

# Handbuch der onkologischen Versorgung in NÖ

---

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und  
Nachsorge

## Bronchialkarzinom

Version 1 vom April 2021

## Autoren und Mitwirkende:

OA. Dr. Andi Binaj (UK Krems)

Prim. Assoc. Prof. Dr. Peter Errhalt (UK Krems)

Prim. Dr. Christa Freibauer (LK Mistelbach)

Mag. Sandra Gottsauner-Wolf (NÖ Landesgesundheitsagentur)

Prim. Priv.-Doz. Dr. Joachim Kettenbach, EBIR (LK Wiener Neustadt)

OA Dr. Gerhard Krajnik (UK St. Pölten)

OÄ Priv. Doz. Dr. Gudrun Kreye (UK Krems)

Prim. Dr. Martina Metz (LK Wiener Neustadt)

Dr. Albert Schaffner (Devoteam)

Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Schenk (LK Hohegg)

OÄ Dr. Marion Sodomka (LK Wiener Neustadt)

Prim. Assoc. Prof. Dr. Anton Staudenherz (UK St. Pölten)

Prim. Assoc. Prof. Dr. Elisabeth Stubenberger (UK Krems)

Prim. Univ.-Doz. Dr. Martin Uffmann (LK Neunkirchen)

**Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass sich sämtliche personenbezogenen Formulierungen und Begriffe, die geschlechterspezifisch interpretiert werden können, gleichermaßen auf beide Geschlechter beziehen.**

A

## Impressum:

Medieninhaber, Hersteller und Herstellungsort  
NÖ Landesgesundheitsagentur, 3100 St. Pölten

## Vorwort

Sehr geehrte Mitarbeiterinnen, sehr geehrte Mitarbeiter!

Jährlich erkranken in NÖ mehr als 7.500 Menschen an Krebs. Die gute Nachricht: Österreich ist an der EU-Spitze bei den Überlebensraten. Rund 61 Prozent der Betroffenen leben länger als fünf Jahre. Es gibt dabei eine klare Korrelation zwischen der Finanzierung des Gesundheitswesens in diesem Bereich und den Erfolgen für die Patientinnen und Patienten.

Die niederösterreichischen Universitäts- und Landeskliniken haben sich im vergangenen Jahrzehnt einen in Fachkreisen anerkannten Ruf in der Krebsbehandlung aufgebaut. Niederösterreich bietet internationale Spitzenmedizin, auf die sich die Patienten verlassen können und bei der sie sich in dieser schwierigen Lebenssituation aufgehoben fühlen können.

Neben großen Innovationen in der onkologischen Therapie ist das Wissen unserer Expertinnen und Experten ein wesentlicher Baustein für diesen erfolgreichen Weg. Die NÖ Landesgesundheitsagentur unterstützt diesen Weg durch technische/digitale Innovationen, wie z.B. das NÖ Onkologie-Informationssystem und die flächendeckende Vernetzung der Experten durch Videokonferenzen für Tumorboards. Mit der geplanten Realisierung der Handbücher zur Krebsdiagnostik, Therapie und Nachsorge, steht hiermit nun ein neuer Baustein für eine qualitativ hochwertige Krebstherapie zur Verfügung. Durch diese Handbücher bekennt sich die NÖ Landesgesundheitsagentur zu einem enormen Qualitätsbewusstsein mit der hohen Motivation, dieses weiterzuentwickeln und voranzutreiben.

Das nun vorliegende Handbuch der onkologischen Versorgung des Bronchialkarzinoms stellt das zweite in einer Reihe von mehreren geplanten Handbüchern zu dieser Thematik dar. Auf jeweils rund 50 Seiten werden Handlungsempfehlungen gegeben, die nun als Wegweiser für Diagnostik, Therapie und Nachsorge in unseren Universitäts- und Landeskliniken verbindlich gelten sollen. Um stets am neusten Stand der Wissenschaft zu bleiben, wird das Handbuch mindestens einmal im Jahr an die medizinischen Erkenntnisse angepasst und einem Review unterzogen.

Wir danken unseren mitwirkenden Expertinnen und Experten sowie Autorinnen und Autoren sehr herzlich für ihre Bereitschaft, dieses umfassende Handbuch zu erarbeiten und damit für die hervorragende Unterstützung, solch eine Idee zum Nutzen unserer Patientinnen und Patienten zur Umsetzung zu bringen!

Mit freundlichen Grüßen,

Dr. Markus Klamminger e.h.

Direktor für Medizin und Pflege

Dr. Silvia Bodi, MSc e.h.

Stellvertretende Direktorin

Leitung Abteilung Strategie und Qualität  
Medizin, Direktion Medizin und Pflege

# Inhalt

1	Einleitung und Zielsetzung.....	1
2	Allgemeines .....	2
3	Vorsorge.....	3
4	Screening.....	5
5	Prätherapeutischer Prozess .....	6
5.1	Bildgebende Verfahren.....	6
5.1.1	Thoraxröntgen.....	6
5.1.2	Computertomographie (CT).....	6
5.1.3	Magnetresonanztomographie (MRT).....	6
5.1.4	Skelettszintigraphie (SZ).....	7
5.1.5	Positronenemissionstomographie-Computertomographie (PET-CT) mit Fluor-18-Fluorodesoxyglukose (18-F-FDG).....	7
5.1.6	Thoraxsonographie (TTUS).....	7
5.1.7	Lungenzintigraphie (V/Q-Scan).....	8
5.2	Klinisches Staging.....	8
5.2.1	T-Staging.....	8
5.2.2	N-Staging.....	9
5.2.3	M-Staging.....	10
5.3	Inzidenteller Lungenrundherd .....	10
5.3.1	Definition.....	11
5.3.2	Morphologie.....	11
5.3.3	Ursachen für Lungenrundherde.....	11
5.3.4	Diagnostik.....	11
5.4	Probengewinnung (und invasives Staging).....	13
5.4.1	Bronchoskopie.....	14
5.4.2	EBUS-Bronchoskopie.....	14
5.4.3	EUS .....	14
5.4.4	Mediastinoskopie.....	14
5.4.5	US gezielte Punktion supraklavikulärer und cervikaler Lymphknoten.....	15
5.4.6	US-gezielte und CT-gezielte Biopsie.....	15
5.4.7	Thoraxsonografie.....	16
5.4.8	Pneumologische Thorakoskopie.....	16
5.4.9	Chirurgische Videothorakoskopie.....	16

5.5	Pathologie.....	17
5.5.1	Anforderungen an die Klinik/Präanalytik.....	17
5.5.2	Pathologischer Befund.....	18
5.6	Funktionsdiagnostik.....	27
5.6.1	Funktionelle Operabilität.....	27
5.6.2	Klinische Operabilität: kardiovaskuläres und zerebrovaskuläres Risiko.....	27
5.7	Tumorboard.....	29
5.7.1	Anmeldung.....	29
5.7.2	Teilnehmer.....	30
5.7.3	Ergebnis/Protokoll.....	30
6	Palliativmedizin.....	31
6.1	Definition palliative Behandlung.....	31
6.2	Zusammenfassung.....	32
7	Psychoonkologie.....	33
8	Therapie.....	35
8.1	NSCLC.....	35
8.1.1	Operative Therapie.....	35
8.1.2	Radiotherapie.....	38
8.1.3	Systemische Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms.....	39
8.1.4	Perkutane Tumorablation.....	42
8.2	SCLC.....	43
8.2.1	Systemische Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms.....	43
8.2.2	Radiotherapie.....	44
8.2.3	Operative Therapie.....	45
8.3	Pancoast Tumor.....	45
8.3.1	Bildgebung.....	46
8.3.2	Operative Therapie.....	46
8.3.3	Radiotherapie.....	46
8.3.4	Systemische Therapie.....	46
8.4	Gehirnmetastasen.....	47
8.4.1	NSCLC.....	47
8.4.2	SCLC-Limited disease.....	47
8.4.3	SCLC-Extensive disease.....	47
8.5	Palliative Verfahren bei Bronchuskarzinom.....	47
8.5.1	Maligner Pleuraerguss.....	47

8.5.2	Hämoptysen.....	48
8.5.3	Vena-cava-superior-Syndrom.....	49
8.5.4	Zentrale Stenosen.....	50
9	Nachsorge.....	51
9.1	Nachsorgeplan.....	51
9.1.1	Nachsorgeplan nach kurativer Intention (kurative OP ± adj CHT ± Radiochemotherapie).....	51
9.1.2	Nachsorgeplan in palliativer Intention, ohne laufende (zielgerichtete) Therapie.....	51
9.1.3	Nachsorgeplan in palliativer Intention, unter (zielgerichteter) Therapie bzw. Maintenance-Therapie.....	52
9.1.4	Nachsorgeplan nach kurativer Radiochemotherapie (Allstar-Studie).....	52
9.2	Nachsorgepass.....	52
10	Dokumentation im OIS.....	53
10.1	Inhalte.....	53
10.2	Auswertungen.....	54
11	Anhang A – Robinson-Klassifikation.....	55
12	Anhang B – Algorithmus der Bestimmung der funktionellen Operabilität.....	56
13	Anhang C – Diagnostischer Algorithmus bei Pleuraerguss UK Krens Pneumologie / Pathologie.....	57
14	Anhang C – Abkürzungsverzeichnis.....	59
15	Anhang D – Literatur und Quellennachweis.....	61
16	Abbildungsverzeichnis.....	70



# 1 Einleitung und Zielsetzung

Das vorliegende Handbuch ist eine Handlungsempfehlung für die Versorgung onkologischer Patienten in den NÖ Universitäts- und Landeskliniken. Damit soll ein NÖ Standard hinsichtlich der Erstellung der Diagnose, der Durchführung der Therapie und der Nachsorge definiert werden, an dem sich die in NÖ tätigen Ärzte und Ärztinnen orientieren können.

Die Handlungsempfehlung ist anhand von etablierten medizinischen Leitlinien und unter Beachtung der organisatorischen Rahmenbedingungen der NÖ Universitäts- und Landeskliniken entstanden.

**Folgende Ziele sollen mit diesem Handbuch erreicht werden:**

- Sicherstellung, dass nur evidenzbasierte Diagnostik und Therapien in der Routine eingesetzt werden
- Angebot einer qualitativ hochwertigen Nachsorge
- Anleitungskarakter für junge, weniger erfahrene Ärzte und Ärztinnen
- Wissensgrundlage für nicht onkologisch tätige Ärzte und Ärztinnen

Die vorgenannten Ziele werden von etablierten Leitlinien in unterschiedlicher Weise, jedoch durch keine Leitlinie im vollen Umfang unterstützt. Das Handbuch integriert Leitlinien daher in Form von Verweisen, welche die Anwendung bestimmter Leitlinien je Fachbereich und Erkrankung empfehlen.

Darüber hinaus ist die Einhaltung der NÖ spezifischen, organisatorischen Maßnahmen eine wesentliche Voraussetzung für eine vernetzte Kooperation der NÖ Universitäts- und Landeskliniken. Diese Kooperation ermöglicht die optimale Nutzung bestimmter diagnostischer und therapeutischer Schwerpunkte der Kliniken im Sinne der Patienten.



## 2 Allgemeines

Der Lungenkrebs tötet mehr Menschen weltweit als jeder andere maligne Tumor und die Zahl steigt weiter. 2017 sind weltweit 1,9 Millionen Menschen an Lungenkrebs verstorben, was eine Steigerung um 29 % innerhalb von zehn Jahren bedeutet. In Europa starben zuletzt pro Jahr 388.000 Menschen an Lungenkrebs. In Österreich gab es 2018 laut Statistik Austria 4.053 Lungenkrebstote. Die 5-Jahres Überlebensrate bei Entdeckung eines Lungenkarzinoms in Frühstadien (Stadium I und II) liegt bei 77-91%, während sie in Spätstadien (Stadium IIIB und IV) < 5% beträgt. In Österreich werden derzeit ohne etabliertem Screening 76% der Lungenkarzinome im Stadium IIIB oder IV entdeckt.

Aktives und passives Tabakrauchen stellt den wichtigsten Risikofaktor dar. Inhalation von anderen Karzinogenen (z.B. in Cannabis) sowie die Exposition gegenüber Radon-222 (ionisierende Strahlung), Asbest, Feinstaub sowie Dieselabgasen sind zusätzlich bekannte Risikofaktoren. Die Tatsache, dass Patienten mit COPD ein um vielfach höheres Risiko für Lungenkrebs haben als Raucher ohne COPD, weist möglicherweise auf eine genetische Empfänglichkeit hin.

Die vorliegende Handlungsempfehlung bezieht sich auf die folgenden Erkrankungen:

- C34 – Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge

In den NÖ Kliniken wurden im Jahr 2020 zu dieser Diagnose ca. 800 Neuerkrankungen diagnostiziert.

## 3 Vorsorge

Grundsätzlich muss die Primärprävention (Vermeidung des Auftretens des Lungenkarzinoms) von der Sekundärprävention (frühe Krankheitserkennung) und der Tertiärprävention (Maßnahmen zur Reduktion der negativen Auswirkungen einer bereits diagnostizierten Erkrankung) differenziert werden.

Das Rauchen steht in direktem kausalem Zusammenhang bei über 85% aller Lungenkrebsfälle. Das Risiko im Vergleich zu einem Nichtraucher, an einem Lungenkrebs zu versterben, hat über die Jahre deutlich zugenommen: Es war bei Männern in den 60er Jahren 12fach, in den 80er Jahren 24fach und 2000-2010 25fach erhöht - ebenso 25fach erhöht auch bei Frauen (Med., 2013).

Bis vor wenigen Jahren war Österreich eines der Schlusslichter bezüglich der Raucherrate in Europa und den OECD-Ländern. Politische Maßnahmen können erfolgreich die Raucherrate senken, wie das absolute Rauchverbot in der Gastronomie, das mit 1. 11.2019 in Österreich in Kraft gesetzt wurde, sowie das Rauchverbot und somit den Nichtraucherschutz in allen öffentlichen geschlossenen Räumen und Verkehrsmitteln. Der Jugendschutz bedingt, dass auch in einem privaten PKW nicht geraucht werden darf, wenn sich eine Person, die das 18. Lebensjahr nicht vollendet hat, im Auto befindet. Eine Senkung der Nikotin-assoziierten Folgekrankheiten konnte bereits in anderen Ländern gezeigt werden.

Weitere gesundheitspolitische Maßnahmen sind:

- Rauchverbot in öffentlichen Parks (bereits in einigen Ländern wie Irland umgesetzt)
- Hohe Zigarettenpreise, Einheitsverpackungen (kein Unterschied mehr zwischen Packungen von verschiedenen Marken) brachten in Australien eine starke Reduktion der Raucherrate
- Verbot der Zigarettenautomaten (in vielen Ländern umgesetzt: UK, Irland, Frankreich, Ungarn, ...)
- Die Anzahl täglich gerauchter Zigaretten und die Dauer des Tabakkonsums verhalten sich proportional zum Lungenkrebsrisiko, allerdings gibt es keinen „Schwellenwert“, unter dem das Rauchen gefahrlos wäre. Die Prognose bei Diagnose ist besser, je früher der Rauchstopp erfolgte (Zhou, 2006)
- Passivrauchen: am Arbeitsplatz ist das Risiko um 22%, bei rauchendem Ehepartner um 24% erhöht (Hackshaw, 1997)

Raucherentwöhnung: Tabakrauchen erzeugt bei einem Großteil der Raucher eine Abhängigkeit. Das suchtgenerierende Potential des Tabakrauchens (Nikotin) ist mit den harten Drogen wie Heroin vergleichbar. Tabakabhängigkeit ist eine anerkannte Krankheit (ICD10 F17.2). Der Schweregrad der Abhängigkeit wird mit dem Fagerströmtest ermittelt. Die Gesprächsstruktur sollte sich nach den „5 A“ orientieren: ask, advise, assess, assist, arrange.

*Kurzintervention:* Jeder Arzt sollte jeden Raucher auf kurze, prägnante Art raten, das Rauchen aufzugeben. Bereits minimale Beratungen von weniger als drei Minuten vergrößern die Abstinenzraten.

*Intensive Entwöhnberatung:* Es gibt einen starken Zusammenhang zwischen der Dauer und dem Erfolg der Beratung.

Medikamentöse Unterstützung: Nikotinersatzprodukte (Pflaster, Inhaler, Kaugummi, Spray) sowie Vareniclin (Champix®) erhöhen signifikant den Entwöhnungserfolg.

Rauchen und Chemotherapie: Aktive Raucher zeigen bei einer Reihe von Untersuchungen ein schlechteres Ansprechen auf medikamentöse onkologische Therapien. Ursächlich wird eine Gewebshypoxie durch erhöhte CO-Konzentrationen sowie veränderte Plasmaspiegel von Medikamenten angeschuldigt. Bei einer Strahlentherapie treten bei Rauchern häufiger Infektionen auf (Videtic, 2003). Ebenso steigt die Komplikationsrate bei thoraxchirurgischen Operationen (Vaporciyan, 2002).

Daher sollte Patienten empfohlen werden, vor Beginn jeglicher onkologischen Therapie das Rauchen zu beenden.

Berufliche Exposition: Wesentlich war das generelle Asbestverbot in der EU 2005, allerdings besteht eine relativ lange Latenzzeit von ca. 30 Jahren. Ein Rückgang der asbestbedingten Malignomfälle ist bereits seit 2015 zu verzeichnen.

G

A

## 4 Screening

Der europäische „CT Lung Cancer Screening Trial“ (Nelson) wurde im Jänner 2020 publiziert (de Koning HJ, 2020) und zeigt eine signifikante relative Reduktion der Lungenkrebs-Mortalität um 24% bei den Studienteilnehmenden nach 10-jähriger Beobachtungszeit (15.792 Probanden: 84% Männer, 16% Frauen). Die Studie war primär auf den Einschluss von Männern ausgerichtet, auf Grund der Bedeutung der Fragestellung auch für Frauen wurde nach Studienbeginn eine Gruppe von weiblichen Risikopersonen eingeschlossen.

Die davor erste positive Screening-Studie, der „National Lung Cancer Screening Trial“ (Team, 2011) mit 53.454 Probanden (59% Männer, 41% Frauen) zeigte eine 20%ige relative Mortalitätsreduktion.

Der CT-Arm und der Screening-Arm waren in beiden Studien unterschiedlich:

- beim NLST Trial wurde ein low-dose-CT (LDCT, ohne Software für eine Volumetrie) mit einem normalen Lungenröntgen verglichen
- im NELSON Trial wurde eine zeitgemäßere radiologische Methode (CT-Volumetrie) mit keiner Bildgebung verglichen

Die Rate an positiven Tests war 2,1% im NELSON Trial und 24% im NLST, der positive predictive value war 43,5% im NELSON Trial vs. 3,8% im NLST Trial. Bisher bestätigten andere europäische Studien, wie der Danish Lung Screening Trial (DLST) und die Multicentric Italien Lung Detection Study (MILD) lediglich, dass mehr als 60% der Patienten in früheren Stadien gefunden wurden, jedoch nicht den Vorteil hinsichtlich Mortalität, wobei dies durch die niedrigere Patientenzahl im Vergleich zu den Referenzstudien bedingt sein könnte.

Die Rolle eines primären PET-CT Screenings hinsichtlich Lungenkarzinom ist bisher nicht definiert. Es ist aber angesichts einer systematischen Analyse bei einer zwar hohen Sensitivität von 99% jedoch einer sehr niedrigen Spezifität von 58% nicht zu erwarten, dass diese in näherer Zukunft zum Einsatz kommt.

Auch bei der Aufarbeitung von im LDCT Screening gefundenen Lungenrundherden <8mm mittels PET-CT ist die Datenlage begrenzt, mit geringen Auswirkungen auf die klinische Entscheidung. Bei im Screening gefundenen Lungenrundherden  $\geq 8$ mm kann die 18F-FDG PET-CT für klinische Entscheidungen in Analogie zum Inzidentalom hilfreich sein.

Ein gemeinsames Statement der Europäischen Gesellschaft für Lungenerkrankungen (European Respiratory Society, ERS) und der Europäischen Gesellschaft für Radiologie (European Society of Radiology, ESR) aus 2015 diskutiert ausführlich die Vor- und Nachteile eines Screeningprogramms, empfiehlt Qualitätskriterien und drängt auf die gleichzeitige Durchführung von Raucherentwöhnungsprogrammen. Außerhalb von klinischen Studien oder Expertenzentren sollte das Screening derzeit nicht angeboten werden.

## 5 Prätherapeutischer Prozess

### 5.1 Bildgebende Verfahren

Für einen Überblick über den diagnostischen Algorithmus für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom siehe Anhang A - Robinson-Klassifikation.

#### 5.1.1 Thoraxröntgen

Die Übersichtsaufnahme in zwei Ebenen wird häufig bereits bei Verdacht auf ein Lungenkarzinom durchgeführt, das sich dabei direkt oder indirekt als Rundherd, Raumforderung, Atelektase, Mediastinalverbreiterung oder mit einem Pleuraerguss zeigt. Sowohl bei positivem als auch bei negativem Befund und Diskrepanz zur Klinik sollte immer eine weitergehende CT-Diagnostik folgen. Eine Durchleuchtung mit Zielaufnahmen oder eine konventionelle Tomographie sind nicht indiziert.

#### 5.1.2 Computertomographie (CT)

Die CT ist das wichtigste Verfahren zur Abklärung von Patienten mit Verdacht auf ein Lungenkarzinom und wird grundsätzlich als kontrastmittelverstärkte Untersuchung von Thorax und Oberbauch (Nebennieren und Leber) durchgeführt. Für die Leber wird die portalvenöse Kontrastmittelpphase gefordert. Auch die Kontrastmittelaufnahme eines solitären Rundherdes ist ein wichtiger Parameter zur Charakterisierung der Dignität (Evidenzgrad 2a) (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018) (Swensen, 2000).

Offensichtliche Zeichen einer Infiltration oder Metastasierung erlauben mit der CT die Diagnose eines malignen Prozesses. Darüber hinaus sind morphologische Kriterien, Kontrastmittelaufnahme oder Wachstumsnachweis in Verlaufsuntersuchungen klare Hinweise auf einen malignen Tumor. Die CT soll stets vor invasiven Maßnahmen, insbesondere vor einer Bronchoskopie oder Mediastinoskopie durchgeführt werden, um diese gezielt und zeitsparend durchführen zu können.

Die empfohlenen Untersuchungstechniken werden aktuell in den Standardempfehlungen der AG Thoraxdiagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft angegeben (Biederer, et al., 2008) sowie (AG Thoraxdiagnostik, kein Datum).

#### 5.1.3 Magnetresonanztomographie (MRT)

Aktuell steht ein gut strukturiertes und standardisierbares Protokoll für die MRT des Thorax (Evidenzgrad 4) zur Verfügung (Puderbach M, 2007). Zur Detektion und Staging eines Lungenkarzinoms umfasst das Protokoll die Gabe eines intravenösen Kontrastmittels, was auch für das M-Staging gilt.

Die Ergebnisse der MRT des Thorax zum Staging eines Lungenkarzinoms sind grundsätzlich vergleichbar zur CT. Beziehungen zu Thoraxwand und Mediastinum lassen sich durch den höheren Weichgewebkontrast (z.B. Differenzierung Tumor vs. Atelektase vs. Muskulatur) mit aktuellen Techniken besser abschätzen als in der CT. Auch liefert eine dynamische MRT während fortgesetzter Atmung deutlich bessere Erkenntnisse zum Vorliegen einer Infiltration von Thoraxwand oder Mediastinum als die CT in Atemstillstand.

Der Vorteil der MRT in der EKG-getriggerten Darstellung pulsierender Gefäße gegenüber der CT ist durch neue CT-Techniken jedoch verschwunden. Auch die Vorteile der MRT in Bezug auf multiplanare Bildgebung und freie Wahl der Akquisitionsebene sind durch die verbesserte Abbildungsqualität in der CT mittels isotroper Datensätze ausgeglichen. Der hohe Weichteilkontrast sowie fehlende Artefaktbildung im Bereich von zervikothorakalem Übergang, Neuroforamina und Spinalkanal machen die MRT weiterhin zum Verfahren der Wahl bei der OP-Vorbereitung eines Sulcus-superior-Tumors oder bei Wirbelsäulenkontakt (Evidenzgrad 2a) (MacDonald, 2003) (Komaki, 2000).

#### 5.1.4 Skelettszintigraphie (SZ)

Die Skelettszintigraphie (SZ) besitzt eine hohe Sensitivität aber eine niedrige Spezifität und ist daher i.d.R. nur komplementär zu CT, MRT und PET-CT zu sehen (Liu T. et al., 2011) (Rodrigues M et al., 2016).

Die 18F-FDG-PET-CT hat eine höhere Sensitivität und Spezifität als die Knochenszintigraphie. In Anbetracht der eingeschränkt verfügbaren Ressource PET-CT sollte aber weiterhin bei klinischem Verdacht von knochenassoziierten Symptomen und erhöhtem CEA Wert eine rasch verfügbare Ganzkörperknochenszintigraphie durchgeführt werden.

#### 5.1.5 Positronenemissionstomographie-Computertomographie (PET-CT) mit Fluor-18-Fluorodesoxyglukose (18-F-FDG)

Die geringe Menge des für die 18-F-FDG-PET-CT verwendeten Radioisotopes bedingt eine geringe Strahlenexposition von ca. 6 mSv. Hinzugerechnet wird die Dosis der CT Untersuchung (ca. 1 – 15 mSv). Eine Semiquantifizierung von Zielläsionen ist möglich und wird als SUVmax. („maximal Standardized Uptake Value“) angegeben. Beim Lungenkarzinom werden je nach Art und Verwendung „cut-off“ SUVmax.-Werte zwischen 3,1 und 10,8 angegeben.

Ein mäßig bis deutlich gesteigerter Glukosemetabolismus wird auch bei akut inflammatorischen Prozessen (z.B. (floride) Tuberkulose oder Sarkoidose) nachgewiesen. Die PET-CT vereint die Vorteile der PET (hohe Sensitivität) und der CT (hohe morphologische Auflösung). Die 18-F-FDG-PET-CT-Bilder übertreffen beim Lungenkarzinom zur Beurteilung des Tumor-Stadiums und des mediastinalen Lymphknotenstatus separat akquirierte FDG-PET-, oder CT-Bilder (Lardinois, 2003) (Cerfolio, 2004) (Halpern, 2005) (Evidenzgrad 2b), insbesondere wegen der besseren räumlichen Zuordnung und der Möglichkeit, Atelektase und Tumor zu unterscheiden.

Die 18-F-FDG-PET-CT ist daher bei allen Patienten indiziert (Evidenzgrad 1a), wo die Absicht einer kurativen (operativen) Behandlung besteht (Excellence, 2019).

#### 5.1.6 Thoraxsonographie (TTUS)

Der transthorakale Ultraschall (TTUS), als einfach und überall einsetzbares Verfahren, ist dem Thoraxröntgen im Erkennen eines Pleuraergusses überlegen (Beaulieu Y, 2005) (Mayo, 2006) (Evidenzgrad 2a) und sollte vor einer Ergusspunktion zum Einsatz kommen (Evidenzgrad 2a) (Wahidi, 2005). Auch bei einer fraglichen Brustwandinfiltration sollte ein TTUS durchgeführt werden, alternativ kann diese Frage durch eine MRT geklärt werden

(Layer, 1999) (Evidenzgrad 1b). Bei brustwandständigen Tumoren kann eine TTUS-gezielte Punktion durchgeführt werden, die diagnostische Aussage und die Komplikationsrate entsprechen der CT-gezielten Punktion (Sheth, 1999) Evidenzgrad 1b; (Adams, 2001) Evidenzgrad 2b).

### 5.1.7 Lungenzintigraphie (V/Q-Scan)

Sowohl präoperativ als auch vor einer Strahlentherapie wird mittels Lungenzintigraphie in Kombination mit der Lungenfunktionsprüfung abgeschätzt, ob die Funktion der verbleibenden Lunge ausreicht (prospektive FEV1).

Als Therapiekontrolle genügen Thoraxaufnahmen in 2 Ebenen. Hilfreicher sind jedoch Verlaufskontrollen mittels low-dose CT. Dabei sind Ausgangsuntersuchungen vor und nach der Therapie sehr wichtig.

## 5.2 Klinisches Staging

Für die Zuweisung zur bildgebenden Diagnostik sind folgende Punkte zu beachten:

- Für eine größtmögliche diagnostische Aussagekraft einer Untersuchung ist die Formulierung einer konkreten Fragestellung und die vollständige Übermittlung der dazu erforderlichen klinischen Angaben unabdingbar. Dazu gehören die Anamnese mit Familien- und Berufsanamnese einschließlich inhalativer Noxen.
- Klinische, laborchemische und ggfs. histopathologische Vorbefunde
- Klinisches (präoperatives) Stadium, intraoperative Befunde
- Angaben zu einer onkologischen Therapie
- Untersuchungsspezifische Vorinformationen (Nierenfunktion, SD- Stoffwechsellage, Implantate, etc.)

Für das initiale Staging und Restaging von Bronchialkarzinomen ist die CT das bildgebende Verfahren der Wahl. Zur Komplettierung des Staging ist häufig der ergänzende Einsatz von MRT, Ultraschall und 18-F-FDG-PET-CT notwendig.

Ein klinisches Staging ist unbedingt erforderlich, da durch die Einteilung in die Stadien aufgrund der Diagnostik bereits wichtige Rahmenbedingungen für den Therapiepfad definiert werden.

### 5.2.1 T-Staging

Für ein exaktes Staging ist eine Kombination von gezielt eingesetzter Bildgebung und invasiver Diagnostik notwendig. Die Planung und Durchführung der invasiven Diagnostik werden dabei von den Befunden der bildgebenden Diagnostik geleitet.

Zum T-Staging ermöglicht die CT eine zuverlässige Bestimmung der Größe des Primärtumors und erlaubt eine Aussage über eine mögliche Infiltration der Thoraxwand und des Mediastinums.

Radiologische Kriterien für die Operabilität sind bestimmte T3- (z.B. Thoraxwandinfiltration) oder T4-Situationen (z.B. Infiltration von Mediastinalorganen). Zeichen, wie Kontakt zur Aorta  $<90^\circ$  der Zirkumferenz, Kontakt zum Mediastinum fehlend bzw.  $<3$  cm können in der

CT sicher erhoben werden. Sie ergeben in 97 % eine technische Resektabilität ( (MacDonald, 2003), Evidenzgrad 2a). Wenn diese Zeichen fehlen, ist in 50 % mit einer Inoperabilität zu rechnen (MacDonald, 2003), Evidenzgrad 2a).

Dies kann für den Patienten unter Umständen eine Probethorakotomie bedeuten. Vergleichbar ist die Situation bei der Tumorbeziehung zur Thoraxwand mit einer Sensitivität zwischen 38-87 % und einer Spezifität zwischen 40-90 % ( (MacDonald, 2003), Evidenzgrad 2a).

Ein T-Staging mittels 18-F-FDG-PET-CT kann bei umgebenden, post-obstruktiven Atelektasen und PET negativem Befund (NPV 95%) die weitere Abklärung mittels einer Mediastinoskopie abwenden. Lymphknotenmetastasen im Mediastinum können auf Basis eines negativen 18-F-FDG-PET-CT jedoch nicht ausgeschlossen werden (Madson PH et al., 2016).

In einzelnen Fällen ist eine ergänzende MRT-Untersuchung notwendig, um eine Infiltration des Mediastinums oder der oberen Thoraxapertur (bei sogenannten Pancoast-Tumoren) zu beurteilen.

Aufgrund seiner hohen anatomischen Auflösung ist der Ultraschall in vielen Fällen geeignet, um eine Infiltration der Thoraxwand zu beurteilen.

### 5.2.2 N-Staging

Die Lymphknotengröße als Indikator einer Lymphknotenmetastasierung ist ein unzuverlässiger Parameter ( (MacDonald, 2003), (de Langen AJ, 2006) Evidenzgrad 2a). So können hiläre und subkarinale Lymphknoten (LK) mit einer Größe von 15 mm normal, d.h. nicht-maligne sein. Begleiterkrankungen, wie die Retentionspneumonie oder eine kardiale Dekompensation können eine benigne Lymphknotenvergrößerung bedingen. Andererseits können Mikrometastasen in normal großen LK verborgen sein. Bei Anwendung eines **Durchmessers von 10 mm in der kurzen Achse** als Schwellenwert werden für den einzelnen Patienten Sensitivitäten und Spezifitäten von ca. 62 % erreicht (de Langen AJ, 2006) Evidenzgrad 2a). Folglich ist auch ein Drittel der LK >2 cm in der kurzen Achse nicht maligne. Nichtsdestotrotz sind vergrößerte LK in den Befundberichten zu erwähnen und ihre Lokalisation gemäß UICC zu benennen, um sie im weiteren Staging konkret abklären zu können.

Spätestens in Zusammenschau mit einer FDG-PET ist die Lymphknotengröße ein hilfreicher Parameter: Bei LK <10 mm und negativer FDG-PET besteht lediglich eine 5 %ige Wahrscheinlichkeit, bei >15 mm großen LK eine 21 %ige Wahrscheinlichkeit einer falsch negativen N2 Bewertung ( (de Langen AJ, 2006) Evidenzgrad 2a). Ein negativer FDG-PET-Scan schließt bei LK mit einem Durchmesser von weniger als 15 mm einen Lymphknotenbefall weitgehend aus. Dies bedeutet, dass bei kleinen LK und normaler PET keine Mediastinoskopie erfolgen muss, diese jedoch bei großen LK trotz negativer PET durchzuführen ist.

Die 18-F-FDG-PET-CT ist für das N-Staging bei Patienten mit einem NSCLC indiziert. Eine positive PET-CT Untersuchung ist jedoch mit einer hohen falsch-positiv-Rate verbunden, da auch entzündliche LK vermehrt Glukose aufnehmen. FDG averse LK müssen daher bei entsprechender therapeutischer Konsequenz weiter invasiv abgeklärt werden.

Mit Hilfe eines routinemäßig durchgeführten Ultraschalls der Supraklavikularregion können bei bis zu 25 % der Patienten pathologische LK detektiert und durch eine ultraschallgezielte Biopsie auf sichere und kostengünstige Weise ein Befall dieser Lymphknoten bewiesen werden. Dadurch wird häufig eine weit invasivere Abklärung des Mediastinums durch eine Mediastinoskopie oder Bronchoskopie unnötig.

### 5.2.3 M-Staging

Auch im Staging von Fernmetastasen spielt die CT eine bedeutende Rolle. Durch eine CT des Thorax und Abdomens können 60 % der extrathorakalen Metastasen diagnostiziert werden. Zur Komplettierung des Stagings sollte bei Patienten mit potenziell resezierbaren Tumoren eine ergänzende präoperative 18-F-FDG-PET-CT durchgeführt werden. Für alle Metastasen außerhalb der Thoraxregion betrug die Sensitivität und Spezifität 77% und 95%, für Knochenmetastasen 91% und 98% (Wu Y et al., 2013). Die PET-CT kann bei diesen Patienten in bis zu 25 % Fernmetastasen nachweisen. Aufgrund der falsch-positiven Rate der PET-CT sollten suspekte Anreicherungen des Tracers, die zu einer Änderung der Therapie führen würden, durch eine Biopsie weiter abgeklärt werden.

Zum Nachweis von Hirnmetastasen ist die MRT der CT und der PET überlegen. Die MRT soll bei symptomatischen Patienten, bei kurativer Therapieindikation höhergradiger NSCLC und SCLC, sowie bei SCLC vor prophylaktischer Bestrahlung (prophylaktische Schädelbestrahlung, PCI) eingesetzt werden ((Suzuki, 2004), Evidenzgrad 2b).

Sofern der Patient signifikante Symptome zeigt, ist mit den Maßnahmen ab Kapitel 5.4 fortzusetzen.

## 5.3 Inzidenteller Lungenrundherd

Solitäre Lungenrundherde (LRH) sind in der Regel symptomfrei und werden zumeist zufällig im Rahmen von anderen Abklärungen in der CT oder auf dem Lungenröntgen entdeckt (Reichert M, 2016). Auf Grund der hohen Prävalenz und des gleichzeitig geringen Anteils an malignen Rundherden kommt eine invasive Abklärung aller zufällig gefundenen LRH nicht in Frage, da selbst bei Hochrisikopatienten nur eine geringe Zahl (<4%) der gefundenen LRH tatsächlich maligne ist (Aberle, 2011). Das diagnostische Vorgehen zur Abklärung LHR sollte sich daher nach der Wahrscheinlichkeit richten, ob der gefundene LRH benigne oder maligne ist ((Ahmed R, 2013) (Prosch H., 2014) (Harzheim D, 2015).

Für jeden LRH muss anhand von Risikofaktoren wie dem Alter des Patienten (Ahmed R, 2013), der Raucher- und Malignomanamnese, Asbestexposition, der CT-Morphologie und anderen Merkmalen das individuelle Malignomrisiko abgeschätzt werden. Dies ergibt die sogenannte „Vortestwahrscheinlichkeit“. Basierend auf der Vortestwahrscheinlichkeit werden a) LRH im Falle eines minimalen Malignomrisikos nicht weiter untersucht, b) durch Kontrolluntersuchungen verfolgt oder c) durch weitere bildgebende Verfahren wie PET-CT oder dynamische Kontrastmittel-CT-Untersuchungen weiter abgeklärt.

Nur im Falle eines hohen Malignomrisikos werden LRH biopsiert oder reseziert.

Das Ergebnis weiterführender Untersuchungen wie CT-Verlaufskontrollen, PET-CT oder auch einer Biopsie muss immer in der Zusammenschau mit der Vortestwahrscheinlichkeit interpretiert werden und ergibt dann die sogenannte „Nachttestwahrscheinlichkeit“. So ist

beispielweise ein negativer PET-CT-Befund bei einem Patienten mit einer niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit (z. B. einem jungen Patienten ohne Raucher- und Malignomanamnese) anders zu interpretieren als bei einem Patienten mit einer hoher Vortestwahrscheinlichkeit (z. B. einem älteren Patienten mit einer langjährigen Raucheranamnese) (Prosch, 2013).

### 5.3.1 Definition

Ein solitärer LRH wird definiert als solide, relativ gut abgrenzbare, runde oder ovale parenchymale Verdichtung mit einem Durchmesser von bis zu 30 mm. Der LRH wird dabei allseits von Lungenparenchym und/oder radiologisch unauffälligen Pleurablättern umgeben und ist nicht mit einer Lymphadenopathie, Atelektase, oder Pneumonie vergesellschaftet. Davon abzugrenzen sind pulmonale Milchglasveränderungen, deren solider Bestandteil <5 % des Gesamtvolumen ausmacht (Ahmed R, 2013).

### 5.3.2 Morphologie

Folgende Typen von LRH können unterschieden werden

- solide weichteildichte LRH
- solide verkalkte LRH
- teilsolide LRH (solide Komponente mit Milchglasanteil)
- nicht-solide LRH (sog. Milchglasrundherde) (Eisenhuber, 2014)

### 5.3.3 Ursachen für Lungenrundherde

Bösartige Tumore	Gutartige Tumore	Entzündliche Knoten	Sonstige
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronchialkarzinom</li> <li>• Lungenmetastasen</li> <li>• Lymphom</li> <li>• Karzinoid-Tumoren</li> <li>• Peripheres Lungenkarzinom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hamartom</li> <li>• Chondrom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Granulom</li> <li>• Lungenabszess</li> <li>• Rheumatoide Knötchen</li> <li>• Plasmazellengranulom</li> <li>• Kleiner Fokus einer Lungenentzündung (sog. Rundpneumonie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lungeninfarkt</li> <li>• Intrapulmonale Lymphknoten</li> <li>• Amyloidose</li> </ul>

Tabelle 1 – Ursachen für Lungenrundherde

### 5.3.4 Diagnostik

Unklare LRH findet man in bis zu 7 % aller Thoraxröntgen, die Sensitivität der CT ist jedoch höher. Mittels CT kann man die Morphologie des LRH analysieren und dadurch auf die Ätiologie bzw. Dignität schließen. Mittels 18F-FDG-PET-CT kann die Dignität noch genauer abgeschätzt werden, mit einer der CT vergleichbaren Sensitivität (80–100 %), jedoch höheren Spezifität (40–100 %) (Patel VK, 2013).

Abklärungsschemata pulmonaler Rundherde

Die Abklärung des LRH ist im Wesentlichen abhängig von der Morphologie, Größe und der persönlichen Anamnese. Die Größe ist der wichtigste Parameter. LRH kleiner als 5 mm werden nicht weiter kontrolliert. LRH über 20 mm sind mehrheitlich maligne. Glatte Begrenzungen mit dichter oder vollständiger Verkalkung sprechen für Gutartigkeit. Ein weiteres wichtiges Kriterium ist die Zeit bis zur Verdopplung der Größe. Liegt diese unter 30 Tage, hat man es meist mit einer Infektion zu tun – Zeiträume von 30 bis 180 Tagen weisen eher auf ein Lungenkarzinom hin.

Bei pulmonalen Raumforderungen >3cm Durchmesser ist die Wahrscheinlichkeit einer malignen Genese besonders hoch – diese sind daher vom solitären LRH abzugrenzen (Harzheim D, 2015).

Als Richtlinie zur Abklärung eines LRH werden in Österreich aktuell in erster Linie die Fleischner Kriterien (Fleischner-Kriterien, (MacMahon H, 2017), siehe Abbildung 1 und 2) verwendet. Gemäß der Fleischner Kriterien werden (a) Rundherde <6 mm nur noch optional kontrolliert, (b) die Zahl der Verlaufsuntersuchungen verringert, (c) das Intervall zwischen Verlaufskontrollen verlängert. Im Gegensatz zu den Richtlinien der British Thoracic Society (BTS-Richtlinien) wird von Fleischner et al. die Tumor-Verdopplungszeit nur am Rande erwähnt, auch werden Risikomodelle nicht miteinbezogen, da laut den Autoren zu wenig etabliert.

Da sich die Wachstumstendenz, die Ätiologie sowie das Malignitätsrisiko subsolider LRH deutlich von soliden RH unterscheiden, ist die Anwendung eigener Empfehlungen zum Management subsolider RH notwendig (Abbildung 2).

Abklärungsschema für solide und subsolide intrapulmonale Rundherde (Fleischner-Kriterien, (MacMahon H, 2017)

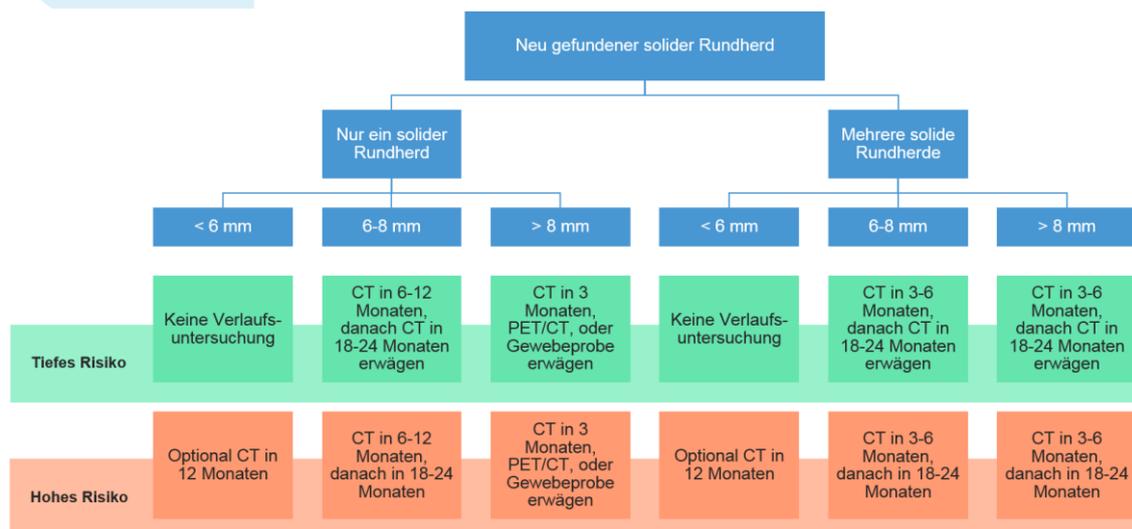


Abbildung 1 - Abklärung eines neu aufgetretenen soliden Rundherdes gemäß Fleischner Kriterien 2017 (MacMahon H, 2017) (Zürich, 2021).

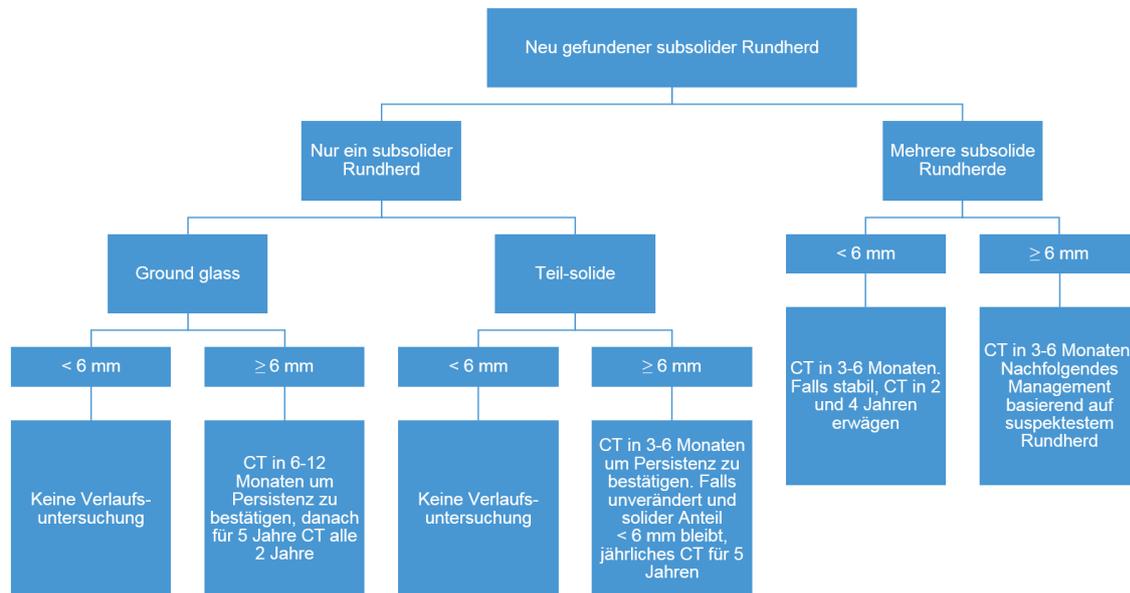


Abbildung 2 - Abklärung eines neu aufgetretenen subsoliden Rundherdes gemäß Fleischner Kriterien 2017 (MacMahon H, 2017) (Zürich, 2021).

## 5.4 Probengewinnung (und invasives Staging)

Die Unterscheidung zwischen kleinzelligem und nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom war früher der Kernpunkt einer histologischen Untersuchung. Heute ist die Lungenkrebspathologie mit ihrer Subtypisierung und Bestimmung diverser Rezeptoren und Mutationsanalysen von therapieentscheidender Bedeutung. Daher ist es notwendig, ausreichend große Gewebstücke zur exakten Diagnose dieser Erkrankung zu gewinnen.

Wie bei allen Tumoren ist neben dem Performance-Score und den Begleiterkrankungen die TNM-Klassifikation des Bronchialkarzinoms für die Prognose und die Therapie entscheidend. Aus der exakten Bestimmung von Tumorgröße, Lymphknotenbefall und Metastasierungsgrad resultiert der richtige Einsatz der Therapiemöglichkeiten.

Der T-Deskriptor kann meist bildgebend geklärt werden, manche Fragen diesbezüglich müssen allerdings invasiv mittels Bronchoskopie geklärt werden, wie beispielsweise Tumorinvasion in einen Hauptbronchus (T1 oder T2) Tumorinvasion des Hauptbronchus mit oder ohne Invasion der Carina (T2 oder T3) usw.

Zu bedenken ist jedenfalls, dass CT-morphologisch „suspekte“ bzw. „PET-positive“ Befunde morphologisch (zytologisch oder histologisch) abgeklärt werden müssen!

Das gilt auch und insbesondere für das Lymphknotenstaging: der niedrige PPV eines positiven Lymphknotens im CT (50-60% in Abhängigkeit vom T-Staging) aber auch im PET (ca. 82% in Abhängigkeit vom T-Staging) machen es zwingend erforderlich, dass solche suspekten Befunde zytologisch / histologisch abgesichert werden müssen, um den Patienten nicht eine potentiell kurative Therapie vorzuenthalten, weil fälschlicherweise ein „zu hohes“ N-Stadium angenommen wird!

Auch der M-Deskriptor sollte morphologisch abgeklärt werden, insbesondere wenn eine im PET verdächtige extrathorakale Metastasierung unplausibel erscheint, beispielsweise bei einem T1 Tumor ohne mediastinale LK-Metastasen, aber bereits vermuteter Leber-Metastase.

#### 5.4.1 Bronchoskopie

Nach wie vor stellt die Bronchoskopie die wichtigste Methode zur Diagnosesicherung dar. Insbesondere bei zentralen Tumoren besteht eine ausgezeichnete diagnostische Sicherheit. Die Mortalität der Bronchoskopie liegt im Promillebereich und sollte bei einer großen Mehrheit der Patienten mit Verdacht auf Bronchuskarzinom durchgeführt werden. Darüberhinaus ist die Bronchoskopie in der Form der starren Bronchoskopie auch für interventionelle Verfahren einzusetzen: mechanische Rekanalisation bei Tumor-Obstruktion von Trachea oder Hauptbronchien, Stentlegung bei malignen Bronchialstenosen, endobronchialer Ventil-Verschluss bei Pleurafisteln, Blutstillung usw.

#### 5.4.2 EBUS-Bronchoskopie

Durch die Entwicklung der EBUS-Bronchoskopie konnte die Notwendigkeit für eine Mediastinoskopie deutlich reduziert werden. Die ultraschallgezielte Punktion der Lymphknoten per Bronchoskopie (EBUS-TBNA) wurde so zum neuen Standard der Lymphknotenklassifikation (N-Stadium). Mit EBUS sind alle intrathorakalen mediastinalen LK-Stationen abklärbar, mit Ausnahme der paraaortalen Stationen 5 und 6 sowie der paraösophagealen LK.

#### 5.4.3 EUS

Für die morphologische Abklärung paraösophagealen LK kommt der EUS zur Anwendung. Entweder mittels eines dezidierten US-gestützten Endoskops analog einem Gastroskop (EUS-FNA) oder (zunehmend verwendet) mit dem EBUS Bronchoskop in gleicher Sitzung nach dem bronchologischen Eingriff. Bei günstiger Anatomie ist über den Magen auch die EUS / EBUS-gezielte Abklärung von suspekten Läsionen an der linken Nebenniere möglich.

#### 5.4.4 Mediastinoskopie

Die cervikale Videomediastinoskopie ist die entscheidende diagnostische Staging Methode bei Patienten mit vergrößerten mediastinalen Lymphknoten und/oder FDG-aiden LK im Bereich der Lymphknotengruppen 1, 2, 4 und 7, bei welchen die EBUS und / oder EUS-Diagnostik negativ oder erfolglos war. Bei den Tumoren des linken Oberlappens mit Lymphadenopathie der Lymphknoten-Stationen 5 und 6 kann auch die erweiterte cervikale Videomediastinoskopie in Betracht gezogen werden. In diesem Fall ist jedoch eine diagnostische linksseitige Videothorakoskopie in der klinischen Praxis meistens zu bevorzugen.

Die chirurgischen Kontraindikationen der Videomediastinoskopie sind vorwiegend relative, vor allem eine ausgeprägte Kyphose oder ein Zustand nach Laryngektomie.

Eine sehr große Struma, besonders die retrosternale Struma und ein Vena-cava-superior-Syndrom stellen jedoch eine absolute Kontraindikation gegen eine Mediastinoskopie dar.

#### 5.4.5 US gezielte Punktion supraklavikulärer und cervikaler Lymphknoten

Die US-gezielte Biopsie von supraklavikulären und cervikalen LK ist wenig belastend und soll bei CT-suspekten N2- und N3-LK des Mediastinums durchgeführt werden. Der hochauflösende US ist der CT, insbesondere auch der Palpation weit überlegen!

Im US suspekte LK (Kriterien: Querdurchmesser >5mm, echoarm, fehlender Hilus) können als Aspirationsbiopsie in Freihandtechnik oder genauer mit Punktionsaufsatz punktiert werden. Als Nadelstärke für die Zytologie sind 20-21 Gauge üblich, weiters ist es mit dem Punktionsaufsatz US-gezielt möglich, auch 18-Gauge-Histologie-Nadeln für eine Gewebsbiopsie einzusetzen.

Durch Biopsie der supraclaviculären bzw. cervikalen LK wird neben der Morphologie auch das N-Stadium geklärt: diese LK sind bei supraclaviculärer und tief cervikaler Lage immer N3, hoch cervikal M1b. Das Tumorstadium ist damit IIIB, IIIC oder IVa. Jedenfalls liegt damit ein inoperables Stadium vor. In Kombination mit einer „Schnellschnitt-Diagnostik“ (Schnell-Zytologie) ist die Punktion wie beim EBUS/EUS besonders effektiv.

Der Vorteil dieser Technik liegt vor allem darin, dass man bei sehr niedrigem Nebenwirkungsrisiko Diagnose und Tumor-Staging erhält. Damit kann man invasivere Techniken wie Bronchoskopie, EBUS, CT-gezielte Punktion etc. vermeiden. Das bringt für jeden Patienten Vorteile, insbesondere jedoch bei Patienten, die mitunter schwer krank und multimorbid sind und bei denen deshalb die genannten invasiveren Techniken wie Bronchoskopie/CT-gezielte Punktion nur eingeschränkt möglich wären.

#### 5.4.6 US-gezielte und CT-gezielte Biopsie

Als Alternative zur Bronchoskopie dient zur Abklärung suspekter LRH die CT-gezielte Biopsie. Diese ist insbesondere bei kleinen peripheren Herden ohne Bronchus-Anschluss gegenüber der Bronchoskopie zu bevorzugen.

Die US-gezielte Biopsie der Lunge ist dann möglich, wenn die Läsion Kontakt zur Pleura hat und der Zugangsweg der Nadel auch mit US erfasst werden kann. Die US-gezielte Biopsie vermeidet die Strahlenexposition von Personal und Patient, ist rasch durchführbar und kostengünstig.

Die Mehrheit der LRH und Raumforderungen ist allerdings nur der CT-gezielten Biopsie zugänglich.

Die Biopsie suspekter Nebennieren-Raumforderungen ist selten indiziert, da mit multiparametrischer CT, MR und PET sehr gut zwischen Inzidentalom (fetthaltiges Adenom, Prävalenz bis 3 %) und Metastase differenziert werden kann.

Für die US- und CT-gezielte Biopsie des Primärtumors, von Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen (vor allem Leber, Knochen, Haut, etc.) stehen Feinnadeln (23G bis 20G) und Stanzbiopsienadeln (<20G) zur Verfügung. Um ausreichend Material zu gewinnen, sollte der Stanze gegenüber der Nadelaspiration auf jeden Fall der Vorzug gegeben werden.

Neben der primären Diagnose sind Biopsien auch zur Abschätzung des Therapieansprechens und zur Verifizierung eines Rezidivs indiziert.

#### 5.4.7 Thoraxsonografie

Maligner Pleura- oder Perikarderguss und eine Karzinose der Pleura sind anhand der neuesten Klassifikation als Fernmetastasierung (M1a) zu werten.

Im Ultraschall können sich maligne Pleuraergüsse als echofreie oder septierte Ergüsse oder Ergüsse mit feinen Binnenechos manifestieren. In manchen Fällen lassen sich im Ultraschall auch die verdickte Pleura oder echoarme noduläre pleurale Verdickungen darstellen. Entsprechend wird die Sonografie der Thoraxwand und der Pleura mit anschließender Punktion vor allem bei Hinweisen auf Ergussbildungen empfohlen.

Unbedingt erforderlich sind eine chemische (Transsudat/Exsudat) und zytologische Evaluierung, vorzugsweise mit Zellblocktechnik (siehe auch beiliegend den „Kremser Algorithmus“ zur Pleuraerguss-Diagnostik im Anhang C). Eine negative Ergusszytologie bei einem Exsudat schließt eine pleurale Metastasierung allerdings keineswegs aus! Bei dieser Konstellation bzw. bei weiterbestehendem Verdacht muss eine Inspektion der Pleura erfolgen.

#### 5.4.8 Pneumologische Thorakoskopie

Bei Patienten mit unklarem Pleuraerguss, weiterbestehendem Verdacht auf pleurale Metastasierung und negativer Pleuazytologie ist eine Thorakoskopie in Lokalanästhesie (pneumologisch) oder in Allgemeinnarkose (thoraxchirurgisch) notwendig.

Eine pneumologische Thorakoskopie wird in Sedoanalgesie mit Sauerstoffinsufflation über eine Maske durchgeführt. Da keine Narkose und keine Doppellumen-Intubation erforderlich sind, können auch sehr alte oder co-morbide Patienten abgeklärt werden, die für eine chirurgische Thorakoskopie keine Narkosefreigabe erhalten würden.

Es kann nach Inspektion der Pleurahöhle und Gewebsentnahme bei Vorliegen einer Pleurakarzinose in der gleichen Sitzung eine Pleurodese mit Talkum-Poudrage durchgeführt oder bei trapped lung ein Pleura-Dauerkatheter implantiert werden. Die Größe der Pleurabiopsien ist auch bei der pneumologischen Thorakoskopie meist ausreichend für alle erforderlichen (molekular)-pathologischen Untersuchungen.

#### 5.4.9 Chirurgische Videothorakoskopie

Die videoassistierte Thorakoskopie kommt neben ihrem Haupteinsatz als kuratives Verfahren auch im diagnostischen Prozess zur Anwendung, wenn die oa. Verfahren zur Diagnosesicherung nicht erfolgreich waren (LK-Gruppe 5 und 6, stark septierte unklare Pleuraergüsse, ...)

Bei Patienten mit unklarem Pleuraerguss sollte jedenfalls vor Durchführung einer kurativen Lokal-Therapie (Operation, Bestrahlung) bei unauffälliger Zytologie im Pleurapunktat eine Thorakoskopie, entweder in Allgemeinnarkose oder in Lokalanästhesie zum Ausschluss einer pleuralen Tumoraussaat durchgeführt werden.

Eine chirurgische Videothorakoskopie unter Allgemeinnarkose mit selektiver Intubation bietet eine ausgezeichnete diagnostische Möglichkeit aufgrund des Lungenkollapses unter Doppellumenintubation. Sie erlaubt es, eine Keilresektion eines Rundherdes durchzuführen. Da sowohl die Pleura als auch die Lunge selbst ausreichend groß biopsiert werden, können die Proben praktisch immer für eine molekularpathologische Diagnostik verwendet werden.

Nach intraoperativer Beurteilung der Entfaltungsfähigkeit der Lunge kann bei Nachweis von Pleurametastasen sofort unter Kamerakontrolle eine Pleurodese mit Talkum-Poudrage durchgeführt oder bei trapped lung ein Pleura-Dauerkatheter eingebaut werden.

## 5.5 Pathologie

### 5.5.1 Anforderungen an die Klinik/Präanalytik

Folgende Voraussetzungen gelten für eine histologische/molekularpathologische Aufarbeitung und Befundung.

#### ***Vollständige klinische Angaben***

- Datum des Eingriffs
- Klinische Diagnose/Differenzialdiagnose
- Fragestellung an den Pathologen
- anatomische Lokalisation der Läsion
- relevante Vorbefunde (z.B. Lungenkarzinom – Subtyp, Befunde prädiktiver Markeranalysen, andere maligne Vorerkrankungen, vorangegangene Biopsie)
- relevante klinische, laborchemische und/oder radiologische Befunde (Rundherd; multiple Rundherde)
- bei endoskopischen Präparaten Art der Abtragung (Endo-, transbronchiale oder transthorakale Biopsie) Katheter, Zange
- bei zytologischen Präparaten Art des Untersuchungsmaterials (Bronchialsekret, -spülflüssigkeit, Bürstenmaterial), EBUS-TBNA, EUS-FNA, bronchoalveoläre Lavage, Sputum, Pleuraerguss
- bei chirurgischen Präparaten Art des Resektates: Keilresektat, Segmentektomie-, (Sleeve-, Bi-) Lobektomie-, Pneumonektomie-Präparat, En-bloc-Resektat mit Angabe der mitresezierten extrapulmonalen Strukturen (cave: anhaftende mediastinale Lymphknoten)
- Seitenangabe: rechts/links
- klinisches (präoperatives) Stadium, relevante intraoperative Befunde
- Angaben zu einer allfälligen neoadjuvanten Therapie
- Rauchverhalten

### **Präparatübersendung**

- Präparatfixierung in 4%-iger neutral gepufferter Formaldehydlösung in ausreichendem Verhältnis von Fixans zu fixierendem Organ (optimal 10 Volumsanteile Fixationsmittel bei einem Volumsanteil Gewebe).
- Fixationsdauer
  - mindestens 6 Stunden
  - FISH (Zellblock, histologische Präparate): zwischen 6 und 72 Stunden
  - Sequenzierung: 2 bis 60 Stunden für Sequenzierung

Anm: Abweichungen können die Qualität von Immunhistochemie, In-Situ-Hybridisierung und Molekularpathologie beeinträchtigen.

- Entkalkung mit säurehaltigen Lösungsmitteln nicht empfohlen, alternativ Entkalkung mit EDTA

### **5.5.2 Pathologischer Befund**

Die Befundergebnisse der Pathologie sollen folgende Inhalte umfassen.

#### **Makroskopie**

##### Zytologie

- Beschreibung der Flüssigkeit und Anzahl angefertigter Präparate

##### Biopsie

- Anzahl Fragmente; Größe (maximaler Durchmesser)

##### Resektate

- Zustand des Gewebes
  - Nativ/fixiert; Intakt/eingeschnitten; Orientierbar
- Art des Resektates
  - Keilresektat, Segmentektomie-, (Sleeve-, Bi-)Lobektomie-, Pneumonektomie-Präparat, En-bloc-Resektat mit Angabe der mitresezierten extrapulmonalen Strukturen (cave: anhaftende mediastinale Lymphknoten)
- Seitenangabe
  - rechts/links
- Grösse des Präparates in 3 Dimensionen
- Länge der mit Klammernähten verschlossenen pulmonalen Resektionsränder
- Pleuraoberfläche
- Beschreibung von Fadenmarkierungen
  - markierte Läsion erkennbar: ja/nein

- Tumorbeschreibung
  - Lokalisation: Angabe des Lungenlappens, zentral im Hauptbronchus/peripher
  - Grösse in 3 Dimensionen
    - Gesamttumordurchmesser
    - Bei Adenokarzinomen mit subsoliden und soliden Anteilen (entspricht oft lepidischem bzw. invasivem Anteil): Zusätzlich maximalen Durchmesser des soliden Tumoranteils angeben (bei invasiven nicht-muzinösen Adenokarzinomen mit lepidischer Komponente wird nur die Grösse der invasiven Tumorkomponente für die T-Kategorie berücksichtigt)
  - Zusätzliche Tumorherde
    - im selben oder in einem anderen Lappen (Resektat durchpalpieren)
    - Beschreibung zusätzlicher Tumorherde (Grösse, Beziehung zur Pleura etc.)
- Beziehung und Abstand zur Pleura und zum Interlobärspace
- Beziehung und Abstand zu benachbarten Strukturen
  - Hauptbronchus, Hilus-Weichteile, Carina, Thoraxwand, Perikard, Diaphragma, Mediastinum, grosse Gefässe, Herz, andere
- Makroskopische Gefässinvasion
  - ja/nein
- Abstand zu den Resektionsrändern
  - Bronchus, Gefässe, Lungenparenchym, anhaftende Strukturen
- Nach neoadjuvanter Therapie: Ausmass des Therapieansprechens
  - % des residuellen vitalen Tumors und der Nekrose/Fibrose
- Lokoregionäre Lymphknoten:
  - Anzahl intrapulmonaler, hilärer und gegebenenfalls mediastinaler Lymphknoten
  - maximaler Durchmesser
  - Tumorverdächtig: ja/nein
- Beschaffenheit des übrigen Lungengewebes:
  - Peritumoral: Konsolidation, Bronchiectasien, Atelektase
  - Tumorfremd: Emphysem, Pneumonie, Fibrose, anderes

## **Histologie**

Turnaround time: Zeit bis zum ersten pathologischen Befund (Primärdiagnostik): ≤ 3 Arbeitstage (Onkozeit)

### Zytologie/Biopsie

- Sicherung der Diagnose und Dignität eines Lungentumors
- Histologische Tumorklassifikation nach WHO 2015
  - Die Diagnose „Nicht-kleinzelliges Karzinom“ (NSCLC) bzw. Nicht-kleinzelliges Karzinom NOS sollte weitgehend vermieden werden, es sei denn, eine spezifischere Diagnose ist anhand morphologischer bzw. immunhistochemischer Färbungen nicht möglich.
  - Akzeptabel sind die Bezeichnungen „Nicht-kleinzelliges Karzinom, eher einem Adenokarzinom entsprechend“ bzw. „Nicht-kleinzelliges Karzinom, eher einem Plattenepithelkarzinom entsprechend“. „NSCLC NOS“ soll nur dann verwendet werden, wenn Immunhistochemische Färbungen inkonklusiv bzw. zweifelhaft sind.
  - Neuroendokrine Lungentumore:
    - immunhistochemische Bestätigung der Diagnose
    - immunhistochemische Bestimmung der Proliferationsfraktion
  - Das Aufsparen von Gewebe für eine molekulare Testung ist entscheidend. Ein wiederholtes Anschneiden des Paraffinblockes und die Zahl der immunhistochemischen Färbungen sollen so weit wie möglich vermieden bzw. reduziert werden.
- Bestimmung des Differenzierungsgrades (Grading) optional
- ICD-O-3
- Resultate aller immunhistochemischen Untersuchungen (positiv, negativ, zweifelhaft)
- Material für molekulare Analysen, besonders bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien und Einleitung molekularpathologischer Untersuchungen zur Frage therapierrelevanter Mutationen der Tumorzellen
- Resultate prädiktiver Markeruntersuchungen
- Im Kommentar erwähnen, falls das Tumormaterial unter Berücksichtigung aller Proben (Biopsie und Zytologie) für allfällige prädiktive Markeranalysen oder die immunhistochemische Subtypisierung eines NSCLC nicht ausreicht.

### Indikationen für Immunhistochemie

- Umsichtiger Einsatz der Immunhistochemie, bei wenig differenzierten Karzinomen, wenn morphologische Kriterien für die histologische Tumortypisierung nicht ausreichen
- Biopsien: Die Verwendung eines Antikörpers für Adenokarzinome (TTF1, Napsin) bzw. eines Antikörpers für Plattenepithelkarzinome (p63, p40) sollte die Lösung von diagnostischen Problemen in den meisten Fällen möglich machen. Undifferenzierte Tumore mit Koexpression von TTF1 und p40 sollten als Adenokarzinome klassifiziert werden. Ein Panel mit TTF1 und p40 sollte die Klassifizierung der meisten NSCLC-NOS-Fälle möglich machen.

- NUT Karzinome
- Zur Unterscheidung von Adenokarzinomen, Plattenepithelkarzinomen, großzelligen Karzinomen, Metastasen und Mesotheliomen
- Primäres Adenokarzinom der Lunge
  - Geeignetes Immunhistochemie-Panel bei unsicherem Primärsitz
  - TTF1 bei 70-90% der nicht-muzinösen Adenokarzinome positiv, Lungenmetastasen nahezu immer TTF1 negativ (Ausnahme: Schilddrüsenkarzinome – PAX8 und Thyreoglobulin positiv), selten positive TTF1-Reaktionen bei Metastasen anderer Organe in Abhängigkeit des verwendeten Klonen
  - Napsin A: positive Reaktion in ca. 80% der Adenokarzinome der Lunge, sinnvolle Ergänzung zu TTF1
- Bestätigung einer neuroendokrinen Differenzierung
  - NCAM (CD56), Chromogranin, Synaptophysin
  - Ein positiver Marker ausreichend, wenn >10% der Tumorzellen eine positive Reaktion zeigen
- DD Malignes Mesotheliom vs. Adenokarzinom der Lunge
  - Differenzialdiagnose mittels Klinik, Bildgebung und Immunhistochemie
  - Antikörper spezifisch für das maligne Mesotheliom: WT1, calretinin, CK5/6 und D-240 (üblicherweise negativ für das Adenokarzinom der Lunge)
  - Antikörper spezifisch für das Adenokarzinom der Lunge: pCEA, Claudin 4, TTF1, Napsin A. Weitere Marker: B72.3, Ber-Ep4, MOC31, CD15 (sensitivität und Spezifität niedriger als die erstgenannten)
- Panzytokeratin, z.B. AE1/AE3 zum Ausschluss anderer Tumore
- Andere organspezifische Marker wie GCDFP15, GATA3, Mammoglobin, ER, PR (Ausschluss eines Mammakarzinoms), PAX8 (Ausschluss Nierenzellkarzinom), PAX8, PAX2, ER (Ausschluss papilläres seröses Karzinom), CDX2 (Karzinome des Gastrointestinaltraktes), NKX3.1. (Prostatakarzinom)

#### Resektate

- Histologische Tumorklassifikation nach WHO 2015
- ICD-O-3 (DKG Template Pathologiebericht Lungenkarzinom - Resektat)
- Bestimmung des Differenzierungsgrades (Grading) optional

- Bestimmung der Tumorausdehnung am Resektionspräparat (Staging)
  - Staging nach den Empfehlungen der AJCC mit Tumorgöße, Ausmaß der Invasion, Beurteilung der Resektionsränder, Vorhandensein bzw. Fehlen von Lymphknotenmetastasen
  - Die Zahl der befallenen Lymphknoten soll dokumentiert werden wegen der prognostischen Aussage. Direktes Einwachsen des Primärtumors in Lymphknoten wird als Lymphknotenmetastase gewertet
  - Die AJCC, die UICC bzw. IASCL empfehlen die Entfernung von zumindest 6 Lymphknoten während der Operation, jeweils 3 Lymphknoten von Station N1 und N2, als Voraussetzung für aussagekräftiges Staging. Alle Lobektomiepräparate sollen sorgfältig aufgeschnitten werden, um (befallene) Lymphknoten aufzufinden.
- Beurteilung der Resektionsränder
- Bestimmung des Regressionsgradings bei neoadjuvant behandelten Tumoren
- Beschaffenheit des übrigen Lungengewebes
- Einleitung molekularpathologischer Untersuchungen zur Frage therapierelevanter Mutationen der Tumorzellen
- Bestimmung der Klonalität bei multiplen Lungentumoren (molekular unterstütztes Staging)

#### Biopsien bzw. zytologische Präparate bei Tumorprogression

Untersuchung von Biopsien bzw. zytologischen Präparaten für molekulare Analysen im Zusammenhang mit einer etablierten Diagnose, nach Progression bei vorangegangener zielgerichteter Therapie:

- Bestätigung des ursprünglichen Tumortyps mit minimalem Einsatz von Gewebe für Immunhistochemie bei Verdacht auf Transformation in ein kleinzelliges Karzinom oder Vorliegen einer geänderten Histologie
- Materialgewinnung für Molekulare Testung

#### ***Molekularpathologische Untersuchung auf molekulare Zielstrukturen***

##### Allgemeines

##### **Teststrategie beim Lungenkarzinom**

1. Obligatorische Tests bzw. „Reflextests“ zum Zeitpunkt der (Primär-)Diagnose durchführen
2. Tests für Targets, bei denen off-label-Therapien verfügbar sind: Testung ohne Anforderung bei negativen Ergebnissen für EGFR, ALK, ROS1, BRAF, NTRK, MET
3. Tests von Targets in klinischen Studien nach interdisziplinärer Vereinbarung

## Reflextestung beim Lungenkarzinom

### Resektate

- Adenokarzinome der Lunge
- NSCLC (TTF1 positiv, p40 negativ)
- NSCLC mit Komponente eines Adenokarzinoms (einschließlich adenosquamösen und pleomorphen Karzinomen in Resektaten)

### Biopsie/Zytologie

- Wenn eine Adenokarzinom-Komponente nicht ausgeschlossen werden kann
- Alle Karzinome, die als NSCLC NOS klassifiziert wurden
- Nicht kurativ behandelbare nichtplatteneitheliale NSCLC
- Junge (< 50a) Patienten mit Plattenepithelkarzinomen von Nie-Rauchern/Leichtrauchern vor Erstlinientherapie

### PD-L1

Bei nicht kurativ behandelbaren NSCLC (therapienaive Patienten im Stadium IV) parallel zur Molekularpathologie die immunhistochemische Bestimmung der PD-L1 Expression - *Tumor proportion score (TPS)*

### Turnaround time

Die Mutationen können einzeln/sequenziell oder als Teil eines NGS-Panels getestet werden. Die Turnaround time bezieht sich vom Einlangen der Probe im molekularpathologischen Labor bis zur Ausgabe des molekularpathologischen Befundes. Bei den molekularpathologischen Untersuchungen soll eine Methodik eingesetzt werden, die innerhalb von 10 Arbeitstagen zu einer definitiven Diagnose kommt und die sensitiv genug ist, um Mutationen auch in Geweben mit nur 10% Tumoranteil nachweisen zu können (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

### Geeignete Untersuchungsmaterialien für Molekularpathologische Testung

- Formalinfixiertes, paraffineingebettetes Material (FFPE), inklusive Zellblock ist geeignet für die meisten molekularen Untersuchungen, mit Ausnahme von mit säurehaltigen Lösungen entkalktem Knochengewebe. Die Entkalkung mit alternativen Substanzen sollte in diesem Zusammenhang angestrebt werden (z.B. EDTA).
  - 4% gepuffertes Formalin, Fixationsdauer zwischen 6 und 72 Stunden für FISH, 12 bis 60 Stunden für Sequenzierung
- Zytologische Materialien wie Zellblöcke, Abklatschpräparate sollten von den Labors als Materialien für molekulare Testungen einbezogen werden.
- Plasma Cell free/Circulating Tumor DNA Testing (Kein Ersatz für histologische/zytologische Diagnostik lt. NCCN)

### Testmethoden

- Next generation Sequencing (NGS)/DNA und RNA
- Polymerase chain reaction (PCR)
- Sanger-Sequenzierung (nicht mehr empfohlen Popper)
- Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH)
- Immunhistochemie

### Minimalanforderungen für Untersuchungsmaterialien

- 100 Zellen für PD-L1 Immunhistochemie
- > 10% Tumorzellanteil für NGS, PCR
- >50 nicht überlappende Tumorzellen für FISH

### Inhalte Molekularpathologischer Befund

- Mikroskopie – Pathologische Beurteilung
  - Art und Qualität des Untersuchungsmaterials
  - Tumorgehalt, Tumorzellzahl
  - Tumoranteil in % zur Verifizierung eines quantitativen Analyseergebnisses
- Methode der DNA/RNA Isolierung
- Qualität der DNA/RNA
- Methode der Mutationsanalyse
- inkl. Sensitivität und Spezifität, Klon, Sonden
- Angabe aller analysierten Gene
- Detektierte genetische Veränderungen:  
Mutationen - Gene Human Genome Variation Society (HGVS),  
<http://varnomen.hgvs.org/>
  - Rearrangements
  - Copy number variations
  - Immunhistochemische Reaktion (inkl. allfällige Scores)
- Interpretation – klinische Signifikanz

### Pathologische Beurteilung

- Auswahl eines geeigneten Tumorareals
- Tumorzellanteil
- Allfällige Makro- oder Mikrodissektion

Molekularpathologie – Testen von prädiktiven Biomarkern (Primärtestung)

Target	Test-Zeitpunkt	Methode	Zu erwartende Positivität beim Lungenkarzinom
EGFR Exon 18-21	Reflextest	NGS oder äquivalente Methode	Kaukasier ca 15% Asiaten ca 60%
KRAS	Primärtestung empfohlen	NGS oder äquivalente Methode prognostisch, prädiktiv für schlechtes Ansprechen auf Chemotherapie, immunmodulierende Therapie	20-25% (30%)
BRAF V600	Reflextest	V600E, V600M	1-2% der pulmonalen Adenokarzinome (davon in 59% V600-Mutationen)
ALK rearrangement	Reflextest	Immunhistochemie Klon 5A4, D5F3 Bestätigung durch FISH/NGS bei schwacher Expression	4-6% der Adenokarzinome 70-80% Nieraucher Junge Patienten (40-50a)
ROS1 rearrangement	Reflextest	Immunhistochemie Klon D4D7, SP384; Bestätigung durch FISH/NGS in allen positiven Fällen	2% der Adenokarzinome Häufig junge Nieraucher, muzinöse Karzinome und Siegelringzellkarzinome
NTRK	Reflextest	Immunhistochemie, wenn NGS nicht verfügbar Klon pan TRK clone EPR17341 Immunhistochemisch positive Ergebnisse mittels NGS bestätigen	1% der Adenokarzinome
MET exon 14 skipping Mutation	Reflextest		3% der Adenokarzinome Bis 20% der sarkomatoiden Karzinome; 5-20% Komutation als Resistenzmechanismus bei EGFR-mutierten Adenokarzinomen
MET Amplifikation		Negativer prognostischer Marker	5-20% der EGFR-mutierten Adenokarzinome bei MET-Komutation Resistenz gegen EGFR TKIs
HER2 Mutation	Primärtestung empfohlen	NGS oder äquivalente Methode	1-3% der Adenokarzinome Häufig Frauen, Nieraucher
HER-2 Amplifikation	Nicht empfohlen	FISH nicht empfohlen	Her-2 Amplifikation kein Benefit bei Therapie mit Trastuzumab
RET rearrangement	Primärtestung empfohlen	FISH break apart Sonden/NGS Immunhistochemie nicht empfohlen	1-2% der Adenokarzinome

PD-L1	Reflextest	Klon 22C3, SP263 oder 28.8 Tumor proportion score (TPS) <u>Metastasiertes NSCLC:</u> Monotherapie first line TPS ≥ 50% Second line Therapie TPS ≥ 1%	
TMB	Siehe Kommentar	Methode nicht standardisiert, Relevanz für Therapieentscheidungen sowie cut-offs noch unklar. TMB-Bestimmung in bestimmten Situationen auf Anforderung.	
Neuroregulin 1 (NRG1)	Klinische Studien		
KRAS und/oder KEAP1 kombiniert mit STK11/LKB1	Klinische Studien		
PIK3CA, AKT1, PTEN	Klinische Studien		Plattenepithelkarzinome, Raucher

Tabelle 2 – Primärtestung von prädiktiven Biomarkern

Anm: KRAS ist die häufigste Treibermutation (in ca. 30%). Gegen KRASG12C gerichtete Medikamente sind in klinischen Studien bereits erfolgreich getestet worden. Da sich onkogene Treibermutationen weitgehend gegenseitig ausschließen, kann bei sequenziellen Test-Algorithmen und Vorliegen einer KRAS Mutation auf weitere Genuntersuchungen verzichtet werden.

#### Molekularpathologie bei Tumorprogression – erworbene Resistenz

Vorangegangene Therapie	EGFR TKI	ALK TKI	ROS1 TKI
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ T790M</li> <li>Anm: Bei T790 Negativität breite molekulare Testung</li> <li>▪ MET Amplifikation</li> <li>▪ ERBB2 Amplifikation</li> </ul> <p><u>Liquid Biopsy</u> bei fehlendem Nachweis von T790M in der Biopsie oder wenn eine Biopsie nicht zur Verfügung steht</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ALK Amplifikation</li> <li>▪ ALK Mutation</li> <li>▪ EGFR</li> <li>▪ MET</li> <li>▪ CDK4, CDK6</li> <li>▪ IGF-1R</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ROS1 Amplifikation, ROS1 Mutation</li> </ul>

Tabelle 3 – erworbene Resistenz bei Tumorprogression

## 5.6 Funktionsdiagnostik

Die perioperative Morbidität steigt mit zunehmendem Alter. Bei älteren Patienten ( $\geq 70$  Jahre) besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass sie eine intensive perioperative Betreuung benötigen.

Präoperativ muss daher eine Bewertung von Komorbiditäten durchgeführt werden, da die Assoziation von zunehmendem Alter und operativer Letalität auf das breitere Spektrum von Komorbiditäten und nicht auf das Alter allein zurückzuführen ist.

Die Letalität bei einer Pneumonektomie gegenüber einer Lobektomie erhöht sich, das gilt gleichermaßen für junge und ältere Patienten, insbesondere bei rechtsseitiger Pneumonektomie. Die perioperative Letalität steigt bei sehr hohem Alter ( $>80$  Jahre) in Abhängigkeit vom biologischen Gesamtzustand, dem Tumorstadium, dem Schweregrad, der Anzahl der Komorbiditäten und der Ausdehnung der Lungenresektion an.

### 5.6.1 Funktionelle Operabilität

Bei der Bewertung der Lungenfunktion sollte in Grenzfällen und bei komplexem klinischen Bild eine enge interdisziplinäre Absprache zwischen Pneumologen, Thoraxchirurgen und Strahlentherapeuten erfolgen.

Bei einer geplanten Lobektomie muss bei einem postbronchodilatatorischen FEV<sub>1</sub>  $>1,5$  l und einer Diffusionskapazität TLCO  $>60$  % des Sollwertes keine weitere Lungenfunktionstestung erfolgen.

Bei einer geplanten Pneumonektomie muss bei einem postbronchodilatatorischen FEV<sub>1</sub>  $>2,0$  l und einer TLCO  $>60$  % des Sollwertes keine weitere Lungenfunktionstestung erfolgen.

Bei Patienten, die basierend auf FEV<sub>1</sub>- und TLCO-Werten nicht eindeutig operabel sind, sollten eine Ganzkörperplethysmographie, eine Blutgasanalyse in Ruhe, eine semiquantitative Lungenperfusionsszintigraphie und eine Spiroergometrie durchgeführt werden. Zum Algorithmus der Bestimmung der funktionellen Operabilität siehe Anhang B.

### 5.6.2 Klinische Operabilität: kardiovaskuläres und zerebrovaskuläres Risiko

#### Kardiovaskuläres Risiko

Es gibt keine klinischen Untersuchungen zur Dauer des mindestens einzuhaltenden Intervalls zwischen einem akuten Myokardinfarkt und der geplanten Lungenresektion. Nach Expertenmeinung reicht eine Zeitspanne von mindestens 6 Wochen aus. Bei Lungenresektion in den ersten 6 Monaten nach Myokardinfarkt wird präoperativ grundsätzlich eine kardiologische Untersuchung (Basisprogramm: EKG, Echokardiographie) mit Risikoeinschätzung angeraten. Patienten mit Zustand nach erfolgreicher aortokoronarer Bypassoperation haben in den ersten 5 Jahren danach kein erhöhtes perioperatives Risiko bei einer Lungenoperation, sofern nicht wieder Symptome einer koronaren Herzerkrankung oder Herzinsuffizienz aufgetreten sind.

Einschätzung des kardiovaskulären Risikos (modifiziert nach (Eagle, 1999))

#### Hohes Risiko:

- Instabile oder schwere Angina pectoris:
  - kürzlicher Myokardinfarkt mit Hinweis auf ein bedeutendes ischämisches Risiko basierend auf klinischen Symptomen
  - instabile oder schwere Angina
- Dekompensierte Herzinsuffizienz
- Signifikante Arrhythmien:
  - AV-Block II und III Grades
  - Symptomatische ventrikuläre Arrhythmien bei Herzinsuffizienz
  - Supraventikuläre Arrhythmien mit nicht kontrollierter Herzfrequenz
- Schwerer Herzklappenfehler

#### Mittleres Risiko:

- Leichte Angina pectoris
- Vorhergehender Myokardinfarkt, basierend auf pathologischen Q-Zacken
- Kompensierte Herzinsuffizienz
- Diabetes mellitus mit Gefäßkomplikationen

#### Geringes Risiko:

- Fortgeschrittenes Alter (>70 Jahre)
- Abnormes EKG (linksventrikuläre Hypertrophie, Linksschenkelblock, Kammerendteilveränderungen)
- Fehlender Sinusrhythmus bei normfrequenter Kammeraktion (z.B. Vorhofflimmern)
- Geringe Belastbarkeit
- Schlaganfall mit Residuen
- Schlecht eingestellte arterielle Hypertonie

#### Zerebrovaskuläres Risiko

Bei Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Anamnese existieren keine Daten über eine Häufung zerebrovaskulärer Komplikationen im Zusammenhang mit einer Lungenresektion bei Bronchuskarzinom. Das perioperative Risiko der Patienten könnte aber bei höhergradiger Karotis-Stenose erhöht sein. Vor geplanter Lungenresektion sollte deshalb bei allen Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Anamnese oder mit Strömungsgeräuschen über den Karotiden eine Karotis-Doppler- und eine Duplex-Sonographie durchgeführt werden. Bei symptomatischer oder hochgradiger, aber asymptomatischer Stenose (>70 %) der extrakraniellen hirnzuführenden Arterien sollte vor Lungenresektion eine interventionelle oder operative Behandlung der Stenose diskutiert

werden. Es besteht also keine prinzipielle Kontraindikation für eine Lungenresektion bei Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Anamnese.

## 5.7 Tumorboard

Die organisatorischen Anforderungen an ein Tumorboard sind in der Richtlinie „Tumorboard in den NÖ Landeskliniken“ (derzeit Version LKHO-Rili/AMBU 1.2 – 2016) beschrieben.

Jeder onkologische Fall eines diagnostizierten Bronchialkarzinoms ist in einem Tumorboard vorzustellen. **Für nicht akute Fälle ist eine prätherapeutische Vorstellung vorzusehen** (angestrebter Richtwert: mind. 95% aller elektiven Fälle). Ziel ist es, das wöchentlich Tumorboards zur Besprechung von Bronchialkarzinomen abgehalten werden.

Das Vorliegen einer Tumorboard-Empfehlung eines Klinikums außerhalb der NÖ Trägerschaft ist nicht ausreichend, wenn die (Weiter-)Behandlung des Patienten in einem NÖ Klinikum vorgesehen ist.

### 5.7.1 Anmeldung

Die Anmeldung eines Falles zum Tumorboard erfolgt unter Verwendung des Onkologie-Informationssystems. Im Zuge der Anmeldung sind folgende Angaben zu machen:

1. Art der Vorstellung (Erstvorstellung, Wiedervorstellung, ...)
2. Aktuelles Tumorgeschehen (Primärtumor, Fernmetastasen, ...)
3. Tumorboardart (prätherapeutisch, postoperativ diagnostisch, ...)
4. Vorstellender Arzt
5. Wahl des Tumorboards inkl. Datum
6. ECOG / Karnofsky
7. Fragestellung

Um eine qualitativ hochwertige Fallbesprechung zu ermöglichen, sollten zumindest die folgenden Informationen bereits zum Zeitpunkt der Anmeldung im Onkologie-Informationssystem dokumentiert sein:

1. Allergien
2. Komorbiditäten
3. Diagnosedatum und Diagnose (ICD-10)
4. Ergebnisse Diagnostik (Klinisches Staging, Bericht Bildgebung, Bericht Pathologie)

### 5.7.2 Teilnehmer

Folgende Fächer sind im Tumorboard vertreten:

1. Radiologie/Nuklearmedizin
2. Pathologie
3. Internistische Onkologie
4. Pneumologie
5. Thoraxchirurgie
6. Radioonkologie

Bei Vorliegen von Hirnmetastasen ist der Fall mit Bildern bei Bedarf der Neurochirurgie vorzustellen.

Wesentliche Voraussetzung für eine bestmögliche individuelle Therapie-Entscheidung ist die persönliche Vorstellung des Falles durch den Case-Manager.

### 5.7.3 Ergebnis/Protokoll

Das Ergebnis der Fallbesprechung - die Therapie-Empfehlung - wird im Onkologie-Informationssystem dokumentiert. Aus den gesamten, zum Fall vorliegenden Informationen wird ein Tumorboard-Protokoll generiert und vom Tumorboard-Verantwortlichen freigegeben.

Das Tumorboard-Protokoll wird zusätzlich automatisch in das Krankenhausinformationssystem (KIS) übertragen und steht somit allen Ärzten in der allgemeinen Befundablage des Patienten zur Verfügung.

## 6 Palliativmedizin

Bezüglich palliativmedizinischer Aspekte wird, unabhängig von der zugrundeliegenden Diagnose, auf die S3-Leitlinie Palliativmedizin des Leitlinienprogramms Onkologie verwiesen (DKG D. A., 2020).

### 6.1 Definition palliative Behandlung

Palliativmedizin ist ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien, die mit den Problemen konfrontiert sind, die mit lebensbedrohlichen Erkrankungen einhergehen, und zwar durch Vorbeugen und Lindern von Leiden, durch frühzeitiges Erkennen, und sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen belastenden Beschwerden körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art (Definition Palliative Care WHO 2002). Das metastasierte nichtkleinzellige Lungenkarzinom ist die häufigste Todesursache durch Krebs weltweit (Siegel R., 2014). Patienten mit metastasiertem Lungenkarzinom leiden unter einer hohen Symptomlast und fallen durch eine vergleichbare geringe Lebensqualität auf; die mediane Überlebenszeit liegt unter einem Jahr (Stephens, 1995).

Bei Patienten mit metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs führte eine frühzeitige Palliativversorgung zu signifikanten Verbesserungen sowohl der Lebensqualität als auch der Stimmung. Verglichen mit Patienten, die eine Standardversorgung erhielten, Patienten, die eine frühzeitige Palliativversorgung erhielten, hatten weniger aggressive Betreuung / Therapie am Lebensende, aber zeigten dennoch ein längeres Überleben (Temel J.S., 2010).

Stationäre und ambulante Patienten mit fortgeschrittenem unheilbarem Lungenkrebs sollten zu Beginn des Krankheitsverlaufs gleichzeitig mit der aktiven Behandlung spezielle Palliativdienste erhalten. Die frühzeitige Überweisung von Patienten an interdisziplinäre Palliativteams ist unbedingt anzustreben (Ferrell B.R., 2017).

Die Begleitung von Sterbenden ist in der Behandlung von Lungenkarzinom-Patienten integraler Bestandteil der Therapie. Umfangreiche Kenntnisse in der Sterbebegleitung mit ihren unterschiedlichen Herausforderungen in den physischen, psychischen, sozialen und spirituellen Dimensionen sollten zu den selbstverständlichen Voraussetzungen der Behandler gehören. Eine sensible, offene und ehrliche Kommunikation mit Patienten und Familie ist genauso notwendig wie eine Haltung in der Begleitung von Sterbenden, in der das Sterben als natürlicher Prozess angenommen wird (DKG D. A., 2020).

## 6.2 Zusammenfassung

1. Palliativmedizinisches Konsil bei Erstdiagnose eines fortgeschrittenen unheilbaren Lungenkrebses.
2. Palliativmedizinisches Konsil bei Progress eines fortgeschrittenen unheilbaren Lungenkrebses.
3. Palliativmedizinisches Konsil bei Symptomlast eines fortgeschrittenen unheilbaren Lungenkrebses.
4. Kontinuierliche flächendeckende Versorgung von Palliativpatienten mit fortgeschrittenem Lungenkrebs in Niederösterreich durch die Vernetzung von Palliativkonsiliardiensten und Mobilien Palliativteams.
5. Fortlaufende Symptomkontrolle und psychosoziale Versorgung von fortgeschrittenem Lungenkrebs durch Palliativteams.
6. Vorrusschauende Planung („Advanced Care Planning“) für Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkrebs durch ausgebildete Palliativärzte.
7. „End-of life-Care“ für Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkrebs an entsprechenden Versorgungseinheiten oder zu Hause, gestützt durch mobile Palliativteams.
8. Verpflichtende Anwesenheit eines Palliativmediziners in jedem Tumorboard.

Wenn ein Patient im Stadium IV im Tumorboard besprochen wird, muss ein Palliativkonsil gestellt werden.

## 7 Psychoonkologie

Die Psychoonkologie ist eine junge Fachrichtung im Bereich der Onkologie. Darunter versteht man eine interdisziplinäre Fachrichtung für Betroffene und Familien in Form psychoonkologischer und psychosozialer Begleitung, unabhängig von ihrer sozialen Situation.

Sie ist als Teil einer modernen, patientenzentrierten Krebsbehandlung unabdingbar, um Betroffene, wie auch deren Angehörige ganzheitlich zu begleiten. Methodisch bedient sich die Psychoonkologie der Klinischen- und Gesundheitspsychologie, der Klinischen Psychotherapie, der Psychiatrie und der Kommunikationswissenschaften.

Den Betroffenen kann dadurch in ihren unterschiedlichen und wechselnden Bedürfnissen zur Seite gestanden werden. Eine Förderung von Bewältigungsstrategien und Ressourcen stärkt deren Selbstkompetenz und bietet eine Unterstützung in Entscheidungssituationen. Dabei wird auf ihre körperlichen Befindlichkeiten, sowie die aktuellen medizinischen Behandlungen und die dazugehörigen Rahmenbedingungen eingegangen. Damit diese Maßnahmen zum Tragen kommen, braucht es förderliche Rahmenbedingungen wie die Freiwilligkeit der Betroffenen und ein Umfeld, das vertrauliche Gespräche und die dafür notwendigen zeitlichen wie finanzielle Ressourcen garantiert.

Eine Krebsdiagnose zu erhalten, stellt für jeden Menschen eine Krisensituation dar. Betroffene sind in solchen Momenten oft sehr verletzlich und sensitiv gegenüber (ärztlicher) Kommunikation. Die Diagnose bedeutet eine tiefgreifende Verunsicherung und kann zu Gefühlen von Bedrohung und Ohnmacht führen. Die meisten Menschen wünschen sich und brauchen eine einfühlsame und professionelle Begleitung in dieser schweren Zeit, und dementsprechend muss jedem Patienten mit der Diagnose Bronchuskarzinom auf Grund der hohen Relevanz ein psychoonkologisches Gespräch zeitnah angeboten werden.

Der Psychoonkologe kann den gesamten Krankheitsprozess, beginnend bei einer Verdachtsdiagnose bis hin zur Heilung und Nachbehandlung, oder im palliativen Setting bis hin zum Versterben, psychologisch begleiten. Dabei wird der Verlauf der Krebserkrankung (Prävention, Früherkennung, Diagnostik, Behandlung und Nachsorge) berücksichtigt und in einen Bezug zu den individuellen und sozialen Prozessen der Krankheitsverarbeitung gesetzt. Neben Kriseninterventionen in akut belastenden Situationen, sowie stützenden und entlastenden Gesprächen im Behandlungsverlauf werden auch Übungsanleitungen zur Selbsthilfe, Entspannung u.v.m. angeboten.

Das Aktivieren von persönlichen Bewältigungsressourcen und das Stabilisieren des Selbstwertes wie auch die Förderung der Lebensqualität stellen jedenfalls wichtige Faktoren in der Behandlung dar. Neben Einzelgesprächen werden auch Paar- und Familiengespräche von Psychoonkologen durchgeführt, um das gesamte soziale Gefüge in die Behandlung miteinzubeziehen und betroffene Angehörige ebenso psychisch zu entlasten.

Ziele der psychoonkologischen Behandlung sind vor allem die Linderung der emotionalen Belastung und die Förderung des körperlichen und psychischen Wohlbefindens der Patienten. Des Weiteren geht es auch um das Erkennen und Behandeln von klinisch relevanten Symptomen und psychischen Störungen.

Fachspezifische Betreuung und Begleitung von onkologischen Patienten bieten die Österreichische Plattform für Onkologie (ÖPPO), sowie die Österreichische Gesellschaft für Psychoonkologie (ÖGPO). Dies sind österreichweit agierende, gemeinnützige Vereine mit dem Auftrag der Förderung psychoonkologischer Arbeit, Beratung, Therapie und Forschung.

Bei Bedarf können Kontakte zu geeigneten externen Leistungsanbietern (Psychotherapie, Psychosozialer Dienst, niedergelassene Fachärzte für Psychiatrie), sowie Informationsdiensten und Beratungsstellen (Österreichische Krebshilfe, Selbsthilfegruppen, Rauchertelefon) vermittelt werden.

L

G

A

## 8 Therapie

### 8.1 NSCLC

#### 8.1.1 Operative Therapie

##### 8.1.1.1 Resektion im Stadium I / II und T3N1 (IIIA) NSCLC

###### 8.1.1.1.1 *Radikale chirurgische Resektion*

Eine radikale chirurgische Resektion ist ein fundamentales therapeutisches Prozedere bei Patienten in frühen Stadien der Erkrankung. Voraussetzung ist eine adäquate kardio-pulmonale Reserve. Die Lobektomie des befallenen Lappens einschließlich systematischer Dissektion ipsilateraler mediastinaler Lymphknoten ist die empfohlene chirurgische Maßnahme. In seltenen Fällen ist eine Pneumonektomie erforderlich. Bei bestimmter Tumorlokalisation ist eine Manschettenresektion oder eine en bloc Resektion des Lappens zusammen mit der infiltrierten Thoraxwand zulässig, sofern ein ausreichender Sicherheitsabstand gewährleistet werden kann (DKG D. A., 2018).

###### 8.1.1.1.2 *Minimal invasiven Resektionen (VATS)*

Die minimal invasiven Resektionen durch Video-assisted Thoracic Surgery (VATS) sind in den Stadien I und II das Verfahren der Wahl. Die VATS-Lobektomie bietet im Vergleich zur konventionellen offenen Lobektomie im Hinblick auf Morbidität, Letalität, Langzeitüberleben und postoperativer Veränderung der Lungenfunktionen keinen klaren Vorteil (DKG D. A., 2018) (Sugi K., 2000) (Yang HX, 2017), doch nachdem zumindest die postoperativen und langfristigen Schmerzen signifikant niedriger sind (Bendixen M, 2016), stellt die VATS-Lobektomie oder sogar die Uniportale VATS Lobektomie die erste Wahl der Lokaltherapie bei den Frühstadien dar.

###### 8.1.1.1.3 *Limitierte Resektionen*

Limitierte Resektionen, d.h. Segmentresektionen, event. Keilresektionen, repräsentieren eine sublobare Resektion, die zur Entfernung kleinerer Tumoren in der Lungenperipherie angewendet werden und die intralobäre Durchtrennung von Lungenparenchym erfordern (DKG D. A., 2018). Diese Prozedere sind bei Patienten mit einer limitierten Lungenreserve indiziert, in denen eine Lobektomie funktionell nicht möglich ist. Ihre Gefahr liegt in zu geringem Resektionsabstand zum Tumor, vor allem im Fall einer Keilresektion, mit dem Risiko der inkompletten Resektion (R1/R2) und des damit verbundenen erhöhten Lokalrezidiv-Risikos. Deshalb und auch wegen einer besseren Möglichkeit, die intraparenchymatösen Lymphknoten mit dem Resektat zu entfernen, ist die Segmentresektion einer Keilresektion vorzuziehen. Sie zeigen sogar die Gleichwertigkeit zur Lobektomie in Bezug auf die Langzeitprognose im Falle von Tumoren mit einem Durchmesser von unter 2 cm (Okada M, 2001), auch wenn im Vergleich zu einer Lobektomie das Risiko eines lokalen Rezidivs bei einer sublobaren Resektion dreimal höher ist (Ginsberg RJ, 1995).

Die limitierten Resektionen sind eine chirurgische Alternative zur rein onkologischen Therapie mit stereotaktischer Bestrahlung des Tumors, die sich in der letzten Zeit als ein

tauglicher Ersatz der Chirurgie bei älteren Patienten im Stadium I teilweise durchgesetzt hat. Mehrere Studien haben keinen Unterschied in den onkologischen Ergebnissen zwischen beiden Verfahren in diesen Patienten gezeigt, wobei die Bestrahlung weniger Komplikationen im Vergleich zur Chirurgie verursachen sollte (Dong B, 2019) (Seo YS, 2019). Diese Studien leiden aber oft an zahlreichen methodologischen Schwächen. Zusätzlich gibt es noch andere, rezente Studien, die von deutlich besseren Ergebnissen der Chirurgie berichten (Deng HY, 2019) (Chi A, 2019). Eine mögliche Erklärung dafür sind vornehmlich die lokalen Rezidive aufgrund der niedrigeren kompletten Response Rate als erwartet. So zeigte eine Studie (David A. Palma, 2019), dass 40% der Tumorzellen nach stereotaktischem Bestrahlen überlebt hatten (Albertucci M, 1992). Zusätzlich wird noch durch ein chirurgisches Vorgehen (auch in Form einer limitierten Resektion) das Risiko des Under-Staging deutlich reduziert durch die radikale Lymphadenektomie. Diese allein führt zu einem verlässlichen pathologischen Staging und entsprechend zur adäquaten adjuvanten Therapie bzw. zum geeigneten – weil Stadien gerechten – onkologischen Follow-up.

#### 8.1.1.1.4 *Resektion bei Brustwandinfiltration*

Lungenkarzinome mit Brustwandinfiltration zählen zu den T3 Tumoren. Ein aggressiveres Vorgehen im Sinne einer en-bloc Resektion ist hier mit einem besseren Überleben assoziiert als bei weniger aggressiven Methoden (Albertucci M, 1992) (Trastek VF, 1984), obschon der wichtigste Parameter wahrscheinlich nicht die Aggressivität ist, aber rein das Erreichen der kompletten Resektion (Downey RJ, 1999).

Eine besondere Untergruppe stellen die Pancoast-Tumoren dar, welche eine andere multimodale Therapie erfordern als die sonstigen Lungenkarzinome mit Brustwandinfiltration. Die Problematik der Pancoast-Tumoren wird weiter unten diskutiert.

#### 8.1.1.2 Resektion im Stadium III NSCLC mit N2 Befall oder bei T4 Tumoren

Seit der Veröffentlichung der neuen TNM-Klassifikation in der 8. Auflage wurde das heterogene Stadium III neu gruppiert und es wurden drei Untergruppen des Stadiums III definiert. Stadium IIIA umfasst die lokal fortgeschrittenen, im Rahmen eines multimodalen Therapieansatzes jedoch in der Regel resektablen Tumorkonstellationen T1-2 N2, T3 N1 und T4 NO-1 (die Tumoren mit Staging T3 N1, die chirurgisch ähnlich wie die Tumoren des Stadiums II behandelt werden, wurden schon oben erwähnt). Stadium IIIB beschreibt die in der Regel inoperablen Untergruppen T1-2 N3 und T3-4 N2 und Stadium IIIC die lokal fortgeschrittenen Tumorbefunde (T3,4 N3) ohne Rolle für die Chirurgie (DKG D. A., 2018). Für die richtige Entscheidung, welche Patienten chirurgisch behandelt werden können, ist es klinisch hilfreich die orientierende Klassifikation des N2-Status im Stadium IIIA, die von Robinson vorgeschlagen worden ist, zu verwenden (DKG D. A., 2018) (Robinson LA W. H., 2003) (Robinson LA R. J., 2007):

Stadium	Beschreibung
IIIA <sub>1</sub>	mediastinale Lymphknotenmetastasen bei der postoperativen histologischen Aufarbeitung in einem Lymphknotenlevel
IIIA <sub>2</sub>	intraoperative Feststellung des Befalles eines Lymphknotenlevels
IIIA <sub>3</sub>	Befall einer oder mehrere Positionen, präoperativ festgestellt durch Mediastinoskopie, EBUS oder 18F-FDG-PET-CT
IIIA <sub>4</sub>	„bulky“ <sup>1</sup> oder fixierte Lymphknoten

Tabelle 4 - klinisch orientierende Klassifikation zur besseren Deskription der Heterogenität des N2-Status im Stadium IIIA ist nach Robinson (DKG D. A., 2018) (Robinson LA W. H., 2003) (Robinson LA R. J., 2007).

Während im Stadium IIIA<sub>1</sub> und IIIA<sub>2</sub> - wenn technisch durchführbar - die primäre Lungenresektion mit nachfolgend adjuvanter Behandlung indiziert ist, bleibt das Stadium IIIA<sub>3</sub> Gegenstand der klinischen Forschung (adjuvante versus neoadjuvante Systemtherapie unter Einbindung der Operation; Radiotherapie versus Operation zur lokalen Kontrolle; Trimodale Behandlung). Patienten im Stadium IIIA<sub>4</sub> werden in der Regel einem radioonkologischen Therapiekonzept zugeführt (DKG D. A., 2018).

Bei fehlenden Hinweisen auf einen mediastinalen Lymphknotenbefall (negatives CT, negative Mediastinoskopie, negative PET-CT) erfolgt primär die Operation. Wird dann intraoperativ makroskopisch oder mikroskopisch ein Befall mediastinaler Lymphknoten nachgewiesen (IIIA<sub>2</sub> oder IIIA<sub>1</sub> nach Robinson) erfolgt eine adjuvante onkologische Behandlung (DKG D. A., 2018).

In dem Stadium IIIA (T4N0 + T4N1) ist die primäre Operation bzw. die Integration operativer Therapieverfahren bei medizinischer und funktioneller Operabilität in folgenden Fällen möglich: Carinabefall, mäßiger Trachealbefall, minimaler Befall des rechten Atrium, Infiltration der V. cava oder der Pulmonalarterie, ipsilobäre Metastase im tumor-tragenden Lungenlappen (Grunenwald D, 1997) (Inoue K, 1998) (Rami-Porta R, 2007) (Nagai K, 2007) (Van Raemdonck DE, 1992) (DiPerna Ca, 2005). In letzter Zeit werden experimental auch die Resektionen bei mäßigem Befall der Wirbelsäule, der Aorta oder sogar des Ösophagus durchgeführt (Shiraishi T, 2005) (Marulli G, 2017) (Pitz CMC, 2003), d.h. auch bei dem Befall eines Organs, das früher als unresektabel angenommen wurde. Jedoch auch hier kann eine Induktionstherapie bei einer grenzwertigen Resektabilität des Tumors eventuell die radikale Resektion ermöglichen (Anraku M W. T., 2009). Eine neoadjuvante Chemotherapie ist bei zentralen Tumoren auch aufgrund des individuell hohen systemischen Rezidivrisikos empfehlenswert (Ilonen I, 2018). Es handelt sich auf jeden Fall immer um eine hoch individuelle Therapie mit einem großen Operationsrisiko, weshalb die Patienten sehr gut selektiert werden müssen. Jedoch ist bei Patienten in sehr gutem Allgemeinzustand mit keinem Mediastinallymphknoten Befall ein solches Prozedere zu überlegen.

<sup>1</sup> mediastinale Lymphknoten > 2-3 cm mit extrakapsulärer Infiltration; Befall mehrerer N2-Lymphknotenpositionen; Gruppen multipler, positiver kleinerer (1 bis 2 cm) Lymphknoten (Robinson LA W. H., 2003)

### 8.1.1.3 Rolle der Chirurgie im Stadium IV NSCLC

Es gibt keine klaren evidenzbasierten Leitlinien oder großen randomisierten prospektiven Studien, die die Antwort auf die Frage nach der Rolle der Chirurgie bei den NSCLC Patienten des Stadiums IV beantworten können. Jedoch zeigte sich, dass die chirurgische Behandlung auch bei den Patienten des Stadiums IV NSCLC mit oligometastastischer Krankheit eine sichere und effektive Möglichkeit der Therapie repräsentiert. Manche Studien demonstrieren einen signifikanten Unterschied in der 5-Jahres-Überlebensrate von den operierten und nichtoperierten Patienten, wie z. B. 25,1 % gegen 5,8 % (Yang CJ, 2018). Deshalb kann bei potentiell resektablen, oligometastasierten Patienten im Stadium IV, einem Gewichtsverlust unter 10 % und gleichzeitiger Möglichkeit einer kompletten Resektion sowohl des Primums als auch aller Metastasen sowie bei niedrigerem T und N0 Stadium ein langfristiger Überlebensvorteil durch die chirurgische Behandlung erwartet werden. Die Ergebnisse von manchen Studien zu diesem Thema sind jedoch extrem kontrovers (Yang CJ, 2018) (Congedo MT, 2012) (Vallieres E., 2014).

Falls bei dem Patienten eine chirurgische lokale Kontrolle des Tumors und der Metastase durchgeführt werden kann, stellt sich die Frage, was als Erstes zu operieren ist. Theoretisch sollte man zunächst die Läsion behandeln, die schon symptomatisch ist oder die Gefahr birgt, Symptome zu verursachen. Weil es sich häufig um eine Gehirnmetastase handelt, sollte die Operation des Lungenprimums eher nach der neurochirurgischen Behandlung erfolgen. In anderen Lokalisationen der Metastasen ist das Timing der Operationen individual und sie können in manchen Fällen auch unter derselben Narkose durchgeführt werden (Vallieres E., 2014) (Yuh B, 2012).

### 8.1.2 Radiotherapie

Die zumeist multimodalen Behandlungskonzepte machen eine interdisziplinäre Übereinkunft im Rahmen eines Tumorboards zum frühestmöglichen Zeitpunkt (insbesondere prätherapeutisch) erforderlich.

#### 8.1.2.1 Nicht kleinzelliges Bronchuskarzinom (NSCLC)

##### Neoadjuvante Chemotherapie +/- Radiotherapie

Für selektionierte Patienten (prätherapeutisch resektable St. IIIA und St. IIIB mit minimalem N2-Befall) kann im Rahmen von Studien ein multimodales Therapiekonzept angestrebt werden.

Betreffend Bestrahlungskonzepte und Systemtherapiekonzepten wird auf folgende Quellen verwiesen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018), (NCCN 2020)

##### Adjuvante Radiotherapie

Bei R+ ist die Durchführung einer adjuvanten Radiatio zu empfehlen.

Bei pN2 wird die Durchführung der adjuvanten mediastinalen Radiatio derzeit noch empfohlen (Trial, 2020) (Douillard, 2008).

Für nähere Informationen betreffend Dosierung der Strahlentherapie wird auf folgende Quellen verwiesen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018) (NCCN 2020).

### Definitive Radiochemotherapie

Im Stadium I, II und T3N1(IIIA) bei funktionell inoperablen Patienten und Stadium IIIB und IIIC ist der frühe Einsatz der kombinierten Radiochemotherapie unbedingt anzustreben. Lt. NCCN ist unabhängig vom PD-L1 Status eine Durvalumab-Therapie zeitnah im Anschluss an die Radiochemotherapie durchzuführen. Nach europäischen Guidelines besteht diese Empfehlung bei einem PD-L1 Status  $\geq 1\%$ . (PACIFIC-Studie). Durvalumab bei PDL1 Status Negativität derzeit in Österreich nicht zugelassen (Stand 10/2020).

Betreffend Strahlentherapiedosierung und begleitende Systemtherapie wird auf folgende Quellen verwiesen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018) (NCCN 2020) (Oncol, 2021).

### Kurative Stereotaktische Radiotherapie des Primärtumors (cT1, cT2 cN0 M0)

Falls eine funktionelle oder technische Inoperabilität besteht oder der Patient die Operation ablehnt, soll eine stereotaktische Bestrahlung durchgeführt werden. Die Indikationsstellung erfolgt im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards. (NCCN 2020)

### Bestrahlung von Metastasen mittels Stereotaxie

Bei oligometastiertem NSCLC muss nach aktueller Datenlage eine lokale Sanierung der Metastasen angestrebt werden, da diese zu einer deutlichen Verbesserung der Überlebenszeit führt. Die stereotaktische Bestrahlung stellt eine mögliche, für den Patienten zumeist sehr schonende Therapieoption dar (Gomez DR B. G., 2016) (Gomez DR T. C., 2019).

### Palliative Bestrahlung

Eine palliative Bestrahlung der Makrotumorregion (Primärtumor, Metastasen), insbesondere bei symptomatischer Tumorlast, kann immer erfolgen, sofern der Allgemeinzustand des Patienten die Therapie erlaubt.

## **8.1.3 Systemische Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms**

### 8.1.3.1 Adjuvante Chemotherapie im Stadium IIB und IIIA

Eine adjuvante Chemotherapie nach primärer chirurgischer Sanierung ist bei Patienten im Stadium II und III indiziert. Allerdings muss auf eventuell vorhandene Komorbiditäten Rücksicht genommen werden. Als Therapie ist eine Cisplatin hältige Kombination (4 Zyklen) zu wählen. Der Einsatz von zielgerichteten Therapiemassnahmen bzw. Checkpointinhibitoren wird derzeit nur innerhalb von klinischen Studien empfohlen.

Im Stadium IB und einer Tumorgröße  $>4$  cm sollte die Indikation der adjuvanten Chemotherapie zumindest mit den Patienten diskutiert werden.

### 8.1.3.2 Induktionstherapie im Stadium III

Im Stadium III ist in allen Fällen eine Multimodale Behandlung der Goldstandard. Die Art der Therapieabfolge bzw. Zusammensetzung hängt vor allem vom N2 Status und der Operabilität ab. Zeigt sich zum Zeitpunkt der Diagnose ein minimaler, potentiell operabler N2 Befall, so ist dies eine Indikation zur Induktionstherapie. Diese präoperative Chemotherapie sollte aus einem Cisplatin hältigen Protokoll bestehen.

### 8.1.3.3 Definitive Chemoradiotherapie im Stadium III

Patienten mit einem extensiven, nichtoperablen N2 Befall oder einer N3 Situation erhalten eine definitive Chemoradiotherapie. Sofern der Tumor PD-L1 positiv ist, wird bei allen Patienten mit stabiler Erkrankung oder Therapieansprechen eine Durvalumab - Erhaltungstherapie über 12 Monate angeschlossen.

### 8.1.3.4 Palliative Systemtherapie (Chemotherapie, molekular gezielte Therapie, Immuntherapie)

Beim metastasierten Lungenkarzinom finden sich die histologischen Entitäten in folgender prozentualer Aufteilung: 13 % kleinzellige Lungenkarzinome, 24 % Lungenkarzinome mit Plattenepithelhistologie und 63 % Lungenkarzinome mit Nichtplattenepithelhistologie (Adeno + großzellig anaplastisch).

Neben einem Leitlinien-konformen Staging und einer eindeutigen histologischen Zuordnung ist für die Therapieentscheidung zur Behandlung der nichtkleinzelligen Lungenkarzinome im Stadium IV eine Bestimmung von Biomarkern von entscheidender Bedeutung. Eine Testung auf das Vorliegen von Treiberonkogenen und die Bestimmung der PD-L1 Expression mit einer entsprechenden standardisierten Technik sind unbedingt durchzuführen.

#### ***Biomarker gesteuerte Erstlinientherapie - Präzisionsonkologie***

Mit Hilfe von Biomarkern (Treiberonkogen, PD-L1 Expression) ist beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom im metastasierten Stadium eine entsprechende Entscheidung über die Erstlinientherapie zu treffen. Bei Vorliegen eines Treiberonkogens wird eine entsprechende Behandlung mit zielgerichteten Therapien – Tyrosinkinaseinhibitoren eingeleitet. Patienten ohne Treiberonkogen erhalten entweder eine alleinige Immuntherapie oder eine Immunchemotherapie.

#### ***Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom mit Treiber-Onkogenen***

Die Bestimmung der Treiberonkogene erfolgt beim Nichtplattenepithelkarzinom im Sinne einer Reflextestung. Diese sollte alle Mutationen abdecken, für die es auch eine entsprechende, zugelassene zielgerichtete Therapie gibt. Zusätzlich muss diese Bestimmung auch bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen und fehlender Nikotinanamnese („never ever smoker“) durchgeführt werden.

Derzeit gibt es für folgende Treiberonkogene entsprechende von der EMA zugelassene Tyrosinkinaseinhibitoren (TKIs):

- EGFR: Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Dacomitinib, Osimertinib
- ALK: Alectinib, Brigatinib, Ceritinib, Crizotinib, Lorlatinib
- ROS1: Crizotinib, Entrectinib
- BRAF: Dabrafenib/Trametinib
- NTRK: Larotrectinib, Entrectinib

Durch die modernen Sequenzierungstechniken (NGS) ist mittlerweile eine rasche Erfassung weiterer Treiberonkogene möglich. So können auch genetische Veränderungen erfasst

werden, für welche entsprechende Therapien mit guter Datenlage aus Phase II/III Studien +/- FDA Zulassung vorliegen. Werden diese entsprechenden Mutationen detektiert, kann ein Einschluss in eine klinische Studie (Erstlinie) oder ein individueller Heilversuch (off label in der 2. oder 3. Therapielinie) den Therapieerfolg positiv beeinflussen.

Treiberonkogene mit entsprechenden gezielten therapeutischen Optionen ohne EMA Zulassung:

- KRAS: Sotorasib
- MET Amplifikation/ METex 14: Capmatinib
- RET1 Fusion: Selpercatinib, Pralsetinib
- ROS1: Repotrectinib

Zusammenfassend ist eine breite molekulare Testung vor Beginn der Erstlinientherapie anzustreben. Man sollte sich dabei nicht nur auf Treiberonkogene von zugelassenen Medikamenten beschränken. Durch die Zulassung immer neuer Generationen von TKIs und deren sequenziellen Anwendung wird die Wirksamkeit laufend verbessert (medianes Überleben bei EGFR, ALK, ROS 1 ca. 5 Jahre und mehr). Hervorzuheben ist die meist gute ZNS Gängigkeit der zielgerichteten Therapien, sodass die Ganzhirnbestrahlung zunehmend bei diesen Patienten an Bedeutung abnehmen wird. Wichtig ist die Rebiopsie bzw. die Liquid Biopsy im Rezidiv, um Resistenzmechanismen zu erkennen.

#### *Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom ohne Treiber-Onkogenen*

Bei 85% der Patienten mit metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen kann kein Treiberonkogen gefunden werden. Für dieses Patientenkollektiv ist die immunhistochemische Bestimmung der PD-L1 Expression auf den Tumorzellen (Tumor Proportion Score - TPS) ein prädiktiver Marker und wichtig für die Entscheidung über das immunologische Behandlungskonzept.

Grundsätzlich ist bei Patienten mit PD-L1 Expression  $\geq 50\%$  die alleinige Immuntherapie mit Pembrolizumab möglich. In der KEYNOTE-024 (Brahmer J.R. et al., 2017) konnte eine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit für Pembrolizumab versus Chemotherapie gezeigt werden. Besonders bei Patienten mit wenig tumorspezifischen Symptomen kann dadurch die Toxizität der zytostatischen Chemotherapie verhindert werden. Besteht allerdings eine ausgeprägte Tumorsymptomatik, ist wahrscheinlich eine rasche Response der entscheidende Faktor. In dieser Situation sollte auch bei Patienten mit PD-L1 Expression  $\geq 50\%$  die Immuntherapie mit einem platinhaltigen Doublet kombiniert werden.

Bei Patienten mit nicht-plattenepithelialen Lungenkarzinomen zeigte sich sowohl in der Gruppe mit PD-L1 Expression 1-49 % als auch in der Gruppe mit PD-L1 Expression  $< 1\%$  ein Überlebensvorteil für die Behandlung mit Pembrolizumab/Platin/Pemetrexet verglichen mit alleiniger Chemotherapie (KEYNOTE-189). Somit profitieren auch Patienten ohne PD-L1 Expression von der Immunchemotherapie. Vergleichbare Ergebnisse zeigten auch IMpower 130 für Atezolizumab/Carboplatin/NabPaclitaxel und IMpower 150 für Atezolizumab/Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab bei nicht-plattenepithelialen Lungenkarzinomen. Die Vierfachkombination führte außerdem zu einem Überlebensvorteil bei EGFR mutierten Patienten und Patienten mit ausgeprägter Lebermetastasierung bei allerdings doch deutlich erhöhter Toxizität.

Patienten mit Plattenepithelhistologie weisen in 25 % der Fälle eine PD-L1 Expression  $\geq 50$  % auf. Auch hier ist bei Patienten mit wenig tumorspezifischen Symptomen eine alleinige Immuntherapie zu bevorzugen. Die anderen 75 % der Patienten mit PD-L1 Expression  $< 50$  % sollten bei Plattenepithelhistologie Pembrolizumab/Carboplatin/NabPaclitaxel (KEYNOTE-407) erhalten.

Im November 2020 schließlich wurde auch die Kombination Ipilimumab/Nivolumab + 2 Zyklen platinhaltige Chemotherapie als Erstlinientherapie beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom ohne Treiberonkogen zugelassen. Diese Behandlungsstrategie verfolgt den frühen aber sparsamen Einsatz von Chemotherapien zur rascheren Symptomkontrolle. In der entsprechenden CheckMate 9LA Studie zeigte sich diese Immunchemokombination bezüglich Gesamtüberleben und Ansprechrate der alleinigen Chemotherapie überlegen.

Zusammenfassend sollten alle Patienten mit nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen nach Ausschluss einer adressierbaren Treibermutation eine Immuntherapie erhalten - als Pembrolizumab-Monotherapie für die Gruppe mit PD-L1 Expression  $\geq 50$  %. Die Gruppe mit PD-L1 Expression  $< 50$  % wird mit Atezolizumab oder Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt. Als neue Möglichkeit bietet sich auch Ipilimumab/Nivolumab + 2 Zyklen platinhaltige Chemotherapie an.

Ist die Einleitung einer Immuntherapie in der ersten Therapielinie aus welchen Gründen auch immer nicht möglich, stellt die platinhaltige Kombinationschemotherapie eine wirksame Option dar.

#### *Zweitlinientherapie*

Die platinhaltige Kombinationstherapie ist für Patienten in gutem Allgemeinzustand nach Therapieversagen auf TKIs oder nach alleiniger Immuntherapie eine Option.

Sofern die Chemotherapie bereits ein Bestandteil der Erstlinientherapie war, stehen folgende Optionen als Zweitlinientherapie zur Verfügung:

- Docetaxel +/- Ramucirumab
- Docetaxel/Nintendanib (nicht-plattenepithel Histologie)
- Gemcitabine/Vinorelbin
- Afatinib
- Erlotinib

#### **8.1.4 Perkutane Tumorablation**

Bis zu 30% der Patienten sind aufgrund eines zu spät entdeckten fortgeschrittenen Tumorstadiums, wegen medizinischer Komorbiditäten oder des schlechten Allgemeinzustandes nicht für eine kurative Resektion geeignet (Donington J, 2012) (Reck M, 2013) (Hu H, 2021). Die perkutane Radiofrequenzablation (RFA) und Mikrowellenablation (MWA) haben sich als Therapiestrategie für Patienten erwiesen, die sich keiner Operation unterziehen können (Healey TT, 2017). Beide Verfahren sind minimal invasiv, haben nur geringe Auswirkungen auf die Lungenfunktion, benötigen eine kurze Rekonvaleszenz und ermöglichen wiederholte Eingriffe (Zheng A, 2016). Studien haben gezeigt, dass die Ergebnisse des RFA oder MWA bei Patienten mit medizinischen Komorbiditäten und

unzureichender kardiopulmonaler Funktion bei NSCLC im Stadium T1N0 jenen der Keilresektion (KR) entsprechen (Simon CJ, 2007) (Lencioni R, 2008) (Dupuy DE, 2015). Bei Patienten mit NSCLC im Stadium I (n = 13), ungeeignet für eine Resektion und ungeeignet für eine Strahlen- oder Chemotherapie, betrug nach RFA das 2-Jahres-Gesamtüberleben 75% (45-92%), bei Patienten mit kolorektalen Metastasen 66% (53-79%) (Lencioni R, 2008).

Diese Ergebnisse wurden durch ein medianes Gesamtüberleben (OS) von 62 Monaten nach RFA von Lungenmetastasen bei 566 Patienten bestätigt (de Baère, 2015). Diese Ergebnisse belegen, dass die Lungen-RFA mit den Ergebnissen der Resektion von Lungenmetastasen vergleichbar ist (de Baère, 2015). Weitere Vorteile der RFA sind die geringe Invasivität, die es ermöglichte den Eingriff bei Bedarf bis zu viermal zu wiederholen.

Nach RFA von inoperablen Patienten mit NSCLC im Stadium IA waren eine Tumorgöße von weniger als 2,0 cm und einem ECOG von 0 oder 1 mit einer statistisch signifikanten Verbesserung des Überlebens von 83% bzw. 78% nach 2 Jahren verbunden, vergleichbar mit jener Rate nach stereotaktischer Strahlentherapie (Dupuy DE, 2015). Die medianen Überlebenszeiten von Patienten, die (1) nur mit Resektion und (2) nur mit RFA im Karzinomstadium I bis II behandelt wurden, betrugen 33,8 bzw. 28,2 Monate ( $p = 0,426$ ). Die medianen Überlebenszeiten für Patienten, die mit (1) Chemotherapie allein und (2) RFA mit Chemotherapie im Stadium III bis IV behandelt wurden, betrugen 29 bzw. 42 Monate ( $P = 0,03$ ) (Lee H, 2012). Eine retrospektive Analyse von 63 Patienten im Alter ab 80 Jahren mit peripherem cT1a-2bN0M0-NSCLC ergab bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 21,0 Monaten ein medianes Gesamtüberleben von 50 Monaten. Die Gesamtüberlebensraten nach 1, 2, 3, 4 und 6 Jahren betrugen 97%, 93%, 63%, 54% bzw. 33% (Han X, 2019).

Im Gegensatz zu KR mittels thorakoskopischen oder offenem Zugang kann eine perkutan durchgeführte RFA oder MWA eines Lungentumors in einer Hochrisikoregion wie neben dem Perikard, neben größeren bronchovaskulären Strukturen oder nahe der Speiseröhre das Ergebnis signifikant nachteilig beeinflussen (Chua TC, 2010) (Hess A, 2011). Bei diesen Patienten mit NSCLC im Stadium I bietet die KR eine bessere Langzeit-Tumorkontrolle und ein längeres Überleben als die MWA (Hu H, 2021). Die RFA und MWA sind jedoch alternative Optionen für Hochrisikopatienten und inoperable Patienten, insbesondere für Tumoren, die nicht an kritische Organstrukturen angrenzen.

Aktuelle Ergebnisse befürworten RFA als Behandlungsoption für Hochrisikopatienten mit NSCLC im Stadium I (Donington J, 2012) sowie zur Behandlung kleiner Lungenmetastasen im Durchmesser  $<3$  cm (Gillams AR, 2008) (Anderson EM, 2009) (de Baère, 2015). Die RFA kann auch als alternative Behandlung zur Resektion bei älteren NSCLC-Patienten mit inoperablem Lungenkarzinom Stadium I bis II in Betracht gezogen werden, sowie als adjuvante Therapie mit Chemotherapie bei Lungenkrebs im Stadium III bis IV (Lee H, 2012).

## 8.2 SCLC

### 8.2.1 Systemische Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms

Nach entsprechenden Untersuchungen kann man die Patienten in 2 Gruppen einordnen. Zur Gruppe mit limitierter Erkrankung zählt man Patienten im Stadium I-III, deren Tumorformationen in einem Bestrahlungsfeld liegen und somit für die Durchführung einer

definitiven Bestrahlung geeignet sind. Bei Vorliegen einer T3 oder T4 Situation mit mehreren Tumorkläsionen, welche die Dimension des Bestrahlungsfeldes überschreiten, besteht wie bei Patienten im Stadium IV eine extensive Erkrankung.

#### 8.2.1.1 Systemische Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms – limitierte Erkrankung

In dieser Patientengruppe ist die konkomittante Bestrahlung + Cisplatin/Etoposid der Goldstandard. Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand sollte auch eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung (PCI) angeschlossen werden. Durch die Kombination von systemischer und lokaler Therapie kann eine 5 Jahresüberlebensrate von 25 % in dieser Patientengruppe erzielt werden.

#### 8.2.1.2 Systemische Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms – extensive Erkrankung

Beim kleinzelligen Lungenkarzinom im Stadium IV sind mittlerweile zwei Checkpointinhibitoren in Kombination mit Chemotherapie zugelassen. Atezolizumab oder Durvalumab in Kombination mit Platin/Etoposid werden als Standardtherapien eingesetzt. Nach erfolgreicher Induktion mit 4 Zyklen Immunchemotherapie sollte die alleinige Immuntherapie (Atezolizumab in 3-wöchigen Intervallen – Durvalumab in 4-wöchigen Intervallen) als Erhaltungstherapie bis zur Progression fortgeführt werden.

Eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung in diesem Tumorstadium nach erfolgreicher Induktionstherapie (Ansprechen nach 4 Zyklen Immunchemotherapie) wird kontroversiell diskutiert. Sie kann Patienten in gutem Allgemeinzustand angeboten werden. Aber auch eine regelmäßige bildgebende Kontrolle (MRI des Gehirns) anstatt der PCI stellt in diesem Stadium eine gleichwertige Option dar.

Topotecan ist als Zweitlinientherapie bei Tumorprogression oder Rezidiv zugelassen. Sofern ein Rezidiv nach einer progressionsfreien Zeit von mehr als 3 Monaten auftritt, ist allerdings die Gabe von Carboplatin/Etoposid als Reinduktion (Platinum Rechallenge) der Topotecan - Monotherapie überlegen. Eine weitere Therapiealternative in der zweiten Therapielinie ist eine Behandlung mit Adriamycin/Cyclophosphamid/Vincristin (ACO).

### **8.2.2 Radiotherapie**

#### 8.2.2.1 Bestrahlung bei limited disease

Der frühe Einsatz der kombinierten Radiochemotherapie ist anzustreben. Jede Abweichung von diesem Therapiestandard muss prätherapeutisch interdisziplinär (Tumorboard) festgelegt und begründet werden.

Zu Dosierung und kombinierter Systemtherapie wird auf folgende Quellen verwiesen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018) (National Comprehensive Cancer Network, 2020).

#### 8.2.2.2 Bestrahlung bei extensive disease

Patienten mit limitierter Metastasierung, gutem Allgemeinzustand und gutem Ansprechen auf die First-line Chemotherapie sollte eine thorakale Konsolidierungsbestrahlung angeboten werden. (National Comprehensive Cancer Network, 2020) (Slotman –Lancet 2015).

### 8.2.2.3 Palliative Bestrahlung

Eine palliative Bestrahlung der Makrotumorregion (Primärtumor, Metastasen), insbesondere bei symptomatischer Tumorlast, kann immer erfolgen, sofern der AZ des Patienten die Therapie erlaubt

## 8.2.3 Operative Therapie

### 8.2.3.1 Rolle der Chirurgie beim SCLC

Die Rolle der Chirurgie beim SCLC ist relativ limitiert. Der Hauptgrund dafür ist, dass von der chirurgischen Therapie meistens die Patienten mit sog. very limited disease, nach UICC T1-2 NO-1, d.h. ohne mediastinalen Lymphknotenbefall, profitieren. Dieses Tumorstadium liegt lediglich bei ca. 5 % der neu diagnostizierten Patienten mit SCLC vor. Bei Vorliegen eines Stadium T1-2 NO kann als primäre Behandlung die chirurgische anatomische Resektion mit radikaler mediastinaler Lymphadenektomie analog zum NSCLC indiziert werden. Postoperativ muss eine adjuvante Chemotherapie angeschlossen werden und eine prophylaktische Radiatio des Schädels ist zusätzlich empfehlenswert. Bei bereits gesichertem, kleinzelligem Lungenkarzinom in sehr frühem Stadium scheint eine präoperative Chemotherapie einem postoperativen Vorgehen in der Wirksamkeit vergleichbar. Patienten können daher sowohl zunächst operiert und anschließend chemotherapiert wie auch initial chemotherapiert und anschließend operiert werden (DKG D. A., 2018) (Koletsis EN, 2009). Der N2-Lymphknotenbefall sollte vor der Resektion mediastinoskopisch ausgeschlossen werden (Anraku M W. T., 2006).

Bei den Patienten in dem Stadium II sollte eine neoadjuvante Radio-Chemotherapie durchgeführt werden und die radikale Resektion sollte nur bei guter Response auf die Induktionstherapie nachfolgen (Koletsis EN, 2009).

Im Stadium III repräsentiert eine neoadjuvante Therapie keine Standardbehandlung, weil Patienten mit N2-Lymphknotenbefall nicht von einer chirurgischen Therapie profitieren (DKG D. A., 2018) (Anraku M W. T., 2006). Wird mit neoadjuvanter Therapie eine Komplettremission des mediastinalen Lymphknotenbefalls erreicht, kann eine anatomische Resektion diskutiert werden. Die Lymphknotennegativität sollte histologisch gesichert werden, eine Pneumektomie ist zu vermeiden (DKG D. A., 2018).

Eine Salvage-Chirurgie sollte man bei Patienten überlegen, die einen Relaps nur in der primären Stelle oder einen lokalisierten chemotherapie-resistenten Tumor haben, der durch einen nicht erkannten gemischtzelligen Tumor mit NSCLC Anteil verursacht sein könnte (Anraku M W. T., 2006).

## 8.3 Pancoast Tumor

Als Pancoast Tumoren werden apikale Lungenkarzinome (T3 bzw. T4) mit Pancoast-Syndrom (z.B. Infiltration von Plexus brachialis, Ganglion stellatum, Rippen, Wirbelkörper) bezeichnet, die im Lungenapex entstehen. Sie infiltrieren häufig die obere Thoraxwand mit Rippen und Wirbelkörpern. Ein Wachstum in den Plexus brachialis, das Ganglion stellatum und die subklavikulären Gefäße ist ebenfalls häufig. Aufgrund der Seltenheit dieses Krankheitsbildes gibt es bislang keine prospektiv-randomisierten, klinischen Untersuchungen (DKG D. A., 2018).

### 8.3.1 Bildgebung

Klinisch liegen beim Pancoast-Tumor typischerweise eine Schmerzsymptomatik mit Ausstrahlung in die Schulter-Arm-Region, Parästhesien oder Paresen im Arm oder eine Handmuskelatrophie vor. Häufig kommt es aufgrund einer Tumordinfiltration des Ganglion stellatum zu einem Horner-Syndrom (Miosis, Ptosis und Enophthalmus).

Eine prätherapeutische histologische Sicherung ist beim apikalen Lungenkarzinom zwingend erforderlich und erfolgt durch CT-gezielte Punktion oder bei Erreichbarkeit auch bronchologisch.

Die MRT-Thorax-Untersuchung mit Kontrastmittel liefert ggf. Aufschlüsse über eine Tumordinfiltration des Plexus brachialis sowie der A. und V. subclavia und verbessert damit die Beurteilung der Operabilität und Planung der operativen Strategie.

Histopathologisch liegen meist Plattenepithelkarzinome vor.

### 8.3.2 Operative Therapie

Die Therapie des Pancoast-Tumors ist vom Prinzip eine multimodale. Die simultane neoadjuvante Radio-Chemotherapie stellt heutzutage den Goldstandard dar mit einer rasch nachfolgenden Operation (DKG D. A., 2018) (Rusch VW, 2007). Die Operation erfolgt als eine offene Operation mit der en-block Resektion der Thoraxwand und des Oberlappens, alternativ kann man die Resektion des Lungenlappens als eine VATS Phase mit großem Vorteil durchführen. Bei einem Gefäßbefall kann ein Gefäßersatz notwendig sein. Ebenfalls, bei Befall der Wirbelsäule und des Plexus brachialis, kann die Mitarbeit eines Neurochirurgen bzw. Wirbelsäulenchirurgen/ Orthopäden nötig sein. Die Behandlung des Pancoast-Tumors erfolgt deshalb idealerweise in einem Zentrum mit den entsprechenden Fachdisziplinen. Bei einer R0-Resektion ist nach aktueller Datenlage keine postoperative Chemotherapie erforderlich, kann aber im individuellen Fall zur Anwendung kommen (DKG D. A., 2018).

### 8.3.3 Radiotherapie

Für potentiell operable, auch lokal fortgeschrittene Pancoast Tumore sollte eine trimodale Therapie (präoperative Radiochemotherapie und OP) angestrebt werden.

Betreffend Strahlentherapiedosierung und begleitende Systemtherapie wird auf folgende Quellen verwiesen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018) (National Comprehensive Cancer Network, 2020).

Die radioonkologische Therapie stellt eine hochwirksame Behandlungsoption zur Erzielung einer längerfristigen lokalen Kontrolle, auch wenn ein operatives Vorgehen nicht möglich ist. Eine weitgehende Schmerzurückbildung wird bei etwa 70% der Patienten erreicht, die 5 J Überlebensraten liegen bei 15%, die lokalen Tumorkontrollraten bei etwa 40%.

### 8.3.4 Systemische Therapie

In der Therapie des Pancoast-Tumors ist das Erreichen der Operabilität mit der Chance auf eine R0 Resektion wesentlich. Die Induktionschemotherapie ist genauso wie die Chemoradiotherapie hier eine mögliche Option. Auch in dieser Situation sollte ein Cisplatin hältiges Protokoll gewählt werden.

## 8.4 Gehirnetastasen

### 8.4.1 NSCLC

Die stereotaktische Bestrahlung der Hirnetastasen bzw. postoperativ nach Metastasektomie ist anzustreben, sofern der Krankheitsverlauf und der Allgemeinzustand des Patienten dieses Vorgehen als sinnvoll erscheinen lassen.

Alternativ kann eine palliative Ganzhirnbestrahlung durchgeföhrt werden.

### 8.4.2 SCLC-Limited disease

Eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung soll dem Patienten bei Remission angeboten werden, da sie zu einer signifikanten Senkung der Hirnetastasierung als Rezidivlokalisierung föhrt. Weiters föhrt die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens. (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018) (National Comprehensive Cancer Network, 2020).

### 8.4.3 SCLC-Extensive disease

Eine palliative Ganzhirnbestrahlung sollte bei Hirnetastasierung durchgeföhrt werden.

Eine stereotaktische Bestrahlung kann in Ausnahmefällen durchgeföhrt werden.

## 8.5 Palliative Verfahren bei Bronchuskarzinom

### 8.5.1 Maligner Pleuraerguss

Wenn ein maligner Pleuraerguss Symptome verursacht (Luftnot, Schmerzen) ist eine Entleerung mittels Einmalpunktion oder Drainage indiziert. Bei erstmaligem Auftreten ist eine umfangreiche chemische und zytologische Abklärung obligat (siehe Kapitel 5.4). Ist eine Pleurakarzinose vorbekannt, sollte die -insbesondere rezidivierende!- Punktion vermieden werden, sofern die systemische Behandlung versagt oder nicht mehr möglich ist.

Stattdessen ist die Pleurodese mit Talkum-Slurry (in NaCl suspensiertes Talkum mit Gabe über liegenden Pleura-Katheter) bzw. thoroskopische Takumpoudrage (Gabe als Puder unter Sicht) eine effektive und wenig invasive Therapie, sofern sichergestellt wurde, dass die Lunge ausdehnungsfähig ist. Daher muss radiologisch dokumentiert werden, dass nach Ergussentleerung (am besten mit liegender Drainage) eine vollständige Ausdehnung der Lunge stattfindet. Ist ein Entfaltungsdefizit erkennbar, liegt eine sogenannte „gefesselte Lunge“ vor (trapped lung). Die Ursache dafür ist meist eine Karzinose der Pleura viszeralis.

Eine Talkumpleurodese wird in Lokalanästhesie oder in Allgemeinnarkose durchgeföhrt. Es muss das französische Talkum aus Luzenac verwendet werden, da es eine Partikelgröße über 10 µm aufweist, wodurch Komplikationen durch systemische Aufnahme des Talkums sehr selten geworden sind. Die Applikation der Pleurodese über eine Thoraxdrainage ist weniger effektiv als eine Poudrage, aber effektiver als eine Drainage allein (Dresler CM, 2005), (Evidenzgrad 1b).

Tetracyclin, Bleomycin oder andere Substanzen sind weniger effektiv als Talkum (Koegelenberg CFN, 2018), (Evidenzgrad 3a).

Dauerdrainagen oder pleuroperitoneale Shunts sind bei fixierter Lunge einsetzbar. Am häufigsten wird ein System verwendet, das durch kurzstreckige Untertunnelung in der Haut zu deutlich weniger Infektions-Komplikationen führt (5%, (Fysh ET, 2013). Die meisten Patienten mit einer Katheter-Infektion können erfolgreich mittels Antibiose behandelt werden. Eine Explantation ist bei Katheter-Infektionen nur selten erforderlich (Fysh ET, 2013)

In 27% bis zu 70% kommt es nach 2 bis 12 Wochen zu einer spontanen Pleurodese (Tremblay A, 2007) (Reddy C, 2011). In dieser Situation sollte der untunnelte Katheter wieder entfernt werden.

### 8.5.2 Hämoptysen

Hämoptysen sind eine häufige Komplikation des Lungenkarzinoms (20 %), besonders bei zentralen Lungenkarzinomen. Etwa 3 % der betroffenen Patienten versterben an Hämoptoe. Die potenzielle Lebensbedrohlichkeit resultiert aus der Verlegung der zentralen Atemwege bzw. des Alveolarraums durch Blut und/oder Koagula (Fidan A, 2002), (Evidenzgrad 2b).

Blutungsquelle sind zumeist fragile Bronchialarterien, die durch Neovaskularisation des Tumors, Nekrose, Traumatisierung durch Husten oder nach iatrogener Irritation beschädigt wurden. Eine massive Hämoptoe mit Expektoration von mindestens 200 ml Blut in 24 Stunden ist mit einer hohen Letalität von ca. 40 % behaftet (Hirshberg B, 1997) (Evidenzgrad 2c). Leichte Hämoptysen erfordern häufig keine Interventionen, bzw. können durch regelmäßige Inhalation vasokonstriktiver Medikamente gestillt werden (Terlipressin). Die kurative Therapie mittels Resektion des blutenden Lungenareals ist wegen der Inoperabilität des Tumors zumeist nicht möglich. Folglich stehen im Falle einer Hämoptoe zunächst die Offenhaltung der zentralen Atemwege und die Oxygenierung im Vordergrund.

Die wichtigste diagnostische und therapeutische Maßnahme ist die Bronchoskopie. Zur Blutungslokalisation kann ein CT des Thorax notwendig werden (Tsoumakidou M, 2006) (Evidenzgrad 1c).

Die starre Bronchoskopie in Vollnarkose ist die interventionelle Methode der Wahl. Damit kann sehr effektiv die Bronchialtoilette durchgeführt werden, gleichzeitig ist auch bei massiven Hämoptysen die Tamponade eines Lappenbronchus oder auch eines Hauptbronchus möglich. Zur Blutstillung stehen diverse Medikamente zur lokalen Therapie (Adrenalin, Suprarenin, Terlipressin, Sera-Seal) und zur systemischen Therapie zur Verfügung (Tranexamsäure).

Sehr effektiv sind thermische Verfahren, wenn die Blutungsquelle im bronchologisch sichtbaren Bereich liegt: Argon-Plasma-Koagulation, Laser, Elektrokoagulation. Damit kann in über 60% der Fälle eine rezidivfreie Blutstillung erreicht werden (Hetzl MR, 1985) (Morice RC, 2001).

In manchen Situationen kann auch ein Stent verwendet werden, der bei der Expansion durch den radiären Druck auf die Bronchialwand blutstillend wirkt.

Bei Blutungen aus der nicht einsehbaren Lungenperipherie sind okkludierende Verfahren indiziert: Applikation von Kugeltupfern, Tamponaden (Vicryl, Tabotamp) oder Ballonkatheter.

Nach erfolgreicher Blutstillung müssen die Tamponaden wieder bronchologisch entfernt werden.

Bei Fortbestand der Hämoptoe nach lokalen Maßnahmen ist die Bronchialarteriographie mit nachfolgender Bronchialarterienembolisation (BAE) klinische Praxis und ermöglicht, ungeachtet des Embolisationsmaterials, eine primäre Blutstillungsrate in 77-100 % der Fälle (Kato A, 2000) (Parrot A, 2018) (Witt Ch, 2000) (Evidenzgrad 2b). Als Emboliseate dienen vornehmlich Gelatine- und Polyvenylalkohol-Partikel sowie kleine Metallspiralen (Parrot A, 2018) (Witt Ch, 2000). Ernsthafte Komplikationen, z.B. Aortendissektion, Perforation oder neurologische Defizite treten selten (2-4 %) auf (Kato A, 2000) (Evidenzgrad 2b).

Rezidive treten bei 9 % innerhalb des ersten Monates (Swanson KL, 2002) (Evidenzgrad 4) und bis zu 53% innerhalb des ersten Jahres auf (Kato A, 2000) (Witt Ch, 2000) (Evidenzgrad 3a). Bei Rezidivblutung kann die BAE mit unveränderter Erfolgswahrscheinlichkeit wiederholt werden (Witt Ch, 2000), (Yoon W, 2002)(Evidenzgrad 2b). Die Patienten profitieren hinsichtlich Palliation und Lebensdauer.

Nach BAE wurde im Vergleich zu einer konservativ behandelten historischen Kontrollgruppe eine signifikante Verbesserung der medianen Überlebenszeit (138 Tage vs. 69 Tage) nachgewiesen. Letale Blutungen wurden vor allem bei Blutungsrezidiven ohne BAE beobachtet (Witt Ch, 2000) (Evidenzgrad 2b).

### 8.5.3 Vena-cava-superior-Syndrom

Bis zu 40 % der Vena-cava-superior-Syndrome (VCSS) werden durch ein kleinzelliges Bronchialkarzinom verursacht (Ahmann FR, 1984). Die Diagnose gründet sich auf die Symptomatik mit Zunahme des Hals- und/oder Armumfanges, Kopfschmerzen, Dyspnoe, Heiserkeit, Schluckstörungen und der CT. Die klinische Dramatik mit Asphyxiegefahr bei Glottisödem erfordert eine rasche, effektive Behandlung (Warner P, 2013).

Die effektivste Akutmethode ist die perkutane, endovasale Implantation eines selbstexpandierenden Metallstents in die Vena cava superior (Warner P, 2013). Das Verfahren ist seit den 90er Jahren Therapiestandard und führt in 86 -100 % der Fälle innerhalb von 24-48 Stunden zu deutlicher Regredienz der Symptome (R García Mónaco 1, 2003). Die überwiegende Zahl der Patienten (83-93 %) bleibt während des weiteren Krankheitsverlaufs rezidivfrei (R García Mónaco 1, 2003). Die Methode ist sicher und gut tolerabel, Komplikationen sind sehr selten (Warner P, 2013).

Die Stentimplantation in die Vena cava kann zu jedem Zeitpunkt im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes erfolgreich eingesetzt werden. Eine Antikoagulation ist nach Stent nicht zwingend erforderlich. Bei Nachweis von Thromben wurde unter Therapie mit niedermolekularem Heparin keine Stentthrombosierung beobachtet.

Nach Chemotherapie oder Radiatio bzw. der Kombination beider wird eine Symptomregredienz bei 60 - 77 % der Behandelten erreicht (Rowell NP, 2002) (Warner P, 2013). Für das kleinzellige Karzinom wurde eine effektive Palliation des Vena-cava-superior-Syndroms in 77 % der Fälle, bei kombinierter Radiochemotherapie in 83 % der Fälle erreicht. Die Besserung nach Radiatio tritt im Unterschied zur Stentimplantation erst nach durchschnittlich 7 bis 14 Tagen ein. Beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom liegen die

Erfolgsraten beträchtlich niedriger, eine Symptomlinderung wurde mittels Chemotherapie bei 59 % der Patienten, mittels Bestrahlung bei 63 % erzielt (Rowell NP, 2002). Der Effekt der medikamentösen Therapie mit Diuretika und Kortison ist nicht belegt (Ostler PJ, 1997). Die Antikoagulation kann symptomlindernd wirken (Varricchio, 1985).

#### 8.5.4 Zentrale Stenosen

Tracheal-Stenosen sowie Stenosen der großen Atemwege (bis zum Lappenbronchus) führen nahezu immer zu entsprechenden Symptomen wie Stridor, Atemnot und Hypoxämie und sind die Domäne der interventionellen Bronchologie.

Sie sollte in starrer Technik durchgeführt werden, da das Interventionsrisiko in dieser Situation deutlich erhöht ist. Intraluminale bzw. exophytische Tumoranteile werden mittels mechanischer Verfahren bronchologisch entfernt (mechanisches debulking), dazu werden verwendet: starre Zangen, Extraktion großer Tumoranteile mit der Kryosonde, Coring out mit dem starren Rohr. Extraluminale Tumoranteile, die zu einer Kompression der Luftwege durch Druck von außen führen, werden gestentet. Auch dafür ist die starre Intubation erforderlich.

G

A

## 9 Nachsorge

Bei jeder Tumorerkrankung sind regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen wichtig, um ein eventuelles Wiederauftreten der Erkrankung früh zu erkennen und rasch entsprechend weiterführende Maßnahmen einleiten zu können. Auch unter laufender Therapie ist eine regelmäßige radiologische Kontrolle wichtig, um das Therapieansprechen kontrollieren zu können.

Bei der Nachsorge bzw. Re-Staging ist unbedingt zu beachten, dass frühestens (!) 12 Wochen (3 Monate) nach Therapieende und nur in unklaren Fällen eine 18-F-FDG PET-CT erfolgen sollte. Die Methode der Wahl zur Nachsorge ist daher das CT.

### 9.1 Nachsorgeplan

Die Einteilung, welcher Standard-Nachsorgeplan während bzw. nach einer Therapie zur Anwendung kommt, erfolgt bei einem persönlichen Gespräch mit dem behandelnden Arzt. Es kann jedoch auch ein individuelles Nachsorgeprogramm mit Abweichungen vom Standardprogramm notwendig sein.

Folgende Standard-Nachsorgepläne werden empfohlen.

#### 9.1.1 Nachsorgeplan nach kurativer Intention (kurative OP ± adj CHT ± Radiochemotherapie)

Untersuchung	Monate/Jahr								
	3 Mon	6 Mon	9 Mon	12 Mon	18 Mon	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre
Anamnese, körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bildgebung	C/P*	CT Tho/Ado	C/P	CT Tho/Ado	CT	CT	CT	CT	CT
Lungenfunktion	X								

\* CT Thorax nach sterotaktischer RT oder nach R(C)T

Tabelle 5 – Nachsorgeplan nach kurativer Intervention

#### 9.1.2 Nachsorgeplan in palliativer Intention, ohne laufende (zielgerichtete) Therapie

Untersuchung	Monate					
	2 Mon	4 Mon	6 Mon	8 Mon	10 Mon	12 Mon
Anamnese, körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X	X
Bildgebung, alternierend	C/P	CT Tho/Ado	C/P	CT Tho/Ado	C/P	CT Tho/Ado

Tabelle 6 – Nachsorgeplan in palliativer Intention ohne laufende Therapie

### 9.1.3 Nachsorgeplan in palliativer Intention, unter (zielgerichteter) Therapie bzw. Maintenance-Therapie

Untersuchung	3 Monate	6 Monate	9 Monate	12 Monate	Weiter alle 3 Monate alternierend
Anamnese, körperliche Untersuchung	X	X	X	X	Siehe Mo 3 / 6
Bildgebung	C/P	CT Tho/Ado	C/P	CT Tho/Abd	Siehe Mo 3 / 6

Tabelle 7 – Nachsorgeplan in palliativer Intention unter Therapie

### 9.1.4 Nachsorgeplan nach kurativer Radiochemotherapie (Allstar-Studie)

Untersuchung	Monate/Jahr							
	3 Mon	9 Mon	15 Mon	21 Mon	27 Mon	33 Mon	39 Mon	45 Mon
Anamnese, körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X
CT-Thorax	X	X	X	X	X	X	X	X
Lungenfunktion	X	X	X	X		X		X

Tabelle 8 – Nachsorgeplan nach kurativer Radiochemotherapie

## 9.2 Nachsorgepass

Damit die Ärztin bzw. der Arzt jeweils einen guten Überblick über die Krankengeschichte hat und den Patienten belastende Mehrfachuntersuchungen erspart bleiben, wird die Übergabe eines Nachsorgepasses an den Patienten zur laufenden Dokumentation der Nachsorgemaßnahmen empfohlen (siehe beispielsweise den Nachsorgepass des Lungenkrebszentrums des UK Krems).

## 10 Dokumentation im OIS

Das Onkologie-Informationssystem (OIS) ist das NÖ weite, klinikübergreifende Expertensystem für die onkologische Dokumentation und für die Organisation der Tumorboards. Das OIS ist eine datenbankbasierte Anwendung, die eine strukturierte Datenerfassung und -auswertung ermöglicht und die Ansprüche von Zertifizierungssystemen (z.B. OnkoZert) erfüllt.

Im OIS sind alle Patienten mit einem Bronchialkarzinom zu erfassen. Aus dem OIS erfolgt auch die verpflichtende Meldung der onkologischen Fälle an die Statistik Austria.

### 10.1 Inhalte

Die vollständige onkologische Dokumentation im OIS ist verpflichtend und umfasst im Minimum folgende Inhalte für das Bronchialkarzinom:

- Allergien, Komorbiditäten
- Erstdiagnose (ICD-10), Datum der Erstdiagnose
- Klinisches Staging
- Diagnostik
  - Bildgebung
  - Biopsien
  - Patho-Histologie
  - Etc.
- Tumorboard, Tumorboard-Empfehlung
- Therapien
  - Operative Therapie
  - Systemische Therapie
  - Radiotherapie
  - Etc.
- Rezidiv
- Metastasen

Die Vollständigkeit der onkologischen Dokumentation wird anhand von BSC-Kennzahlen (Balanced Score Card) überprüft.

## 10.2 Auswertungen

Es werden halbjährlich Standardauswertungen (Zählstatistiken) der im OIS erfassten onkologischen Fälle durchgeführt, die u.a. in Fachbeiräten und in den Kliniken vor Ort präsentiert werden, z.B.:

- Anzahl Neuerkrankungen
  - NÖ gesamt
  - Je Klinikum
- Anzahl Tumorboardvorstellungen
- Zeitreihen (Jahresvergleiche)
- Auswertungen zu Tumorboards
  - Teilnahme der Fächer
  - Prätherapeutischer Anteil der Erstvorstellungen bei Neuerkrankungen
- Auswertungen zu Tumorstadien und Metastasen
- Auswertungen Verstorbene

Darüber hinaus können auf Anfrage spezifische Auswertungen für konkrete Fragestellungen durch das Qualitätssicherungs-Team vorgenommen werden.

G

A

## 11 Anhang A – Robinson-Klassifikation

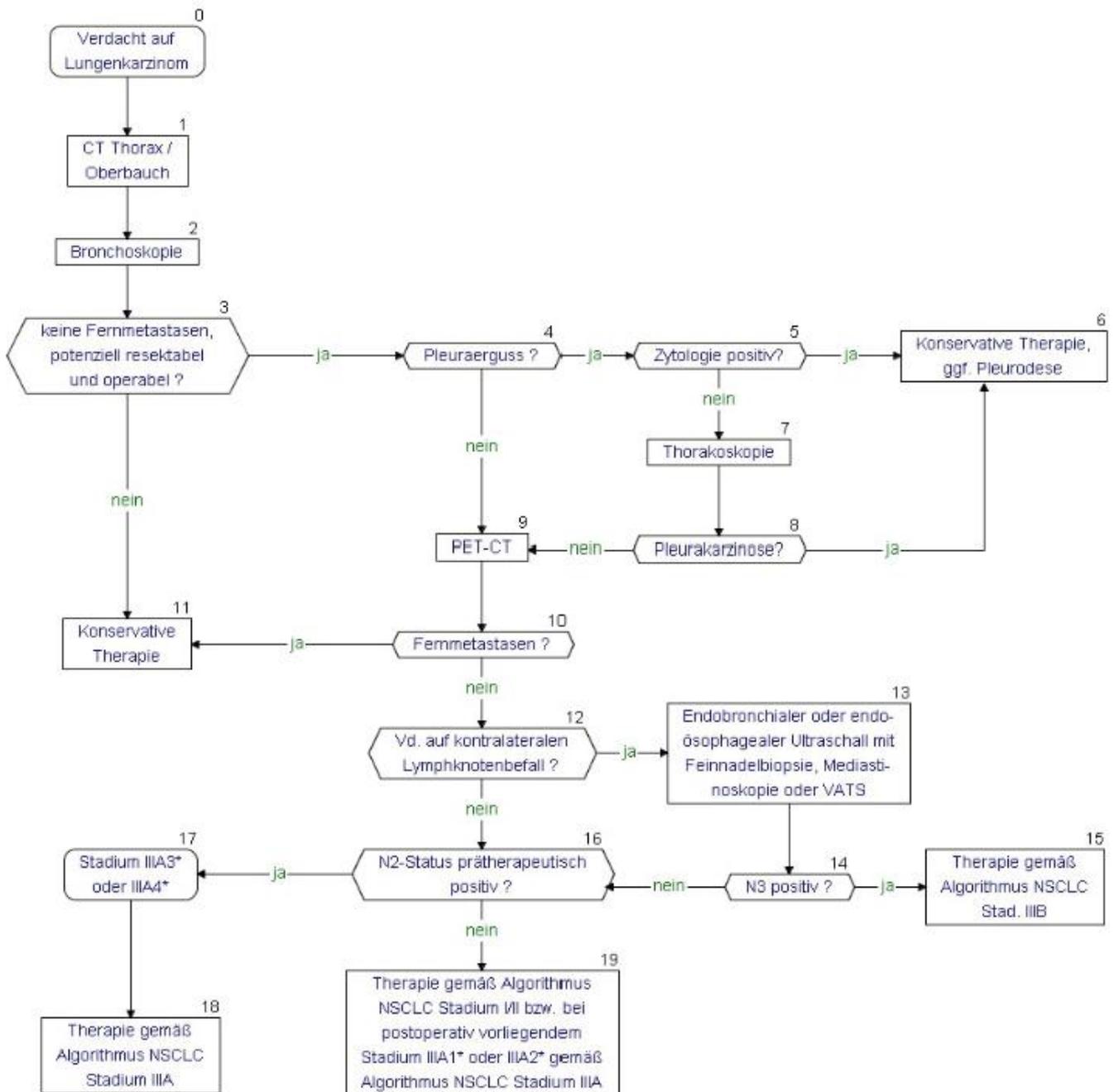


Abbildung 3 - Diagnostischer Algorithmus für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom. \* IIIA1-4 entsprechend Robinson-Klassifikation

## 12 Anhang B – Algorithmus der Bestimmung der funktionellen Operabilität

**FEV1:** forciertes expiratorisches Volumen nach 1 Sekunde

**TLCO:** Transferfaktor für CO

**ppo FEV1:** prädiktives postoperatives FEV1

**ppo TLCO:** prädiktive postoperative CO-Diffusionskapazität

**VO2 max:** maximale Sauerstoffaufnahme

**ppo VO2 max:** prädiktive postoperative VO2 max

**ppo-Berechnung:**

**ppo FEV1:** prä-op FEV1 x (100-Perfusionsanteil des zu resezierenden Lungenanteils in % der Gesamtpfusion) / 100

**ppo TLCO, ppo VO2 max:** analog zu ppo FEV1

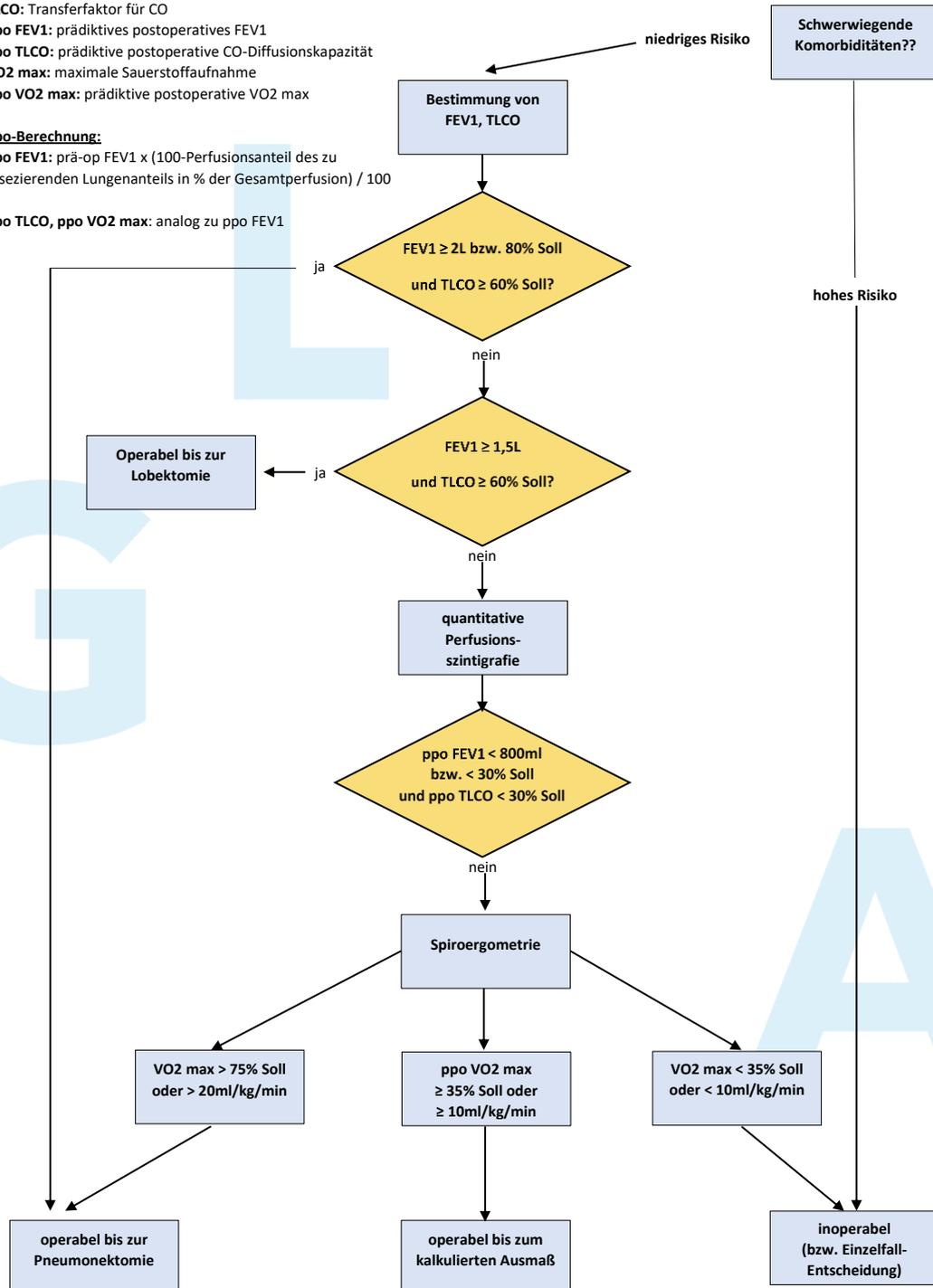


Abbildung 4 - Algorithmus der Bestimmung der funktionellen Operabilität (Onkologie, 2018)



<b>Ursachen für transudative Pleuraergüsse</b>	
<b>Immer Transudat</b>	
Herzinsuffizienz	Erhöhung des venösen Druckes
Hepatischer Hydrothorax	Erhöhung des portalen Druckes
Hypoalbuminämie	Erniedrigung des onkotischen Druckes
Nephrotisches Syndrom	
iatrogen (zentralvenöse Katheter)	
Fisteln (Urether-Pleura; Dura-Pleura)	
Peritonealdialyse	
Atelektase	negativer Pleuradruck
<b>Transudat oder Exsudat</b>	
Amyloidose	
Konstriktive Perikarditis	
Hypothyreose	
Pulmonalarterienembolie	
Sarkoidose	
maligne Ergüsse	in <10 Prozent der Pleurakarzinosen
Superior-Vena-Cava-Syndrom	obere Einflusstauung

Abbildung 7 - Ursachen für transudative Pleuraergüsse

<b>Ursachen für exsudative Pleuraergüsse</b>	
<b>Infektiöse Pleuraergüsse</b>	<b>Entzündliche Erkrankungen</b>
Parapneumonisch	Kollagenosen
Pleuraempyem	Sarkoidose
Tuberkulös	Vaskulitis (Morbus Wegener)
parasitär	Pulmonalembolie
viral	Acute Respiratory Distress Syndrome
hepatischer Abszess	
subphrenischer Abszess	Pankreatitis
Ösophagitis/Mediastinitis	
<b>Maligne Pleuraergüsse</b>	<b>Andere Ursachen</b>
Pleurakarzinose	Asbest-assoziiert
malignes Pleuramesotheliom	radiogen
malignes Lymphom	ovariale Hyperstimulation
Chylothorax	Endometriose
Paraproteinämie	postpartal
	medikamentös-toxisch
<b>Chylothorax</b>	<b>Hämatothorax</b>
traumatisch	iatrogen (post Herzchirurgie)
iatrogen	traumatisch
neoplastisch	
idiopathisch	

Abbildung 8 - Ursachen für exsudative Pleuraergüsse

## 14 Anhang C – Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bezeichnung
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
AZ	Allgemeinzustand
BAE	Bronchialarterienembolisation
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CT	Computertomographie
EBUS	Endobronchialer Ultraschall
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EUS-FNA	Endosonographisch gesteuerte Feinnadel-Aspiration
FDA	US-amerikanische Food and Drug Administration
FDG	Fluorodesoxyglukose
FEV1	Einsekundenkapazität, Forced Expiratory Volume at 1s
KR	Keilresektion
LDCT	Low-dose-CT
LK	Lymphknoten
LRH	Lungenrundherd
MRT	Magnetresonanztomographie
MWA	Mikrowellenablation
NGS	Next Generation Sequencing
NÖ	Niederösterreich
NPV	Negative Predictive Value
NSCLC	Non Small Cell Lung Carcinoma, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
NTRK	Neurotrophe Tyrosinkinase
ÖGP	Österreichische Gesellschaft für Pneumologie
OIS	Onkologie-Informationssystem

ÖPPO	Österreichische Plattform für Psychoonkologie
ÖRG	Österreichische Röntgen Gesellschaft
OS	Gesamtüberleben, Overall Survival
ÖSG	Österreichischer Strukturplan Gesundheit
PCI	Prophylaktische Schädelbestrahlung, Prophylactic Cranial Irradiation
PET-CT	Positronenemissionstomographie-Computertomographie
PPV	Positiver prädiktiver Wert, Positive Predictive Value
RFA	Radiofrequenzablation
RH	Rundherd
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
SCLC	Small Cell Lung Carcinoma, kleinzelliges Bronchialkarzinom
SD	Schilddrüse
SZ	Skelettszintigraphie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TKI	Tyrosinkinaseinhibitoren
TNM	TNM-Klassifikation der UICC (Tumor-Nodus-Metastasen)
UICC	Union internationale contre le cancer, <a href="http://www.uicc.org">www.uicc.org</a>
VATS	Video Assisted Thoracoscopic Surgery
ZNS	Zentralnervensystem



## 15 Anhang D – Literatur und Quellennachweis

- Aberle, D. e. (2011). Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*, 365(5): 395-409.
- Adams, R. e. (2001). Percutaneous image-guided cutting needle biopsy of the pleura in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Chest*.
- AG Thoraxdiagnostik. Von Empfehlung Standard Low Dose Protokoll der AG Diagnostische Radiologie arbeits- und umweltbedingter Erkrankungen: <https://www.ag-thorax.drg.de/de-DE/376/stellungnahmen-und-empfehlungen/> abgerufen am 27. April 2021
- Ahmann FR. (1984). A reassessment of the clinical implications of the superior vena caval syn-drome. *J Clin Oncol*, 2(8): 961-9.
- Ahmed R, Q. N. (2013). Investigation and management of the solitary pulmonary nodule. *Clin Med (Lond)*, Suppl 6: 36-40.
- Albertucci M, D. T. (1992). Surgery and the management of peripheral lung tumors adherent to the parietal pleura. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 103(1), 8-12.
- Anderson EM, L. W. (2009). Early indicators of treatment success after percutaneous radiofrequency of pulmonary tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 32(3):478-83.
- Anraku M, W. T. (2006). Surgery for small-cell lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 18(3), 211-216.
- Anraku M, W. T. (2009). Induction chemoradiotherapy facilitates radical resection of T4 non-small cell lung cancer invading the spine. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 137(2), 441-447.
- Beaulieu Y, M. P. (2005). Bedside ultrasonography in the ICU: part 2. *Chest*, 128(3):1766-1781.
- Bendixen M, J. O. (2016). Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 17(6): 836-844.
- Biederer, J., Wildberger, J. R., Bolte, H., Fink, C., Tuengerthal, S., Rehbock, B., . . . Lörcher, U. (2008). Protokollempfehlungen für die Computertomografie der Lunge. ROFO-Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren. Konsensus der Arbeitsgemeinschaft Thoraxdiagnostik der DRG.
- Brahmer J.R. et at. (2017). Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 18(12): 1600-1609.
- Cerfolio, R. e. (2004). The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac.Surg*, 78(3): 1017-1023.

- Chi A, F. W. (2019). Comparison of Long-term Survival of Patients With Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer After Surgery vs Stereotactic Body Radiotherapy. *JAMA Netw Open*, 2(11), e1915724.
- Chua TC, S. A. (2010). Long-term outcome of image-guided percutaneous radiofrequency ablation of lung metastases: an open-labeled prospective trial of 148 patients. *Ann Oncol*, 21: 2017-2022.
- Congedo MT, C. A. (2012). Surgery for oligometastatic non-small cell lung cancer: long-term results from a single center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 144(2), 444-452.
- David A. Palma, T. K. (2019). Measuring the Integration of Stereotactic Ablative Radiotherapy Plus Surgery for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer - A Phase 2 Clinical Trial.
- de Baère, e. a. (2015). Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: experience in 566 patients with 1037 metastases. *Ann Oncol*, 26(5): 987-991.
- de Koning H.J., v. d. (06.02 2020). Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *The New England Journal of Medicine, NEJM*.
- de Koning HJ, v. d. (2020). Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *N Engl J Med*.
- de Langen AJ, R. P. (2006). The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*, 29(1):26-29.
- Decaluwé H, D. L. (2015). Cervical videomediastinoscopy. *Cracow: Medycyna Praktyczna*, 351-358.
- Deng HY, Z. Q. (2019). Lobectomy should remain the first choice for treating early stage nonsmall cell lung cancer. *European Respiratory Journal*, 14(1), 1900649.
- DiPerna Ca, W. D. (2005). Surgical management of T3 and T4 lung cancer. *Clin Cancer Res*, 11(13 Pt 2), 5038-5044.
- DKG, D. A. (2018). Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. *S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms – Langversion 1.0*. Abgerufen am 14. Oktober 2019 von [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-007OL\\_L\\_S3\\_Lungenkarzinom\\_2018-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_L_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf)
- DKG, D. A. (September 2020). Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. *S3-Leitlinie-Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung (Langversion 2.2)*. Abgerufen am Februar 2021 von [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Versi on\\_2/LL\\_Palliativmedizin\\_Langversion\\_2.2.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Versi on_2/LL_Palliativmedizin_Langversion_2.2.pdf)
- Dong B, W. J. (2019). Comparison of the outcomes of stereotactic body radiotherapy versus surgical treatment for elderly ( $\geq 70$ ) patients with early-stage non-small cell lung cancer after propensity score matching. *Radiat Oncol*, 195, 14.

- Donington J, e. a. (2012). Thoracic Oncology Network of the American College of Chest Physicians and the Workforce on Evidence-Based Surgery of the Society of Thoracic Surgeons. American College of Chest Physicians and Society of Thoracic Surgeons consensus statement for valuation. *Chest*, 142(6): 1620-1635.
- Douillard, e. a. (2008). Int J Radiat Oncol Biol Phys. ANITA-Trial.
- Downey RJ, M. N. (1999). Extent of chest wall invasion and survival in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 68(1), 188-193.
- Dresler CM, O. J. (2005). Cooper. Groups Cancer and Leukemia Group B; Eastern Cooperative Oncology Group; North Central Cooperative Oncology Group; Radiation Therapy Oncology Group. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest*, 127(3): 909-915.
- Dupuy DE, e. a. (2015). Radiofrequency ablation of stage IA non-small cell lung cancer in medically inoperable patients: Results from the American College of Surgeons Oncology Group Z4033 (Alliance) trial. *Cancer*, 121(19): 3491-3498.
- E, V. (2014). Oligometastatic NCLC: the changing role of surgery. *Transl Lung Cancer Res*, 3(3), 192-194.
- Eagle, K. e. (1999). ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: executive summary and recommendations: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*.
- Eisenhuber, E. M. (2014). Management subsolider pulmonaler Rundherde. *Radiologie* 54, 427-435.
- Excellence, N. -N. (28. 03 2019). NICE. Von Lung cancer: diagnosis and management: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122> abgerufen am 27. April .2021
- Ferrell B.R., e. a. (2017). Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, 35:1, 96-112.
- Fidan A, O. S. (2002). Hemoptysis: a retrospective analysis of 108 cases. *Respir Med*, 96(9):677-680.
- Fysh ET, e. a. (2013). Clinical outcomes of indwelling pleural catheter-related pleural infections: an international multicenter study. *Chest*, 144(5):1597-1602.
- Gillams AR, L. W. (2008). Radiofrequency ablation of lung metastases: factors influencing success. *Eur Radiol*, 18(4):208-211.
- Ginsberg RJ, R. L. (1995). Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. *Lung Cancer Study Group*, 60(3), 615-622.
- Gomez DR, B. G. (2016). Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol*.

- Gomez DR, T. C. (2019). Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol*.
- Grunenwald D, L. C. (1997). Re: Stage IIIA category of non-small-cell lung cancer: a new proposal. *J Natl Cancer Inst*, 89(1), 88-89.
- Hackshaw, A. M. (1997). The accumulated evidence on lung cancer and. *BMJ*, 315(7114): 980-988.
- Halpern, B. e. (2005). Presurgical staging of non-small cell lung cancer: positron emission tomography, integrated positron emission tomography/CT, and software image fusion. *Chest*, 128(4): 2289-2297.
- Han X, Y. X. (2019). Safety and clinical outcomes of computed tomography-guided percutaneous microwave ablation in patients aged 80 years and older with early-stage non-small cell lung cancer: A multicenter retrospective study. *Thorac Cancer*, 10(12): 2236-2242.
- Harzheim D, E. R. (2015). The Solitary Pulmonary Nodule. *Respiration*, 90: 160-172.
- Healey TT, e. a. (2017). Microwave ablation for lung neoplasms: a retrospective analysis of long-term results. *J Vasc Interv Radiol*, 28: 206-11.
- Hess A, P. J. (2011). Pulmonary radiofrequency ablation in patients with a single lung: feasibility, efficacy, and tolerance. *Radiology*, 258: 635-642.
- Hetzel MR, N. C. (1985). Laser therapy in 100 tracheobronchial tumours. *Thorax*, 40(5): 341-345.
- Hu H, e. a. (2021). Microwave Ablation Versus Wedge Resection for Stage I Non-small Cell Lung Cancer Adjacent to the Pericardium: Propensity Score Analyses of Long-term Out-comes. *Cardiovasc Intervent Radiol. Epub ahead of print*, 44(2): 237-246.
- Ilonen I, J. D. (2018). Initial extended resection or neoadjuvant therapy for T4 non-small cell lung cancer—What is the evidence? *Shanghai Chest*, 2, 76-82.
- Inoue K, S. M. (1998). Prognostic assessment of 1310 patients with non-small-cell lung cancer who underwent complete resection from 1980 to 1993. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 116(3), 407-411.
- Kato A, K. S. (2000). Bronchial artery embolization for hemoptysis due to benign diseases: immediate and long-term results. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 23(5): 351-357.
- Koegelenberg CFN, S. J. (2018). Contemporary best practice in the management of malignant pleural effusion. *Ther Adv Respir Dis*, 12:1753466618785098.
- Koletsis EN, P. C. (2009). Current role of surgery in small cell lung carcinoma. *J Cardiothorac Surg*, 4, 30.
- Komaki, R. e. (2000). The management of superior sulcus tumors. *Semin Surg.Oncol*, 18(2): 152-164.

- Kramer H, G. H. (2003). Current concepts in the mediastinal lymph node staging of nonsmall cell lung cancer. *Ann Surg*, 238(2), 180-188.
- Lardinois, D. e. (2003). Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med*, 348(25): 2500-2507.
- Layer, G. e. (1999). MRT, CT and sonography in the preoperative assessment of the primary tumor spread in malignant pleural mesothelioma. *Rofo*.
- Lee H, J. G. (2012). Comparison of survival rate in primary non-small-cell lung cancer among elderly patients treated with radiofrequency ablation, surgery, or chemotherapy. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 35(2): 343-350.
- Leitlinienprogramm Onkologie. (2018). *S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms – Langversion 1.0. – Februar 2018*. Abgerufen am 14. Oktober 2019 von AWMF Online: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-007OL\\_L\\_S3\\_Lungenkarzinom\\_2018-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_L_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf)
- Lencioni R, e. a. (2008). Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *Lancet Oncol*, 9(7): 612-618.
- Liu T. et al. (2011). Fluorine-18 deoxyglucose Positron Emission Tomography, Magnetic Resonance Imaging and Bone Scintigraphy for the Diagnosis of Bone Metastases in Patients with Lung Cancer: Which One is the Best? - a Meta-analysis. *Clinical Oncology*, 23(5): 350-358.
- MacDonald, S. a. (2003). Staging of non-small cell lung cancer: imaging of intrathoracic disease. *Eur J Radiol.*, 45(1): 18-30.
- MacMahon H, e. a. (2017). Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology*, 284(1): 228-243.
- Madson PH et al. (2016). Clinical utility of F-18 FDG PET/CT in the initial evaluation of lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 43(11): 2084-2097.
- Marulli G, R. E. (2017). Surgery for T4 lung cancer invading the thoracic aorta: Do we push the limits? *J Surg Oncol*, 116(8), 1141-1149.
- Mayo, P. a. (2006). Pleural ultrasonography. *Clin Chest Med*.
- Med., N. E. (2013). Smoking-Related Mortality in the United States. In L. A. Thun Michael.
- Morice RC, E. T. (2001). Endobronchial argon plasma coagulation for treatment of hemoptysis and neoplastic airway obstruction. *Chest*, 119(3): 781-787.
- Nagai K, S. Y. (2007). Prognosis of resected non-small cell lung cancer patients with intrapulmonary metastases. *J Thorac Oncol*, 2(4), 282-286.
- National Comprehensive Cancer Network, N. (2020).

- Okada M, Y. K. (2001). Is segmentectomy with lymph node assessment an alternative to lobectomy for non-small cell lung cancer of 2 cm or smaller? *Ann Thorac Surg*, 71(3), 956-960.
- Oncol, A. (2021). E Baudin, M Caplin, et al. Lung and thymic carcinoids: *ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*.
- Onkologie, L. (2018). S3-Leitlinie Lungenkarzinom Langversion 1.0.
- Ostler PJ, C. D. (1997). Superior vena cava obstruction: a modern management strategy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 9(2): 83-89.
- Parrot A, T. S. (2018). Management of severe hemoptysis. *Expert Rev Respir Med*. 12(10): 817-829.
- Patel VK, N. S. (2013). A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: part 1: radiologic characteristics and imaging modalities. *Chest*, 143: 825-839.
- Pitz CMC, d. l. (2003). Results of surgical treatment of T4 non-small cell lung cancer. *Eur J CardioThorac Surgery*, 24(6), 1013-1018.
- Prosch H., B. P. (2014). Die Bedeutung von Risikomodellen für das Management pulmonaler Rundherde. *Radiologe* 54, 449-454.
- Prosch, H. e. (2013). Stellungnahme der Österreichischen Röntgengesellschaft und der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie. *Wien Klin Wochenschr*, 125(11-12): 339-345.
- Puderbach M, H. C. (2007). MR imaging of the chest: a practical approach at 1.5T. *Eur J Radiol*, 64(3):345-355.
- R García Mónaco 1, H. B. (2003). Use of self-expanding vascular endoprostheses in superior vena cava syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg*.
- Rami-Porta R, B. D. (2007). The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*, 2(7), 593-602.
- Reck M, e. a. (2013). Management of non-smallcell lung cancer: recent developments. *Lancet*, 382: 709-719.
- Reddy C, E. A.-K. (2011). Rapid pleurodesis for malignant pleural effusions: a pilot study. *Chest*, 139(6):1419.
- Reichert M, B. J. (2016). *Lege artis*, 6(05): 326-329.
- Robinson LA, R. J. (2007). Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 132(3 Suppl), 243-265.
- Robinson LA, W. H. (2003). Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. *American College of Chest Physicians*, 123(1 Suppl), 202-220.

- Rodrigues M et al. (2016). Diagnostic performance of [18F] FDG PET-CT compared to bone scintigraphy for the detection of bone metastases in lung cancer patients. *Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 60(1): 62-68.
- Rowell NP, G. F. (2002). Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 14(5): 338-351.
- Rusch VW, G. D. (2007). Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol*, 115, 75-83.
- Seo YS, K. H. (2019). Lobectomy versus stereotactic ablative radiotherapy for medically operable patients with stage IA non-small cell lung cancer: A virtual randomized phase III trial stratified by age. *Thorac Cancer*, 14(1), 1489-1499.
- Sheth, S. e. (1999). US guidance for thoracic biopsy: a valuable alternative to CT. *Radiology*.
- Shiraishi T, S. T. (2005). Extended resection of T4 lung cancer with invasion of the aorta: is it justified? *Thorac Cardiovasc Surg*, 53(6), 375-379.
- Siegel R., e. a. (2014). Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 64(1): 9-29.
- Simon CJ, e. a. (2007). Pulmonary radiofrequency ablation: long term safety and efficacy in 153 patients. *Radiology*, 243: 268-275.
- Stephens, H. P. (1995). Symptoms at presentation for treatment in patients with lung cancer: implications for the evaluation of palliative treatment. The Medical Reserach Council (MRC) Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer*, 71(3): 633-636.
- Sugi K., K. Y. (2000). Video-assisted thoracoscopic lobectomy achieves a satisfactory long-term prognosis in patients with clinical stage IO lung cancer. *World J. Surg*, 24(1), 27-30.
- Surg., J. T. (1987). Ginsberg RJ, Rice TW, Goldberg M, Waters PF, Schmocker BJ; J Thorac Cardiovasc Surg. 1987; 94(5): 673-8. *Extended cervical mediastinoscopy. A single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe.*
- Suzuki, K. e. (2004). Magnetic resonance imaging and computed tomography in the diagnoses of brain metastases of lung cancer. *Lung Cancer*, 46(3): 357-360.
- Swanson KL, J. C. (2002). Bronchial artery embolization : experience with 54 patients. *Chest*, 121(3): 789-95.
- Swensen, S. e. (2000). Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology*, 214(1): 73-80.
- Team, T. N. (2011). Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*.
- Temel J.S., e. a. (2010). Early palliative care for patienten with metastatic non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 363(8): 733-742.

- Trastek VF, P. P. (1984). En bloc (non-chest wall) resection for bronchogenic carcinoma with parietal fixation. Factors affecting survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 87:(3), 352-358.
- Tremblay A, M. C. (2007). Use of tunnelled catheters for malignant pleural effusions in patients fit for pleurodesis. *ERJ*, 30(4): 759.
- Trial, L. A. (2020). *Postoperative RT versus keiner postoperativen RT (C.Le Pechoux Annals of Oncology, Volume 31 Supplement 4)*.
- Tsoumakidou M, C. G. (2006). A pro-spective analysis of 184 hemoptysis cases: diagnostic impact of chest X-ray, computed to-mography, bronchoscopy. *Respiration*, 73(6): 808-814.
- Vallieres E. (2014). Oligometastatic NSCLC: the changing role of surgery. *Transl Lung Cancer Res*, 3(3), 192-194.
- Van Raemdonck DE, S. A. (1992). Surgical treatment for higher stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 54(5), 999-1013.
- Vaporciyan, A. e. (2002). Incidence of major pulmonary morbidity after pneumonectomy: association with timing of smoking cessation. *Ann.Thorac.Surg*, 73(2): 420-425.
- Varricchio, C. (1985). Clinical management of superior vena cava syndrome. *Heart Lung*, 411-416.
- Videtic, G. e. (2003). Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer is associated with decreased survival. *J Clin Oncol*, 21(8): 1544-1549.
- Wahidi, M. a. (2005). Role of the interventional pulmonologist in the intensive care unit. *J Intensive Care Med*.
- Warner P, U. R. (2013). Superior vena cava stenting in the 21st century. *Postgrad Med J*, 89(1050): 224-230.
- Witt Ch, S. B. (2000). Value of bronchial artery embolisation with platinum coils in tumorous pulmonary bleeding. *Eur J Cancer*, 36(15): 1949-54.
- Wu Y et al. (2013). Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. *Int. J Cancer*, 132(2): 37-47.
- Yang CJ, G. L. (2018). Long-term outcomes of surgical resection for stage IV non-small-cell lung cancer: A national analysis. *Lung Cancer*, 115, 75-83.
- Yang HX, W. K. (2017). Long-term Survival Based on the Surgical Approach to Lobectomy For Clinical Stage I Nonsmall Cell Lung Cancer: Comparison of Robotic, Video-assisted Thoracic Surgery, and Thoracotomy Lobectomy. *Ann Surg*, 265(2), 431-437.
- Yoon W, K. J. (2002). Bronchial and nonbronchial systemic artery embolization for life-threatening hemoptysis: a comprehensive review. *Radiographics*, 22(6):1395-1409.
- Yuh B, L. C. (2012). Combined Robotic Lobectomy and Adrenalectomy for Lung Cancer and Solitary Adrenal Metastasis. *JSLs*, 16(1), 173-177.

Zheng A, e. a. (2016). Local Efficacy and Survival after Microwave Ablation of Lung Tumors: A Retrospective Study in 183 Patients. *J Vasc Interv Radiol*, 27: 1806-1814.

Zhou, W. e. (2006). Smoking cessation before diagnosis and survival in early stage non-small cell. *Lung Cancer*, 53(3): 375-380.

Zürich, U. S. (2021). *Radiologie. Ch. Von Der inzidentelle Lungenrundherd*: <http://www.radiologie.usz.ch/fachwissen/thorakaleradiologie/seiten/tumorscreening-der-lunge.aspx> abgerufen am 27.04.2021

L

G

A

## 16 Anhang E - Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Abklärung eines neu aufgetretenen soliden Rundherdes gemäß Fleischner Kriterien 2017 (MacMahon H, 2017) (Zürich, 2021).....	12
Abbildung 2 - Abklärung eines neu aufgetretenen subsoliden Rundherdes gemäß Fleischner Kriterien 2017 (MacMahon H, 2017) (Zürich, 2021).....	13
Abbildung 3 - Diagnostischer Algorithmus für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom. * IIIA1-4 entsprechend Robinson-Klassifikation.....	55
Abbildung 4 - Algorithmus der Bestimmung der funktionellen Operabilität (Onkologie, 2018).....	56
Abbildung 5 - Diagnostischer Algorithmus Pleuraerguss – UK Krems.....	57
Abbildung 6 - Diagnostischer Algorithmus Pleuraerguss – UK Krems.....	57
Abbildung 7 - Ursachen für transudative Pleuraergüsse .....	58
Abbildung 8 - Ursachen für exsudative Pleuraergüsse .....	58

G

A