

Inhalt

Ätiologie des Lungenkarzinoms

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

Epidemiologie des Lungenkarzinoms

<i>M. Schmidt, G. Schubert-Fritschle, J. Engel</i>	6
Epidemiologische Kenngrößen: Internationale und nationale Daten	6
Inzidenz und Mortalität im zeitlichen Verlauf	6
Klinische Daten aus dem Tumorregister München (TRM)	11
Daten zum Krankheitsverlauf aus dem Tumorregister München	13
Überlebenszeitanalysen aus dem Tumorregister München	13
Neuroendokrine Tumoren (NET)	16
Kooperation mit dem Tumorregister München und Zugang über Internet	17

Diagnostik des Lungenkarzinoms

<i>A. Tufman, H. Leuchte, W. von Wulffen, J. Behr, R.M. Huber, C. Neurohr, U.G. Müller-Lisse, K. Scheidhauer, H. Winter</i>	19
Leitsätze	19
Basisdiagnostik bei Verdacht auf Lungenkarzinom	19
Anamnese	20
Basis-Laboruntersuchung	21
Bildgebende Verfahren	21
Sputumzytologie	26
Bronchoskopie	26
Vorgehen bei anhaltend fehlender histologischer Klärung	28
Diagnostik spezieller Befunde	29
Peripherer solitärer Lungenrundherd	29
Multiple pulmonale Rundherde	31
Pancoast-Tumor	32
Isolierte Nebennierenrindenvergrößerungen	32
Dokumentation der Tumorbefunde	32
Stadieneinteilung (Staging)	32
Ausbreitungsdiagnostik des Primärtumors (T-Staging)	32
Suche nach Lymphknotenmetastasen (N-Staging)	33
Suche nach Fernmetastasen (M-Staging)	36
Optimaler Einsatz der verfügbaren Methoden zum Tumorstaging	38

Klinische TNM-Klassifikation	40
T-Deskriptor	40
M-Deskriptor	41
Operabilität	41
Kriterien der Operabilität	41
Kriterien der Inoperabilität in kurativer Absicht (palliative OP möglich)	41
Technische Inoperabilität	41
Funktionelle Voraussetzungen zur Lungen(teil)-resektion	43
Vorgehen bei funktionell grenzwertiger Operabilität	47
Molekularpathologie	47
Posttherapeutisches Follow-up und Tumornachsorge	47
 Immunologische Diagnostik und Tumormarker	
<i>R. Lamerz, R.M. Huber</i>	51
Spezielle Tumormarker beim Lungenkarzinom	51
CYFRA 21-1	51
Neuronenspezifische Enolase (NSE)	52
ProGRP	52
Karzinoembryonales Antigen (CEA)	53
Squamous cell carcinoma antigen (SCCA)	53
Chromogranin A	53
Vergleich der beim Lungenkarzinom empfohlenen Tumormarker	53
Differenzialdiagnose	53
Prognose	56
Verlaufsbeobachtung	56
Tumormarkerbestimmungen in Pleuraflüssigkeiten	57
Ergänzende neuere Untersuchungen	58
 Paraneoplastische Syndrome	
<i>R. Lamerz, R.M. Huber</i>	62
Endokrinologische PNS	62
Neurologische PNS	65
Hämatologische PNS	66
Dermatologische und skelettale PNS	67
Renale PNS	67
 Molekularbiologie und Genetik der Lungenkarzinome	
<i>R.M. Huber, A. Jung, K. Kahnert, S. Reu, A. Tufman</i>	69
Wesentliche Eigenschaften einer Tumorzelle	69
Karzinogenese der Lungenkarzinome	69
Häufig betroffene Mechanismen	70
TP53-Mutationen – Tumorsuppression	70
Retinoblastoma-Signalweg – Zellzykluskontrolle	70
LOH 3p – Tumorsuppression und Aktivierung von Wachstumssignalwegen	71
Genetische Unterschiede bei den einzelnen Lungenkarzinomformen	71
Adenokarzinome	72
Neuroendokrine Tumoren	72
Plattenepithelkarzinome	73
Biomarker und prädiktive/prognostische Faktoren	73

Kleinzellige Karzinome.	73
Plattenepithelkarzinome	73
Adenokarzinome	73
Großzellige Karzinome	74
Prädiktive Faktoren für die Chemotherapie.	74
Prädiktive Faktoren für biologische Substanzen	74
Prädiktive Faktoren für die Immuntherapie.	74
Pathomorphologie der Lungenkarzinome	
<i>S. Reu, A. Morresi-Hauf</i>	77
Plattenepithelkarzinom	77
Definition	77
Lokalisation und Makroskopie	77
Histologie	78
Immunhistochemie	78
Differenzialdiagnose	79
Prognosefaktoren.	79
Adenokarzinom.	80
Definition	80
Lokalisation und Makroskopie	80
Histologie	80
Immunhistochemie	81
Differenzialdiagnose	81
Prognosefaktoren.	81
Adenosquamöses Karzinom	82
Sarkomatoides Karzinom	82
Konzept der neuroendokrinen Tumoren der Lunge.	83
Karzinoidtumoren	84
Definition	84
Lokalisation und Makroskopie	84
Histologie	84
Immunhistochemie	84
Differenzialdiagnose	85
Prognosefaktoren.	85
Kleinzelliges Karzinom.	85
Definition	85
Lokalisation und Makroskopie	85
Histologie	85
Immunhistochemie	86
Differenzialdiagnose	86
Prognosefaktoren.	86
Großzelliges neuroendokrines Karzinom	86
Definition	86
Lokalisation und Makroskopie	86
Histologie	86
Differenzialdiagnose	86
Diffuse idiopathische pulmonale neuroendokrine Zellhyperplasie	87
Großzelliges Karzinom	87
Definition	87
Lokalisation und Makroskopie	87

Histologie	87
Differenzialdiagnose	87
Andere und unklassifizierte Karzinome	88
Lungentumoren vom Speicheldrüsentyp	88
Präinvasive Läsionen	88
Plattenepitheldysplasie und Carcinoma in situ	88
Atypische adenomatöse Hyperplasie	89
TNM-Klassifikation	89

Frühes Lungenkarzinom: Definition, Screening, Diagnose, Therapie

<i>W. Geserich, H. Hautmann, U.G. Müller-Lisse, F. Gamarra</i>	93
Definition	93
Karzinogenese	93
Sputumzytologie, Biomarker	94
Radiologisches Screening	95
Bronchoskopische Verfahren	96
Therapie	97

Therapieplan für das Lungenkarzinom

<i>R.M. Huber, G. Habl, A. Schalhorn, A. Tufman</i>	101
Kleinzelliges Lungenkarzinom	101
Stadium I und II mit peripher gelegnem Tumor (Limited Disease)	101
Stadien I und II mit zentralem Sitz bzw. fehlender Operabilität, IIIA, IIIB (Limited Disease)	101
Stadium IV (Extensive Disease)	102
Nichtansprechen und Rezidiv	102
Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom	103
Stadium IA	103
Stadium IB	103
Stadium II	103
Stadium IIIA	103
Stadium IIIB	103
Stadium IV	103
Solitäre Metastasen	104
Hirnmetastasen	104
Erhaltungs- und Konsolidierungstherapie	104
Nichtansprechen und Rezidiv	105
Palliative Therapie	105

Chirurgische Therapie des Lungenkarzinoms

<i>R. Hatz, H. Winter, J. Bodner, M. Lindner, C. Schneider</i>	106
Einschätzung der funktionellen Operabilität	106
Tumorstaging	107
Zugangs- und Resektionstechniken	108
Bedeutung der systematischen mediastinalen und hilären Lymphadenektomie	108
Chirurgische Therapie des NSCLC im Stadium I/II	109
Stellenwert der minimalinvasiven videothorakoskopisch assistierten „VATS“-Lobektomie	110
Stellenwert der Segmentresektion, der „wide excision“ und der atypischen Resektion	110
Operative Therapie des NSCLC-Stadiums IIIA/IIIB	111
Operative Therapie beim SCLC	111

Pancoast-Tumoren	112
T4N0/1M0-Tumoren	113
Stadium IIIA mit mediastinalen Lymphknotenmetastasen (N2)	113
Chirurgisches Vorgehen bei Satellitentumoren im selben Lungenlappen	114
Chirurgisches Vorgehen bei synchronem pulmonalem Zweittumor	114
Chirurgisches Vorgehen bei metachronem pulmonalem Zweittumor	115
Chirurgisches Vorgehen bei isolierter Hirnmetastase	115
Chirurgisches Vorgehen bei isolierten Nebennierenmetastasen	115
Chirurgisches Vorgehen bei älteren Patienten (octogenarians)	115
Perioperative Letalität und Komplikationen	116
Palliative Eingriffe	117

Chirurgie von Lungenmetastasen

<i>H. Winter, M. Lindner, R. Hatz.</i>	121
Diagnostik	121
Funktionelle Diagnostik	122
Zugangswege	123
Operationstechnik	123
Bedeutung der systematischen mediastinalen und hilären Lymphknotendisektion	123
Prognosefaktoren	124
Spezielle Aspekte verschiedener Primärtumoren	124
Malignes Melanom	124
Keimzelltumoren	124
Nierenzellkarzinom	125
Kolon- und Rektumkarzinom	125
Schilddrüsenkarzinom	126
Ovarialkarzinom, Zervix- und Endometriumkarzinom	126
Mammakarzinom	126
Karzinome im HNO-Bereich	126
Weichgewebssarkome	127

Strahlentherapie

<i>O. Roengvoraphoj, C. Eze, M. Dantes, H. Specht, F. Manapov</i>	129
Technische Aspekte	129
Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom	
(non-small cell lung cancer, NSCLC)	130
Definitive Radiotherapie	130
Adjuvante bzw. postoperative Radiotherapie	135
Kleinzelliges Lungenkarzinom	
(small cell lung cancer, SCLC)	135
Lokal fortgeschrittenes Stadium (I–IIIA/B (TNM 7), vormalis Limited Disease)	135
Metastasiertes Stadium (IV (TNM 7), vormalis Extensive Disease)	136
Prophylaktische Ganzhirnbestrahlung (PCI)	136

Chemotherapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms

<i>R.M. Huber, T. Duell, A. Schalhorn, F. Schneller, A. Tufman</i>	140
Monochemotherapie	140
Aktuelle Entwicklungen	142
Zielgerichtete Therapien und Immuntherapie?	143

Kombinationschemotherapie	143
Wahl der Therapie	145
Dauer der Chemotherapie	147
Nichtansprechen und Relaps	148
Prognosekriterien und Überleben mit der Chemotherapie	149
Stellung der Chemotherapie im Gesamtkonzept beim kleinzelligen Lungenkarzinom	150
Chirurgie im Stadium Limited Disease	150
Thorakale Bestrahlung (siehe auch Kapitel zur multimodalen Therapie)	151
Prophylaktische Schädelbestrahlung (PCI)	151
Weitere Indikationen zur Strahlentherapie	152

Systemische Therapie des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)

<i>R.M. Huber, A. Tufman, A. Schalthorn, J. v. Pawel, F. Schneller</i>	155
Monochemotherapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)	156
Ältere Substanzen	156
Neuere Substanzen	156
Kombinationschemotherapie in der Erstlinientherapie	159
Randomisierte Studien	161
Therapie im Rezidiv und bei Progression	165
Erhaltungstherapie	167
Datenlage	167
Offene Fragen zur Erhaltungstherapie	168
„Targeted“ Therapien beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC)	168
Wachstumssignale der Tumorzelle	169
Erstlinienkombinationstherapie ohne aktivierende Mutation	169
Monotherapie im Rezidiv (molekular unselektiert)	170
EGFR-Inhibition in der Erstlinientherapie bei aktivierender Mutation	170
Angiogenese-Inhibition	174
Immuntherapie beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC)	175
PD-1-Inhibitoren im Rezidiv des NSCLC	175
PD-1-Inhibitoren im Stadium IV des NSCLC – Erstlinientherapie	176
Weitere Entwicklungen bei den Immun-Checkpoint-Inhibitoren	177
Welche systemische Therapie wann?	177

Immuntherapie des Lungenkarzinoms

<i>H. Winter, R. Hatz, H. Hautmann, D. Rüttinger, R.M. Huber, A. Tufman</i>	187
Unspezifische Immunmodulatoren	187
Immun-Checkpoint-Inhibitoren	188
Ipilimumab	188
Nivolumab	188
Antikörperbasierte Immuntherapie	189
Therapeutische Vakzinierung	189
Impfstrategien mit autologen oder allogenen Tumorzellen	190
GVAX®	190
Allogene Tumorzellen und TGF- β Antisense	192
Lymphopenie-Induktion vor therapeutischer Vakzinierung	192
Peptidvakzinierung	192
MUC 1	192
MAGE-3	193

Impfung mit Dendritischen Zellen (DC) 193

Weitere Ansätze zur therapeutischen Vakzinierung beim NSCLC/SCLC 193

Spezifische und unspezifische, zelluläre Immuntherapie 194

Multimodale Therapie des Lungenkarzinoms

R.M. Huber, K. Kahnert, A. Schalhorn, H.M. Specht, A. Tufman 197

Multimodale Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms 197

 Lokal begrenzte Stadien (Stadien I–IIIB) 197

 Metastasiertes kleinzelliges Lungenkarzinom (Stadium IV) 198

Multimodale Therapie der nichtkleinzelligen Lungenkarzinome 198

 Adjuvante Therapie nach Operation eines nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms 199

 Multimodale Therapie des operablen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms

 im Stadium IIIA und IIIB 200

 Therapie des lokal fortgeschrittenen inoperablen Lungenkarzinoms

 (Stadium IIIB und inoperables Stadium IIIA) 203

Neuroendokrine Tumoren der Lunge

T. Duell, F. Gamarra, M. Lindner, F. Manapov, A. Morresi-Hauf, K. Scheidhauer 208

Abgrenzung und Terminologie 208

Klassifikation und Häufigkeit 208

Typische und atypische Karzinoidtumoren der Lunge 209

 Karzinoide – Epidemiologie, klinische Symptomatik und prognostische Faktoren 209

 Diagnostik von Karzinoidtumoren 210

 Therapie von Karzinoidtumoren 211

Großzellige neuroendokrine Karzinome (LCNEC) der Lunge 214

 Klassifizierung der großzelligen Lungenkarzinome 214

 Epidemiologie, klinische Symptomatik und Prognose des LCNEC 215

 Therapie des LCNEC 215

Gemischte neuroendokrine Tumoren 216

 Nomenklatur und Häufigkeit der neuroendokrinen Mischtumoren 216

 Therapiestrategie bei neuroendokrinen Mischtumoren 216

Präinvasive neuroendokrine Läsionen und andere neuroendokrine pulmonale Zellproliferationen 216

Tumoren des Mediastinums

R.M. Huber, A. Schalhorn, U.G. Müller-Lisse, S. Reu, H.M. Specht, H. Winter 221

Pathologie 221

 Anatomische Einteilung des Mediastinums 221

 Tumorverteilung im Mediastinum 221

 Thymustumoren 222

 Lymphome 225

 Keimzelltumoren 226

 Mesenchymale Tumoren 227

 Andere Tumoren 227

 Tumorähnliche Läsionen 227

Diagnostik 230

 Bildgebende Verfahren 231

Klinik, Laborchemie und invasive Diagnostik 233

 Bronchoskopische transbronchiale Feinnadelbiopsie 234

Transösophageale ultraschallgesteuerte Feinnadelbiopsie	235
Mediastinoskopie	235
VATS	236
Therapie	237
Lymphome.	237
Mediastinale Keimzelltumoren	238
Epitheliale Thymustumoren	240
Neurogene Mediastinaltumoren	244
Intrathorakale Struma	244
Pathologie der Pleuratumoren	
<i>A. Morresi-Hauf, S. Reu</i>	247
Primäre Pleuratumoren	247
Malignes Mesotheliom	247
Gut differenziertes papilläres Mesotheliom	252
Solitärer fibröser Pleuratumor	252
Andere primäre Pleuratumoren	253
Sekundäre Pleuratumoren	253
Pleuratumoren und maligne Mesotheliome	
<i>F. Gamarra, U. Grützner, R.M. Huber, M. Karthaus, M. Lindner, U.G. Müller-Lisse, F. Manapov, A. Schalhorn, C. Schneider</i>	255
Malignes Pleuramesotheliom	255
Klinische Manifestation	255
Bildgebung	256
Histologische Sicherung	256
Tumormarker	257
Staging und Prognosefaktoren.	257
Chirurgische Therapie	257
Strahlentherapie.	260
Medikamentöse Therapie beim MPM	260
Therapieplan und multimodale Konzepte beim Pleuramesotheliom	262
Andere primäre Pleuratumoren	263
Sekundäre Pleuratumoren	264
Peritoneales Mesotheliom	264
Klinisches Bild und Diagnostik.	264
Therapie	264
Palliative Therapie	
<i>H. Hautmann, M.N. Duma, F. Gamarra, R.M. Huber, M. Karthaus, M. Lindner, A. Tufman</i>	268
Lokalrezidiv/lokoregionäre Rezidive	268
Lasertherapie, Argonplasmakoagulation (APC), Elektrokauterisierung, Kryotherapie	269
Indikation	270
Komplikationen	270
Dilatation, Stentimplantation	271
Ballondilatation	271
Stentimplantation	271
Endoluminale Kleinraumbestrahlung (Afterloading- bzw. Brachytherapie).	272
Metastasen	273

Knochenmetastasen	273
Weichteilmetastasen	276
Thoraxwandmetastasen	276
Solitäre Lungenmetastase/neuer Rundherd nach kurativer Resektion	276
Hirnmetastasen	277
Meningeosis carcinomatosa	279
Palliative systemische Therapie	281
Obere Einflusstauung	281
Pulmonale Blutungen, Hämoptysen	282
Maligner Pleuraerguss	283
Diagnostik und Entlastungspunktion	283
Pleurodese	283
Durchführung der Pleurodese	284
Pleuraverweilkatheter	284
Hyperkalzämie	285
Hustenreiz	286
Atemnot	286
Schmerztherapie	288
Inappetenz und Kachexie	290

Berufliche Risikofaktoren, Berufskrankheit, arbeitsmedizinische Begutachtung

<i>D. Nowak, R.M. Huber</i>	292
Einführung, Zielsetzung	292
Arbeitsbedingte Faktoren beim Lungenkarzinom: Attributabler Anteil	292
Interaktionen karzinogener Noxen	292
Klassifikation beruflicher Karzinogene allgemein	293
Lungenkarzinome als Berufskrankheiten – welche Nummern der BK-Liste kommen infrage?	293
Lungenkarzinome als Berufskrankheiten: Das BK-Geschehen in Zahlen	297
Arbeitsanamnese bei Karzinompatienten – wozu?	297
Was ist bei einer BK-Verdachtsmeldung zu beachten? Was ist „begründeter Verdacht“?	298
Begutachtung: Welche Sparte?	298
Begutachtung von Lungenkarzinomen im Recht der Gesetzlichen Krankenversicherung	300
Begutachtung von Lungenkarzinomen im Berufskrankheitenrecht	300
Lungenkrebs bei Asbeststaubexposition (BK 4104) – siehe ergänzend auch BK 4114	300
Pleuramesotheliom, Peritonealmesotheliom, Perikardmesotheliom (BK 4105)	301
Lungenkrebs bei Quarzstaubexposition (BK 4101, BK 4112)	301
Lungenkrebs bei ionisierender Strahlung (BK 2402)	301
Lungenkrebs bei Exposition gegenüber Dichlordimethylether (BK 1310)	302
Lungenkrebs bei Exposition gegenüber Passivrauch	302
Lungenkrebs bei Exposition gegenüber Dieselmotoremissionen	302
Synkanzerogenese von Asbestfaserstaub und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (BK 4114)	302
Bemessung der Minderung der Erwerbsfähigkeit bei Lungenkrebs im BK-Recht	303
Begutachtung von Lungenkarzinomen im Gesetzlichen Rentenrecht	303
Begutachtung von Lungenkarzinomen im Sozialen Entschädigungsrecht	303
Begutachtung von Lungenkarzinomen im Schwerbehindertenrecht	303
Anhang	305

Nachsorge bei malignen Lungentumoren	
<i>R.M. Huber, A. Tufman</i>	311
Früherkennung und Behandlung von Lokalrezidiven und Metastasen sowie von Folgeschäden der Therapie.	311
Rehabilitation	314
Behandlung von therapiebedingten Beschwerden	314
Trainingsprogramme	314
Allgemeine Information zur Krebserkrankung	314
Spezielle Information zu krankheitsspezifischen Fragen	315
Psychosoziale Betreuung	315
Psychische Betreuung und Hilfe bei der Krankheitsverarbeitung.	315
Sozialmedizinische und berufliche Rehabilitation	316
Rehabilitationsmaßnahmen.	316
Stationäre onkologische Rehabilitation.	316
Ambulante Rehabilitation	317
Selbsthilfe	317
Palliative Maßnahmen.	317
Dokumentation	317
Führung des Nachsorgekalenders	317
 Autoren und Mitglieder der Projektgruppe	 319