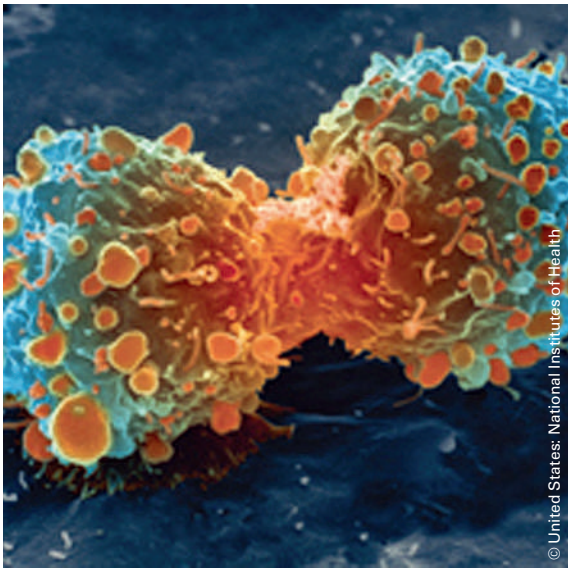
Teil 1: Diagnose und Therapiekonzepte bei lokalisierten Stadien

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Sacha I. Rothschild[a,b], Catherine Schill[c], Alexandros Papachristofilou[a,d], Peter Grendelmeier[a,e], Didier Lardinois[a,f], Jens Bremerich[a,g], Lukas Bubendorf[a,h], Alfred Zippelius[a,b]

Quintessenz

- In der Schweiz erkranken jährlich rund 2500 Männer und 1200 Frauen an Lungenkrebs.
- Rauchen ist mit Abstand der wichtigste Risikofaktor, weswegen der Rauchabstinenz die wichtigste präventive Bedeutung zukommt.
- Die Diagnose erfolgt stets über eine histologische Sicherung. Daran schliessen sich radiologische Untersuchungen zur Beurteilung der Tumorausbreitung (Staging) an, was für die Festlegung des Therapiekonzepts von entscheidender Bedeutung ist.
- In frühen Stadien (Stadium I/II) des Lungenkrebses ist die chirurgische Resektion die Therapie der Wahl. Der zusätzliche Einsatz einer Chemo- und/oder Radiotherapie muss stadienabhängig diskutiert werden.
- Bei lokal fortgeschrittenen Bronchialkarzinomen kommt in der Regel eine multimodale Therapie (Chirurgie, Radiotherapie, Systemtherapie) zum Einsatz. Hier ist eine vorgängige interdisziplinäre Besprechung an einem Tumorboard wichtig, um für den individuellen Patienten das bestmögliche Therapiekonzept festzulegen.



Sacha I. Rothschild

Catherine Schill

Einleitung

In der Schweiz erkranken jährlich rund 2500 Männer und 1200 Frauen an Lungenkrebs [1]. Dies entspricht knapp 13% aller Krebsneuerkrankungen beim Mann und 8% bei der Frau. Während die Zahl der Neuerkrankungen bei Männern seit einigen Jahren rückläufig ist, blieb diese Zahl bei Frauen in der letzten Dekade weitgehend unverändert. Eine kürzlich publizierte Analyse von epidemiologischen Daten aus den grössten Ländern Europas zeigt gar eine Zunahme der Inzidenz von Lungenkrebs bei Frauen [2], was zweifelsfrei mit dem nach wie vor hohen Anteil an Raucherinnen in der Bevölkerung zusammenhängt. Der Anteil des Lungenkrebses an allen Krebstodesfällen ist sehr hoch: Mit 23% ist Lungenkrebs die häufigste Krebstodesursache bei Männern. Bei Frauen beträgt diese Rate 13%, womit Lungenkrebs nach Brustkrebs an zweiter Stelle der tumorassoziierten Mortalität steht.

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate mit Lungenkrebs liegt bei rund 14% [3]. Die 5-Jahres-Überlebensrate variiert in Abhängigkeit vom Stadium der Tumorerkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose.

Prävention

Die Anzahl täglich gerauchter Zigaretten sowie die Dauer des Tabakkonsums verhalten sich proportional zum Risiko der Entstehung von Lungenkrebs. Es existiert kein Schwellenwert, unterhalb dessen eine Exposition gefahrlos erfolgen könnte [4]. Demzufolge kommt der Rauchprävention eine vorrangige Bedeutung zu. Es müssen alle Anstrengungen unternommen werden, die Sistierung des Nikotinkonsums bei aktiven Rauchern zu fördern, um eine effektive Prävention zu ermöglichen. Auch das Passivrauchen ist als wichtiger Risikofaktor anerkannt [5], weshalb dem Schutz

[a] Behandlungszentrum Lunge, Universitätsspital Basel, Basel;
[b] Klinik für Medizinische Onkologie, Departement Innere Medizin, Universitätsspital Basel, Basel;
[c] Zentrum für Onkologie, Hämatologie und Transfusionsmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin, Kantonsspital Aarau, Aarau;
[d] Institut für Radioonkologie, Departement Radiologie, Universitätsspital Basel, Basel;
[e] Klinik für Pneumologie, Departement Innere Medizin, Universitätsspital Basel, Basel;
[f] Klinik für Thoraxchirurgie, Departement Chirurgie, Universitätsspital Basel, Basel;
[g] Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Departement Radiologie, Universitätsspital Basel, Basel;
[h] Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel, Basel

vor Passivrauch ebenfalls eine wichtige Bedeutung zukommt. Der Schutz vor exogenen Noxen sowie eine Minimierung der Strahlenexposition (u.a. Radon) und der Luftschadstoffe sind andere Möglichkeiten der Primärprävention. Eine medikamentöse Primär- oder Sekundärprävention kann bislang ausserhalb von Studien nicht empfohlen werden.

Diagnostik

Ungefähr 90% der Patienten mit Bronchialkarzinom weisen bei Diagnose Krankheitssymptome auf. Die Prognose asymptomatischer Patienten ist geringfügig besser als diejenige symptomatischer Patienten [6, 7]. Etwa ein Drittel der Symptome wird durch den Primärtumor verursacht. In einem weiteren Drittel der Erkrankungsfälle existieren systemische Symptome wie Anorexie, Gewichtsverlust oder Asthenie, und in wiederum einem Drittel der Erkrankungen sind für einen definierten Metastasierungsort spezifische Symptome vorhanden.

Zur Basisdiagnostik gehören eine umfassende Anamnese (inklusive Begleiterkrankungen, Familienanamnese, Rauchgewohnheiten sowie beruflicher Schadstoffexposition), die klinische Untersuchung (insbesondere Beurteilung des Allgemeinzustandes anhand des Karnofsky-Index oder des WHO-Performance-Status im Hinblick auf die therapeutischen Möglichkeiten), Laboruntersuchungen (Blutbild, Elektrolyte, Leber- und Nierenparameter, Gerinnungswerte), ein CT Thorax/Oberbauch sowie eine Bronchoskopie und eine Standortbestimmung mittels Lungenfunktionsdiagnostik, insbesondere bei lokalisierten Stadien.

Aufgrund der eingeschränkten Spezifität und Sensitivität wird eine routinemässige Bestimmung von Tumormarkern weder in der Primär- noch in der Rezidivdiagnostik empfohlen.

Diagnosesicherung

Die Sicherung eines vermuteten Bronchialkarzinoms hat in aller Regel mikroskopisch-morphologisch zu erfolgen, das heisst mittels Biopsie oder Zytologie. Die Bronchoskopie stellt die wichtigste Methode zur Diagnosesicherung dar. Insbesondere bei zentralen Tumoren besteht eine ausgezeichnete diagnostische Sicherheit. Mit modernen Navigationstechniken (z.B. elektromagnetische Navigation; radialer endobronchialer Ultraschall EBUS) können auch periphere Herde erreicht werden. Alternativ steht die CT-gesteuerte transthorakale Punktion zur Verfügung. Die eingriffsbezogene Letalität der Bronchoskopie liegt im Promillebereich. Die Hauptkomplikationen, insbesondere bei peripheren Läsionen, sind Pneumothorax (1–4%) und leichte Hämorrhagien [8]. Die Komplikationsrate von transthorakalen Punktionen ist höher; so liegt die Rate an Pneumothoraces bei 10–30% [9]. Bei negativer Bronchoskopie und negativem PET bezüglich Fernmetastasen kann ein primär chirurgisches Vorgehen (diagnostisch und therapeutisch) mittels VATS (Video-assisted thoracoscopic surgery) indiziert sein.

Pathologische Aufarbeitung

Bei Patienten mit einem Bronchialkarzinom hat die Differenzierung zwischen kleinzelligem (small cell lung cancer, SCLC) und nicht-kleinzelligem (non-small cell lung cancer, NSCLC) Karzinom nach wie vor die grösste Bedeutung, da sich deren Therapie grundsätzlich unterscheidet. Hierfür sind auch zytologische Präparate (Aspirate, Spül- oder Bürstenzytologie) ausreichend.

Bestimmung der Tumorausdehnung (Staging)

Bei Patienten mit Bronchialkarzinom, bei denen eine Behandlungsoption besteht, soll eine kontrastmittelverstärkte CT-Untersuchung von Thorax und Oberbauch (inkl. Leber und Nebennieren) als wichtigste Untersuchung zur Beurteilung der Ausdehnung des Primärtumors durchgeführt werden.

Gibt die initiale Computertomographie keine klaren Hinweise auf eine ausgedehnt metastasierte Erkrankung, sollte bei Patienten, die einer möglichen kurativen Therapie unterzogen werden können, eine FDG-PET/CT-Untersuchung durchgeführt werden. Systematische Metaanalysen belegen die hohe Sensitivität der FDG-PET von ca. 90% (für Befunde >1 cm: 96%) bei ca. 78% Spezifität [10]. Das PET/CT trägt insbesondere viel zum Lymphknotenstaging und der Erkennung unerwarteter Fernmetastasen bei [11].

Im Falle von suspekten hilären und/oder mediastinalen Lymphknoten in der Bildgebung und bei fehlendem Hinweis auf eine Fernmetastasierung soll eine definitive Evaluation des Lymphknotenstatus vor der kurativ intendierten Therapie erfolgen. Mittels einer transbronchialen Nadelaspiration im Rahmen einer flexiblen Bronchoskopie kann in bis zu 70% der Patienten eine zytologische Sicherung erreicht werden [12]. Durch die Anwendung von endoskopischen Ultraschallverfahren (EBUS) kann die Trefferquote auf bis zu 90% angehoben werden, weshalb sich der EBUS als Standardmethode zum mediastinalen Staging etabliert hat [13]. Die Mediastinoskopie bietet die Möglichkeit einer invasiven morphologischen Sicherung mit einer Sensitivität von 80–90% [14]. Die Mortalität liegt unter 1%, die Morbidität beträgt 5–10% [15]. Die

Mediastinoskopie erfasst routinemässig im Wesentlichen die mediastinalen Lymphknoten in Position 2R, 2L, 4R, 4L und 7 [16]. Die Mediastinoskopie ist insbesondere indiziert, wenn im EBUS keine malignen Zellen nachgewiesen werden, aber PET-positive mediastinale Lymphknoten vorliegen. Bei einem zentral gelegenen Tumor oder bei radiologisch suspekten hilären Lymphknoten hat die EBUS-Untersuchung auch bei im PET/CT negativen mediastinalen Lymphknoten einen diagnostischen Stellenwert [17, 18].
Bei Patienten mit unklarem Pleuraerguss und vor Durchführung einer kurativen Lokaltherapie (Operation, Bestrahlung) sollte bei unauffälliger Zytologie im Pleurapunktat zum Beweis bzw. zum Ausschluss einer pleuralen Tumoraussaat eine Thorakoskopie (medizinisch oder chirurgisch) durchgeführt werden [19].
Die MRT ist das Verfahren der Wahl zur Detektion von Hirnmetastasen. Sie soll bei symptomatischen Patienten im Falle von kurativer Therapieindikation bei lokal fortgeschrittenen NSCLC-Stadien eingesetzt werden, da sie der CT überlegen ist [20].

Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung erfolgt nach der 7. Auflage der TNM-Klassifikation der UICC [21, 22]. Eine Stadieneinteilung soll zur prognostischen Abschätzung, zur Therapieplanung und aus Gründen der Qualitätssicherung bei allen Patienten erfolgen. Lediglich bei denjenigen Patienten, bei denen wegen eines schlechten Allgemeinzustandes keine tumorspezifische Therapie durchgeführt werden kann, kann wegen fehlender therapeutischer Konsequenzen auf systematische Staginguntersuchungen verzichtet werden.

Therapie

Einleitend soll festgehalten werden, dass ein höheres Lebensalter kein alleiniger Ausschlussgrund zur Einleitung einer Standardbehandlung sein sollte. Von grösserer Relevanz ist das Spektrum der Komorbiditäten.

Präoperative Abklärungen

Präoperativ muss eine sorgfältige Bewertung von Komorbiditäten durchgeführt werden, da diese neben dem Patientenalter der wichtigste Faktor im Hinblick auf die operative Letalität sind [23–25]. Hinsichtlich des Ausmasses der Resektion geht eine Pneumonektomie (insbesondere rechtsseitig) mit einer höheren Letalität als eine Lobekomie einher [26, 27].
Eine präoperative pneumologische und gegebenenfalls kardiologische Standortbestimmung zur Beurteilung der kardiopulmonalen Funktion ist eine wichtige Voraussetzung in der Therapieplanung. Die präoperative Lungenfunktionsdiagnostik beinhaltet eine Bodyplethysmographie und Messung der Diffusionskapazität. Bei eingeschränkten Werten für FEV_1 (forcierte Einsekundenkapazität) und DLCO (CO-Diffusionskapazität) von jeweils <80% des Sollwertes wird eine Spiroergometrie durchgeführt. Die dabei gemessene maximale Sauerstoffaufnahme erlaubt in Kombination mit einer Lungenperfusionsszintigraphie die Hochrechnung, ob der Patient operabel ist und bis zu welchem Ausmass eine Lungenresektion durchgeführt werden kann (Segmentresektion, Lobektomie, Pneumonektomie) [28, 29].
Abhängig von den Komorbiditäten sollen individuelle zusätzliche Untersuchungen durchgeführt werden. Hier stehen insbesonedere kardiale und vaskuläre Untersuchungen im Vordergrund.

Therapie in den Stadien I, II und IIIA (T3N1)

Die Tumorresektion in kurativer Absicht ist das Verfahren der Wahl der Stadien I, II und IIIA. Voraussetzung ist eine adäquate kardiopulmonale Reserve. Die Lobektomie einschliesslich systematischer Dissektion ipsilateraler Lymphknoten ist die empfohlene chirurgische Massnahme [30]. In seltenen Fällen ist eine Pneumonektomie erforderlich. Limitierte Resektionen schliessen sowohl Keilresektionen als auch anatomische Segmentresektionen ein. Sie werden zur Entfernung kleinerer Tumoren in der Lungenperipherie angewandt und erfordern die intralobäre Durchtrennung von Lungenparenchym, gegebenenfalls in zu geringem Abstand zum Tumor, mit der Gefahr der inkompletten Resektion (R1/R2) und des Lokalrezidivs. Limitierte Resektionen sollten Patienten mit eingeschränkter kardiopulmonaler Reserve vorbehalten bleiben, da sie in Studien einer ausgedehnteren Operation unterlegen waren [31–33].
Die Stereotaktische Ablative Radiotherapie (SART) bietet eine Alternative zur lokalen Behandlung bei Patienten mit knappen pulmonalen Reserven oder Komorbiditäten, bei denen eine Resektion als risikoreich eingeschätzt wird. Voraussetzung sind eine präzise Lagerung, Therapieplanung und Strahlführung. Meistens werden drei bis fünf Fraktionen mit Einzeldosen von 12 bis 20 Gy appliziert. Dies entspricht einer biologischen äquivalenten Dosis von über 120 Gy einer konventionellen Strahlentherapie. Die lokale Tumorkontrollrate liegt bei ca. 95% [34]. Somit bietet diese moderne Methode eine deutlich höhere Effektivität als eine herkömmliche konventionelle Strahlentherapie.
Die Ergänzung der Operation durch eine nachfolgende Chemotherapie ist ein gut untersuchter Therapieansatz zur systemischen Behandlung von Mikrometa-

Tabelle 1: Studien zur adjuvanten Chemotherapie.

Tabelle 1A: Prospektive, randomisierte Studien.

Studie	Jahr	N	Stadium	Chemotherapie	5-Jahres-Überleben (%)		Hazard Ratio (95%CI)	p-Wert
					Chemo	Kontrolle		
ALPI [60]	2003	1209	I–IIIA	MVP	49	48	0,96 (0,81–1,13)	0,589
BLT [61]	2004	381	I–III	Cis-based	58*	60*	1,02 (0,77–1,35)	0,9
IALT [37]	2004	1867	I–III	Cis/Vinca	45	40	0,86 (0,76–0,98)	<0,03
ANITA [36]	2006	840	IB–IIIA	Cis/Vino	51	43	0,80 (0,66–0,96)	0,017
JBR.10 [35]	2005	482	IB–II	Cis/Vino	69	54	0,69 (0,52–0,91)	0,04
CALGB [40]	2008	344	IB	Carbo/Pacl	58	60	0,83 (0,64–1,08)	0,12

Tabelle 1B: Metaanalysen.

Studie	Jahr	N	Stadium	Chemotherapie	5-Jahres-Überleben (%)		Hazard Ratio (95%CI)	p-Wert
					Chemo	Kontrolle		
NSCLCG [62]	1995	1394	I–III	Cis-based	5% Unterschied		0,87	0,08
LACE [63]	2008	4584	I–III	Cis-based	48,8	43,5	0,89 (0,82–0,96)	0,005

* Nach 2 Jahren.
Abkürzungen: 95%CI: 95% Konfidenzintervall; MVP: Mitomycin-C, Vindesin, Cisplatin; Cis-based: Cisplatin-basierte Kombinationstherapien; Cis: Cisplatin; Vinca: Vinca-Alkaloid; Vino: Vinorelbin; Carbo: Carboplatin; Pacl: Paclitaxel.

stasen, Senkung der Rezidivrate und Verbesserung der Heilungschancen. Die Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie wurde in einer Reihe von randomisierten Studien untersucht (Tab. 1A) [35–37]. Zudem liegt eine zusammenfassende Auswertung der Daten in Form von zwei Metaanalysen vor (Tab. 1B) [38, 39]. Für die adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie konnte im Vergleich zu einer reinen Beobachtung nach Tumoroperation ein Überlebensvorteil von 5–18 % nach fünf Jahren gezeigt werden. Patienten im Stadium IA profitieren nicht von einer adjuvanten Chemotherapie, im Stadium IB ist die Datenlage unklar, in einer Subgruppenanalyse konnte nur für Patienten mit einem Tumor >4 cm ein Vorteil gezeigt werden [40]. Eine klare Empfehlung für die adjuvante Therapie gilt somit nur für das Stadium II–IIIA. Im Gegensatz zur metastasierten Situation ist die Medikamentenwahl nicht von der Tumorhistologie abhängig. Zur Anwendung kommt Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin für vier Zyklen (zwölf Wochen), da es für diese Therapie die beste Evidenzlage gibt. Die Therapie sollte nach Möglichkeit innerhalb von acht Wochen nach der Operation begonnen werden. Während der Chemotherapie ist die Lebensqualität eingeschränkt, wobei sich die meisten Patienten innert weniger Monate nach Therapie wieder vollständig erholt haben [41]. Zielgerichtete Therapien (EGFR-TKI, VEGFR-Antikörper) zeigten in der adjuvanten Situation keinen Vorteil oder sind noch nicht abschliessend untersucht und daher in der Therapie nicht etabliert. Damit die Patienten den Therapieentscheid mittragen können, sollten sie über die unter der Chemotherapie potentiell zu erwartenden Nebenwirkungen und den erwarten Therapienutzen ausführlich aufgeklärt werden.

Im Fall einer inkompletten Resektion sollte eine Nachresektion mit dem Ziel der R0-Resektion erfolgen. Ist diese nicht möglich, wird eine Strahlentherapie in konventioneller Fraktionierung (60 Gy in sechs Wochen) empfohlen.

Therapie in den Stadien IIIA (N2) und IIIB

Das Stadium III stellt ein heterogenes Patientenkollektiv dar und umfasst sowohl Patienten mit potentiell resezierbaren Tumoren als auch Patienten mit Tumoren, die aufgrund der lokalen Infiltration oder der Ausdehnung der lymphogenen Metastasierung nicht bzw. nicht primär resektabel sind. Eine optimale Behandlung für den einzelnen Patienten erfordert vor Therapiebeginn die interdisziplinäre Diskussion und Festlegung des Prozederes an einem Tumorboard.

Gelegentlich steht die Diagnose eines Stadiums IIIA mit mediastinalem Lymphknotenbefall (sogenannt inzidenteller N2-Status) erst postoperativ fest, auch wenn vor der Operation ausgedehnte Abklärungen erfolgt sind. In dieser Situation ist analog der Behandlung von Tumoren im Stadium II eine adjuvante Chemotherapie indiziert. Darüber hinaus sollte die Indikation für eine adjuvante mediastinale Radiotherapie im Nachgang zur Chemotherapie geprüft werden.

Patienten mit potentiell resektablen Tumoren werden mit einer Induktionschemotherapie vorbehandelt. In der Schweiz wird basierend auf den Resultaten der Studien der *Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung* (SAKK) die Induktionschemotherapie mit drei Zyklen Cisplatin und Docetaxel durchgeführt [42]. In erfahrenen Händen ist die postoperative Letalität gering. Eine trimodale Therapie unter Einbezug einer neoadjuvanten Radiotherapie verbessert die Prognose der Patienten nicht zusätzlich [43]. Die Rolle der postoperativen Radiotherapie wird zurzeit in einer grossen internationalen Studie (LungArt, NCT00410683) untersucht. Ausserhalb einer Studie wird die Radiotherapie bei inkomplett resezierten Tumoren empfohlen und kann bei entsprechenden Risikofaktoren (ausgeprägter mediastinaler Befall, extrakapsuläre Infiltration) erwogen werden. Auch ausgewählte Patienten mit einem NSCLC im Stadium IIIB können nach einer Induktionsbehandlung (kombinierte Chemoradiotherapie) einer Resektion unterzogen werden. Dieses Konzept wird zurzeit unter Einbezug einer zielgerichteten Therapie mit dem EGFR-Antikörper Cetuximab im Rahmen der SAKK-16/08-Studie geprüft.

Nicht-resektable Tumoren im Stadium III werden mittels kombinierter Chemoradiotherapie behandelt. Für die gleichzeitige Applikation von Chemo- und Radiotherapie (konkomittierende Therapie) konnte gegenüber einer sequentiellen Gabe ein Vorteil gezeigt werden [44, 45]. Patienten, die nicht genügend fit für eine intensive kombinierte Chemoradiotherapie sind, oder ältere Patienten können entweder sequentiell oder mit alleiniger Radiotherapie behandelt werden. Eine zusätzliche konsolidierende Systemtherapie (Chemotherapie oder zielgerichtete Behandlung) nach einer kombinierten Chemoradiotherapie verbessert die Prognose nicht zusätzlich [46, 47].

Tumornachsorge

Der wichtigste Grund, um eine strukturierte Nachsorge nach kurativ behandeltem Lungenkrebs durchzuführen, ist die Früherkennung eines Rezidivs, das wiederum einer kurativen Therapie zugänglich ist, oder die frühzeitige Diagnose und Behandlung eines Zweittumors. Nach kompletter chirurgischer Resektion werden stadienabhängig 30–75% der Patienten ein Rezidiv erleiden [48–50]. Die meisten Rezidive treten innert dreier Jahre nach der Primärtherapie und mit Fernmetastasen auf [48, 51]. Das mediane Überleben bei Patienten mit einem Rezidiv liegt bei knapp einem Jahr [52]. Patienten mit behandeltem Lungenkrebs haben zudem ein stark erhöhtes Risiko für einen unabhängigen Zweittumor der Lunge oder des aerodigestiven Trakts. Metachrone Zweittumore treten mit einer Inzidenz von 1–9% pro Jahr auf [53–55]. Bisher gibt es keine Evidenz-basierten Richtlinien zur strukturierten Tumornachsorge nach kurativ behandeltem Lungenkrebs. Die meisten internationalen Richtlinien empfehlen regelmässige klinische Visiten mit körperlicher Untersuchung und konventionell radiologischer Darstellung des Thorax [56]. Im klinischen Alltag werden häufig auch andere radiologische Untersuchungen (CT, PET-CT) in der Nachsorge eingesetzt, auch wenn es dafür keine Evidenz gibt und diese Untersuchungen oft zu falsch positiven Resultaten führen. Wichtig ist zudem, mit den Patienten über den Sinn und die Erwartungen an die Tumornachsorge zu diskutieren. Zudem sollten alle Patienten zur Nikotinabstinenz angehalten werden [57].

Prognose

Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt heutzutage für das postoperativ gesicherte Stadium IA 69–89% [58], für das Stadium IB 52–75% [30]. Die Stadien IIA und IIB gehen mit einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 45–52% respektive 33% einher [58]. Für das primär resektable Stadium IIIA beträgt dieser Wert 24–44% [30, 58, 59].

Finanzierung / Interessenkonflikte
SIR: Honorare für Advisory Boards von BMS, Boehringer-Ingelheim, Eli-Lilly, Novartis, Pfizer und Roche. Honorare für eingeladene Vorträge von BMS, Boehringer-Ingelheim, Novartis und Roche. Forschungsgelder von Boehringer-Ingelheim. LB: Honorare für Advisory Boards und/oder eingeladene Vorträge von BMS, Boehringer-Ingelheim, Eli-Lilly, Roche, Novartis, Pfizer und Abbott. Forschungsgelder von Roche und Novartis. AZ: Honorare für Advisory Boards und eingeladene Vorträge von BMS, Boehringer-Ingelheim, Eli-Lilly und Roche. Forschungsgelder von Roche und BMS. Die anderen Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur
Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter www.medicalforum.ch.

Korrespondenz:
Dr. med. et Dr. phil. nat.
Sacha Rothschild
Oberarzt
Universitätsspital Basel
Medizinische Onkologie
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
sacha.rothschild[at]usb.ch

Literatur / Références

1 Krebs in der Schweiz – – Stand und Entwicklung von 1983 bis 2007. Bundesamt für Stat (BFS), Natl Inst Cancer Epidemiol Regist (NICER), Schweizer Kinderkrebsregister 2011.

2 Malvezzi M, Bertuccio P, Rosso T, et al. European cancer mortality predictions for the year 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women? Ann Oncol 2015; published online Jan 26. DOI:10.1093/annonc/mdv001.

3 Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R. EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary. Eur J Cancer 2009; 45: 931–91.

4 The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. US Dep Heal Hum Serv.

5 Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. BMJ 1997; 315: 980–8.

6 Lung cancer: perspectives and prospects. Ann Intern Med 1970; 73: 1003–24.

7 Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132: 149S – 160S.

8 Berquist TH, Bailey PB, Cortese DA, Miller WE. Transthoracic needle biopsy: accuracy and complications in relation to location and type of lesion. Mayo Clin Proc 1980; 55: 475–81.

9 Manhire A, Charig M, Clelland C, et al. Guidelines for radiologically guided lung biopsy. Thorax 2003; 58: 920–36.

10 Fischer BM, Mortensen J, Højgaard L. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. Lancet Oncol 2001; 2: 659–66.

11 Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. Lancet 2002; 359: 1388–93.

12 Bungay HK, Pal CR, Davies CW, Davies RJ, Gleeson F V. An evaluation of computed tomography as an aid to diagnosis in patients undergoing bronchoscopy for suspected bronchial carcinoma. Clin Radiol 2000; 55: 554–60.

13 Micames CG, McCrory DC, Pavey DA, Jowell PS, Gress FG. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging: A systematic review and metaanalysis. Chest 2007; 131: 539–48.

14 Porte H, Roumilhac D, Eraldi L, Cordonnier C, Puech P, Wurtz A. The role of mediastinoscopy in the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy. Eur J Cardiothorac Surg 1998; 13: 196–9.

15 Eddy RJ. Cost-effectiveness of CT scanning compared with mediastinoscopy in the preoperative staging of lung cancer. Can Assoc Radiol J 1989; 40: 189–93.

16 Pass HI. Mediastinal staging 2005: pictures, scopes, and scalpels. Semin Oncol 2005; 32: 269–78.

17 Lee PC, Port JL, Korst RJ, Liss Y, Meherally DN, Altorki NK. Risk factors for occult mediastinal metastases in clinical stage I non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2007; 84: 177–81.

18 De Leyn P, Lardinois D, Van Schil P, et al. European trends in preoperative and intraoperative nodal staging: ESTS guidelines. J Thorac Oncol 2007; 2: 357–61.

19 Antunes G, Neville E, Duffy J, Ali N. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. Thorax 2003; 58 Suppl 2: ii29–38.

20 Suzuki K, Yamamoto M, Hasegawa Y, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in the diagnoses of brain metastases of lung cancer. Lung Cancer 2004; 46: 357–60.

21 Sobin L, Gospodarowicz, MK Wittekind C. UICC. TNM Classification of Malignant Tumours. 2009.

22 Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. Chest 2009; 136: 260–71.

23 De Perrot M, Licker M, Reymond MA, Robert J, Spiliopoulos A. Influence of age on operative mortality and long-term survival after lung resection for bronchogenic carcinoma. Eur Respir J 1999; 14: 419–22.

24 Bolliger CT, Wyser C, Roser H, Solèr M, Perruchoud AP. Lung scanning and exercise testing for the prediction of postoperative performance in lung resection candidates at increased risk for complications. Chest 1995; 108: 341–8.

25 [Recommendations for preoperative diagnosis of lung function. German Society of Pneumology]. Pneumologie 1994; 48 Suppl 1: 296–9.

26 Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate. Eur Respir J 1998; 11: 198–212.

27 Bolliger CT, Koegelenberg CFN, Kendal R. Preoperative assessment for lung cancer surgery. Curr Opin Pulm Med 2005; 11: 301–6.

28 Nakagawa M, Tanaka H, Tsukuma H, Kishi Y. Relationship between the duration of the preoperative smoke-free period and the incidence of postoperative pulmonary complications after pulmonary surgery. Chest 2001; 120: 705–10.

29 Barrera R, Shi W, Amar D, et al. Smoking and timing of cessation: impact on pulmonary complications after thoracotomy. Chest 2005; 127: 1977–83.

30 Okada M, Nishio W, Sakamoto T, et al. Evolution of surgical outcomes for nonsmall cell lung cancer: time trends in 1465 consecutive patients undergoing complete resection. Ann Thorac Surg 2004; 77: 1926–30; discussion 1931.

31 Ginsberg RJ, Rubinstein L V. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg 1995; 60: 615–22; discussion 622–3.

32 Okada M, Yoshikawa K, Hatta T, Tsubota N. Is segmentectomy with lymph node assessment an alternative to lobectomy for non-small cell lung cancer of 2 cm or smaller? Ann Thorac Surg 2001; 71: 956–60; discussion 961.

33 Date H, Andou A, Shimizu N. The value of limited resection for "clinical" stage I peripheral non-small cell lung cancer in poor-risk patients: comparison of limited resection and lobectomy by a computer-assisted matched study. Tumori 1994; 80: 422–6.

34 Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. JAMA 2010; 303: 1070–6.

35 Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005; 352: 2589–97.

36 Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2006; 7: 719–27.

37 Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2004; 350: 351–60.

38 Sedrakyan A, Van Der Meulen J, O'Byrne K, Prendiville J, Hill J, Treasure T. Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 128: 414–9.

39 Arriagada R, Auperin A, Burdett S, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. Lancet 2010; 375: 1267–77.

40 Strauss GM, Herndon 2nd JE, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. J Clin Oncol 2008; 26: 5043–51.

41 Bezjak A, Lee CW, Ding K, et al. Quality-of-life outcomes for adjuvant chemotherapy in early-stage non-small-cell lung cancer: results from a randomized trial, JBR.10. J Clin Oncol 2008; 26: 5052–9.

42 Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Totsch M, et al. Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial. J Clin Oncol 2003; 21: 1752–9.

43 Pless M, Stupp R, Ris HB, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without preoperative irradiation in stage IIIA/N2 non-small cell lung cancer (NSCLC): A randomized phase III trial by the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK trial 16/00). J Clin Oncol 2013; 31.

44 Curran WJ, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. J Natl Cancer Inst 2011; 103: 1452–60.

45 Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1999; 17: 2692–9.

46 Jalal SI, Riggs HD, Melnyk A, et al. Updated survival and outcomes for older adults with inoperable stage III non-small-cell lung cancer treated with cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel: analysis of a phase III trial from the Hoosier O. Ann Oncol 2012; 23: 1730–8.

47 Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. J Clin Oncol 2008; 26: 2450–6.

48 Martini N, Bains MS, Burt ME, et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 109: 120–9.

49 al-Kattan K, Sepsas E, Fountain SW, Townsend ER. Disease recurrence after resection for stage I lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 1997; 12\rhttp:/: 380–4.

50 Martin J, Ginsberg RJ, Venkatraman ES, et al. Long-term results of combined-modality therapy in resectable non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2002; 20: 1989–95.

51 Patterns of failure in patients with resected stage I and II non-small-cell carcinoma of the lung. The Ludwig Lung Cancer Study Group. Ann Surg 1987; 205: 67–71.

52 Sugimura H, Nichols FC, Yang P, et al. Survival after recurrent nonsmall-cell lung cancer after complete pulmonary resection. Ann Thorac Surg 2007; 83: 409–17; discussioin 417–8.

53 Johnson BE. Second Lung Cancers in Patients After Treatment for an Initial Lung Cancer. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1335–45.

54 Deschamps C, Pairolero PC, Trastek VF, Payne WS. Multiple primary lung cancers. Results of surgical treatment. J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 99: 769–77; discussion 777–8.

55 Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. J Thorac Cardiovasc Surg 1975; 70: 606–12.

56 Rothschild SI, Lardinois D, Bremerich J, et al. Follow-up in non-small-cell lung cancer. Mag Eur Med Oncol 2014; 2: DOI 10.1007/s12254–014 – 0144 – x.

57 Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. BMJ 2010; 340: b5569.

58 Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997; 111: 1710–7.

59 Peters S, Weder W, Dafni U, et al. Lungscape: resected non-small-cell lung cancer outcome by clinical and pathological parameters. J Thorac Oncol 2014; 9: 1675–84.

60 Scagliotti G V, Fossati R, Torri V, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer. J Natl Cancer Inst 2003; 95: 1453–61.

61 Waller D, Peake MD, Stephens RJ, et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. Eur J Cardiothorac Surg 2004; 26: 173–82.

62 Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. BMJ 1995; 311: 899–909.

63 Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti G V, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol 2008; 26: 3552–9.