

BEHANDLUNGSPFAD Lungenkrebszentrum LKZ

Dieser Behandlungspfad stellt die diagnostische und Therapiestrategie im LKZ Hemer dar. Er ist nicht als alleinige Entscheidungsgrundlage geeignet. Im Detail wird auf die S3-Leitlinie Lungenkarzinom (Pneumologie 2010; 64, S2:e1-e164, 2017 erwartet) und die aktuellen ASCO, ESMO, DGHO und NCCN-Guidelines verwiesen.

1. Diagnostik

Dem Patienten wird nur die Diagnostik zugemutet, die für eine sichere Therapieplanung erforderlich ist. Eine histologische Klärung ist prinzipiell anzustreben!

Basis	Fakultativ
<ul style="list-style-type: none"> • Anamnese • Körperliche Untersuchung • Labor • EKG • BGA, DLCO, Body • Röntgen-Thorax in 2 Ebenen • CT-Thorax und Oberbauch mit KM, einschl. Leber und Nebennierenregion (Standardverfahren zur prätherapeutischen Diagnostik der N-Situation) • Oberbauchsonographie, • NMR-Schädel (bei neurologischen Beschwerden oder im Stadium II und III, Stad. I (Adeno-Ca) bei geplanter operativer Therapie oder Radiochemotherapie in kurativer Intention) • Im Stadium IB – IIIB bei kurativer Behandlungsintention PET (mediast. LK-Staging und Metastasenausschluss) • Bronchoskopie flexibel (Histologie-/Zytologie-Gewinnung) 	<ul style="list-style-type: none"> • ggf. starre Bronchoskopie in Allgemeinanästhesie: transbronchiale Biopsie, Nadelbiopsie, EBUS-TBNA mit med. LK-Staging (LK 4 re. + li., LK 7 und LK10). • MRT-Thorax (bei Pancoast-Situation, wenn therapeutische Konsequenzen zu erwarten) • Bei Verdacht auf Mediastinalinvasion Thorax-Sono oder MRT, ev. VATS • Mediastinoskopie <ul style="list-style-type: none"> - nach Bedarf zum mediastinalen Staging (z.B. pos. PET, ggf. bei neg. EBUS bei gegebener OP-Option in kurativer Intention, - V. a. mediastinalen N2 oder N3-Status) • Thorakoskopie (beim Pleuraerguss, wenn zytologisch negativ und Klärung von klinischer Bedeutung), VATS bei Erguss plus mediastinales Staging) • Erweiterte präoperative Funktionsdiagnostik: Ergospirometrie, ggf. 6 Min-Gehtest, Lungenperfusionsszintigraphie • Transthorakale Echokardiographie (bei V.a. HI, HRS, Vitien) • Pleurasonographie • Bronchoskopie mit AF/NBI • ggf. MRT/CT-Abdomen • ggf. transthorakale Punktion (sonographisch oder CT-gesteuert) • Molekularbiologie bei Nicht-PLECA : EGFR, ALK-, ROS-Testung • Knochenszintigraphie, falls kein PET und kein Stadium IA

Abbildung 1

BEHANDLUNGSPFAD Lungenkrebszentrum LKZ

2. Präoperative Funktionsdiagnostik bei lungenresezierenden Eingriffen

Interdisziplinäres Pneumologisch-thoraxchirurgisches Konzept Lungenklinik Hemer

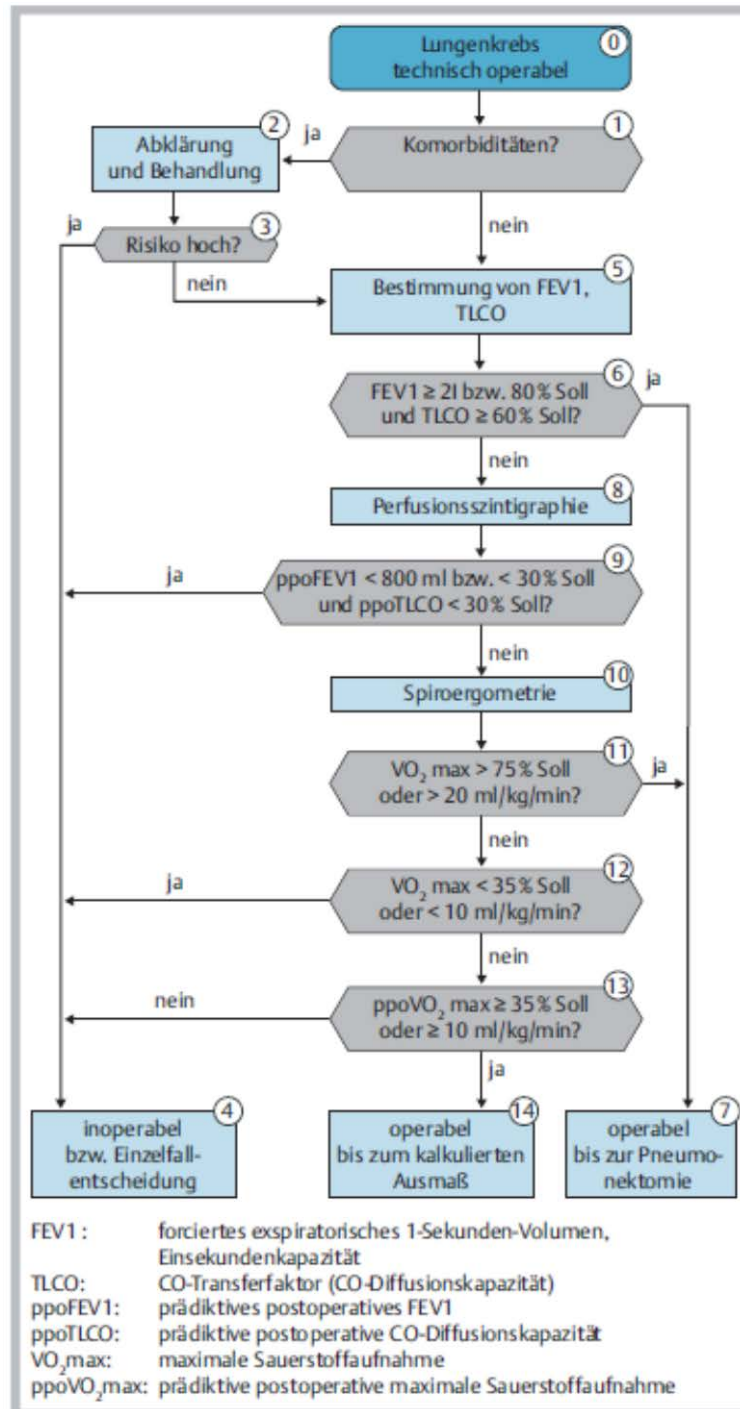


Abbildung 2 Entscheidungsalgorithmus zur funktionellen Operabilität

BEHANDLUNGSPFAD Lungenkrebszentrum LKZ

3. Stadieneinteilung nach TNM (8. Edition von 2017) und UICC-Klassifikation wird für jeden Patient definiert: prätherapeutisch, präoperativ, post-OP incl. histologische Tumorregression (nach Junker): Grad I: keine oder nur geringe Tumorregression, Grad II: Morpholog. Zeichen der therapie-induzierten Tumorregression: IIA: > 10% vitales Tumorgewebe (Non Response), Grad IIB: < 10% vitales Tumorgewebe (Response), Grad III: komplette Tumorregression, kein vitales Tumorgewebe (Response)]

4. Stadienadaptierte Therapieempfehlungen

Alle Patienten werden in der **interdisziplinären Tumorkonferenz** besprochen mit Tumorstadium und Therapieempfehlung.

Stadiengruppierung nach der 8. Revision der TNM-Stadiierung

Occult carcinoma	TX	N0	M0
Stage 0	Tis	N0	M0
<u>Stage IA1</u>	<u>T1a(mi)</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>
	<u>T1a</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>
<u>Stage IA2</u>	<u>T1b</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>
<u>Stage IA3</u>	<u>T1c</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0
<u>Stage IIB</u>	<u>T1a-c</u>	<u>N1</u>	<u>M0</u>
	<u>T2a</u>	<u>N1</u>	<u>M0</u>
	<u>T2b</u>	<u>N1</u>	<u>M0</u>
	T3	N0	M0
<u>Stage IIIA</u>	<u>T1a-c</u>	<u>N2</u>	<u>M0</u>
	<u>T2a-b</u>	<u>N2</u>	<u>M0</u>
	<u>T3</u>	<u>N1</u>	<u>M0</u>
	<u>T4</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>
	<u>T4</u>	<u>N1</u>	<u>M0</u>
<u>Stage IIIB</u>	<u>T1a-c</u>	<u>N3</u>	<u>M0</u>
	<u>T2a-b</u>	<u>N3</u>	<u>M0</u>
	<u>T3</u>	<u>N2</u>	<u>M0</u>
	<u>T4</u>	<u>N2</u>	<u>M0</u>
<u>Stage IIIC</u>	<u>T3</u>	<u>N3</u>	<u>M0</u>
	<u>T4</u>	<u>N3</u>	<u>M0</u>
<u>Stage IVA</u>	<u>Any T</u>	<u>Any N</u>	<u>M1a</u>
	<u>Any T</u>	<u>Any N</u>	<u>M1b</u>
<u>Stage IVB</u>	<u>Any T</u>	<u>Any N</u>	<u>M1c</u>

Note: Changes to the seventh edition are highlighted in bold and underlined.

TNM, tumor, node, metastasis; Tis, carcinoma in situ; T1a(mi), minimally invasive adenocarcinoma.

BEHANDLUNGSPFAD Lungenkrebszentrum LKZ

4.1 NSCLC (inkl. Neuroendokrine Karzinome, Karzinoid)

4.1.1 Stadium IA1-3 und IB

Funktionell operabel	Operation (anatomische Resektion mit systematischer mediastinaler Lymphadenektomie, ggf. broncho- und angioplastische Resektion), im Stadium IB T2aN0 bei Tumorgroße > 4cm und prognostisch ungünstiger Tumordifferenzierung (G3) ist bei gutem AZ eine adjuvante Chemotherapie zu diskutieren.
Funktionell operabel	Bei Karzinoiden sollen bevorzugt parenchymsparende Verfahren angewendet werden (möglichst keine Pneumonektomie).
Funktionell nicht operabel oder OP-Ablehnung	Definitive lungenparenchymsparende Radiotherapie in kurativer Intention, nach Möglichkeit stereotaktisch, wenn cN0.

4.1.2 Stadium II A (T2bN0) und II B (T1a-T2bN1)

Funktionell Operabel	Operation (anatomische Resektion mit systematischer mediastinaler Lymphadenektomie, ggf. broncho- und angioplastische Resektion) Bei gutem AZ (normale Organfunktion): Adjuvante Chemotherapie (4 Zyklen cisplatinhaltig)
Funktionell nicht operabel oder OP-Ablehnung	Lungenparenchymsparende Radiotherapie in kurativer Intention (Cave Lungenfunktion!)

4.1.3 Stadium II B (T3 N0) und Stadium III A (T3 N1)

T3 (laterale Brustwand, diaphragmal)	Operation (anatomische Resektion mit En-bloc Resektion der Thoraxwand/Zwerchfell, mit systematischer mediastinaler Lymphadenektomie)
T3 (zentral)	Primäre OP, wenn max. Single-level N2 oder neoadjuvante (R)-CTx (3 Zyklen) + OP wenn das zu erwartende Resektionsausmaß reduzierbar erscheint
T3 (Sulcus superior, PANCOAST-Tumor)	Neoadjuvante Radiochemotherapie und OP
T4 Satellit in anderem Lappen	Primäre anatomische Resektion des Haupttumors + atypische Resektion des Satellitenherdes mit radikaler LAD
Postoperative Radiotherapie nur bei	R1 oder R2-Resektionen (sofern Option einer Nachresektion ausgeschlossen ist) Adjuvant bei N2/3-Status (unter Berücksichtigung der Lungenfunktion)
Funktionell nicht operabel oder OP-Ablehnung	Radiochemotherapie in kurativer Intention

BEHANDLUNGSPFAD Lungenkrebszentrum LKZ

4.1.4 Stadium III A (T1-3) N2

In allen anderen Fällen cN2	<p>Sicherung der N 2-Metastasierung (EBUS, EUS, jeweils mit Stanze, Mediastinoskopie, Thorakoskopie).</p> <p>Einteilung der N2 Subklassifikation nach Robinson in A1-4 mit anschließender Entscheidung über die Reihenfolge der multimodalen Therapieverfahren in der Tumorkonferenz (Einzelfallentscheidung)</p> <p>postoperativ: Fortführung der Radiochemotherapie</p>
Funktionell nicht operabel oder OP-Ablehnung	Radiochemotherapie in kurativer Intention

Primär operabel: OP+CTX+RTX (III A1-2)
 T3 N1M0 primär operabel / inoperabel: neoadj. CTX+OP+RTX
 T1-2N2M0 o. komb.CTX-RTX+OP (III A3-4)

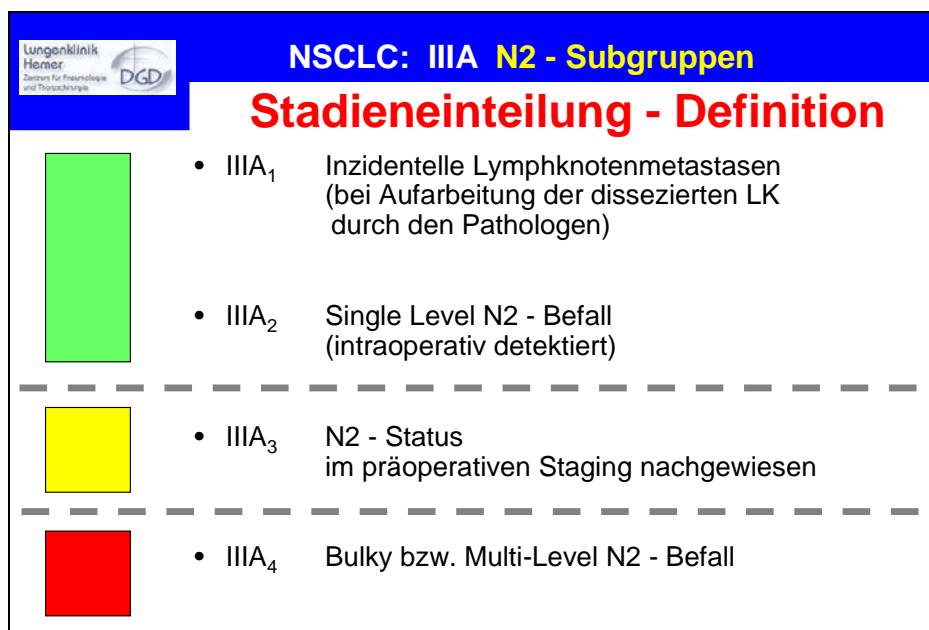


Abbildung 3

Postoperativ: Bei Bestätigung des Status N2: Chemotherapie, Regime-Auswahl in Abhängigkeit vom Response, Radiotherapie in Abhängigkeit vor einer Vorbestrahlung
 Bei R1/R2-Status: Wenn möglich Nachresektion, Radiotherapie, ggf. CCTx

BEHANDLUNGSPFAD Lungenkrebszentrum LKZ

4.1.5 Stadium III B

Definitive Chemo-Strahlentherapie

In Einzelfällen (potentiell operables T4, yN2) kann eine Resektion durchgeführt werden. In diesen Fällen soll die Strahlentherapie auf 50Gy beschränkt werden.

(T4: V. cava, Aorta, umschriebener Befall der Bifurkation;

N3: Mediastinal besonders mit Response auf neoadjuvante Therapie)

Postoperativ: Bei Bestätigung des Status N2 oder N3: Chemotherapie in Abhängigkeit vom Response, Radiotherapie in Abhängigkeit von einer Vorbestrahlung

Bei R1/R2-Status: Radiotherapie (in Abh. einer evtl. Vorbestrahlung), ggf. Chemotherapie

In der Regel: Definitive Radiochemotherapie

4.1.6 Stadium IV

Behandlungsziele sind im Stadium IV eine optimale Symptomkontrolle, Überlebensverlängerung und Verbesserung oder Erhalt der Lebensqualität.

In Einzelfällen kommt (bei OMD: oligometastatischer Erkrankung), z.B. bei solitären Hirn- oder Nebennierenmetastasen ein multimodales Konzept incl. OP in Frage.

Als palliative Behandlungsmöglichkeiten stehen z.B. zur Verfügung:

- Palliative Chemotherapie
- Palliative „zielgerichtete Thyrosinkinaseinhibitortherapie“ beim Nachweis von EGFR-Mutationen oder ALK oder ROS-Translokationen
- Palliative Immuntherapie (in 2. Linie) und, in erster Linie bei PD-L1 stark positiven (>50%) Tumoren
- Bronchologische Interventionen
- Palliative Radiotherapie (inkl. Afterloading und Stereotaxie)
- Palliative Resektion (bei eingeschmolzenem Tumor, Blutung)
- Pleurodeseverfahren (thorakoskopisch, Talkum)
- Schmerztherapie
- Ggf. V. Cava-Stent bei oberer Einflusstauung

Die möglichen Nebenwirkungen der Therapie müssen gegen den erwarteten Nutzen der Therapie individuell abgewogen werden.

BEHANDLUNGSPFAD Lungenkrebszentrum LKZ

Alle Patienten im Stadium IV erhalten neben der histologischen und immunhistochemischen Diagnostik eine molekulare Diagnostik auf EGFR, ALK, ROS und PD-L1 (Kooperation NGM: Netzwerk genomische Medizin Uni Köln, Prof. Büttner) aus dem Tumormaterial.

Standard-Chemotherapie ist eine platinhaltige Kombinations-Chemotherapie mit einer Drittgenerationssubstanz (Taxan, Gemcitabine, Vinorelbin, Pemetrexed). Vorzugsweise sollte Cisplatin eingesetzt werden, unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und Verträglichkeit auch Carboplatin. Bei älteren Patienten oder Patienten im schlechten AZ (ECOG 2) ist eine carboplatinhaltige Kombination („split-dose“) möglich oder es wird eine Monotherapie gegeben.

Nach der Erstlinientherapie (nach 4-6 Zyklen) wird je nach Ansprechen und Verträglichkeit gemeinsam mit dem Patienten entschieden, ob eine Therapiepause („treatment holiday“) angebracht ist oder ob eine 3-4-wöchentlich gegebene Mono-Erhaltungstherapie gegeben wird. .

Bei Nachweis einer aktiv. EGFR-Mutation wird eine Therapie mit einem oralen EGFR-TKI angeboten. Falls mit der Chemotherapie bereits begonnen wurde und sich ein gutes Ansprechen und eine gute Verträglichkeit zeigen, kann im Einzelfall die TKI-Therapie auch erst nach 4 Zyklen der Chemotherapie begonnen werden. Neu zugelassen und daher auch möglich ist die Kombination von Erlotinib und Bevacizumab beim EGFR-mutierten Adeno-CA. Bei Progress unter EGFR-TKI erfolgt eine Rebiopsie (EBUS, ggf. „liquid biopsy“) am progredienten Tumor zur Testung auf die T790M-Mutation, da bei T790M-Resistenzmutation die Folgetherapie mit dem Drittgenerations-EGFR-TKI Osimertinib p.o. (Tagrisso®) indiziert ist.

Bei ALK-Translokation sollte auch in 1. Linie mit einem ALK-TKI, z.B. Crizotinib behandelt werden, bei PD unter Crizotinib stehen p.o. Ceritinib (Zykadia®) und ab 05/2017 Alectinib p.o. zur Verfügung.

Bei Versagen der First-line-Therapie oder bei refraktärer Tumorkrankheit sollte bei gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-2) eine Second-line-Therapie gegeben werden. Zugelassen sind die Zytostatika Docetaxel und Afatinib, beim Adeno-CA auch Pemetrexed. Möglich ist beim Adeno-CA die Kombination von Docetaxel mit Nintedanib p.o.(Vargatef®) oder in 2. Linie unabhängig vom histologischen Subtyp Docetaxel plus i.v. Ramucirumab (Cyramza®).

Die Immuntherapie ist in 1. Linie zugelassen bei PD-L1 stark positiven (> 50%) Tumoren. In 2. Linie kann die Immuntherapie bei PD-L1 positiven Tumoren (mit Pembrolizomab) oder unabhängig vom PD-L1-Status mit Nivolumab eingesetzt werden.

Alle Patienten mit NSCLC und SCLC sollten eine optimale Supportivtherapie und das Angebot der psychosozialen Betreuung erhalten. Beim NSCLC im Stadium IV soll eine frühe palliativmedizinische Betreuung geplant werden. Jeder der Pat. soll über wohnortnahe palliativmedizinische Angebote informiert werden.

BEHANDLUNGSPFAD Lungenkrebszentrum LKZ

4.2. SCLC

4.2.1 First Line-Therapie

4.2.1.1 TNM Stadium T1/2N0/1M0

Funktionell Operabel	Operation (anatomische Resektion mit systematischer mediastinaler Lymphadenektomie, ggf. broncho- und angioplastische Resektion), gefolgt von adjuvanter Chemotherapie und PCI (nach aktuellem MRT) im multimodalen Konzept
Funktionell nicht operabel oder OP-Ablehnung	Radio-Chemotherapie in kurativer Intention

4.2.1.2 TNM Stadium T1-4 N2-3 M0

Guter Allgemeinzustand	<p>Kombinierte simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin / Etoposid.</p> <p>In Einzelfällen (max. N2) OP nach 3 Zyklen neoadjuvanter Therapie (Resektion der Primärtumorlokalisation, eine Pneumonektomie sollte vermieden werden)</p> <p>Prophylaktische Schädelbestrahlung nach abgeschlossener Chemotherapie und Remission</p>
Eingeschränkter Allgemeinzustand	<p>Kombinierte sequentielle Radiochemotherapie mit einer Kombination aus Platin und Etoposid</p> <p>Chemotherapie mit Cis- oder Carboplatin kombiniert mit Etoposid</p> <p>Alternativen z.B. bei Kontraindikationen gegen Cisplatin sind platinfreie Therapien, z.B. Adriamycin, Cyclophosphamid, Etoposid (ACE Schema) oder Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin (ACO Schema)</p> <p>"Prophylaktische" Schädelbestrahlung nach abgeschlossener Chemotherapie und Remission, sofern keine zerebrovaskulären Vorschäden mit kognitiver Einbuße beim Pat. bekannt.</p>

4.2.1.3 TNM Stadium T1-4 N1-3 M1

Palliative Chemotherapie	<p>Standardtherapie ist eine Platin-haltige Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin und Etoposid mit möglichst 6 Zyklen.</p> <p>Alternativen sind platinfreie Therapien, z.B. Adriamycin, Cyclophosphamid, Etoposid (ACE Schema) oder Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin (ACO Schema).</p> <p>Bei Remission extrapulmonal und mindestens partieller Remission pulmonal wird eine konsolidierende Strahlentherapie erwogen.</p> <p>Nach Remission wird eine "Prophylaktische" Schädelbestrahlung empfohlen.</p>
--------------------------	--

BEHANDLUNGSPFAD Lungenkrebszentrum LKZ

4.2.2 Second Line-Therapie

Bei Rezidiv nach erfolgreicher First-Line-Therapie oder bei refraktärer Tumorkrankheit sollte die Indikation zu einer Second-Line-Therapie geprüft werden. Zugelassen in dieser Situation ist derzeit nur Topotecan als Monotherapie.

Bei einem Rezidiv nach mehr als 6 Monaten nach abgeschlossener First line Therapie	Wiederholung der First Line-Therapie, in der Regel mit Carboplatin/ Etoposid
In allen anderen Fällen	Topotecan als Monotherapie oder EPI/IFO, Amrubicin oder Paclitaxel oder Bendamustin in Einzelfällen

Als palliative Behandlungsmöglichkeiten stehen z. B. zur Verfügung:

- Palliative Chemotherapie
- Bronchologische Interventionen
- Palliative Radiotherapie
- Palliative Resektion (bei eingeschmolzenem Tumor, Blutung)
- Pleurodeseverfahren (thorakoskopisch, Talkum)
- Schmerztherapie
- Ggf. V. Cava-Stent bei ob. Einflusstauung