

Inhalt

Vorwort

Ätiologie des Lungenkarzinoms

<i>W. Gesierich</i>	1
---------------------------	---

Epidemiologie des Lungenkarzinoms

<i>M. Schmidt, G. Schubert-Fritschle, J. Engel</i>	7
Epidemiologische Kenngrößen: Internationale und nationale Daten	7
Inzidenz und Mortalität im zeitlichen Verlauf	8
Klinische Daten aus dem Tumorregister München (TRM)	12
Daten zum Krankheitsverlauf aus dem Tumorregister München	16
Überlebenszeitanalysen aus dem Tumorregister München	17
Neuroendokrine Tumoren der Lunge (NET)	19

Diagnostik des Lungenkarzinoms

<i>A. Tufman, R. M. Huber, H. Leuchte, W. von Wulffen, J. Behr, R. Lamerz, S. Holdenrieder, J. Neumann, C. Neurohr, U. G. Müller-Lisse, K. Scheidhauer, C. Schneider</i>	23
Leitsätze	23
Basisdiagnostik bei Verdacht auf Lungenkarzinom	24
Anamnese	24
Paraneoplastische Syndrome	26
Basis-Laboruntersuchung	33
Tumormarker	34
Vergleich der beim Lungenkarzinom empfohlenen Tumormarker	37
Tumormarkerbestimmungen in Pleuraflüssigkeiten	44
Bildgebende Verfahren	46
Sputumzytologie	51
Bronchoskopie	51
Vorgehen bei anhaltend fehlender histologischer Klärung	53
Diagnostik spezieller Befunde	55
Peripherer solitärer Lungenrundherd	55
Multiple pulmonale Rundherde	58
Pancoast-Tumor	58
Isolierte Nebennierenrindenvergrößerungen	59
Dokumentation der Tumorbefunde	59
Stadieneinteilung (Staging)	59
Ausbreitungsdiagnostik des Primärtumors (T-Staging)	60
Suche nach Lymphknotenmetastasen (N-Staging)	61
Suche nach Fernmetastasen (M-Staging)	64
Optimaler Einsatz der verfügbaren Methoden zum Tumorstaging	68
Klinische TNM-Klassifikation	69
T-Deskriptor	70
M-Deskriptor	70

Operabilität	72
Kriterien der Operabilität	72
Kriterien der Inoperabilität in kurativer Absicht (palliative OP möglich)	72
Technische Inoperabilität	73
Funktionelle Voraussetzungen zur Lungen(teil-)resektion	73
Vorgehen bei funktionell grenzwertiger Operabilität	78
Molekularpathologie	78
Liquid Biopsy	78
Posttherapeutisches Follow-up und Tumornachsorge	79

Pathomorphologie der Lungenkarzinome

<i>J. Neumann, E. Stacher-Priehe</i>	87
Plattenepithelkarzinom	89
Definition	89
Lokalisation und Makroskopie	89
Histologie	89
Immunhistochemie	90
Differenzialdiagnose	90
Prognosefaktoren	91
Lymphoepitheliomartiges Karzinom	91
Adenokarzinom	92
Definition	92
Lokalisation und Makroskopie	92
Histologie	92
Immunhistochemie	94
Differenzialdiagnose	94
Prognosefaktoren	95
Adenosquamöses Karzinom	96
Sarkomatoides Karzinom	96
Konzept der neuroendokrinen Tumoren der Lunge	96
Karzinoidtumoren	99
Definition	99
Lokalisation und Makroskopie	99
Histologie	99
Immunhistochemie	99
Differenzialdiagnose	100
Prognosefaktoren	100
Kleinzelliges Karzinom	100
Definition	100
Lokalisation und Makroskopie	100
Histologie	101
Immunhistochemie	101
Differenzialdiagnose	101
Prognosefaktoren	102
Großzelliges neuroendokrines Karzinom	102
Definition	102
Lokalisation und Makroskopie	102

Histologie	102
Differenzialdiagnose	102
Diffuse idiopathische pulmonale neuroendokrine Zellhyperplasie	103
Großzelliges Karzinom	103
Definition	103
Lokalisation und Makroskopie	103
Histologie	104
Differenzialdiagnose	104
Andere epitheliale Tumore	104
Lungentumoren vom Speicheldrüsentyp	105
Präinvasive Läsionen	105
Plattenepitheldysplasie und Carcinoma in situ	105
Atypische adenomatöse Hyperplasie	106
TNM-Klassifikation	108
 Molekularbiologie und Genetik der Lungenkarzinome	
<i>R. M. Huber, A. Jung, K. Kahnert, J. Neumann, A. Tufman</i>	113
Wesentliche Eigenschaften einer Tumorzelle	113
Karzinogenese der Lungenkarzinome	113
Akkumulation genetischer Veränderungen	113
Epigenetische Störungen	114
Häufig betroffene genetische Mechanismen	115
TP53-Mutationen – Tumorsuppression	115
Retinoblastoma-Signalweg – Zellzykluskontrolle	116
LOH 3p – Tumorsuppression und Aktivierung von Wachstumssignalwegen	116
Interaktionen mit dem Immunsystem	117
Genetische Unterschiede bei den einzelnen Lungenkarzinomformen	118
Adenokarzinome	118
Neuroendokrine Tumoren	120
Plattenepithelkarzinome	120
Kleinzellige Karzinome	120
Adenokarzinome	121
Großzellige Karzinome	121
Prädiktive Faktoren für die Chemotherapie	122
Prädiktive Faktoren für biologische Substanzen	122
Prädiktive Faktoren für die Immuntherapie	123
Zusammenfassung	123
 Das frühe Lungenkarzinom: Definition, Screening, Diagnose, Therapie	
<i>W. Gesierich, H. Hautmann, U. G. Müller-Lisse, F. Gamarra, H. Hoffmann</i>	127
Definition	127
Radiologisches Screening	128
Sputumzytologie, Biomarker	131
Bronchoskopische Verfahren	133
Therapie	134

Therapieplan für das Lungenkarzinom

R. M. Huber, G. Habl, J. Kovacs, A. Tufman 137

- Kleinzelliges Lungenkarzinom 137
 - Stadium I und II mit peripher gelegenem Tumor 137
 - Stadien I und II mit zentralem Sitz bzw. fehlender Operabilität, IIIA, IIIB, IIIC 138
 - Stadium IV 139
 - Nichtansprechen und Rezidiv 139
- Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom 140
 - Stadium IA 140
 - Stadium IB 140
 - Stadium II 140
 - Stadium IIIA 141
 - Stadium IIIB 141
 - Stadium IV 141
 - Solitäre Metastasen (Oligometastasierung) 143
 - Hirnmetastasen 143
 - Nichtansprechen und Rezidiv 143
 - Palliative Therapie 144

Chirurgische Therapie des Lungenkarzinoms

C. Schneider, S. Safi, J. Kovacs, R. Hatz, J. Bodner, H. Hoffmann, A. Hiebinger 147

- Einschätzung der funktionellen Operabilität 148
- Tumorstaging 149
- Operative Zugangswege 150
- Pulmonale Resektionsverfahren und ihr Stellenwert in der operativen Lungenkrebstherapie 151
- Bedeutung der systematischen hilären und mediastinalen Lymphknotendisektion ... 153
- Chirurgische Therapie des NSCLC im Stadium I/II 154
- Operative Therapie des NSCLC-Stadiums IIIA/IIIB–C 154
- Aktuelle Datenlage zu minimalinvasiven Operationsverfahren (VATS, RATS) in der operativen Lungenkrebstherapie 156
- Pancoast-Tumore 157
- Operative Therapie beim oligometastasierten NSCLC (Stadium IV) 158
- Operative Therapie beim SCLC 159
- Chirurgisches Vorgehen bei metachronem pulmonalen Zweittumor 160
- Chirurgisches Vorgehen bei älteren Patienten (Octogenarians) 161
- Palliative Eingriffe 162

Lokaltherapie von Lungenmetastasen

S. Safi, M. Fertmann, D. Lobinger, M. Schirren, R. Hatz, F. Eicher, D. Bernhardt, U. Gruetzner 167

- Indikation für eine pulmonale Metastasektomie 168
- Diagnostik 168
- Funktionelle Diagnostik 170
- Nicht-chirurgische Lokaltherapie von Lungenmetastasen 170
- Zugangswege 171
- Operationstechnik 172
- Bedeutung der systematischen mediastinalen und hilären Lymphknotendisektion ... 173
- Prognosefaktoren 174

Spezielle Aspekte verschiedener Primärtumoren	174
Malignes Melanom	174
Keimzelltumoren	175
Nierenzellkarzinom	176
Kolon- und Rektumkarzinom	177
Schilddrüsenkarzinom	178
Ovarialkarzinom, Zervix- und Endometriumkarzinom	178
Mammakarzinom	178
Karzinome im HNO-Bereich	179
Weichgewebssarkome	180
Osteogene Sarkome	180
Strahlentherapie	
<i>C. Eze, L. Käsmann J. Taugner, M. Hautmann, S. Münch, D. Bernhardt, F. Manapov</i>	187
Technische Aspekte	187
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC)	189
Definitive Radiotherapie	189
Adjuvante bzw. postoperative Radiotherapie	197
Stadium IV	198
Kleinzelliges Lungenkarzinom (small cell lung cancer, SCLC)	199
Lokal fortgeschrittenes Stadium (I–IIIA/B/C [TNM 8], vormals Limited Disease)	200
Metastasiertes Stadium (Stadium IV nach TNM 8, vormals Extensive Disease)	201
Prophylaktische Ganzhirnbestrahlung (PCI)	201
Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC)	
<i>R. M. Huber, T. Duell, D. Kauffmann-Guerrero, F. Schneller, A. Tufman</i>	209
Monochemotherapie	209
Neuere Entwicklungen	211
Zielgerichtete Therapien, bispezifische Antikörper (BiTE) und Medikament-Antikörper-Konjugate (DACs)	213
Immuntherapie	214
Kombinationschemo(immun)therapie	216
Wahl der Erstlinientherapie	219
Dauer der systemischen Therapie	222
Prognosekriterien und Überleben mit der Chemotherapie	222
Nichtansprechen und Rezidiv	224
Stellung der systemischen Therapie im Gesamtkonzept beim kleinzelligen Lungenkarzinom	225
Chirurgie im Stadium I–III	226
Thorakale Bestrahlung	226
Prophylaktische Schädelbestrahlung (PCI)	227
Weitere Indikationen zur Strahlentherapie	228
Systemische Therapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)	
<i>R. M. Huber, A. Tufman, T. Duell, H. Hautmann, D. Kauffmann, N. Reinmuth, F. Schneller</i>	233
Monochemotherapie	233
Vinorelbin	234
Paclitaxel	235

Docetaxel	235
Nab-Paclitaxel	236
Gemcitabin	236
Pemetrexed	237
Kombinations-Chemotherapie in der Erstlinie	239
Gemcitabin bzw. Pemetrexed plus Cisplatin	239
Nab-Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin	240
Zusätzliche EGFR-Inhibition	240
Therapie im Rezidiv	245
Erhaltungstherapie	246
Docetaxel	247
Pemetrexed	247
Erlotinib	248
Offene Fragen zur Erhaltungstherapie	248
Angiogenese-Inhibition	249
Bevacizumab	249
Nintedanib	250
Ramucirumab	251
Zielgerichtete Therapien beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Treibermutationen	251
Epidermal growth factor receptor (EGFR)	252
EGFR-TKIs in molekular unselektierten Lungenkarzinomen	253
EGFR-Inhibition bei aktivierender Mutation (Del19 und L858R)	255
EGFR-Exon-20-Insertion Mutationen	258
EML4-ALK-Fusionsprotein	258
ROS1-Fusionen	261
RET-Fusionen	261
B-Raf-Mutationen	262
NTRK-Fusionen	262
K-RAS-Mutation	262
MET-Alterationen, MET-Exon-14-Skipping-Mutation	263
Weitere zielgerichtete Therapieansätze	264
Immuntherapie beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom	265
PD-L1-Expression	265
Derzeit beim NSCLC zugelassene Immuncheckpoint-Inhibitoren	265
PD-1-Inhibitoren im Rezidiv des NSCLC (ohne vorherige Immuncheckpoint-Inhibition) .	266
PD-1-Inhibitoren im Stadium IV des NSCLC – Erstlinientherapie	267
Weitere Entwicklungen bei den Immuncheckpoint-Inhibitoren	270
Welche systemische Therapie wann?	271
Erstlinientherapie	271
Therapie im Rezidiv und bei Progression	272
 Multimodale Therapie des Lungenkarzinoms	
<i>R. M. Huber, H. Hoffmann, D. Bernhardt, A. Tufman</i>	285
Multimodale Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC)	285
Lokal begrenzte Stadien (Stadien I–IIIB)	285
Metastasiertes kleinzelliges Lungenkarzinom (Stadium IV)	286
Multimodale Therapie der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome (NSCLC)	287

Lokal begrenzte Stadien (Stadien I–IIIC)	287
Zusätzliche systemische Therapie bei Operation eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms	288
Multimodale Therapie des operablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium IIIA und IIIB	292
Therapie des lokal fortgeschrittenen inoperablen Lungenkarzinoms (Stadium IIIB/C und inoperables Stadium IIIA)	295
Oligometastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (OMD NSCLC)	298
Neuroendokrine Tumoren der Lunge	
<i>T. Duell, F. Gamarra, J. Kovacs, U. G. Mueller-Lisse, F. Manapov, K. Scheidhauer, E. Stacher-Priehse</i>	
Klassifikation der neuroendokrinen Tumoren der Lunge	303
Klassifikation und Häufigkeit	304
Typische und atypische Karzinoideumoren der Lunge	304
Karzinoide – Epidemiologie, klinische Symptomatik, prognostische Faktoren und Stadieneinteilung	304
Diagnostik von Karzinoideumoren	306
Molekularpathologische Analysen	309
Therapie von Karzinoideumoren	309
Präinvasive neuroendokrine Läsionen und andere neuroendokrine pulmonale Zellproliferationen	314
High-grade-LNET – Großzellige neuroendokrine Karzinome (LCNEC)	315
Klassifizierung der großzelligen Lungenkarzinome	315
Therapie des LCNEC	318
Fazit für die Praxis	319
Gemischte neuroendokrine Tumoren	321
Nomenklatur und Häufigkeit der neuroendokrinen Mischtumoren	321
Therapiestrategie bei neuroendokrinen Mischtumoren	321
Tumoren des Mediastinums	
<i>R. M. Huber, D. Kaufmann-Guerrero, U. G. Müller-Lisse, J. Neumann, H. M. Specht, C. Schneider</i>	
Anatomie und Pathologie	325
Anatomische Einteilung des Mediastinums	325
Tumorverteilung im Mediastinum	326
Thymustumoren	326
Lymphome	332
Keimzelltumoren	334
Mesenchymale Tumoren	334
Andere Tumoren	335
Tumorähnliche Läsionen	335
Diagnostik	337
Bildgebende Verfahren	338
Klinik, Laborchemie und invasive Diagnostik	341
Bronchoskopische transbronchiale Feinnadelbiopsie	343
Transösophageale ultraschallgesteuerte Feinnadelbiopsie	343
Mediastinoskopie	343
VATS	344

Therapie	345
Lymphome	345
Mediastinale Keimzelltumoren	346
Epitheliale Thymustumoren	350
Neurogene Mediastinaltumoren	354
Intrathorakale Struma	355
Diagnostik und Therapie der Pleuratumoren	
<i>F. Gamarra, U. Grützner, R. M. Huber, M. Karthaus, M. Lindner, U. Mueller-Lisse, F. Manapov, C. Schneider</i>	
Das Pleuramesotheliom (PM)	361
Einführung	361
Pathologie der Pleuratumoren	361
Klinische Manifestation	362
Bildgebung	362
Histologische Sicherung	363
Tumormarker	364
Staging und Prognosefaktoren	364
Chirurgische Therapie	366
Strahlentherapie	367
Medikamentöse Therapie beim PM	368
Therapieplan und multimodale Konzepte beim Pleuramesotheliom	370
Andere primäre Pleuratumoren	372
Sekundäre Pleuratumoren	372
Das peritoneale Mesotheliom	372
Klinisches Bild und Diagnostik	373
Therapie	373
Pathologie der Pleuratumoren	
<i>E. Stacher-Priehse, J. Neumann</i>	
Primäre Pleuratumoren	379
Mesotheliom	379
Andere primäre Pleuratumoren	383
Sekundäre Pleuratumoren	384
Palliative Therapie	
<i>G. S. Zimmermann, H. Hautmann, St. Münch, F. Gamarra, R. M. Huber, M. Karthaus, S. Safi, A. Tufman</i>	
Lokalrezidiv/lokoregionäre Rezidive	387
Lasertherapie, Argonplasmakoagulation (APC), Elektrokauterisierung, Kryotherapie	388
Indikation	389
Komplikationen	390
Ballondilatation, Stentimplantation	390
Endoluminale Brachytherapie	391
Metastasen	392
Knochenmetastasen	392

Weichteilmetastasen	395
Thoraxwandmetastasen	395
Solitäre Lungenmetastase/neuer Rundherd nach kurativer Resektion	396
Hirnmastasen	397
Meningeosis carcinomatosa	399
Palliative systemische Therapie	400
Obere Einflusstauung	400
Pulmonale Blutungen, Hämoptysen	401
Maligner Pleuraerguss	402
Diagnostik und Entlastungspunktion	402
Pleurodese	403
Durchführung der Pleurodese	403
Pleuraverweilkatheter	404
Hyperkalzämie	404
Hustenreiz	405
Atemnot	406
Schmerztherapie	408
Inappetenz und Kachexie	411

Berufliche Risikofaktoren, Berufskrankheit, arbeitsmedizinische Begutachtung

<i>D. Nowak, R. M. Huber</i>	417
Einführung, Zielsetzung	417
Arbeitsbedingte Faktoren beim Lungenkarzinom: attributabler Anteil	417
Interaktionen karzinogener Noxen	418
Klassifikation beruflicher Karzinogene allgemein	419
Lungenkarzinome als Berufskrankheiten – welche Nummern der BK-Liste kommen infrage?	421
Lungenkarzinome als Berufskrankheiten: Das BK-Geschehen in Zahlen	423
Arbeitsanamnese bei Karzinompatient:innen – wozu?	424
Was ist bei einer BK-Verdachtsmeldung zu beachten?	
Was ist „begründeter Verdacht“?	426
Begutachtung: Welche Sparte?	428
Begutachtung von Lungenkarzinomen im Recht der Gesetzlichen Krankenversicherung .	428
Begutachtung von Lungenkarzinomen im Berufskrankheitenrecht	428
Lungenkrebs (und Eierstockkrebs) bei Asbeststaubexposition (BK 4104) – siehe ergänzend auch BK 4114	429
Pleuramesotheliom, Peritonealesotheliom, Perikardmesotheliom (BK 4105)	430
Lungenkrebs bei Quarzstaubexposition (BK 4101, BK 4112)	430
Lungenkrebs bei ionisierender Strahlung (BK 2402)	431
Lungenkrebs bei Exposition gegenüber Dichlordimethylether (BK 1310)	431
Lungenkrebs (oder Kehlkopfkrebs) durch polyzyklische aromatische Kohlen- wasserstoffe bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von mindestens 100 Benzo[a]pyren-Jahren [$(\mu\text{g}/\text{m}^3) \times \text{Jahre}$] (BK 4113)	432
Lungenkrebs bei Exposition gegenüber Passivrauch	434
Lungenkrebs bei Exposition gegenüber Dieselmotoremissionen	434
Synkanzerogenese von Asbestfaserstaub und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (BK 4114)	435
Bemessung der Minderung der Erwerbsfähigkeit bei Lungenkrebs im BK-Recht	435

Begutachtung von Lungenkarzinomen im Gesetzlichen Rentenrecht	436
Begutachtung von Lungenkarzinomen im Sozialen Entschädigungsrecht	436
Begutachtung von Lungenkarzinomen im Schwerbehindertenrecht	436
Anhang	438
Anhang Tabelle A	439
Anhang Tabelle B	440
Nachsorge bei malignen Lungentumoren	
<i>R. M. Huber, A. Tufman</i>	447
Früherkennung und Behandlung von Lokalrezidiven und Metastasen sowie von Folgeschäden der Therapie	447
Rehabilitation	451
Behandlung von therapiebedingten Beschwerden	451
Trainingsprogramme	452
Allgemeine Information zur Krebserkrankung	452
Spezielle Information zu krankheitsspezifischen Fragen	453
Psychosoziale Betreuung	454
Rehabilitationsmaßnahmen	455
Selbsthilfe	456
Palliative Maßnahmen	456
Dokumentation	457
Führung des Nachsorgekalenders	457
Autoren und Mitglieder der Projektgruppe	459
Krebsberatungsstellen – Adressen im Großraum München	464