

C1b Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Als nicht-kleinzellige Lungenkarzinome werden alle Karzinome zusammengefasst, die keine kleinzelligen Anteile enthalten und nicht Karzinoidtumoren entsprechen (32).

Bei diesen Tumoren sind für die Prognose und die therapeutischen Entscheidungen die anatomische Ausbreitung des Tumors (TNM-System) und die funktionellen Reserven des Patienten (der Leistungsindex nach der Skala von Karnofsky oder der Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG) bei Diagnosesicherung die wichtigsten Größen. Vor jeder Behandlung stehen die histologische Verifikation und die Typenbestimmung des Tumors, die Klärung der Tumorausbreitung und das interdisziplinäre Konsilium.

C1b.1 Diagnostik

Die Symptomatik der Lungenkarzinome ist uncharakteristisch und unterscheidet sich zunächst nicht von der vieler anderer Lungenkrankungen. Diagnostik und Staging des Lungenkarzinoms erfordern ein Untersuchungsprogramm, welches die individuelle subjektive und objektive Belastbarkeit des Patienten berücksichtigen muss. Es dient nicht nur der Sicherung der Diagnose und der Beurteilung der Tumorausdehnung, sondern ermöglicht zusätzlich eine Beurteilung der Belastbarkeit des Patienten für das zu wählende Therapieverfahren. Es ist selbstverständlich, dass sich der Umfang des diagnostischen Programms immer an seinen therapeutischen Konsequenzen orientieren muss. Daraus ergibt sich zwangsläufig, dass hier bereits das interdis-

ziplinäre Konsilium gefordert ist. Es hat sich eine Unterteilung der diagnostischen Verfahren in eine standardisierte Basisdiagnostik (Tabelle 1) und eine weiterführende Diagnostik (Tabelle 2) bewährt.

Tabelle 1. Basisdiagnostik des Lungenkarzinoms.

Notwendig
- Anamnese
- Klinische Untersuchung und physikalischer Befund
- Basislaboruntersuchungen
- Röntgenaufnahmen der Thoraxorgane in zwei Ebenen
- Bronchoskopie mit morphologischer Diagnosesicherung (mit Biopsie und Bronchiallavage, eventuell ergänzt durch transbronchiale Lungenbiopsie)

Bezüglich weiterer Informationen zur Pathologie, Klassifikation und Stadieneinteilung wird auf die aktuelle Publikation von *K. M. Müller* und *T. Wiethge* (18) und die Empfehlungen zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Lungentumoren des Berufsverbandes Deutscher Pathologen und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (19) verwiesen.

Mit der Basisdiagnostik wird lediglich die Tumordiagnose gestellt. Das Programm der weiterführenden Diagnostik liefert zusätzliche Informationen zum Tumorstadium und zur funktionellen Kapazität des Patienten. Aus der Synopsis aller Befunde wird das therapeutische Konzept interdisziplinär erarbeitet. Die Stadieneinteilung, die auf der Grundlage des TNM-Systems nach einem Vorschlag der UICC erfolgt (36), ist in den Tabellen 3a und 3b dargestellt.

Die prognostische Bedeutung dieser Einteilung wird in Tabelle 4 dokumentiert.

Tabelle 2. 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 bei Plattenepithelkarzinomen, wenn im Computertomogramm mediastinale Lymphknoten mit einem Transversaldurchmesser von mindestens 1,0 cm nachgewiesen wurden, bei Adenokarzinomen auch bei Lymphknoten mit Transversaldurchmesser unter 1 cm (Ausschluss von N3), wenn daraus eine therapeutische Konsequenz erwächst

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). Bei negativem PET kann auf die Mediastinoskopie verzichtet werden, bei positivem PET muss sie durchgeführt werden, jeweils vor einer Operation.
- Sonographie regionärer Lymphknotenstationen zur Klärung des N-Stadiums vor Operation (externe Sonographie supraklavikulärer und zervikaler Lymphknotenstationen, Endosonographie der mediastinalen Lymphknotenstationen)
- Skelettszintigraphie

In der Basisdiagnostik ist neben der Anamnese, der körperlichen Untersuchung des Patienten und einem Basislaborprogramm die in zwei Ebenen anzufertigende Röntgenübersicht (Hartstrahltechnik) unverzichtbar. Durch sie wird in den meisten Fällen erst der konkrete Tumorverdacht geäußert. Die Bronchoskopie stellt die zentrale diagnostische Maßnahme dar, denn sie liefert nicht nur bei den meisten Patienten auf der Grundlage der gültigen WHO-Klassifikation die histologische Diagnose, sondern gibt dem Operateur zusätzlich Hinweise auf die T-Kategorie und damit die Operabilität des Tumors. Deshalb muss die Bronchoskopie immer vor einer Operation durchgeführt werden. Der Operateur muss den endobronchialen Befund persönlich kennen. Zum Staging der lokoregionären Tumorausbreitung gehören das Spiral-CT des Thorax nach Kontrastmittelinfusion unter Einschluss des Oberbauchs mit Leber und Nebennieren sowie die Biopsie mediastinaler Lymphknoten, wenn sie im CT eine Ausdehnung von 1,0 cm im kleinsten transversalen Durchmesser aufweisen (9).

Tabelle 3a. Kurzfassung TNM (36).

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

Die Zahlen wurden dem klinischen Krebsregister der Thoraxklinik Heidelberg gGmbH (1984–94) entnommen (28).

Das Staging der Fernmetastasen konzentriert sich auf die Prädispositionsorgane Skelett, Gehirn, Nebennieren und Leber. Eine Skelettszintigraphie wird man nur bei Patienten mit Skelettschmerzen sowie erhöhten Werten für das Serum-Kalzium und/oder die alkalische Phosphatase durchführen.

Über die konventionelle Schnittbilddiagnostik hinaus bietet die Positronenemissionstomographie (PET) die Möglichkeit, mit diesen Methoden noch nicht nachgewiesene Fernmetastasen zu detektieren. Im Hinblick auf das mediastinale Staging macht ein negatives Ergebnis der

Positronenemissionstomographie eine Mediastinoskopie nicht mehr notwendig.

Zum Ausschluss von Hirnmetastasen wird man bei zerebraler Symptomatik ein Schädel-CT mit Kontrastmittel, gegebenenfalls eine Kernspintomographie des Schädels durchführen. Wenn im Ultraschall oder in der Computertomographie isolierte Herde in der Leber oder Vergrößerungen der Nebennieren erkennbar sind, müssen diese bioptisch untersucht werden, um eine Fernmetastasierung entweder zu bestätigen oder auszuschließen. Für diese genannten Untersuchungen besteht internationaler Konsens auf verschiedenen Ebenen der Evidenz mit den Graden der Empfehlung auf den Stufen A bis C (2, 11, 26).

Die prätherapeutische Funktionsdiagnostik liefert einen Anhalt, welches Ausmaß eine Lungenresektion oder Lungenbestrahlung für die Erhaltung einer hinreichenden Lebensqualität nicht überschreiten darf. Die prognostisch bedeutsamste Größe ist das Einsekundenvolumen bei forcierter Expiration (FEV1) (31).

Mit einem individuell variablen Untersuchungsprogramm, welches gegebenenfalls die Ganzkörperplethysmographie, die arterielle Blutgasanalyse, die Bestimmung der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO), die Ergometrie und Spiroergometrie, die Lungenperfusionsszintigraphie und die Elektrokardiographie sowie Echokardiographie einschließt, werden Kriterien für die funktionelle Operabilität aufgestellt.

Tabelle 3b. Stadiengruppierung der UICC (36).

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
Stadium IIIB	T4	jedes N	M0
	jedes T	N3	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

Tabelle 4. 5-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom gemäß Zuordnung zum internationalen Stagingssystem nach TNM-Deskriptoren.

Tumorstadium	5-Jahres-Überlebensrate klinisches Staging n = 6097 Stadium X = 131	Chirurgisches Staging ^a n = 1996
Stadium I	43% (n = 815)	59% (n = 747)
Stadium II	31% (n = 599)	42% (n = 400)
Stadium IIIa	18% (n = 1608)	26% (n = 454)
Stadium IIIb	7% (n = 2022)	19% (n = 323)
Stadium IV	2% (n = 1732)	14% (n = 72)

^a Überlebensraten nach operativer Behandlung (R0-Resektion) mit chirurgischer Verifikation des Stadiums und histomorphologischer Bestätigung

C1b.2 Therapiemodalitäten (10)

Die Therapie der Wahl bei einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom der frühen Stadien besteht in der potenziell kurativen Operation (13). Dies bezieht sich auf die Stadien I und II und in Verbindung mit postoperativer Strahlentherapie auch auf das Stadium IIIA (siehe Abbildungen 1, 2 und 3). Eine primäre Operation ist jedoch nur bei 25–30% aller Patienten möglich. Im Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen sowie im Stadium IIIB dominiert die Radiotherapie. In den letzten Jahren tritt bei diesen Patienten der multimodale Therapieansatz mehr und mehr in den Vordergrund. Bei gering ausgeprägtem und vermutlich technisch vollständig resektablem N2 konkurrieren primäre Operation und Nachbestrahlung mit einem neoadjuvanten Therapieansatz und anschließender Operation. Das neoadjuvante Konzept mit initialer Chemotherapie oder Chemoradiotherapie sowie anschließender Operation hat sich in der fortgeschrittenen N2-Situation („bulk N2“) bzw. im Stadium IIIB (bei Fehlen eines malignen Pleuraergusses) weitgehend durchgesetzt. Im disseminierten Stadium IV dominiert die Chemotherapie als palliative Behandlung, zum Teil ergänzt durch die Radiotherapie.

Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie von Lungenkarzinomen muss bewährten Richtlinien folgen, welche dem jeweiligen Tumorstadium angemessen sind. Als operative Standardverfahren gelten die Lobektomie einschließlich ihrer Modifikationen mit angio-bronchoplastischer Manschettenresektion, die Bilobektomie und die Pneumonektomie, während Segment-, Bisegment- und Trisegmentresektionen nur als Ausnahme vorgenommen werden sollten. Die Entscheidung zur erweiterten Pneumonektomie unter Mitnahme benachbarter Strukturen (Brustwand, Herzbeutel, Vorhof usw.) wird der intraoperativ angetroffenen Situation angepasst. Hierzu gehört auch die Erweiterung in die Bereiche der unteren Trachea (Bifurkati-

onsresektion) und der V. cava superior (34). Es muss bei der Operation immer eine systematische interlobäre und mediastinale Lymphknoten-dissektion durchgeführt werden.

Neben der kurativen Zielsetzung kommen chirurgische Maßnahmen mit palliativer Wirkung zum Einsatz, auch wenn damit keine Heilung erreicht werden kann.

Indikationen sind:

- Tumorblutungen
- Poststenotische Komplikationen
- Unbeeinflussbare Schmerzen bei Tumoreinbruch in die Brustwand nach Versagen anderer Therapieverfahren
- Metastasen (z. B. Osteolysen im Bereich der Extremitäten und Wirbelkörpermetastasen bei drohender Instabilität bzw. drohendem Querschnitt sowie singuläre Hirnmetastasen)

Die palliativen operativen Maßnahmen erfolgen häufig kombiniert mit der Radiotherapie, Stentimplantationen und anderen Verfahren. Das Risiko der operativen Therapie bei Patienten mit Lungentumoren ist auch von der Erfahrung des Operateurs und der Institution abhängig, was die Behandlung dieser Patienten in Zentren mit spezieller Erfahrung nahe legt.

Radiotherapie

Als unbedingte Voraussetzung für eine definitive, potenziell kurative thorakale Radiotherapie gelten ein guter Leistungsindex der Patienten entsprechend den ECOG-Graden 0 oder 1 (in Ausnahmefällen 2) sowie eine adäquate Lungenfunktion. Der Tumor muss auf den Thorax beschränkt sein. Patienten mit Pleuraerguss und zytologisch verifizierten Tumorzellen oder Fernmetastasen sind keine Kandidaten für eine potenziell kurative thorakale Radiotherapie (2, 7, 27).

Die Radiotherapie wird primär als Behandlungsmodalität in den Stadien I und II mit potenziell kurativer Intention eingesetzt, wenn die Operation vom Patienten verweigert wird oder eine kardiorespiratorische Inoperabilität

bzw. andere Kontraindikationen gegen eine Operation vorliegen. Die Dosis beträgt mindestens 60 Gy (Einzelfraktion 1,8–2Gy) in sechs Wochen. Die präoperative Radiotherapie wird bei Pancoast-Tumoren empfohlen, sie wird bei sonstigen Karzinomen im Stadium IIIA/B in Verbindung mit der Chemotherapie in klinischen Studien geprüft. Teildosis-Bestrahlungen können postoperativ durch Aufsättigungs-Radiotherapie ergänzt werden (Sandwich-Methode).

Bei Patienten mit mediastinaler Metastasierung (pN2 und pN3) wird eine postoperative Radiotherapie vorgenommen. Die Dosis beträgt mindestens 50 Gy (Einzelfraktion 1,8–2,0 Gy) in fünf Wochen. Sie kommt auch bei fraglich oder nicht vollständig resezierten pT3/pT4-Tumoren in Betracht.

Eine 1998 publizierte Metaanalyse (21) zeigte, dass bei Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen nach R0-Resektion eine postoperative Bestrahlung aufgrund der damit verbundenen Toxizität eher zu einer Verschlechterung der Langzeitüberlebensraten führen kann. Man muss bei der Interpretation der Ergebnisse jedoch berücksichtigen, dass diese Metaanalyse Therapiestudien aus einem Zeitraum von zwei Jahrzehnten erfasst, in dem sich die Technik der Radiotherapie wesentlich entwickelte. Es wurden Patienten mit sehr heterogenen Tumoren (N0–2) eingeschlossen. Mit dieser Studie kann nicht ausgeschlossen werden, dass mit modernen Bestrahlungsverfahren in einzelnen Untergruppen (z. B. N2- und N3-Lymphknotenstatus) eine Verbesserung der Prognose durch eine adjuvante Radiotherapie möglich ist. Zur endgültigen Beantwortung dieser Frage sind prospektive klinische Studien erforderlich. Auch wenn eine postoperative Bestrahlung außerhalb klinischer Studien gegenwärtig nicht einem evidenzbasierten medizinischen Standard entspricht, ist sie bei pN2-Status auch nach R0-Resektion berechtigt, da sie die Rate lokaler Rezidive vermindern kann.

Zunehmend kommen in spezialisierten Zentren auch modifizierte Behandlungsschemata

mit mehreren Bestrahlungen am Tag zum Einsatz. Im Rahmen einer prospektiv-randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass durch eine hyperfraktioniert-akzelerierte Bestrahlung mit drei Fraktionen zu 1,5 Gy an 12 aufeinander folgenden Tagen (Gesamtdosis 54 Gy) im Vergleich zu einer konventionellen Bestrahlung mit 60 Gy in sechs Wochen die Langzeitüberlebensraten bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen signifikant verbessert werden konnten (24).

Für Patienten mit einem lokal fortgeschritten nicht-resektablen Tumor des Stadiums IIIB oder einem aus medizinischen Gründen inoperablen Tumor des Stadiums IIIA gilt eine Platin-basierte Chemotherapie in Kombination mit einer thorakalen Radiotherapie als Standardverfahren (11, 15, 26). In einer Metaanalyse randomisierter klinischer Studien mit dem Vergleich der Radiotherapie plus Cisplatin-basierter Chemotherapie führte die zusätzliche Chemotherapie zu einer Verminderung des Sterberisikos um 13% (20). Jedoch betrug die Zunahme in der 2-Jahres-Überlebensrate nur 4%. Mit dieser Therapiemodalität konnte in einer randomisierten Therapiestudie der Cancer and Leukemia Group B (CALGB) die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten durch den Zusatz der Chemotherapie zur Radiotherapie von 6% auf 17% erhöht werden. Zwei neue randomisierte Studien (*Furuse* und RTOG, 12, 25) haben darüber hinaus die simultane Radiochemotherapie mit der sequenziellen verglichen. Ergebnisse liegen für die *Furuse*-Studie (12) vor. Sie zeigen einen signifikanten Vorteil für die simultane gegenüber der sequenziellen Radiochemotherapie.

Wie die Platin-basierte Chemotherapie mit nachfolgender Radiotherapie erbrachte auch die CHART-Strahlentherapie (24) einen vergleichbaren Überlebensvorteil. Nach dem gegenwärtigen Wissensstand stehen sich beide Therapieverfahren als gleichwertig gegenüber. Umfangreich ist die Indikation zur Radiotherapie mit palliativer Zielsetzung besonders bei Metastasen im Bereich des Skeletts und des

Gehirns. Prinzipiell ist keine Region zur palliativen Therapie ausgeschlossen.

An apparativen Voraussetzungen für die Radiotherapie werden Hochvolttherapiegeräte gefordert. In der Regel werden Linearbeschleuniger mit der Möglichkeit der zielvolumenkonformen Feldanpassung verwendet. Der Zugriff auf eine Computertomographie für die Bestrahlungsplanung ist unerlässlich. Die 3-D-konformale Strahlentherapie bietet wesentliche Vorteile bei der Definition der Zielvolumina und der Schonung von Risikoorganen. Für palliative Zielsetzungen kann auch eine Therapie mit Kobalt-60 eingesetzt werden.

Chemotherapie

Der Stellenwert der Chemotherapie ist im Behandlungskonzept des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms in den vergangenen Jahren deutlich gestiegen. In Verbindung mit einer Radiotherapie ist die Chemotherapie in der Lage, bei Patienten mit nicht-resektablem, lokal fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom des Stadiums III das Leben zu verlängern. Eine wesentliche Voraussetzung hierfür ist jedoch ein guter Leistungsindex entsprechend den ECOG-Graden 0 und 1 und nur in Ausnahmefällen Grad 2. Im nicht bestrahlungsfähigen Stadium IIIB und im Stadium IV hat die Chemotherapie lediglich eine palliative Wirkung und einen nur geringen lebensverlängernden Effekt. Große Metaanalysen zeigen (6, 14, 20, 29), dass unabhängig von der Art des Protokolls die maximal erreichbare Verlängerung der medianen Überlebenszeit zirka zwei Monate beträgt. Es ist ferner zu beachten, dass in den letzten zehn Jahren fast ausschließlich Patienten mit einem guten Allgemeinzustand entsprechend der ECOG-Skala 0 oder 1 in die für diese Metaanalysen als Grundlage dienenden Phase-III-Studien eingeschlossen wurden. Für Patienten, bei denen ein schlechterer Allgemeinzustand Grad 2 und mehr besteht bzw. schwere Organinsuffizienzen vorhanden sind, ist eine systemische Chemotherapie kontraindiziert. Aus den verfügbaren Metaanalysen

geht hervor, dass Cisplatin-haltige Chemotherapie-kombinationen den größten Einfluss auf die Überlebenszeit haben. Sie gelten deshalb als Standard der Primärtherapie des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Carboplatin erwies sich in dieser Indikation als vergleichbar wirksam. Wegen seines differenten Nebenwirkungsspektrums eignet es sich besonders für einige Kombinationen.

Aus den Metaanalysen geht hervor, dass eine Cisplatin-basierte Chemotherapie im Vergleich zu Best supportive care die 1-Jahres-Überlebensrate um 10% erhöht.

Für die neuen Zytostatika Paclitaxel und Docetaxel sowie Vinorelbin wurden im prospektiven Vergleich zu Best supportive care signifikante Verlängerungen der medianen Überlebenszeiten nachgewiesen. Es wäre jedoch ungenügend, den Effekt der Chemotherapie lediglich auf ihren Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten zu reduzieren. Wesentlich für die Patienten ist, dass durch die Chemotherapie die Lebensqualität verbessert und die Tumorsymptomatik reduziert wird, wie es in einer prospektiven englischen Phase-III-Studie zu Gemcitabine versus Best supportive care (3) nachgewiesen wurde. Aus der großen Zahl der in den letzten Jahren sowohl in Phase-II- als auch in Phase-III-geprüften Zytostatikakombinationen konnte sich kein Verfahren als eindeutig überlegen behaupten (17). Dies wurde noch einmal eindrucksvoll durch eine prospektive Studie der ECOG, in der vier Chemotherapie-kombinationen verglichen wurden, bestätigt (26).

Bei lediglich palliativer Wirkung muss in jedem einzelnen Fall bei der Entscheidung zur Chemotherapie die Nutzen-Lasten-Relation beachtet werden. Bezüglich des Behandlungsbegins besteht Konsens, dass die Chemotherapie eingeleitet werden sollte, wenn sich der Patient noch in einem guten Leistungsindex befindet (2, 11). Im Vordergrund der Behandlung steht die Lebensqualität des Patienten, deshalb ist eine optimale supportive Therapie unbedingt erforderlich.

Nach kurativer Resektion in den frühen Stadien des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms hat sich die adjuvante Chemotherapie auf der Grundlage aktueller internationaler Studien durchgesetzt (1, 5, 8, 30, 35). Demgemäß kann die adjuvante Chemotherapie allen Patienten im Stadium IB–IIB sowie im inzidentellen Stadium IIIA empfohlen werden, wenn sowohl nach kompletter Tumorresektion als auch systematischer Lymphknotendissektion sowie rascher postoperativer Erholung (möglichst sechs Wochen, manchmal 60 Tage nach der Operation, maximal 60 Tage nach der Operation) gegeben ist sowie auch der postoperative Allgemeinzustand gut ist (ECOG 0,1) und keine Kontraindikationen gegen eine Platin-basierte Chemotherapie vorliegen.

Möglichkeiten der endoskopischen Therapie

Bei Obstruktionen der zentralen Atemwege gibt es seit einigen Jahren mehrere Möglichkeiten für interventionelle endoskopische Maßnahmen, zum Teil ergänzt durch eine endoluminale Radiotherapie. Diese Verfahren sind in der Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5. Maßnahmen bei der Obstruktion der zentralen Atemwege.
Verlegung durch Sekret – Absaugung
Abszedierende postobstruktive Pneumonie – Drainage durch Katheter/Stents
Blutung – Mechanische Kompression, Laserkoagulation – Lokale Applikation von Vasokonstriktiva und Gerinnungskomponenten – Endobronchiale Blockade
Verlegung der Atemwege durch Tumor – Mechanische Eröffnung, Kryosonden, Hochfrequenzdiathermie, Laser – Endoprothesen/Stents
Aerodigestive Fisteln – Endoprothesen/Stents
Endoluminale High-dose-rate-Brachyradiotherapie
Photodynamische Lasertherapie

C1b.3 Therapiemöglichkeiten in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Die drei Behandlungsmodalitäten (Operation, Radiotherapie, Chemotherapie) erfahren in den verschiedenen Stadien eine unterschiedliche Gewichtung.

Stadium IA (T1 N0 M0) (Abbildung 1)

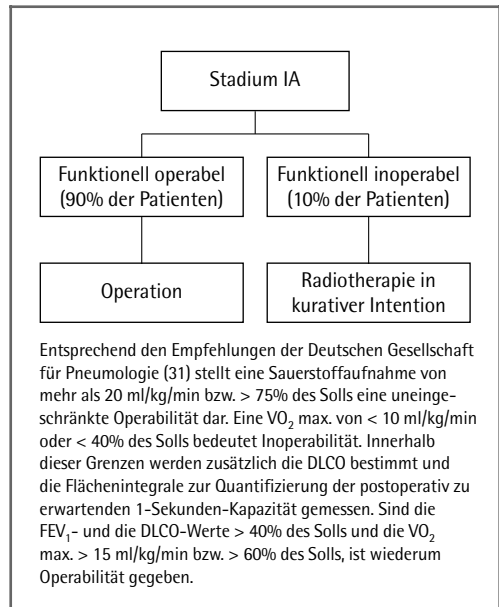


Abbildung 1. Therapiealgorithmen im Stadium IA (T1 N0 M0).

Chirurgie

- Bei auf einen Lungenlappen beschränktem Karzinom Lobektomie mit Sicherheitsabstand von mindestens 10 mm
- Obere bzw. untere Bilobektomie bei lappenübergreifenden Tumoren sowie bei Ostiumtumoren mit Annäherung oder Übergreifen auf den distalen Bronchus intermedius
- Manschettenresektion bei Ostiumtumoren (Oberlappen, Segment 6)
- Pneumonektomie, sofern angeführte Verfahren nicht zur kurativen Entfernung führen (lappenübergreifende Karzinome der

linken Lunge; bronchoskopisch das Ostium von Segment 6 links besetzende Karzinome, wenn Re-Anastomisierung des Oberlappens nicht möglich)

- Segmentresektion nur im Ausnahmefall bei stark eingeschränkter Lungenfunktion und peripherer Tumorlage
- Die kurative Operation schließt möglichst vollständige Dissektion der regionären Lymphknoten (Station 2 beidseits, 3, 4 beidseits, 5 links, 6 links, 7, 8 beidseits, 9, 10 beidseits, 11 und 12) ein!

Radiotherapie

Der Primärtumor wird mit 60–70 Gy mit einer Einzeldosis von nicht mehr als 2 Gy oder dem biologischen Äquivalent einer modifizierten Fraktionierung bestrahlt. Das Mediastinum wird mit 50 Gy bestrahlt. Bei kleinem Primärtumor und schlechter Lungenfunktion ist es jedoch gerechtfertigt, das Mediastinum nicht zu bestrahlen. In einigen radioonkologischen Institutionen wird auch im Stadium I zur Radiotherapie eine Chemotherapie hinzugegeben.

Chemotherapie

Keine Indikation.

**Stadium IB (T2 N0 M0),
Stadium IIA (T1 N1 M0) und
Stadium IIB (T2 N1 M0, T3 N0 M0)**
(Abbildung 2)

Chirurgie

Bei klinischem und computertomographischem Hinweis auf eine Infiltration der Pleura parietalis und angrenzender Strukturen der Brustwand ist die En-bloc-Resektion erforderlich. Der Sicherheitsabstand zur vermuteten Invasionszone soll 2–3 cm betragen, das heißt: mindestens einen Interkostalraum bzw. eine Rippenbreite. Bei histopathologischer Sicherung dieser Distanzen ist eine lokale Bestrahlung nicht erforderlich. Bei T3 durch Hauptbronchusbefall mehr als 2 cm an der Karina: in

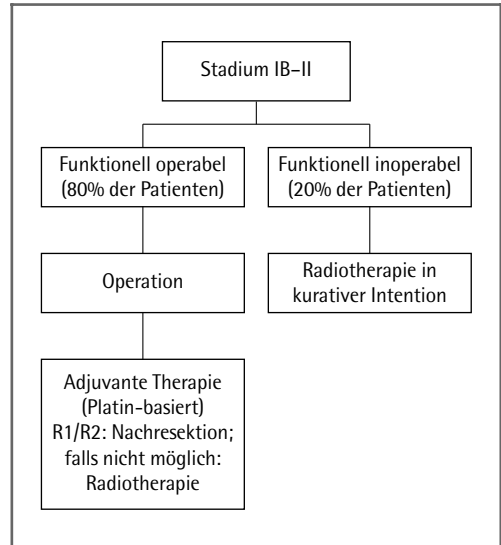


Abbildung 2. Therapiealgorithmen im Stadium IB (T2 N0 M0), IIA (T1 N1 M0), IIB (T2 N1 M0, T3 N0 M0).

Abhängigkeit des Befundes Manschettenresektion des rechten Oberlappens, Pneumonektomie mit plastischem Stumpfverschluss oder Manschettenpneumonektomie unter Resektion der Bifurkation.

Radiotherapie

Die Indikation zur adjuvanten Radiotherapie bei radikal operierten T3-Tumoren ist in Diskussion. Sie empfiehlt sich bei Schwierigkeiten in der Differenzierung zwischen hilären und tracheobronchialen Lymphknotenmetastasen sowie bei Mitresektion von Pleura parietalis und angrenzenden Strukturen der Brustwand, sofern der Sicherheitsabstand geringer als 2–3 cm ist. Bezüglich einer primären Radiotherapie bzw. einer Kombination von Radiotherapie und Chemotherapie gilt die Aussage wie im Stadium I.

Chemotherapie

Die adjuvante Platin-basierte Kombinationschemotherapie wird empfohlen.

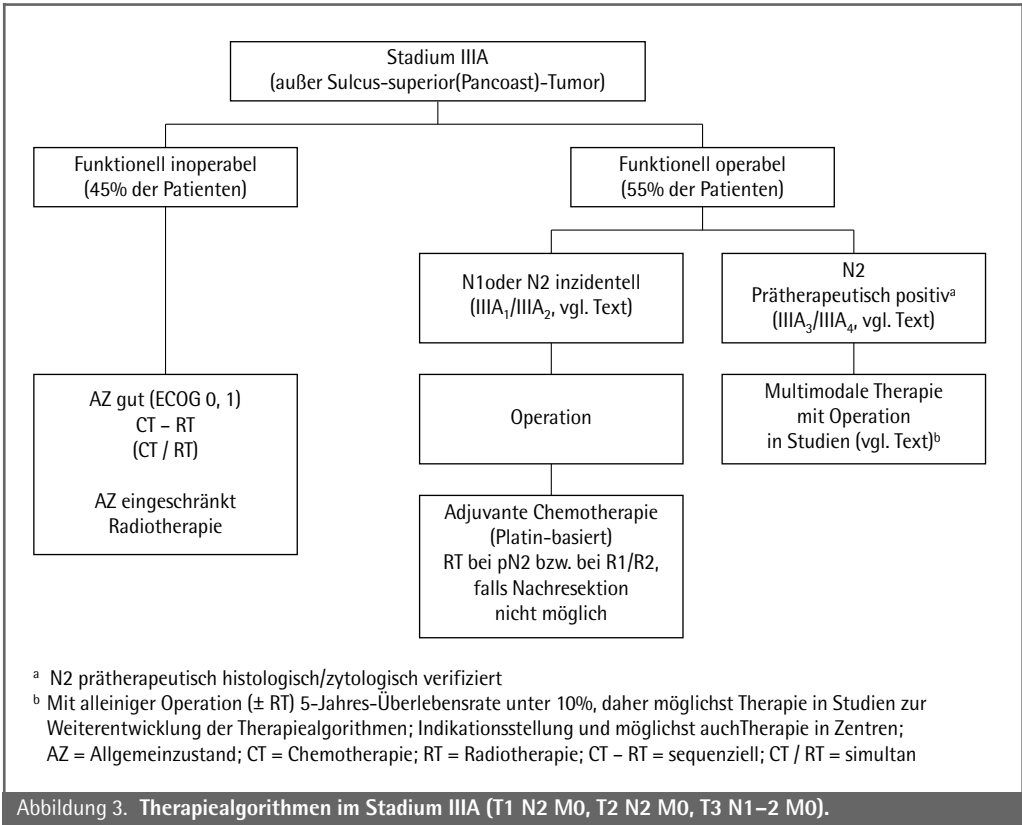


Abbildung 3. Therapiealgorithmen im Stadium IIIA (T1 N2 M0, T2 N2 M0, T3 N1–2 M0).

Stadium IIIA
(T1 N2 M0, T2 N2 M0, T3 N1–2 M0)
(Abbildung 3)

Chirurgie

Restriktive Operationsindikation bei eingeschränkter Lungenfunktion (O₂-Aufnahme unter 16 ml/kg/min bzw. 50% (Adipöse) bedeutet für Lobektomie erhöhtes Risiko; O₂-Aufnahme unter 10 ml/kg/min bzw. 40% des Normalwertes bedeutet Inoperabilität). Das Alter stellt per se keine Kontraindikation dar. Beim Nachweis von Lymphknotenmetastasen im oberen Mediastinum (durch Mediastinoskopie) besteht eine ungünstige Prognose, deshalb ist die Operationsindikation eingeschränkt. Bei T3 durch Brustwand-, Zwerchfell-, Perikard- oder mediastinale Pleurainvasion: En-bloc-Re-

sektion! Bei T3 durch Hauptbronchusbefall bis weniger als 2 cm von der Karina: Oberlappenmanschettenresektion, Pneumonektomie mit plastischem Stumpfverschluss, Manschettenpneumonektomie.

Radiotherapie und Chemotherapie

Patienten mit einem N2-Status stellen in Abhängigkeit von der Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknotenstationen eine prognostisch sehr heterogene Gruppe von Tumorausprägungen dar. Darüber hinaus variiert die Prognose in Abhängig von der Art des Nachweises des N2-Status beträchtlich. Während Patienten nach negativer Mediastinoskopie und erst intraoperativ diagnostiziertem N2-Status mit Befall nur eines Lymphknotenlevels (Subkategorie IIIA₂/III A₁, inzidentielles Stadium IIIA) eine 5-Jahres-Überlebensrate von

34% erreichen, liegt diese bei präoperativem Nachweis eines N2-Status mittels Mediastinoskopie (Subkategorie IIIA₄/IIIA₃) unter 10% (4, 22). Für die letztgenannte Patientengruppe mit prätherapeutisch mediastinoskopisch nachgewiesenen mediastinalen Lymphknotenmetastasen wurden präoperative, neoadjuvante Therapiekonzepte geprüft. In Phase-II-Studien zeigen diese viel versprechende 5-Jahres-Überlebensraten von zirka 30%.

Darüber hinaus wurde in randomisierten Studien der Stellenwert der Operation im multimodalen Therapiekontext (Chemotherapie, Radiotherapie, Operation) geprüft, ohne dass bisher ein eindeutiger Vorteil der Operation nachgewiesen werden konnte (1). Der Stellenwert der Operation wird weiterhin in randomisierten Studien überprüft.

Im Falle der Inoperabilität wird die Kombination von Chemotherapie und Radiotherapie bevorzugt eingesetzt, wenn hierfür von Seiten des Patienten keine Kontraindikationen bestehen.

Sulcus-superior(Pancoast)-Tumor

Sulcus-superior-Tumoren werden im Allgemeinen als T3 klassifiziert, können aber auch z. B. durch Infiltration der Querfortsätze T4-Tumoren entsprechen. Sie sind bei N0 dem Stadium IIB, bei N1–2 dem Stadium IIIA, bei N3 oder T4 dem Stadium IIIB zuzuordnen. Präoperative Bestrahlung (40 Gy), unmittelbar anschließende Resektion (Lobektomie), gegebenenfalls mit Resektion von A. und V. subclavia, unterem Plexusfaszikel, Querfortsätzen, postoperative komplementäre Bestrahlung des Tumorgebietes bis 60 Gy, gegebenenfalls mit Nachbestrahlung des Mediastinums. In den letzten Jahren wird in Analogie zu anderen Lokalisationen statt der alleinigen Radiotherapie die induktive Radio-/Chemotherapie empfohlen (16, 23).

Stadium IIIB (jedes T N3 M0, T4 jedes N M0) (Abbildung 4)

Die Auswahl der Therapie erfordert große onkologische Erfahrung und sollte stets interdis-

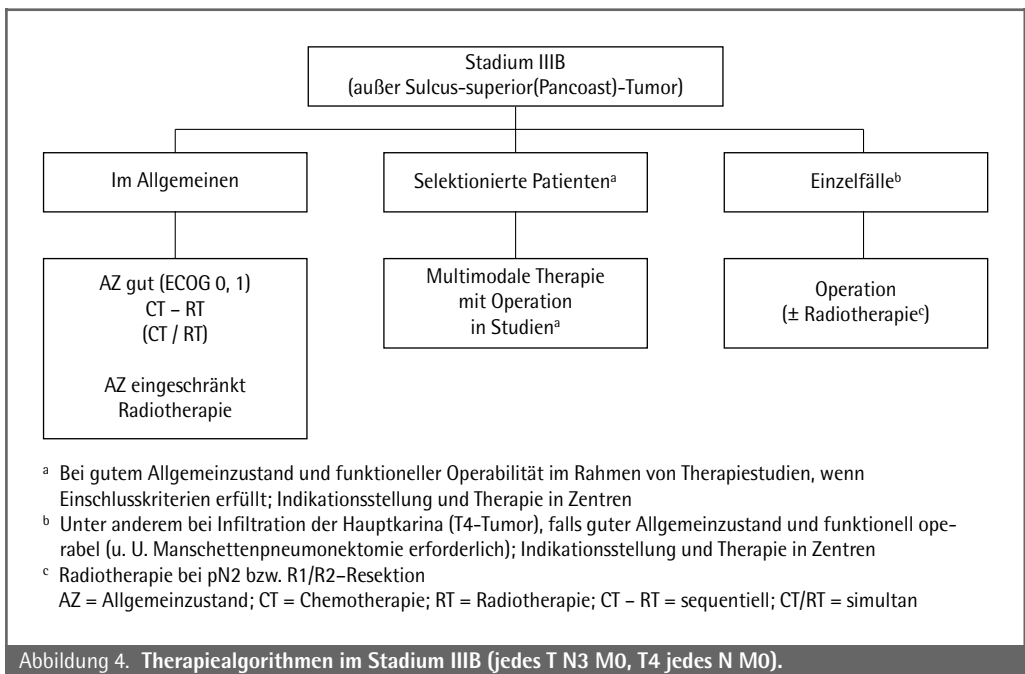


Abbildung 4. Therapiealgorithmen im Stadium IIIB (jedes T N3 M0, T4 jedes N M0).

ziplinar diskutiert werden. Folgende Anhaltspunkte können als Empfehlungen gegeben werden:

- Mediastinale N3-Situation und/oder technisch resektable T4-Ausbreitung: neoadjuvante Chemo- oder Chemoradiotherapie mit anschließender Operation bei Patienten mit guten funktionellen Reserven, hoher Motivation, biologisch jüngerer Altersstufe und gutem Leistungsindex (ECOG-Grad 0–1)
- Weit fortgeschrittene, nicht-resektable Tumorausbreitung oder funktionelle Inoperabilität: in Abhängigkeit von Alter und Allgemeinzustand kombinierte Chemoradiotherapie oder alleinige Radiotherapie

Die Intensität der Therapie mit den verschiedenen Möglichkeiten der Monotherapie und Kombinations-Chemotherapie muss individuell entschieden werden.

Stadium IV (jedes T jedes N M1) (Abbildung 5)

Die Chemotherapie hat bei den nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen im Stadium der Fernmetastasierung nur eine palliative Wirkung, die

meistens zeitlich außerordentlich befristet ist. Deshalb wurde die Entscheidung zur Chemotherapie in diesem Stadium bisher mit großer Zurückhaltung getroffen. Es gelingt mit der Chemotherapie, bei einem großen Teil der Patienten eine Symptomlinderung und damit eine Verbesserung der Lebensqualität zu erzielen. Der lebensverlängernde Effekt ist marginal. In jedem Fall ist eine sorgfältige Nutzen-Lasten-Abwägung erforderlich. Berechtigt ist die Chemotherapie bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG-Grad 0–1) und dringendem Behandlungswunsch nach entsprechender gründlicher Aufklärung über die Möglichkeiten und Grenzen dieser Therapie. Zu berücksichtigen sind die palliativen Möglichkeiten der Radiotherapie. Singuläre Metastasen stellen gelegentlich eine Indikation zur operativen Resektion dar.

C1b.4 Vorgehen bei Karzinoidtumoren

Karzinoidtumoren sind eine besondere Tumorgruppe der Lungen in der Reihe der Tumoren des neuroendokrinen Systems. Sie erfordern ein individuelles Vorgehen. Die Tumoren wachsen lange lokal begrenzt mit einer nur niedrigen Proliferationsrate. Fernmetastasen sind selten. Nach der aktuellen WHO-Klassifikation (32) wird zwischen zwei Formen unterschieden:

- Typischer Karzinoidtumor (low grade, gut differenziertes neuroendokrines Karzinom)
- Atypischer Karzinoidtumor (intermediate grade, intermediär differenziertes neuroendokrines Karzinom: 2–10 Mitosen/2 mm² und/oder Nekrosen).

Bei typischen Karzinoidtumoren in der Kategorie T1 oder T2 – entsprechend der TNM-Klassifikation für Karzinome – sind wegen des nur geringgradigen histologischen Wachstums jenseits der makroskopischen Grenzen sparsame Resektionen im Gesunden (Segmentresektionen, Segmentmanschettenresektionen) durchaus gerechtfertigt, sofern eine Kontrolle der Resektionsgrenzen im Schnellschnitt er-

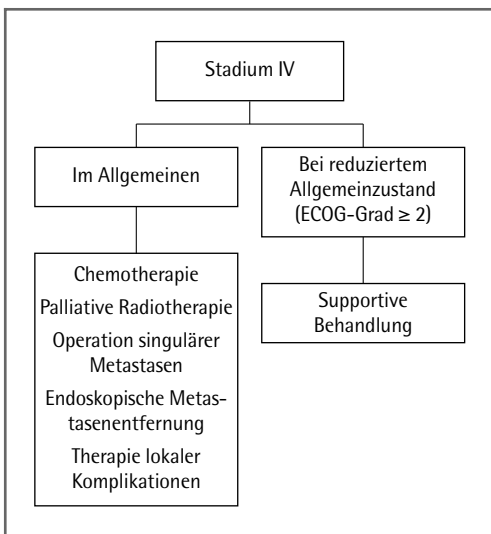


Abbildung 5. Therapiealgorithmen im Stadium IV (jedes T jedes N M1).

folgt. Bei (T1–3 N1–2)-Tumoren erfolgt die Resektion entsprechend den Empfehlungen beim üblichen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom. Beim typischen Karzinoidtumor ist bei weniger als 2 cm großen T1-Tumoren in weniger als 5% der Fälle mit regionären Lymphknotenmetastasen zu rechnen, bei größeren Tumoren steigt die Rate an Lymphknotenmetastasen auf 15% und mehr an (33), weshalb eine Lymphknoten-dissektion wie bei sonstigen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen indiziert ist.

Atypische Karzinoidtumoren (40–48% regionäre Lymphknotenmetastasen) sind wie die üblichen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome zu behandeln.

C1b.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 Spätschicksals 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 am-

bulant 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 Zweitumor rechtzeitig zu erkennen, da hier noch kurative Chancen bestehen können. Das Früherfassen einer Fernmetastasierung hat im Gegensatz dazu für den asymptomatischen Patienten keine kurativen und wohl auch kaum palliative Konsequenzen. Dementsprechend wird man sich im Untersuchungsprogramm auf Zwischenanamnese, körperliche Untersuchung, Basislaborprofil und Thoraxübersicht in zwei Ebenen beschränken. Weitergehende Untersuchungen sind nur nach speziellen Eingriffen sowie bei entsprechenden Beschwerden oder Hinweisen auf ein Tumorrezidiv berechtigt. Von den Thoraxchirurgen wird bei operierten Patienten die Computertomographie und die Bronchoskopie im ersten Jahr nach sechs Monaten und danach bis zum fünften Jahr in jährlichen Intervallen gewünscht. Bei bronchoplastischen Resektionen muss die Bronchoskopiefrequenz individuell vom Operateur im ersten halben Jahr festgelegt werden. Sie richtet sich nach der Heilungstendenz der

Tabelle 6. Nachsorgeprogramm beim Lungenkarzinom.

	Monat nach radikaler Resektion oder kurativer Radiotherapie					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	○	○	○	○	○	○	○	○
Zusatzprogramm								
Röntgenübersicht des Thorax in zwei Ebenen	○	○	○	○	○	○	○	○
Spezialprogramm nach Bedarf								

Bronchusanastomose. Bei adjuvanten Therapiemaßnahmen sind die Intervalle individuell festzulegen. Die Bronchoskopie muss sowohl vor als auch nach der Radiotherapie, nach Möglichkeit auch einmal in der Mitte dieser Therapie, erfolgen. Die Nachsorgeuntersuchungen werden nach einem festgelegten Zeitplan durchgeführt (Tabelle 5). 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. Die genannten Zeiträume beruhen auf klinischer Erfahrung, jedoch nicht auf evidenzbasiertem Wissen.

Nur durch eine reibungslose Zusammenarbeit zwischen dem Hausarzt, dem niedergelassenen Facharzt und dem Kliniker ist eine effektive Nachsorge möglich. Der Allgemeinarzt übernimmt die allgemeine und psychosoziale Betreuung des Patienten, während die spezifische und weiterführende Diagnostik in Schwerpunktpraxen und Klinikambulanzen erfolgt. Ein guter Informationsaustausch unter den genannten Partnern ist wesentlich, zumindest für die Radioonkologie ist dies durch die Strahlenschutzgesetzgebung vorgeschrieben (Empfehlung der Strahlenschutzkommission, Bundesanzeiger, Nr. 144 vom 06.08.1998). Ebenso arbeiten Rehabilitationskliniken eng mit vor- und nachbehandelnden Ärzten zusammen. Rehabilitationskliniken, die personell und apparativ auf die Bedürfnisse von Krebskranken ausgerichtet sind, befassen sich mit den Auswirkungen von Erkrankung und Therapie auch auf der sozialen, psychischen und beruflichen Ebene.

Literatur

- 1 Albain KS, Scott CB, Rusch VR, Turrisi AT, Shepherd FA, Smith C, Gandara DR, Johnson DH, Green MR, Miller RC (2003) Phase III comparison of concurrent chemotherapy plus radiotherapy (CT/RT) and CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non small cell lung cancer (NSCLC): Initial results from intergroup trial 0139 (RTOG 93-09). *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 621 (abs. 2497)
- 2 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
- 3 Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, Thatcher N, Cottier B, Nicholson M, Milroy R, Maughan TS, Falk SJ, Bond MG, Burt PA, Connolly CK, Mc Illmurray MB, Carmichael J (2000) Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small-cell lung cancer – a randomized trial with quality of life as the primary outcome. *Br J Cancer* 83: 447-453
- 4 Andre F, Grunenweald D, Pignon JP, Dujon A, Pujol JL, Brichon PY, Bouchet L, Quoix E, Westeel V, Le Chevalier (2000) Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol* 18: 2981-2989
- 5 Arriagada R, Bergmann B, Dunant A et al (2004) Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 350: 351-360
- 6 Breathnach OS, Freidlin B, Conley B, Green MR, Johnson DH, Gandara DR, O'Connell M, Shepherd FA, Johnson BE (2001) Twenty-two years of phase III trials for patients with advanced non-small-cell lung cancer: sobering results. *J Clin Oncol* 19: 1734-1742
- 7 Curran WJ Jr (2000) Radiotherapy for locally advanced lung cancer: An overview. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD (eds) *Lung cancer – Principles and practices*, 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 823-828
- 8 Douillard JY, Rosell R, Delena M et al (2005) ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (Stage I-III) non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): Final

- results after 70-months median follow-up. ASCO 7013
- 9 Drings P, Hasse J, Hermanek P, Wagner G (2003) Klassifikation maligner Thoraxtumoren. Lunge – Pleura – Mediastinum. Springer, Berlin
 - 10 Drings P, Wannemacher M (1998) Nichtkleinzellige Bronchialkarzinome. In: Seeber S, Schütte J (eds) *Therapiekonzepte Onkologie 3. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage*. Springer, Berlin, pp 526–556
 - 11 European Society of Clinical Oncology (2001) ESMO Minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 12: 1049–1050
 - 12 Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudah S, Katagami N, Ariyoshi Y (1999) Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 9: 2692–2699
 - 13 Ginsberg RJ, Port JL (2000) Surgical therapy of stage I and non T3 N0 Stage II non-small-cell lung cancer In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD (eds) *Lung cancer – Principles and practices*, 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 682–694
 - 14 Grilli R, Oxman AD, Julian JA (1993) Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: how much benefit is enough? *J Clin Oncol* 11: 1866–1872
 - 15 Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L et al (1996) Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol* 14: 1065–1070
 - 16 Kaiser D (2002) 25. Deutscher Krebskongress, Sonderheft 1, 17. Jhrg, pp 42–45
 - 17 Manegold C (2001) Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. *Semin Oncol* 28 (suppl 7): 1–6
 - 18 Müller K-M, Wiethege T (2004) Pathologie, Klassifikation und Stadieneinteilung bösartiger Lungentumoren. *Radiologe* 44: 415–426
 - 19 Müller K-M (2005) Empfehlungen zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Lungentumoren im Auftrage des Berufsverbandes der Deutschen Pathologen und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie. *Pathologe* 26: 383–384
 - 20 Non-Small-Cell Lung Cancer Collaborative Group (1995) Chemotherapy in non-small-cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 331: 899–909
 - 21 Port-Meta-analysis Trialists Group (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: 257–263
 - 22 Robinson LA, Wagner H Jr, Ruckdeschel JC, American College of Chest Physicians (2003) Treatment of stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Chest* 123(1): 202–203
 - 23 Rusch VW et al (2001) *Thorac Vasc Surg* 121: 472–483
 - 24 Saunders M, Dische S, Barrett A, Harvey A, Griffiths G, Parmar M on behalf of the CHART Steering Committee (1999) Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. *Radiother Oncol* 52: 137–148
 - 25 Sause WT, Scott C, Taylor S, Johnson D, Livingston R, Komaki R, Emami B, Curran WJ, Byhardt RW, Turrisi AT, Dar AR, Cox JD (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 Canc Inst* 87: 198–205
 - 26 Schiller JH (2001) Current standards of care in small-cell non-small-cell lung cancer. *Oncology* 61 (suppl): 3–13
 - 27 Schmidt BF (1995) Radiotherapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. *Onkologie* 1: 457–466
 - 28 Schneider P, Trainer S, Schirren J, Trainer C, Bülzbruck H, Vogt-Moykopf I (1995) Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom. *Onkologie* 1: 447–456
 - 29 Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, Cellerino R, Cormier Y, Ganz P, Kaasa S, Pater JL, Quoix E, Rapp E, Tumarello D, Williams J, Woods BL, Bernard JP (1993) Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: A meta-analysis. *Lancet* 342: 19–21
 - 30 Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA et al (2004) Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small-cell lung cancer (NSCLC: Report of Cancer and

- Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633). *J Clin Oncol* 22: 621 (suppl 7019)
- 31 Thomas M, Gatzemeier U, Georg R, Matthiesen W, Morr H, Schonfeld N, Ukena D, Stamatidis G (2000) Recommendations on the diagnosis of bronchial carcinoma. German Pneumology Society. *Pneumologie* 54: 361–371
- 32 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
- 33 Travis WD, Linder J, Mackay B (1996) Classification, histology, cytology, and electron microscopy. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT (eds) Lung cancer. Principles and practice. Lippincott-Raven, Philadelphia, pp 361–395
- 34 Warren WH, Faber LP (2000) Extended resections for locally advanced non-small-cell lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD (eds) Lung cancer – Principles and practices, 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 694–715
- 35 Winton TL, Livingston R, Johnson D et al (2005) A prospective randomised trial of adjuvant vinorelbine and cisplatin in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer. Intergroup JBR. 10. *N Engl J Med* 352: 2589–2597
- 36 Wittekind CH, Maier HJ, Bootz F (2003) UICC TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 6. Auflage 2002, Springer, Berlin

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, Greifensee; 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

