenden Parameter dar. Beim kleinzelligen Lungenkarzinom wurde von der Veterans Administration Lung Cancer Study Group (VALG) (25) für die klinische Anwendung, da die Tumorausdehnung häufig schon bei Diagnosestellung weiter fortgeschritten ist, eine Einteilung in das auf einen Hemithorax begrenzte Stadium „limited disease“ (25–30%) und das Stadium „extensive disease“ (60–70%) mit schon weiter gehender Metastasierung vorgeschlagen (Tabelle 1).

Tabelle 1. Stadieneinteilung der VALG (25).

Limited disease (LD)

- Der Tumor ist auf einen Hemithorax begrenzt, obwohl eine lokale Ausdehnung möglich ist.
- Keine extrathorakalen Metastasen mit Ausnahme möglicher ipsilateraler und supraklavikulärer Lymphknoten, wenn sie in das gleiche Strahlenfeld wie der Primärtumor eingeschlossen werden können.

Extensive disease (ED)

- Jede Ausbreitung über Limited disease hinaus

Tabelle 2. Stadieneinteilung der IASLC (19).

Limited disease (LD)

- Der Tumor ist auf einen Hemithorax begrenzt
- mit oder ohne ipsilaterale oder kontralaterale mediastinale oder supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen;
 - mit oder ohne ipsilateralen Pleuraerguss unabhängig vom zytologischen Befund.

Extensive disease (ED)

- Jede Ausbreitung über Limited disease hinaus

Tabelle 3. Stadieneinteilung nach der Marburger Klassifikation (24).

Very limited disease (VLD)
– Primärtumor von Lungengewebe oder viszeraler Pleura umgeben mit maximal partieller Atelektase
– Kleiner Winkelerguss ohne maligne Zellen
– Lymphknotenbefall hilär ipsilateral
Limited disease (LD)
– Primärtumor mit Thoraxwand-, mediastinaler Pleura- oder Diaphragmainfiltration
– Totalatektase einer Lunge
– Lymphknotenbefall mediastinal ipsi- oder kontralateral sowie kontralateral hilär
Extensive disease I (ED I)
– Primärtumor mit Herz-, Ösophagus oder Wirbelsäuleninfiltration
– Maligner Perikarderguss
– Maligner Pleuraerguss
– Rekurrens-, Phrenikusparese
– Vena-cava-superior-Syndrom
– Lymphknotenbefall supraklavikulär ipsi- oder kontralateral
Extensive disease IIa (ED IIa)
– Hämatogene Fernmetastasen in einem Organ einschließlich kontralateraler Lungenbefall
Extensive disease IIb (ED IIb)
– Hämatogene Fernmetastasen in mehr als einem Organ

Später wurden von der IASLC (19) (Tabelle 2) und einer deutschen Studiengruppe (24) (Tabelle 3) Modifikationen dieser Stadieneinteilung vorgeschlagen, die ebenfalls eine weite Verbreitung fanden. In Zukunft werden diese Einteilungen zu Gunsten der TNM-Klassifikation verlassen werden (Tabelle 4a und 4b). Da sie jedoch gegenwärtig eine sehr häufige Verwendung finden, werden sie aufgeführt und in Bezug auf die verschiedenen Stadien nach dem TNM-System dargestellt (Tabelle 5). Die letzte Fassung der TNM-Klassifikation (23) wurde auch im Hinblick auf ihre Anwendbarkeit beim kleinzelligen Karzinom konzipiert.

Bezüglich weiterer Informationen zur Pathologie, Klassifikation und Stadieneinteilung wird auf die aktuelle Publikation von *K. M. Müller* und *T. Wiethage* (15) und die Empfehlungen zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Lungentumoren des Berufsverbandes Deut-

Tabelle 4a. Kurzfassung TNM (23).

TX	Positive Zytologie, Tumor weder in bildgebenden Verfahren noch bronchoskopisch nachweisbar
TIS	Carcinoma in situ
T1	≤ 3 cm
T2	> 3 cm, Hauptbronchus ≥ 2 cm von der Karina, Invasion von viszeraler Pleura, partielle Atelektase
T3	Brustwand, Zwerchfell, Perikard, mediastinale Pleura, Hauptbronchus < 2 cm von der Karina, totale Atelektase
T4	Mediastinum, Herz, große Gefäße, Karina, Trachea, Ösophagus, getrennte Tumorherde im selben Lappen, maligner Erguss
N1	Ipsilaterale peribronchiale/hiläre Lymphknoten
N2	Ipsilaterale mediastinale/subkarinale Lymphknoten
N3	Kontralaterale mediastinale, hiläre, ipsi- oder kontralaterale Skalenus- oder supraklavikuläre Lymphknoten
M1	Fernmetastasen, einschließlich getrennter Tumorherde in einem anderen Lappen

Tabelle 4b. Stadiengruppierung der UICC (23).

Okkultes Karzinom	TX	N0	M0
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
	T4	jedes N	M0
Stadium IIIB	jedes T	N3	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

scher Pathologen und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (14) verwiesen.

Weiteren häufig schon prätherapeutisch einfach zu erfassenden klinischen und serologischen Parametern kommt ein teils gesicherter, teils wahrscheinlicher Einfluss auf die Krankheitsprognose zu (11). Außerdem beeinflusst

Tabelle 5. Vergleich verschiedener Stadieneinteilungen beim kleinzelligen Lungenkarzinom (9).

UICC (1997) (23)	VALG (Zelen 1973) (25)	IASLC (Stahel 1989) (19)	Wolf und Havemann (1995) (24)
I	Immer LD	Immer LD	Immer VLD
IIA	Immer LD	Immer LD	Immer VLD
IIB	Immer LD	Immer LD	Teils VLD, teils LD, selten ED I
IIIA	Immer LD	Immer LD	Meist LD, selten ED I
IIIB	Meist ED, selten LD	Immer LD	Teils LD, Teils ED I
IV	Immer ED	Immer ED	ED II A Fernmetastasen nur in einem Organ ED II B Fernmetastasen in mehr als einem Organ

LD: Limited disease, ED: Extensive disease, VDL: Very limited disease, ED I: Extensive disease I, ED II: Extensive disease II

Tabelle 6. Basisdiagnostik des Lungenkarzinoms.

<p>Notwendig</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anamnese - Klinische Untersuchung und physikalischer Befund - Basislaboruntersuchungen - Röntgenaufnahmen der Thoraxorgane in zwei Ebenen - Bronchoskopie mit morphologischer Diagnose-sicherung (mit Biopsie und Bronchiallavage, eventuell ergänzt durch transbronchiale Lungenbiopsie)
<p>Im Einzelfall nützlich</p> <ul style="list-style-type: none"> - In Ergänzung zur Röntgenaufnahme gegebenenfalls Durchleuchtung und Tomographie - Perthorakale Punktion

das Ansprechen auf die Therapie wesentlich die Prognose der Patienten.

C1a.2 Diagnostik

Die Symptomatik der Lungenkarzinome ist uncharakteristisch und unterscheidet sich zunächst nicht von der vieler anderer Lungen-erkrankungen. Diagnostik und Staging des Lungenkarzinoms erfordern ein Untersu-chungsprogramm, welches die individuelle sub-jektive und objektive Belastbarkeit des Patien-ten berücksichtigen muss. Es dient nicht nur der Sicherung der Diagnose und der Beurtei-lung der Tumorausdehnung, sondern ermög-licht zusätzlich eine Beurteilung der Belastbar-keit des Patienten für das zu wählende Therapieverfahren. Es ist selbstverständlich, dass sich der Umfang des diagnostischen Pro-gramms immer an seinen therapeutischen

Konsequenzen orientieren muss. Daraus ergibt sich zwangsläufig, dass hier bereits das interdisziplinäre Konsilium gefordert ist. Es hat sich eine Unterteilung der diagnostischen Verfah-ren in eine standardisierte Basisdiagnostik (Ta-belle 6) und eine weiterführende Diagnostik (Tabelle 7) bewährt.

Mit der Basisdiagnostik wird lediglich die Tu-mordiagnose gestellt. Das Programm der wei-terführenden Diagnostik liefert zusätzliche In-formationen zum Tumorstadium und zur funktionellen Kapazität des Patienten. Aus der Synopsis aller Befunde wird das therapeutische Konzept interdisziplinär erarbeitet.

In der Basisdiagnostik ist neben der Anamne-se, der körperlichen Untersuchung des Patien-ten und einem Basislaborprogramm die in zwei Ebenen anzufertigende Röntgenüber-sicht (Hartstrahltechnik) unverzichtbar. Durch sie wird in den meisten Fällen der Tumorverdacht erhärtet bzw. bestätigt. Die Bronchoskopie stellt die zentrale diagnostische Maßnahme dar. Sie liefert nicht nur die histologische Diag-nose, sondern gibt aufgrund der Lokalisation des Tumors auch Hinweise auf die Klassifikati-on. Zum Staging der lokoregionären Tumor-ausbreitung gehören das Spiral-CT des Thorax nach Kontrastmittelinfusion unter Einschluss des Oberbauches mit Leber und Nebennieren sowie die Biopsie mediastinaler Lymphknoten, wenn sie im CT eine Ausdehnung von 1,0 cm im kleinsten transversalen Durchmesser auf-weisen.

Tabelle 7. Weiterführende Diagnostik des Lungenkarzinoms.

Notwendig

- Computertomographie (Spiral-CT mit Kontrastmittel) des Thorax unter Einschluss der Oberbauchregion (inklusive Nebennieren) vor einer kurativ intendierten Behandlung
- Diagnostik und Ausschluss von Fernmetastasen vor einer Operation, Chemotherapie oder Radiotherapie
- Kardiopulmonale Funktionsdiagnostik vor geplanter Operation, Radiotherapie oder Chemotherapie
- Mediastinoskopie nur, wenn bei vergrößerten mediastinalen Lymphknoten eine Operation diskutiert wird
- Bildgebende Diagnostik des Schädels (bevorzugt MRT, falls nicht möglich: CT)
- Skelettszintigraphie

Im Einzelfall nützlich

- Magnetresonanztomographie (z. B. bei Pancoast-Tumoren und Verdacht auf Infiltration der Wirbelsäule)
- Thorakoskopie (konventionell, VATS), wenn die Ätiologie eines Pleuraergusses durch Punktion oder Pleurabiopsie allein nicht zu klären ist
- Diagnostische Thorakotomie, wenn die Tumordiagnose durch weniger invasive Verfahren nicht zu stellen ist
- Positronenemissionstomographie (PET)
- Sonographie regionärer Lymphknotenstationen zur Klärung des N-Stadiums vor Operation (externe Sonographie supraklavikulärer und zervikaler Lymphknotenstationen, Endosonographie der mediastinalen Lymphknotenstationen)
- Knochenmarkbiopsie bei sonst fehlendem Nachweis von Fernmetastasen

Das Staging der Fernmetastasen konzentriert sich auf die Prädispositionsorgane Skelett, Gehirn, Nebennieren und Leber. Wenn in einem dieser Organe eine Metastasierung nachgewiesen ist, sind nach den Minimalforderungen der ESMO (10) bei asymptomatischen Patienten keine weiteren Untersuchungen erforderlich.

C1a.3 Therapie

Chemotherapie

Wegen seiner schnellen Zellproliferation und der Tendenz zur frühzeitigen lymphogenen und hämatogenen Metastasierung sowie der hohen Sensibilität gegenüber der Chemotherapie stellt diese die führende Behandlungsmodalität dar. Bei noch lokoregionärer Ausdehnung werden lokale Therapieverfahren, wie die Radiotherapie (Stadien I–III) und die chirurgische Behandlung (Stadien I–II) ergänzend mit potenziell kurativem Ziel eingesetzt (2, 3, 7).

Zytostatikakombinationen weisen deutlich günstigere Ansprechraten als eine Monotherapie auf. Das Ergebnis von optimal dosierten Zweierkombinationen ließ sich durch das Hinzufügen weiterer Substanzen nicht sicher verbessern. Als „Standardtherapie“ gelten heute die Kombinationen Adriamycin/Cyclophosphamid/Vincristin (ACO), Epi-Adriamycin/Cyclophosphamid/Vincristin (EpiCO), Cisplatin/Etoposid (PE) oder Carboplatin/Etoposid (17/18) und Carboplatin/Etoposid/Vincristin (CEV) mit einer entsprechenden supportiven Therapie.

Mit jeweils einer dieser Kombinationen werden bei gutem Therapieansprechen vier bis sechs Zyklen im Abstand von jeweils drei bis höchstens vier Wochen appliziert. Die primär schon fest eingeplante alternierende oder sequenzielle Behandlung mit zwei verschiedenen Zytostatika-Kombinationen konnte bisher zu keiner signifikanten Verbesserung der Ergebnisse beitragen. Nur bei unzureichendem Ansprechen auf die Primärkombination nach einem bis höchstens zwei Zyklen sollte auf eine nur partiell kreuzresistente Kombination (z. B. ACO – PE oder vice versa) gewechselt werden. In der Regel wird die Behandlung nach maximal sechs Zyklen beendet und eine Therapiepause bis zur Progression eingelegt. Bei einer Teilremission nach vier Zyklen oder keinem weiteren Ansprechen auf die Chemotherapie sollten bei limitierter Erkrankung die Möglichkeiten einer Operation mit anschließender Be-

strahlung oder bei Nicht-Operabilität bzw. Nicht-Resektabilität die Durchführung einer frühzeitigen Bestrahlung in Betracht gezogen werden.

Die initiale Chemotherapie muss unbedingt mit 100%iger Dosisdichte erfolgen, da bei Patienten, die mit einer niedrigeren als der geplanten Dosis behandelt werden, die Krankheitsprognose eindeutig schlechter ist. Eine Reduzierung der Chemotherapieintensität und die Gabe einer Monotherapie oder wenig intensiven Kombinationstherapie sind bei Patienten unter 75 Jahren mit einer Verschlechterung der Symptomkontrolle und einer Reduktion der Überlebenszeit verbunden. Phase-III-Studien unter Einschluss älterer Patienten in schlechtem Allgemeinzustand haben gezeigt, dass eine Monotherapie mit oralem Etoposid in Bezug auf Überlebenszeit, rezidivfreie Überlebenszeit, Ansprechraten, Lebensqualität und Hämatotoxizität zu schlechteren Ergebnissen führt als ein Standardprotokoll mit Polychemotherapie (PE oder CAV bzw. ACO). Wenn der Zustand des Patienten eine Chemotherapie erlaubt, sollte deshalb immer ein Standardprotokoll mit Polychemotherapie eingesetzt werden. Die Gabe einer zytostatischen Monotherapie entspricht nicht dem evidenzbasierten medizinischen Standard.

Eine Erhaltungstherapie mit Zytostatika nach erreichter kompletter Remission verlängert das progressionsfreie Intervall nur marginal, verbessert aber nicht die medianen Überlebenszeiten oder die Langzeitüberlebensraten. Deshalb wird man auf sie verzichten. Die Fortsetzung der Chemotherapie im Sinne einer Erhaltungstherapie entspricht nicht dem evidenzbasierten medizinischen Standard. Der Stellenwert immunologischer Therapiemaßnahmen (z. B. Interferone oder andere Zytokine) muss noch endgültig definiert werden.

Bei der überwiegenden Zahl der Patienten kommt es trotz initial gutem Therapieansprechen zum Rezidiv. Beim Auftreten eines Rezidivs nach Remission bleibt nur ein palliativer Therapieansatz. Beträgt das rezidivfreie Intervall weniger als sechs Monate, werden zur Pri-

märtherapie alternative Zytostatikakombinationen appliziert. Nach einem therapiefreien Intervall von mehr als neun bis 12 Monaten kann das initial verwendete Behandlungsprotokoll erneut eingesetzt werden. Die Indikation zur Behandlung muss in dieser Situation individuell unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und der Lebensqualität gestellt werden, da Remissionen bei höchstens 50% der Patienten erwartet werden können und Vollremissionen sehr selten sind. Dementsprechend liegen die medianen Überlebenszeiten nach dem Auftreten eines Rezidivs in der Regel unter sechs Monaten.

Radiotherapie

Die Kombination von Chemotherapie und Radiotherapie verbessert signifikant die Überlebenschancen der Patienten und den Teil der zwei Jahre und länger rezidivfrei Überlebenden in den noch lokoregionären Tumorstadien (I–IIIB nach UICC) (16).

Das radiotherapeutische Zielvolumen richtet sich nach dem aktuellen Tumolvolumen. Im Anschluss an die Chemotherapie schließt es das Mediastinum immer, die Supraklavikularregion nur elektiv ein. Daraus resultiert eine Reduktion des gesamten Bestrahlungsvolumens. Eine Dosis von 45–50 Gy (Einzelfraktion 1,8 Gy) sollte nicht unterschritten werden. Bisher erfolgt die thorakale Bestrahlung in der Regel nach Beendigung der Chemotherapie. Alternativ zur sequenziellen Behandlung kann die Bestrahlung parallel zur Chemotherapie durchgeführt werden. Bisher vorliegende Studien zeigen zum Teil einen Vorteil für die simultane Chemoradiotherapie. Dieser wurde jedoch nur bei paralleler Gabe eines Cisplatin-/Etoposid-haltigen Chemotherapieprotokolls beobachtet. Andere Studien zeigen unter Verwendung von Anthrazyklinen keine positiven Effekte, aber eine erhöhte Toxizität. Ob eine Hyperfraktionierung der Strahlentherapie der konventionellen Fraktionierung überlegen ist, konnte bisher ebenfalls nicht definitiv gesichert werden. Durch die Kombination beider

Therapiemodalitäten erhöht sich die Toxizität. Eine adäquate supportive Therapie (z. B. bei strahlen-/chemotherapieinduzierter Ösophagitis) ist unerlässlich.

Das Risiko eines zerebralen Rezidivs nach Induktion einer Vollremission beträgt 20–40%, bei Langzeitüberlebenden liegt es noch deutlich höher. Bei etwa der Hälfte dieser Patienten ist gleichzeitig kein extrazerebrales Rezidiv nachweisbar. Es wird deshalb bei Patienten des Stadiums Limited disease nach erreichter Vollremission eine adjuvante Schädelbestrahlung durchgeführt. Sie resultiert in einer signifikanten Reduktion der Hirnmetastasen-Rezidive von 30% auf unter 10%. Nach einer neueren Metaanalyse (2) ist dies zusätzlich mit einem geringen Überlebensvorteil der Patienten vergesellschaftet. Die adjuvante Schädelbestrahlung wird im Regelfall in einer Dosierung von 30 Gy mit 1,8–2,0 Gy Einzelfraktion durchgeführt.

Chirurgie

Die Operation spielt beim kleinzelligen Lungenkarzinom eine untergeordnete Rolle (13, 22).

In einer Reihe neuerer Publikationen wurde gezeigt, dass für die (selten) früh diagnostizierten kleinzelligen Karzinome die chirurgische Therapie eine wichtige Komponente darstellt. In jedem Fall wird zusätzlich eine Chemotherapie entweder prä- oder postoperativ durchgeführt (3, 5, 21).

Patienten mit mediastinalem Lymphknotenbefall und lokal fortgeschrittener Erkrankung stellen im Regelfall keine Kandidaten für eine primäre Operation dar.

Für das Stadium I wurden 5-Jahres-Überlebensraten bis zu 68% (5) erreicht, weit über herkömmliche Resultate ohne chirurgische Komponente. Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass vor der Planung eines chirurgischen Eingriffes nicht nur obligatorisch die Mediastinoskopie durchgeführt werden sollte, sondern auch die Positronen-Emissions-Tomographie, welche bei hohem Grading (G3–4) nicht-klein-

zelliger Karzinome mit hoher Zuverlässigkeit Metastasen nachweisen bzw. ausschließen lässt, gefordert werden muss (4, 12).

Eine Salvage-Operation sollte bei den Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen es nach der Chemo- und Radiotherapie nicht zu der erwarteten Remission gekommen ist. Diese Patienten haben mit einiger Wahrscheinlichkeit heterogene Tumoranteile mit auch nicht-kleinzelligen Karzinomanteilen und können von einer Resektion in hohem Maße profitieren. Die Abgrenzung der Patienten, die einer Operation oder einer lokoregionären Radiotherapie zugeführt werden, bedarf einer großen individuellen onkologischen Erfahrung. Generell gelten die gleichen Operationsverfahren wie bei der chirurgischen Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Standardoperationen sind die Lobektomie, die Bilobektomie und parenchymsparende bronchoplastische und angioplastische Resektionsverfahren (Manschettenresektionen) zur Vermeidung einer Pneumonektomie. Bei hohem kardiopulmonalen Risiko ist die Segmentresektion vertretbar. In jedem Fall wird eine subtile mediastinale Dissektion durchgeführt.

C1a.4 Therapieentscheidung nach Tumorstadium

Stadium Limited disease (Stadien I–IIIB nach UICC)

Im Stadium Limited disease besteht prinzipiell ein kurativ orientierter Therapieansatz.

Bei sehr begrenzter Tumorausdehnung (T1–2 N0–1 M0, entsprechend Stadien I und II) (Abbildung 1) kann eine primäre Operation erfolgen. Dies gilt ganz besonders bei feingeweblich noch nicht gesichertem „peripheren Lungenrundherd“. Eine adjuvante Chemotherapie mit vier Behandlungskursen wird immer empfohlen. Der Stellenwert der mediastinalen Nachbestrahlung nach chirurgischer Resektion im Stadium I und II ist derzeit offen. Die Ergebnisse der postoperativen Radiotherapie beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom können

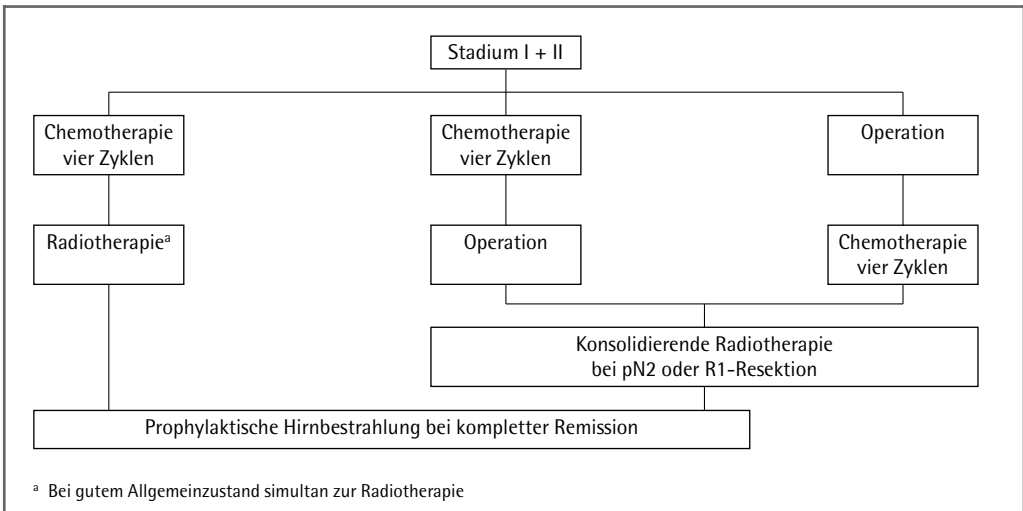


Abbildung 1. Behandlungsstrategie in den Stadien I und II des kleinzelligen Lungenkarzinoms.

aufgrund der unterschiedlichen Tumorbiologie nicht direkt auf das kleinzellige Bronchialkarzinom übertragen werden. Bis zum Vorliegen valider Daten wird außerhalb von Studien die postoperative Strahlentherapie ab einer N2-Situation (1, 13) oder im Falle einer inkompletten Tumorresektion empfohlen. Die „prophylaktische Schädelhirnbestrahlung“ wird nach kompletter lokaler Remission empfohlen, wenn sie für den Patienten als zumutbar erscheint. Bei diesem Vorgehen liegen nach R0-Resektion die 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 40% und 50%.

Alternativ kann zunächst auch eine Induktions-Chemotherapie mit vier Kursen durchgeführt werden. Nach Erreichen einer Remission erfolgen die Operation und anschließend die adjuvante Radiotherapie. Zu diesem Vorgehen liegen bisher nur wenige Daten vor. Unterschiede zur primären Operation werden nicht erwartet.

Wenn aus funktionellen Gründen Inoperabilität besteht oder eine Operation vom Patienten verweigert wird, orientiert sich die Therapie an den Stadien IIIA und IIIB.

Im weiter fortgeschrittenen Stadium Limited disease (mehr als T2 oder mehr als N1, entsprechend Stadium IIIA oder IIIB) (Abbildung 2)

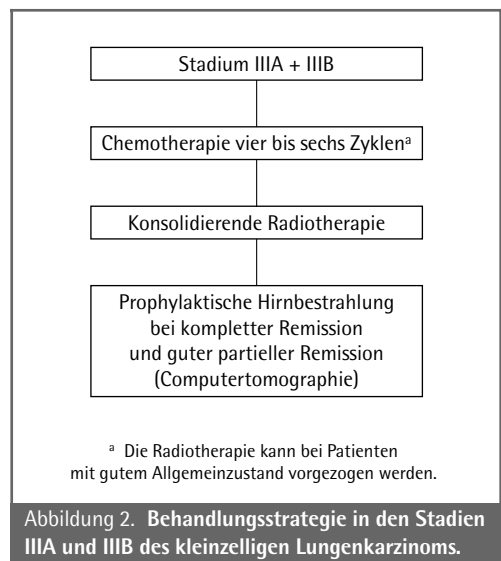


Abbildung 2. Behandlungsstrategie in den Stadien IIIA und IIIB des kleinzelligen Lungenkarzinoms.

wird unmittelbar nach Stellen der Diagnose eine Chemotherapie eingeleitet. Das Zweierschema Cisplatin und Etoposid gilt in dieser Situation als Standardtherapie, da es ohne unakzeptable Toxizität mit der Radiotherapie kombiniert werden kann. Immer folgt eine Radiotherapie (in der Regel mit kurativer Zielsetzung; bei großen Resttumoren nach unzureichendem Ansprechen auf die Chemotherapie

oder sogar Tumorprogress als palliative strahlentherapeutische Maßnahme).

Im Rahmen prospektiver Studien kann nach kompletter Remission der Lymphknotenmetastasen (Re-Mediastinoskopie) auch die Resektion des Residualtumors in Frage kommen. Im Stadium Limited disease ist der gegenwärtige therapeutische Standard nach wie vor die Durchführung von vier bis sechs Chemotherapiezyklen mit einer anschließenden konsolidierenden Primärtumorbestrahlung mit 45–50 Gy in konventioneller Fraktionierung. Hierüber werden Remissionsraten von 80–90% mit 50–60% Komplettremissionen erreicht. Die medianen Überlebenszeiten liegen zwischen 14 und 18 Monaten, die 3-Jahres-Überlebensraten bei 10–20%. Zirka 10–20% der Patienten können als rezidivfreie Langzeitüberlebende betrachtet werden.

Alternativ zum Standardvorgehen kann die Strahlentherapie auch parallel mit einer Cisplatin-/Etoposid-haltigen Chemotherapie in konventioneller oder hyperfraktionierter Form durchgeführt werden. Hierdurch zeichnet sich eine Prognoseverbesserung ab, die jedoch bisher nicht definitiv bestätigt ist.

Stadium Extensive disease (Stadium IV nach UICC)

Nach Abschluss der Diagnostik befinden sich mindestens 60% der Patienten in diesem Stadium. Für sie existiert kein kurativer Therapieansatz. Auch in diesem Stadium ist die zytostati-

sche Therapie mit primär palliativem Ziel indiziert. Sie führt bei den meisten Patienten zu einer Reduzierung der klinischen Symptome, zu einer Verlängerung der Überlebenszeit und zu einer Verbesserung der Lebensqualität. Prinzipiell kommen ähnliche Kombinationen wie bei kurativer Zielsetzung in Frage, da auch hier die Prognose durch das Erreichen der Vollremission verbessert werden kann. Das Verhältnis Nutzen/Nebenwirkungen muss hier jedoch wie bei den nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen besonders berücksichtigt werden.

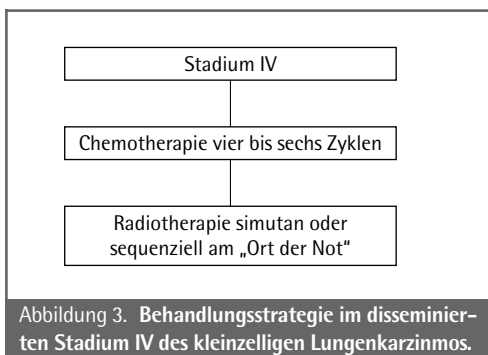
Trotz Ansprechraten bis 80% können aber nur 15–30% Vollremissionen erwartet werden. Die medianen Überlebenszeiten im Stadium Extensive disease liegen bei acht bis 12 (nach kompletter Remission bei 12 bis 16) Monaten, nur wenige Patienten überleben zwei bis drei Jahre.

Die Radiotherapie wird ergänzend am „Ort der Not“ bei einer Metastasierung, besonders in das Skelett oder das Gehirn, eingesetzt (Abbildung 3).

Eine palliative Operation kommt nur in besonderen Fällen in Betracht. Die Chirurgie kann eine Bedeutung haben bei Tumorblutungen oder septischen Komplikationen. Bei drohender oder eingetretener pathologischer Fraktur kann eine stabilisierende Operation in Erwägung gezogen werden. Die Belastung durch eine Operation muss dabei immer in Relation zur Biologie des Tumors und den in dieser Situation bestehenden Überlebenschancen bewertet werden.

C1a.5 Nachsorge des Tumorpatienten

Die Nachsorge eines an einem Lungenkarzinom erkrankten Patienten dient der rechtzeitigen Erfassung und Behandlung von Therapiefolgen sowie dem rechtzeitigen Erkennen eines Tumorrezidivs, der Dokumentation seines Spätchicksals und der psychosozialen Betreuung. Wie die primäre Diagnostik des Tumors hat sich auch das Nachsorgeprogramm an seinen therapeutischen Konsequenzen zu orientieren.



Die Nachsorge wird bevorzugt ambulant von niedergelassenen Ärzten durchgeführt. Hierzu sind besonders die Schwerpunktpraxen geeignet. Es sollte immer ein Informationsaustausch mit der primär behandelnden Klinik bestehen. Im Nachsorgeuntersuchungsprogramm ist es besonders wichtig, ein lokales Rezidiv oder einen möglichen Zweittumor rechtzeitig zu erkennen, da hier noch kurative Chancen bestehen können. Das Früherfassen einer Fernmetastasierung hat im Gegensatz dazu für den asymptomatischen Patienten keine kurativen, sondern nur palliative Konsequenzen. Dementsprechend wird man sich im Untersuchungsprogramm auf Zwischenanamnese, körperliche Untersuchung, Basislaborprofil und Thoraxübersicht in zwei Ebenen beschränken. Weitergehende Untersuchungen sind nur bei entsprechenden Beschwerden oder Hinweisen auf ein Tumorrezidiv berechtigt.

Die Nachsorgeuntersuchungen werden nach einem festgelegten Zeitplan durchgeführt (Tabelle 8). Die Erstuntersuchung erfolgt sechs Wochen nach den klinischen Abschlussuntersuchungen. Man achtet bei ihr hauptsächlich auf frühzeitige direkte Folgen der primären Behandlung. Bis zum Ablauf des zweiten postoperativen Jahres werden die Untersuchungen in Intervallen von drei Monaten, später für

weitere drei Jahre in Abständen von sechs Monaten durchgeführt. Danach gilt die Empfehlung von Untersuchungen in nur noch jährlichen Abständen. Beim Nachweis eines Rezidivs wird das Programm selbstverständlich individuell modifiziert. Wegen der Tendenz zur raschen Rezidivierung des kleinzelligen Lungenkarzinoms werden bei diesem Tumor die Nachsorgeuntersuchungen im ersten Jahr häufiger empfohlen. Die genannten Zeiträume beruhen auf klinischer Erfahrung, jedoch nicht auf evidenzbasiertem Wissen.

Literatur

- 1 Allica E, Serke M, Loddenkemper R, Kaiser D (2001) Multimodales Therapiekonzept beim kleinzelligen Bronchialkarzinom im Stadium I-IIIa. Fallverlaufsstudie über 15 Jahre. Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Kongressband: 596–600
- 2 Auperin A, Arriagada R, Pignon JP et al (1999) Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. N Engl J Med 341: 476–484
- 3 Badzio A, Kurowski K, Karnicka-Mlodkowska H, Jassem J (2004) A retrospective comparative study of surgery followed by chemotherapy

Tabelle 8. Nachsorgeprogramm beim Lungenkarzinom.								
	Monat nach Ende der Behandlung ^a					Alle 3 Monate bis 24 Monate	Alle 6 Monate bis 60 Monate	Weiterhin einmal jährlich
	1,5	3	6	9	12			
Basisprogramm								
Zwischenanamnese	○	○	○	○	○	○	○	○
Körperliche Untersuchung	○	○	○	○	○	○	○	○
BKS, Hb, Leukozyten, AP, GGT, LDH, NSE	○	○	○	○	○	○	○	○
Zusatzprogramm								
Röntgenübersicht des Thorax in zwei Ebenen	○	○	○	○	○	○	○	○
Spezialprogramm nach Bedarf								

^a Untersuchungen beim kleinzelligen Lungenkarzinom im ersten Jahr alle sechs Wochen

- vs. non-surgical management in limited disease small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 26: 183–188
- 4 Brink I, Schumacher P, Mix M et al (2004) Impact of 18F FDG-PET on the primary staging of small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31(12): 1614–1620
 - 5 Brock MV, Hooker CM, Syphard JE et al (2005) Surgical resection of limited disease small cell lung cancer in the new era of platinum chemotherapy: Its time has come. *J Thorac Cardiovasc Surg* 129: 64–72
 - 7 Drings P (1996) *Therapeutische Standards. Lungenkarzinom. Qualitätssicherung in der Onkologie 4.1.* Zuckschwerdt, München
 - 8 Drings P, Dienemann H, Wannenmacher M (2003) *Management des Lungenkarzinoms.* Springer, Berlin
 - 9 Drings P, Hasse J, Hermanek P, Wagner G (2003) *Klassifikation maligner Thoraxtumoren. Lunge-Pleura-Mediastinum.* Springer, Berlin
 - 10 ESMO (2001) ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of small-cell lung cancer (SCLC). *Ann Oncol* 12: 1051–1952
 - 11 Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, O'Sullivan B, Sobin LH, Wittekind CH für die UICC (2001) *Prognostic Factors in Cancer*, 2nd ed. John Wiley & Sons, New York
 - 12 Imdahl A, Jenkner S, Brink I, Nitzsche F, Stoelben E, Moser E, Hasse J (2001) Validation of FDG positron emission tomography for differentiation of unknown pulmonary lesions. *Eur J Cardiothorac Surg* 20: 324–329
 - 13 Kaiser D, Fritsche A, Mathisessen W (1992) Indication for surgery in small-cell carcinoma of the lung. *Thorac Cardiovasc Surg* 40: 185–189
 - 14 Müller K-M (2005) Empfehlungen zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Lungentumoren des Berufsverbandes der Deutschen Pathologen und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie. *Pathologie* 26: 383–384
 - 15 Müller K-M, Wiethage T (2004) Pathologie, Klassifikation und Stadieneinteilung bösartiger Lungentumoren. *Radiologie* 44: 415–426
 - 16 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
 - 17 Schiller JH (2001) Current standards of care in small-cell and non-small cell lung cancer. *Oncology* 61 (S1): 3–13
 - 18 Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P, Fountzilas G, Angelidou M, Palamidas P et al (1994) Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide/carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. *Ann Oncol* 5 (7): 601–607
 - 19 Stahel RA, Ginsberg R, Havemann K et al (1989) Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report. *Lung Cancer* 5: 119–126
 - 20 Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harres CC (2004) *Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. WHO-Classification of Tumours.* IARC Press, Lyon
 - 21 Tsuchiya R, Suzuki K, Ichinose Y, Watanabe Y et al (2005) Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: The Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101). *J Thorac Cardiovasc Surg* 129: 977–983
 - 22 Weddell LK, Shepherd FA (2004) Should aggressive surgery ever be part of the management of small cell lung cancer? *Thorac Surg Clin* 14: 271–281
 - 23 Wittekind CH, Meyer H-J, Bootz F (2003) *UICC TNM-Klassifikation maligner Tumoren.* 6. Auflage, Springer, Berlin
 - 24 Wolf M, Havemann K (1995) Kleinzellige Bronchialkarzinome. In: Seeber S, Schütte J (eds) *Therapiekonzepte Onkologie.* 2. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Springer, Berlin, pp 420–445
 - 25 Zelen M (1973) Keynote address on biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemother Rep* 4: 31–42

Verfahren der Konsensbildung

Im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft erstellt durch die AIO.

Expertengruppe: Reinhard Andreesen, Regensburg; Jürgen Hasse, Freiburg; Paul Hermanek, Erlangen; Dirk Kaiser, Berlin; Harald Morr, Greifenstein; Klaus-Michael Müller, Bochum; Peter Schraube, Ludwigsburg; Michael Thomas, Heidelberg; Ingolf Vogt-Moykopf, Heidelberg; Michael Wannemacher, Heidelberg

Leitlinienkoordinator: Peter Drings; Heidelberg

Die Leitlinie wurde mit folgenden Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und kooperierenden Institutionen abgestimmt:

- DGIM, DGHO, DGPT, DGP (Pathologie), DGP (Palliativ), DEGRO, DRG, DGCh, DGT, DGP (Pneumologie)
- AEK-P, AIO, ARO, ARNS, CAO, ASO
- ADT

