

Empfehlungen zur Diagnostik,
Therapie und Nachsorge

MANUAL



Tumoren der Lunge und des Mediastinums

12. Auflage 2020

R.M. Huber (Hg.)

für die Projektgruppe
Tumoren der Lunge
und des Mediastinums



Tumorzentrum München
an den Medizinischen Fakultäten der
Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität



CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE
CANCER CENTER

CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE CANCER CENTER

Tumoren der Lunge und des Mediastinums

MANUAL

Tumorzentrum München

an den Medizinischen Fakultäten
der Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Weitere in dieser Reihe erschienene Manuale:

- Endokrine Tumoren
 - Ernährung in der Onkologie
 - Gastrointestinale Tumoren
 - Hirntumoren und spinale Tumoren
 - Knochentumoren und Weichteilsarkome
 - Kopf-Hals-Malignome
 - Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien
 - Maligne Lymphome
 - Maligne Melanome
 - Maligne Ovarialtumoren
 - Malignome des Corpus uteri
 - Mammakarzinome
 - Multiples Myelom
 - Psychoonkologie
 - Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie
 - Urogenitale Tumoren
 - Vulvakarzinom
 - Zervixkarzinom
-

MANUAL

Tumoren der Lunge und des Mediastinums

Bandherausgeber:

Prof. Dr. med. R. M. Huber
Sektion Pneumologie Innenstadt und Thorakale Onkologie
Medizinische Klinik V
Campus Innenstadt, LMU München
Lungentumorzentrum München
Ziemssenstraße 1D-80336 München

für die Projektgruppe
Tumoren der Lunge und des Mediastinums

12. überarbeitete Auflage 2020

Herausgeber:

Tumorzentrum München
Geschäftsstelle
Pettenkoferstraße 8a
D-80336 München
Telefon (089) 4400-522 38
Telefax (089) 4400-547 87
E-Mail TZMuenchen@med.uni-muenchen.de
Internet <http://www.tumorzentrum-muenchen.de>



Zuckschwerdt Verlag
München

Im Internet sind auf der Seite

<http://www.tumorzentrum-muenchen.de>

folgende Manuale für die Mitglieder des Tumorzentrums abrufbar:

- Endokrine Tumoren
- Ernährung in der Onkologie
- Gastrointestinale Tumoren
- Hirntumoren und spinale Tumoren
- Knochentumoren und Weichteilsarkome
- Kopf-Hals-Malignome
- Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien
- Maligne Lymphome
- Maligne Melanome
- Maligne Ovarialtumoren
- Malignome des Corpus uteri
- Mammakarzinome
- Multiples Myelom
- Psychoonkologie
- Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie
- Tumoren der Lunge und des Mediastinums
- Urogenitale Tumoren
- Vulvakarzinom
- Zervixkarzinom

Weitere Informationen auch bei:

<http://www.krebsinfo.de>

Impressum

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie. Detaillierte bibliografische Daten sind unter <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

ISBN 978-3-86371-331-7

© 2020 W. Zuckschwerdt Verlag GmbH München

Alle Rechte vorbehalten. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechts ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Umschlagabbildung:

© Sebastian Kaulitzki - shutterstock.com

Wichtiger Hinweis:

Autoren und Verlag haben große Sorgfalt darauf verwandt, dass dieses Buch dem Wissensstand bei seiner Fertigstellung entspricht. Für diagnostische oder therapeutische Empfehlungen sowie Angaben zu Dosierungen und Applikationsformen kann dennoch keine Gewähr übernommen werden. Die Nutzer dieses Buches haben Indikationen zu diagnostischen und therapeutischen Maßnah-

men sowie zur Wahl des Vorgehens für jeden Einzelfall selbst abzuwägen. Sie sind zu sorgfältiger Prüfung von Herstellerinformationen (z.B. Beipackzettel) und zur Konsultation von Spezialisten angehalten. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr. Autoren und Verlag bitten alle Nutzer, ihnen auffallende Ungenauigkeiten mitzuteilen. Eine Haftung der Autoren, des Verlages oder ihrer Beauftragten für Personen-, Sach- oder Vermögensschäden ist ausgeschlossen.

Sollte diese Publikation Links auf Websites Dritter enthalten, übernehmen wir für deren Inhalte keine Haftung, da wir uns diese nicht zu eigen machen, sondern lediglich auf deren Stand zum Zeitpunkt der Erstveröffentlichung verweisen.

Warenzeichen werden nicht immer kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Druck und Bindung:
grafik + druck GmbH München
Printed in Germany

Dieses Buch ist auch als E-Book erhältlich.

Vorwort

Forschung und konsequente, gut geplante Studientätigkeit machen weiter Sinn

Mit der 12. Auflage haben wir das Manual des Tumorzentrums München zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge bei Tumoren der Lunge und des Mediastinums erneut aktualisiert.

Seit der letzten Auflage von 2017 ist die **molekulare Diagnostik und Therapie** fester Bestandteil unseres Handelns beim nicht-Plattenepithel-nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom geworden. Bei den nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen mit EGFR-Mutation verfügen wir im klinischen Alltag bereits über fünf EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren aus drei Generationen, bei den ALK-Fusionen sind es ebenfalls fünf Substanzen mit unterschiedlichen Profilen. Ebenso können B-RAF V600E-Mutationen sowie ROS1-, RET- und NTRK-Fusionen spezifisch behandelt werden.

Die Therapie mit **Immun-Checkpoint-Inhibitoren** ist in der Erstlinientherapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms ohne Treibermutationen angekommen. Es liegen von randomisierten Phase-III-Studien positive Daten bzgl. Überleben und Progressions-freiem Überleben vor. Dies gilt für die Monotherapie beim NSCLC bei hoher PD-L1-Expression mit Pembrolizumab, für die Kombination von Chemotherapie (und VEGF-Inhibition) und PD-1-/PD-L1-Inhibition für Pembrolizumab oder Atezolizumab beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und für die Kombination von Chemotherapie und Atezolizumab oder Durvalumab beim kleinzelligen Lungenkarzinom. Aber auch die Konsolidierung mit Durvalumab nach simultaner Radiochemotherapie ist beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit PD-L1-Expression eine etablierte Therapie.

Es ergeben sich dadurch auch **neue Fragen**. Bei den *Tumoren mit Treibermutationen bzw. -Fusionen*: Wie kann ich die beste Therapie-Sequenz bei Tumoren mit Treibermutationen und -Fusionen finden? Was mache ich mit Ko-Mutationen und seltenen Mutationsformen bei den Treibermutationen/-fusionen? Wie diagnostiziere ich bei diesen Patienten in der Nachsorge und im Rezidiv? Für die Therapie mit *Immun-Checkpoint-Inhibitoren*: Wann ist eine reine Immun-Checkpoint-Inhibition ausreichend? Wann besteht eine erhöhte Gefahr einer Hyperprogression? Wie erkenne ich früh genug Nebenwirkungen der Immun-Checkpoint-Inhibition? Was mache ich im Rezidiv nach Immun-Checkpoint-Inhibition? Gibt es ggf. eine bessere Sequenz? Wie integriere ich die Immun-Checkpoint-Inhibition am besten in die Therapie der lokal beschränkten Tumoren?

Für die **Früherkennung von Lungenkarzinomen** liegen inzwischen nach mehreren negativen Ergebnissen auch positive europäische Daten vor. Hier müssen wir und die Gesellschaft einen Handlungsweg finden, wie diese Erkenntnisse in unserem Gesundheitswesen in die Praxis umgesetzt und auch noch verbessert werden können.

Bei den **weiteren thorakalen Tumoren** haben wir kaum Fortschritt zu verzeichnen und benötigen dringend Wissen aus Grundlagen- und translationaler Forschung sowie dem weltweiten Zusammen-tragen und Analysieren der klinischen und biologischen Daten.

Natürlich sind wir vor allem bei den seltenen Treibermutationen auf Phase-I/II-Daten und Daten aus der klinischen Erfahrung und Anwendung angewiesen. Auch Daten aus anderen Entitäten können beim individuellen Patienten hilfreich sein. Wir wissen aber auch, dass diagnostische Tests falsch positiv sein können und Phase-I/II- sowie Register-Daten uns in falscher Sicherheit wiegen können. Deshalb sollten wir uns weiter intensiv bemühen, möglichst in **gut geplanten, ggf. globalen Phase-III-Studien** das Wissen abzusichern und zu erweitern oder auch zu revidieren. Dass letzteres durchaus nötig ist, wurde schon oft genug gezeigt. In der jetzigen Situation nimmt der Bedarf an ausreichend diskutierter und abgewogen bewerteter Darstellung der komplexen Thematik zu.

Wir hoffen, mit der neuen Auflage des Tumormanuals diesen Bedürfnissen gerecht zu werden und von den Basisdaten bis zu den aktuellen Entwicklungen einen ausgewogenen Überblick zu geben. Das vorliegende Manual ist erneut das Resultat der Zusammenarbeit der verschiedenen Disziplinen und Institutionen im Münchener Tumorzentrum. Daher möchten wir nicht nur den Autoren der einzelnen Kapitel, sondern auch allen aktiven Mitgliedern unserer Projektgruppe danken, die durch ihre Fragen, Anregungen und Korrekturvorschläge entscheidend zur Überarbeitung und Aktualisierung der Kapitel beigetragen haben.

Wie auch bei den vorhergehenden Auflagen möchten wir den Mitarbeitern des Zuckschwerdt-Verlages für das Verständnis für unsere Zeitnöte und die rasche und schöne Gestaltung des vorliegenden Buches danken. Bei der Realisation leisteten erneut einige pharmazeutische Firmen entscheidende finanzielle Beiträge, für die wir uns im Namen des Tumorzentrums München ebenfalls sehr herzlich bedanken möchten.

Wir hoffen, dass auch diese 12. Auflage unserer Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Tumoren der Lunge und des Mediastinums wieder gleichermaßen großen Anklang bei Ärzten in Klinik und Praxis finden wird und dazu beiträgt, unsere gemeinsamen Patienten möglichst kompetent, rational und effektiv zu behandeln und zu betreuen.

München, im Januar 2020

Rudolf Huber

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 (NET)	20
Kooperation mit dem Tumorregister München und Zugang über Internet	21

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>	23
Leitsätze	23
Basisdiagnostik bei Verdacht auf Lungenkarzinom	24
Anamnese	24
Basis-Laboruntersuchung	28
Bildgebende Verfahren	28
Sputumzytologie	33
Bronchoskopie	33
Vorgehen bei anhaltend fehlender histologischer Klärung	35
Diagnostik spezieller Befunde	37
Peripherer solitärer Lungenrundherd (Abbildung 1)	37
Multiple pulmonale Rundherde	40
Pancoast-Tumor	41
Isolierte Nebennierenrindenvergrößerungen	41
Dokumentation der Tumorbefunde	41
Stadieneinteilung (Staging)	41
Ausbreitungsdiagnostik des Primärtumors (T-Staging)	42
Suche nach Lymphknotenmetastasen (N-Staging)	43
Suche nach Fernmetastasen (M-Staging)	46
Optimaler Einsatz der verfügbaren Methoden zum Tumorstaging	50
Klinische TNM-Klassifikation	52
T-Deskriptor [90]	52
M-Deskriptor [91]	52
Operabilität	54
Kriterien der Operabilität	54
Kriterien der Inoperabilität in kurativer Absicht (palliative OP möglich)	54
Technische Inoperabilität	55
Funktionelle Voraussetzungen zur Lungen(teil)-resektion	55

Vorgehen bei funktionell grenzwertiger Operabilität	60
Molekularpathologie	60
Posttherapeutisches Follow-up und Tumornachsorge	60
Immunologische Diagnostik, Tumormarker und Liquid Biopsies	
<i>R. Lamerz, S. Holdenrieder, R.M. Huber</i>	65
Spezielle Tumormarker beim Lungenkarzinom	65
CYFRA 21-1	65
Neuronenspezifische Enolase (NSE)	66
ProGRP	67
Karzinoembryonales Antigen (CEA)	67
Squamous cell carcinoma antigen (SCCA)	68
Chromogranin A	68
Vergleich der beim Lungenkarzinom empfohlenen Tumormarker	68
Differenzialdiagnose	68
Prognose	71
Verlaufsbeobachtung	71
Tumormarkerbestimmungen in Pleuraflüssigkeiten	75
Zusammenfassung	75
Ergänzende neuere Untersuchungen	76
Liquid Biopsy	77
Paraneoplastische Syndrome	
<i>R. Lamerz, S. Holdenrieder, R.M. Huber</i>	81
Endokrinologische PNS	83
Neurologische PNS	85
Hämatologische PNS	87
Dermatologische und skelettale PNS	87
Renale PNS	88
Pathomorphologie der Lungenkarzinome	
<i>J. Neumann, E. Stacher-Priehse</i>	90
Plattenepithelkarzinom	91
Definition	91
Lokalisation und Makroskopie	92
Histologie	92
Immunhistochemie	93
Differenzialdiagnose	93
Prognosefaktoren	94
Adenokarzinom	94
Definition	94
Lokalisation und Makroskopie	94
Histologie	95
Immunhistochemie	96
Differenzialdiagnose	96
Prognosefaktoren	97
Adenosquamöses Karzinom	98
Sarkomatoides Karzinom	98

Konzept der neuroendokrinen Tumoren der Lunge	98
Karzinoidtumoren	101
Definition	101
Lokalisation und Makroskopie	101
Histologie	101
Immunhistochemie	101
Differenzialdiagnose	102
Prognosefaktoren	102
Kleinzelliges Karzinom	102
Definition	102
Lokalisation und Makroskopie	102
Histologie	103
Immunhistochemie	103
Differenzialdiagnose	103
Prognosefaktoren	104
Großzelliges neuroendokrines Karzinom	104
Definition	104
Lokalisation und Makroskopie	104
Histologie	104
Differenzialdiagnose	104
Diffuse idiopathische pulmonale neuroendokrine Zellhyperplasie	105
Großzelliges Karzinom	105
Definition	105
Lokalisation und Makroskopie	105
Histologie	105
Differenzialdiagnose	106
Andere und unklassifizierte Karzinome	106
Lungentumoren vom Speicheldrüsentyp	107
Präinvasive Läsionen	107
Plattenepitheldysplasie und Carcinoma in situ	107
Atypische adenomatöse Hyperplasie	108
TNM-Klassifikation	110

Molekularbiologie und Genetik der Lungenkarzinome

<i>R.M. Huber, A. Jung, K. Kahnert, J. Neumann, A. Tufman</i>	114
Wesentliche Eigenschaften einer Tumorzelle	114
Karzinogenese der Lungenkarzinome	114
Häufig betroffene Mechanismen	116
TP53-Mutationen – Tumorsuppression	116
Retinoblastoma-Signalweg – Zellzykluskontrolle	116
LOH 3p – Tumorsuppression und Aktivierung von Wachstumssignalwegen	117
Genetische Unterschiede bei den einzelnen Lungenkarzinomformen	118
Adenokarzinome	118
Neuroendokrine Tumoren	120
Plattenepithelkarzinome	120
Biomarker und prädiktive/prognostische Faktoren	120
Kleinzellige Karzinome	120
Plattenepithelkarzinome	121
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
Karzinogenese des zentralen Frühkarzinoms	127
Sputumzytologie, Biomarker	128
Radiologisches Screening	130
Bronchoskopische Verfahren	132
Therapie	133
Was ist neu?	133
Therapieplan für das Lungenkarzinom	
<i>R.M. Huber, G. Habl, A. Schalhorn, A. Tufman</i>	137
Kleinzelliges Lungenkarzinom	137
Stadium I und II mit peripher gelegenen Tumor	137
Stadien I und II mit zentralem Sitz bzw. fehlender Operabilität, IIIA, IIIB	138
Stadium IV	138
Nichtansprechen und Rezidiv	139
Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom	140
Stadium IA	140
Stadium IB	140
Stadium II	140
Stadium IIIA	140
Stadium IIIB	141
Stadium IV	141
Solitäre Metastasen	142
Hirnmetastasen	143
Erhaltungs- und Konsolidierungstherapie	143
Nichtansprechen und Rezidiv	143
Palliative Therapie	144
Chirurgische Therapie des Lungenkarzinoms	
<i>R. Hatz, J. Bodner, M. Lindner, H.H. Hoffmann, C. Schneider</i>	146
Einschätzung der funktionellen Operabilität	146
Tumorstaging	147
Zugangs- und Resektionstechniken	148
Bedeutung der systematischen mediastinalen und hilären Lymphadenektomie	149
Chirurgische Therapie des NSCLC im Stadium I/II	150
Stellenwert der minimalinvasiven videothorakoskopisch assistierten „VATS“-Lobektomie	151
Stellenwert der Segmentresektion, der „wide excision“ und der atypischen Resektion	152
Operative Therapie des NSCLC-Stadiums IIIA/IIIB	152

Operative Therapie beim SCLC	153
Pancoast-Tumoren	154
T4N0/1M0-Tumoren	155
Stadium IIIA mit mediastinalen Lymphknotenmetastasen (N2)	156
Chirurgisches Vorgehen bei Satellitentumoren im selben Lungenlappen	157
Chirurgisches Vorgehen bei synchronem pulmonalem Zweittumor	157
Chirurgisches Vorgehen bei metachronem pulmonalem Zweittumor	158
Chirurgisches Vorgehen bei isolierter Hirnmetastase	158
Chirurgisches Vorgehen bei isolierten Nebennierenmetastasen	159
Chirurgisches Vorgehen bei älteren Patienten (octogenarians)	159
Perioperative Letalität und Komplikationen	160
Palliative Eingriffe	161
Chirurgie von Lungenmetastasen	
<i>C. Schneider, M. Lindner, R. Hatz</i>	165
Diagnostik	165
Funktionelle Diagnostik	166
Zugangswege	167
Operationstechnik	168
Bedeutung der systematischen mediastinalen und hilären Lymphknotendisektion	168
Prognosefaktoren	169
Spezielle Aspekte verschiedener Primärtumoren	169
Malignes Melanom	169
Keimzelltumoren	170
Nierenzellkarzinom	170
Kolon- und Rektumkarzinom	171
Schilddrüsenkarzinom	171
Ovarialkarzinom, Zervix- und Endometriumkarzinom	172
Mammakarzinom	172
Karzinome im HNO-Bereich	172
Weichgewebssarkome	173
Strahlentherapie	
<i>O. Roengvoraphoj, M. Dantes, L. Käsmann, J. Taugner, H. Specht, S. Münch, C. Eze, F. Manapov</i>	176
Technische Aspekte	176
Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC)	178
Definitive Radiotherapie	178
Adjuvante bzw. postoperative Radiotherapie	185
Stadium IV	185
Kleinzelliges Lungenkarzinom (small cell lung cancer, SCLC)	186
Lokal fortgeschrittenes Stadium (I–IIIA/B/C (TNM 8), vormalis Limited Disease)	186
Metastasiertes Stadium (Stadium IV nach TNM 8, vormalis Extensive Disease)	187
Prophylaktische Ganzhirnbestrahlung (PCI)	188

Systemische Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC)

R.M. Huber, T. Duell, D. Kauffmann, F. Schneller, A. Tufman 193

- Monotherapie 193
- Aktuelle Entwicklungen 195
- Zielgerichtete Therapien und Immuntherapie 197
- Kombinationschemotherapie 200
- Wahl der Therapie 203
- Dauer der systemischen Therapie 205
- Nichtansprechen und Rezidiv 206
- Prognosekriterien und Überleben mit der Chemotherapie 207
- Stellung der systemischen Therapie im Gesamtkonzept beim kleinzelligen Lungenkarzinom 209
 - Chirurgie im Stadium I–III 209
 - Thorakale Bestrahlung (siehe auch Kapitel zur multimodalen Therapie) 210
 - Prophylaktische Schädelbestrahlung (PCI) 210
 - Weitere Indikationen zur Strahlentherapie 211

Systemische Therapie des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)

R.M. Huber, A. Tufman, A. Schalthorn, N. Reinmuth, F. Schneller 216

- Monotherapie 216
 - Neuere Substanzen 217
- Kombinations-Chemotherapie in der Erstlinie 222
 - Neuere Kombinationen 222
- Therapie im Rezidiv und bei Progression 226
- Erhaltungstherapie 228
 - Datenlage 228
 - Offene Fragen zur Erhaltungstherapie 229
- „Targeted“ Therapien beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) 230
 - Wachstumssignale der Tumorzelle 230
 - Erstlinienkombinationstherapie ohne aktivierende Mutation 231
 - Monotherapie im Rezidiv (molekular unselektiert) 232
 - EGFR-Inhibition bei aktivierender Mutation 233
 - Angiogenese-Inhibition 239
- Immuntherapie beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) 241
 - PD-1-Inhibitoren im Rezidiv des NSCLC 242
 - PD-1-Inhibitoren im Stadium IV des NSCLC–Erstlinientherapie 243
 - Weitere Entwicklungen bei den Immun-Checkpoint-Inhibitoren 245
- Welche systemische Therapie wann? 245
 - Erstlinientherapie 245
 - Rezidivtherapie 248

Immuntherapie des Lungenkarzinoms

R.M. Huber, R. Hatz, H. Hautmann, D. Rüttinger, A. Tufman 259

- Unspezifische Immunmodulatoren 259
- Immun-Checkpoint-Inhibitoren 260
 - CTLA-4-Inhibition 260
 - PD-1- und PD-L1-Inhibition 260

Weitere Antikörperbasierte Therapien	263
Therapeutische Vakzinierung	264
Impfstrategien mit autologen oder allogenen Tumorzellen	264
GVAX®	266
Allogene Tumorzellen und TGF- β Antisense	266
Lymphopenie-Induktion vor therapeutischer Vakzinierung	266
Peptidvakzinierung	267
MUC 1	267
MAGE-3	268
Impfung mit Dendritischen Zellen (DC)	268
Weitere Ansätze zur therapeutischen	
Vakzinierung beim NSCLC/SCLC	268
Spezifische und unspezifische, zelluläre Immuntherapie	269
Schlussfolgerung	270
Multimodale Therapie des Lungenkarzinoms	
<i>R.M. Huber, H. Hoffmann, A. Schalhorn, H. Specht, A. Tufman</i>	273
Multimodale Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms	273
Lokal begrenzte Stadien (Stadien I–IIIB)	273
Metastasiertes kleinzelliges Lungenkarzinom (Stadium IV)	274
Multimodale Therapie der nichtkleinzelligen Lungenkarzinome	275
Lokal begrenzte Stadien (Stadien I–IIIC)	275
Adjuvante Therapie nach Operation eines nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms	276
Multimodale Therapie des operablen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms im	
Stadium IIIA und IIIB	277
Therapie des lokal fortgeschrittenen inoperablen Lungenkarzinoms (Stadium IIIB/C	
und inoperables Stadium IIIA)	281
Oligometastasiertes nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (OMD NSCLC)	283
Neuroendokrine Tumoren der Lunge	
<i>T. Duell, F. Gamarra, M. Lindner, F. Manapov, A. Morresi-Hauf, K. Scheidhauer</i>	288
Abgrenzung und Terminologie	288
Klassifikation und Häufigkeit	288
Typische und atypische Karzinoideumoren der Lunge	289
Karzinoide–Epidemiologie, klinische Symptomatik und prognostische Faktoren	289
Diagnostik von Karzinoideumoren	291
Therapie von Karzinoideumoren	293
Großzellige neuroendokrine Karzinome (LCNEC) der Lunge	296
Klassifizierung der großzelligen Lungenkarzinome	296
Epidemiologie, klinische Symptomatik und Prognose des LCNEC	297
Therapie des LCNEC	298
Gemischte neuroendokrine Tumoren	299
Nomenklatur und Häufigkeit der neuroendokrinen Mischtumoren	299
Therapiestrategie bei neuroendokrinen Mischtumoren	299
Präinvasive neuroendokrine Läsionen und andere neuroendokrine pulmonale	
Zellproliferationen	300

Tumoren des Mediastinums

R.M. Huber, A. Schalhorn, U.G. Müller-Lisse, J. Neumann, H.M. Specht, Ch. Schneider 304

- Pathologie 304
 - Anatomische Einteilung des Mediastinums 304
 - Tumorverteilung im Mediastinum 305
 - Thymustumoren 305
 - Lymphome 310
 - Keimzelltumoren 311
 - Mesenchymale Tumoren 312
 - Andere Tumoren 312
 - Tumorähnliche Läsionen 313
- Diagnostik 317
 - Bildgebende Verfahren 318
- Klinik, Laborchemie und invasive Diagnostik 321
 - Bronchoskopische transbronchiale Feinnadelbiopsie 322
 - Transösophageale ultraschallgesteuerte Feinnadelbiopsie 323
 - Mediastinoskopie 323
 - VATS 324
- Therapie 325
 - Lymphome 326
 - Mediastinale Keimzelltumoren 327
 - Epitheliale Thymustumoren 330
 - Neurogene Mediastinaltumoren 335
 - Intrathorakale Struma 335

Pleuratumoren und maligne Mesotheliome

F. Gamarra, U. Grützner, R. M. Huber, M. Karthaus, M. Lindner, U. Mueller-Lisse, F. Manapov, J. Neumann, A. Schalhorn, Ch. Schneider, E. Stacher-Priehse 339

- Das maligne Pleuramesotheliom 339
 - Einführung 339
 - Pathologie der Pleuratumore 339
 - Klinische Manifestation 347
 - Bildgebung 347
 - Histologische Sicherung 348
 - Tumormarker 349
 - Staging und Prognosefaktoren 349
 - Chirurgische Therapie 351
 - Strahlentherapie 353
 - Medikamentöse Therapie beim MPM 353
 - Therapieplan und multimodale Konzepte beim Pleuramesotheliom 355
- Andere primäre Pleuratumoren 356
- Sekundäre Pleuratumoren 357
- Das peritoneale Mesotheliom 357
 - Klinisches Bild und Diagnostik 357
 - Therapie 358

Palliative Therapie

G.S. Zimmermann, H. Hautmann, St. Münch, F. Gamarra, R.M. Huber, M. Karthaus, M. Lindner,

A. Tufman	364
Lokalrezidiv/lokoregionäre Rezidive	364
Lasertherapie, Argonplasmakoagulation (APC), Elektrokauterisierung, Kryotherapie	366
Indikation	366
Komplikationen	367
Dilatation, Stentimplantation	368
Ballondilatation	368
Stentimplantation	369
Endoluminale Kleinraumbestrahlung (Afterloading- bzw. Brachytherapie)	370
Metastasen	371
Knochenmetastasen	371
Weichteilmetastasen	375
Thoraxwandmetastasen	375
Solitäre Lungenmetastase/neuer Rundherd nach kurativer Resektion	376
Hirnmetastasen	377
Meningeosis carcinomatosa	380
Palliative systemische Therapie	382
Obere Einflusstauung	382
Pulmonale Blutungen, Hämoptysen	384
Maligner Pleuraerguss	385
Diagnostik und Entlastungspunktion	385
Pleurodese	385
Durchführung der Pleurodese	386
Pleuraverweilkatheter	387
Hyperkalzämie	388
Hustenreiz	389
Atemnot	389
Schmerztherapie	391
Inappetenz und Kachexie	395

Berufliche Risikofaktoren, Berufskrankheit, arbeitsmedizinische Begutachtung

D. Nowak, R.M. Huber	396
Einführung, Zielsetzung	396
Arbeitsbedingte Faktoren beim Lungenkarzinom: Attributabler Anteil	396
Interaktionen karzinogener Noxen	397
Klassifikation beruflicher Karzinogene allgemein	398
Lungenkarzinome als Berufskrankheiten – welche Nummern der BK-Liste kommen infrage?	401
Lungenkarzinome als Berufskrankheiten: Das BK-Geschehen in Zahlen	403
Arbeitsanamnese bei Karzinompatienten – wozu?	404
Was ist bei einer BK-Verdachtsmeldung zu beachten? Was ist „begründeter Verdacht“? ..	406
Begutachtung: Welche Sparte?	406
Begutachtung von Lungenkarzinomen im Recht der Gesetzlichen Krankenversicherung ..	408
Begutachtung von Lungenkarzinomen im Berufskrankheitenrecht	408
Lungenkrebs (und Eierstockkrebs) bei Asbeststaubexposition (BK4104) – siehe ergänzend auch BK4114	409
Pleuramesotheliom, Peritonealmesotheliom, Perikardmesotheliom (BK4105)	410
Lungenkrebs bei Quarzstaubexposition (BK4101, BK4112)	410

Lungenkrebs bei ionisierender Strahlung (BK 2402)	411
Lungenkrebs bei Exposition gegenüber Dichlordimethylether (BK 1310)	411
Lungenkrebs (oder Kehlkopfkrebs) durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von mindestens 100 Benzo[a]pyren-Jahren [($\mu\text{g}/\text{m}^3$) x Jahre] (BK 4113)	412
Lungenkrebs bei Exposition gegenüber Passivrauch	414
Lungenkrebs bei Exposition gegenüber Dieselmotoremissionen	414
Synkanzerogenese von Asbestfaserstaub und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (BK 4114)	415
Bemessung der Minderung der Erwerbsfähigkeit bei Lungenkrebs im BK-Recht	415
Begutachtung von Lungenkarzinomen im Gesetzlichen Rentenrecht	416
Begutachtung von Lungenkarzinomen im Sozialen Entschädigungsrecht	416
Begutachtung von Lungenkarzinomen im Schwerbehindertenrecht	416
Anhang	418
Anhang Tabelle A	419
Anhang Tabelle B	420
Nachsorge bei malignen Lungentumoren	
<i>R.M. Huber, A. Tufman</i>	426
Früherkennung und Behandlung von Lokalrezidiven und Metastasen sowie von Folgeschäden der Therapie	426
Rehabilitation	430
Behandlung von therapiebedingten Beschwerden	430
Trainingsprogramme	431
Allgemeine Information zur Krebserkrankung	431
Spezielle Information zu krankheitsspezifischen Fragen	432
Psychosoziale Betreuung	433
Psychische Betreuung und Hilfe bei der Krankheitsverarbeitung	433
Sozialmedizinische und berufliche Rehabilitation	433
Rehabilitationsmaßnahmen	434
Stationäre onkologische Rehabilitation	434
Ambulante Rehabilitation	435
Selbsthilfe	435
Palliative Maßnahmen	436
Dokumentation	436
Führung des Nachsorgekalenders	436
Autoren und Mitglieder der Projektgruppe	438
Krebsberatungsstellen – Adressen im Großraum München	446

Ätiologie des Lungenkarzinoms

W. Gesierich

Schlagwörter

Lungenkrebsrisiko • aktives Rauchen • Passivrauchen • Ernährungsgewohnheiten • COPD • Lungenfibrose • Feinstaub • solide und fossile Brennstoffe • Radon • Dieselabgase

Hauptursache des Lungenkarzinoms aller histologischen Subtypen ist mit circa 85% das *aktive Rauchen* [1]. Zigarettenrauch enthält viele potenzielle Karzinogene wie polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH), aromatische Amine und N-Nitrosamine [2]. Diese Substanzen können kovalent an DNA binden. Werden die entstehenden DNA-Addukte nicht durch DNA-Reparaturmechanismen entfernt, können permanente Mutationen entstehen, die über die Modulation von Onkogenen und Tumorsuppressorgenen schließlich in unkontrollierte Proliferation und Karzinogenese münden [3]. Der Teer-, Nikotin- und Kohlenmonoxidgehalt von Zigarettenrauch ist über die letzten Jahrzehnte in den meisten Ländern deutlich gefallen, ohne dass dies das Krebsrisiko verringert hätte. Die sogenannte „leichte“ Zigarette wird sogar mit der zunehmenden Inzidenz des Adenokarzinoms in Verbindung gebracht: Um den Nikotinbedarf zu befriedigen, werden diese Zigaretten intensiver geraucht, mit einer höheren Zahl an Zügen pro Minute und tieferer Inhalation. Dadurch kommen die Karzinogene mit Bronchien höherer Ordnung in der Lungenperipherie in Kontakt, dem Entstehungsort von Adenokarzinomen [4, 5].

Beim lebenslangen Raucher erhöht sich das Lungenkrebsrisiko im Vergleich zum Nichtraucher um den Faktor 24 [6]. Zwischen Lungenkrebsrisiko und Zigarettenkonsum besteht eine klare Dosisabhängigkeit. Die Ergebnisse epidemiologischer Studien lassen sich wie folgt zusammenfassen [7]:

- Die Dauer des Rauchens ist der wichtigste Einflussfaktor: je früher man beginnt und je länger man raucht, umso höher ist das Risiko.
- Das Risiko steigt auch proportional zur Anzahl gerauchter Zigaretten.
- Ein Rauchstopp senkt das Risiko. Je früher man mit dem Rauchen aufhört, umso größer ist der Nutzen. Das Niveau des Nichtrauchers wird jedoch auch nach einer Karenz von über 30 Jahren nicht erreicht.
- Der karzinogene Effekt des Rauchens ist für Männer und Frauen vergleichbar.

Die Prävalenz des aktiven Rauchens in der deutschen Erwachsenenbevölkerung im Alter zwischen 25 und 74 Jahren beträgt 37,6% für Männer und 28,2% für Frauen, wobei etwa die Hälfte der rauchenden Männer und circa ein Drittel der rauchenden Frauen einen Konsum von mehr als 20 Zigaretten pro Tag angeben [8, 9]. Eine besonders hohe Prävalenz findet sich bei jungen Erwachsenen in Ostdeutschland und bei Bewohnern von Großstädten [9]. Nach den Ergebnissen des Jugendgesundheits surveys rauchen derzeit in der Gruppe der 11–17-Jährigen 20,5% der Jungen und 20,3% der Mädchen. Die Verbreitung des Rauchens nimmt im Altersgang deutlich zu, bei den 17-jährigen Jungen und Mädchen rauchen über 40%. Das Einstiegsalter in den Tabakkonsum liegt im Durchschnitt bei 14,2 Jahren [10].

*aktives Rauchen ist
Hauptursache*

Klare Dosisabhängigkeit vom Zigarettenkonsum

Passivrauchen hängt
mit Karzinomaufreten
zusammen

In der Europäischen Union ist Deutschland unter den Ländern mit dem höchsten Tabakkonsum [11]. Präventionsmaßnahmen wie Nichtraucherchutzgesetze, Restriktionen in der Werbung und erhöhte Tabaksteuern zeigen möglicherweise bereits positive Effekte. So konnte in einer epidemiologischen Studie in Vorpommern zwischen zwei Bevölkerungsstichproben aus den Jahren 1997–2001 und 2008–2012 ein Rückgang der Prävalenz des Tabakkonsums von 32,9% auf 29,7% festgestellt werden. Dieser Trend war bei Männern (38,6% auf 34,3%) etwas stärker ausgeprägt als bei Frauen (27,5% auf 25,3%) [12].

Auch der Zusammenhang zwischen *Passivrauchexposition* und dem Auftreten eines Lungenkarzinoms ist ausreichend belegt, epidemiologische Studien zeigen auch hier für verschiedene Situationen eine dosisabhängige Beziehung. Eine längere, häusliche Passivrauchexposition in Kindheit und Jugend kann zu einer Verdoppelung des Lungenkrebsrisikos führen [13, 14]. Nichtraucher, die mit einem rauchenden Partner leben, haben ein um 24–27% erhöhtes Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken, entsprechend einer Odds Ratio von 1,24–1,27 [15, 16]. Berufliche Tätigkeit im Gaststättengewerbe kann zu einer besonders hohen Exposition führen. Nichtraucher können hier nach 40-jähriger Tätigkeit im Vergleich zu Nichtexponierten ein bis zu 10-fach erhöhtes Risiko haben [17].

Neben der Passivrauchexposition gibt es eine Vielzahl an möglichen Risikofaktoren, die zum Auftreten von Lungenkrebs bei Nichtrauchern beitragen können [18]. Auf eine Rolle *genetischer Faktoren* deuten epidemiologische Studien hin, die ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko für Verwandte 1. Grades von Nichtrauchern mit einem Lungenkarzinom zeigen [19]. Infrage kommen Gene, die in Absorption, Stoffwechsel und Akkumulation von tabakspezifischen und anderen Karzinogenen im Lungengewebe involviert sind [20, 21], DNA-Reparaturgene [22] sowie Zellzyklusgene [2]. Trotz einer Vielzahl von Assoziationsstudien wird die genetische Basis für ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko aber noch ungenügend verstanden.

Ernährungsgewohnheiten wird eine hohe Bedeutung in der Kanzerogenese beigemessen [23]. Auch für das Lungenkarzinom wird ein protektiver Effekt einer Ernährung reich an Obst und Gemüse vermutet [24, 25]. Wichtige chemoprotektive Pflanzeninhaltsstoffe sind dabei Isothiocyanate [26] und Flavonoide [27]. Botanische Arten mit besonders schützender Wirkung sind möglicherweise Kreuzblütler (Kohl und Brokkoli) [26], Rosaceae (Äpfel, Pfirsiche und Erdbeeren), Convolvulaceae (Süßkartoffeln) und Umbelliferae (Karotten) [28]. Demgegenüber scheinen rotes Fleisch, gesättigtes Fett, sowie Salami und gesalzene und geräucherte Fleischprodukte das Lungenkrebsrisiko zu erhöhen [29–31].

Assoziation des
Lungenkarzinoms mit
COPD

Eine Assoziation des Lungenkarzinoms mit *chronischen Lungenerkrankungen* wird beschrieben, wobei die stärkste Assoziation mit der COPD besteht [32, 33]. Tabakrauch ist die gemeinsame Noxe für beide Erkrankungen, es gibt aber Hinweise darauf, dass die Atemwegobstruktion im Rahmen der COPD einen Einfluss auf die Pathogenese des Lungenkarzinoms hat und einen unabhängigen Risikofaktor darstellt. In einer aktuellen Studie wurden 301 Raucher mit einem Lungenkarzinom mit einem vergleichbaren Kollektiv von 301 Rauchern ohne ein Lungenkarzinom verglichen. Das Kollektiv mit einem Lungenkarzinom hatte eine 6-fach erhöhte Prävalenz einer COPD \geq Grad 2 nach GOLD (50% versus 8%) [34]. Ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko unabhängig vom Raucherstatus besteht außerdem beim α 1-Antitrypsinmangel [35] und bei der idiopathischen Lungenfibrose [36]. Auch die HIV-Infektion wird mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko in Verbindung gebracht. In einem Kollektiv von 2086 i. v.-Drogenabhängigen hatte die Untergruppe der HIV-Infizierten unabhängig vom Raucherstatus ein erhöhtes Risiko mit

einer Hazard Ratio von 3,6, an einem Lungenkarzinom zu erkranken [37]. Mögliche Erklärungen sind eine Koinfektion mit onkogenen Viren (HHV8, HPV, EBV), ein direkter Effekt des HI-Virus [38] und die Konsequenzen der langfristigen Immunsuppression [2].

Die regelmäßige Verwendung *solider Brennstoffe* wie Holz und Kohle zum Heizen und Kochen in Innenräumen geht mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko einher. In einer gepoolten Analyse von 7 Studien zeigten regelmäßige Nutzer von Kohle eine Odds Ratio von 1,64 und Holznutzer eine Odds Ratio von 1,21 für die Entwicklung eines Lungenkarzinoms verglichen mit Nutzern nicht solider Brennstoffe

Verwendung solider Brennstoffe erhöht Krebsrisiko

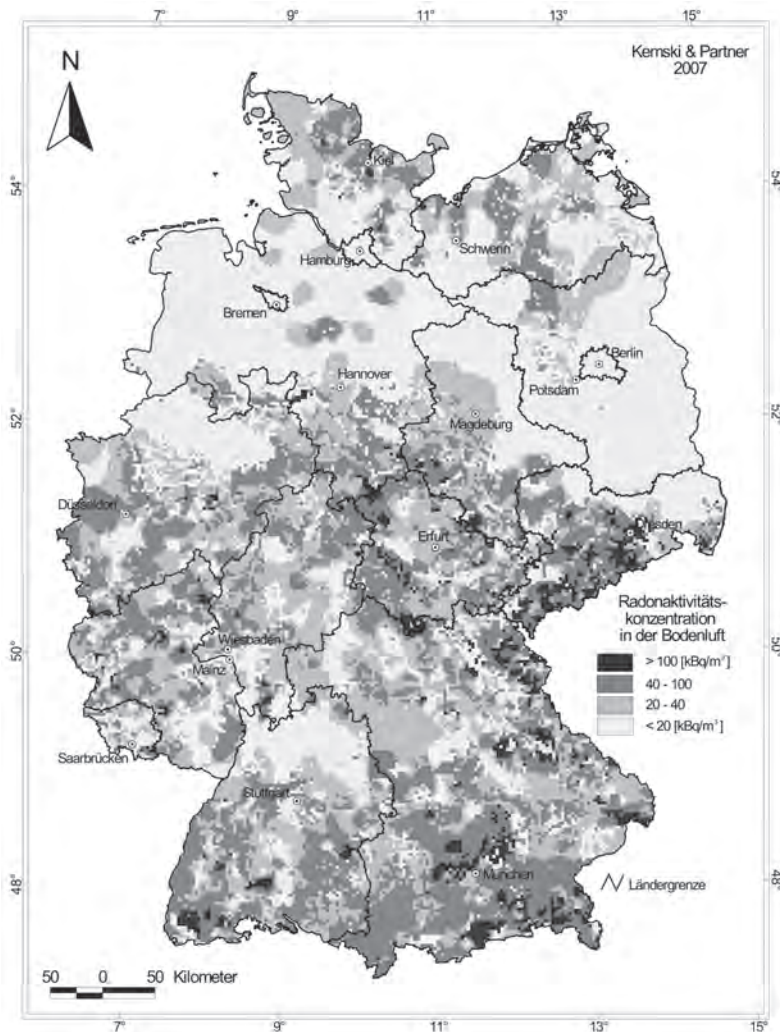


Abbildung 1 Übersicht über die Radonkonzentration in der Bodenluft in 1 m Tiefe auf der Datenbasis von 2007. Dies ist eine Karte für Planungszwecke. Die Datenbasis reicht nicht für detaillierte Aussagen über kleinräumige Gebiete oder für Prognosen der Belastung von Einzelhäusern aus. Erläuterungen in [47]. Mit freundlicher Genehmigung Dr. Joachim Kemski www.radon-info.de.

Feinstaub aus Abgasen ist ein Risikofaktor

(Gas, Öl, Elektrizität). Eine besondere Bedeutung hat dieses Phänomen für den asiatischen Raum. In dieser Region lag die Odds Ratio für Kohlenutzer in der Analyse bei 4,93 [39].

Ein weiterer Risikofaktor für das Lungenkarzinom ist der *Feinstaub aus der Verbrennung fossiler Brennstoffe*, insbesondere aus Dieselaabgasen mit kanzerogenen Bestandteilen wie Benzol, Formaldehyd und 1,3-Butadien [2]. Studien zur beruflichen Exposition mit Dieselaabgasen, insbesondere in der Kraftfahrzeugindustrie, zeigen ein relatives Risiko von 1,47 [40]. Zwischen der Exposition gegenüber lungengängigem Schwebstaub mit Partikeln unter 2,5 µm und der Sterblichkeit an Lungenkrebs besteht ein linearer Zusammenhang. Jede Erhöhung der Feinstaubkonzentration um 10 µg/m³ erhöht die Sterblichkeit um 8% [41]. Aufgrund dieser Daten schätzt ein Gutachten im Auftrag des Umweltbundesamtes die Zahl der Todesfälle durch ein Lungenkarzinom aufgrund von Kfz-Abgasen aus Dieselfahrzeugen auf etwa 1100 bis 2200 pro Jahr [42].

Darüber hinaus gilt als gesichert, dass zwischen der Entstehung von Tumoren des Atemtraktes und der *beruflichen Exposition* gegenüber folgenden Stoffen ein Kausalzusammenhang besteht: Asbest, Arsen, Chrom-6-Verbindungen, Dichlordiethylsulfid, Haloether, ionisierende Strahlen, Kokereiohgase, Nickelmetall, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe und Quarzstaub. Stoffe und Stoffgruppen, die als sicher bzw. wahrscheinlich humankanzerogen eingestuft sind, werden nach deutscher Einstufung (Kanzerogenitätsklassen 1 und 2 der DFG-Senatskommission) beziehungsweise nach der IARC-Einstufung (Klasse 1 und 2A) gelistet. Die Zunahme der anerkannten berufsbedingten Krebserkrankungen ist vor allem auf Spätfolgen einer Exposition gegenüber Asbest in der frühen zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts und auf Lungenkrebskrankungen durch Radon im Rahmen des Uranbergbaus in Ostdeutschland [43] zurückzuführen. Für die meisten der genannten beruflich bedingten Karzinogene gilt dagegen, dass das Karzinomrisiko in den letzten Jahren durch Arbeitsschutzmaßnahmen deutlich reduziert wurde und daher zahlenmäßig eine untergeordnete Rolle spielt [44]. Rauchgewohnheiten stellen im Zusammenhang mit beruflichen Karzinogenen nicht nur konkurrierende Risikofaktoren dar, sondern führen bei Einwirkung von Radon, Asbest und Arsen zu einer überadditiven Gefährdung [17].

Radioaktives Radon ist ein Umweltrisikofaktor

Ein wichtiger berufs- und umweltbezogener Risikofaktor ist schließlich das radioaktive Edelgas *Radon*. Es kann als einziges gasförmiges Element der Uran-Radium-Zerfallsreihe im Rahmen des natürlichen Zerfalls in die Atemluft gelangen. In ungünstigen Fällen reichert es sich in Wohnungen an und fördert die Entstehung von Lungenkarzinomen. Die europaweite Analyse der Daten von über 7148 Lungenkrebspatienten und 14 208 Vergleichspersonen unterstützt die Annahme eines linearen Zusammenhangs zwischen Radonkonzentrationen in Wohnungen und dem Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken [45]. Abbildung 1 zeigt eine Übersicht über die Radonkonzentration in der Bodenluft der Bundesrepublik Deutschland in 1 m Tiefe auf der Datenbasis von September 2007. Radon wird für etwa 9% der gesamten Lungenkrebsmortalitätsrate in Europa verantwortlich gemacht. Eine Erhöhung der Radonkonzentration um 100 Bq/m³ führt zu einem Anstieg des Lungenkarzinomrisikos um etwa 16%. Das Risiko, durch Radon ein Lungenkarzinom zu entwickeln, ist allerdings bei Rauchern 25-mal höher als bei Nichtraucherern [46].

Erklärung zu Interessenkonflikten

Der Autor gibt keine Interessenkonflikte an.

Literatur

- 1 Parrott S, Godfrey C, Raw M et al (1998) Guidance for commissioners on the cost effectiveness of smoking cessation interventions. Health educational authority. Thorax 53(Suppl 5 Pt 2): S1–38
- 2 Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA (2011) Lung cancer: Epidemiology, etiology, and prevention. Clin Chest Med 32: 605–644
- 3 Akopyan G, Bonavida B (2006) Understanding tobacco smoke carcinogen NNK and lung tumorigenesis. Int J Oncol 29: 745–752
- 4 Wynder EL, Hoffmann D (1994) Smoking and lung cancer: Scientific challenges and opportunities. Cancer Res 54: 5284–5295
- 5 Gray N (2006) The consequences of the unregulated cigarette. Tob Control 15: 405–408
- 6 Simonato L, Agudo A, Ahrens W et al (2001) Lung cancer and cigarette smoking in europe: An update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. Int J Cancer 91: 876–887
- 7 (IARC) IAFRoC (2004) Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 83. Tobacco smoke and involuntary smoking. Lyon, World Health Organization
- 8 Lampert T, Burger M (2004) Rauchergewohnheiten in Deutschland – Ergebnisse eines telefonischen Bundesgesundheits surveys 2003. Gesundheitswesen 66: 511–517
- 9 Völzke H, Neuhauser H, Moebus S et al (2006) Rauchen: Regionale Unterschiede in Deutschland. Deutsches Ärzteblatt 103: A2784–2790
- 10 Kurth B-M (2007) Der Kinder- und Jugendgesundheits survey (KiGGs): Ein Überblick über Planung, Durchführung und Ergebnisse unter Berücksichtigung von Aspekten eines Qualitätsmanagements. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 50: 533–546
- 11 Tonnesen P, Carrozzi L, Fagerstrom KO et al (2007) Smoking cessation in patients with respiratory diseases: A high priority, integral component of therapy. Eur Respir J 29: 390–417
- 12 Volzke H, Ittermann T, Schmidt CO et al (2015) Prevalence trends in lifestyle-related risk factors. Dtsch Arztebl Int 112: 185–192
- 13 Janerich DT, Thompson WD, Varela LR et al (1990) Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. N Engl J Med 323: 632–636
- 14 Vineis P, Hoek G, Krzyzanowski M et al (2007) Lung cancers attributable to environmental tobacco smoke and air pollution in non-smokers in different european countries: A prospective study. Environ Health 6: 7
- 15 Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ (1997) The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. BMJ 315: 980–988
- 16 Taylor R, Najafi F, Dobson A (2007) Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: Effects of study type and continent. Int J Epidemiol 36: 1048–1059
- 17 Repace JL, Lowrey AH (1993) An enforceable indoor air quality standard for environmental tobacco smoke in the workplace. Risk Anal 13: 463–475
- 18 Yang P (2011) Lung cancer in never smokers. Semin Respir Crit Care Med 32: 10–21
- 19 Gorlova OY, Weng SF, Zhang Y et al (2007) Aggregation of cancer among relatives of never-smoking lung cancer patients. Int J Cancer 121: 111–118
- 20 Le ML, Guo C, Benhamou S et al (2003) Pooled analysis of the cyp1a1 exon 7 polymorphism and lung cancer (united states). Cancer Causes Control 14: 339–346
- 21 Ye Z, Song H, Higgins JP et al (2006) Five glutathione s-transferase gene variants in 23,452 cases of lung cancer and 30,397 controls: Meta-analysis of 130 studies. PLoS Med 3: e91
- 22 Spitz MR, Wei Q, Dong Q et al (2003) Genetic susceptibility to lung cancer: The role of DNA damage and repair. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 12: 689–698
- 23 Willett WC, Trichopoulos D (1996) Nutrition and cancer: A summary of the evidence. Cancer Causes Control 7: 178–180
- 24 Voorrips LE, Goldbohm RA, Verhoeven DT et al (2000) Vegetable and fruit consumption and lung cancer risk in the netherlands cohort study on diet and cancer. Cancer Causes Control 11: 101–115
- 25 Fontham ET (1990) Protective dietary factors and lung cancer. Int J Epidemiol 19(Suppl 1): S32–S42
- 26 Brennan P, Hsu CC, Moullan N et al (2005) Effect of cruciferous vegetables on lung cancer in patients stratified by genetic status: A mendelian randomisation approach. Lancet 366: 1558–1560
- 27 Mursu J, Nurmi T, Tuomainen TP et al (2008) Intake of flavonoids and risk of cancer in Finnish men: The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. Int J Cancer 123: 660–663
- 28 Wright ME, Park Y, Subar AF et al (2008) Intakes of fruit, vegetables, and specific botanical groups in relation to lung cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study. Am J Epidemiol 168: 1024–1034
- 29 Alavanja MC, Brownson RC, Benichou J (1996) Estimating the effect of dietary fat on the risk of lung cancer in non-smoking women. Lung Cancer 14(Suppl 1): S63–S748
- 30 Alavanja MC, Field RW, Sinha R et al (2001) Lung cancer risk and red meat consumption among Iowa women. Lung Cancer 34: 37–46
- 31 Hecht SS (1997) Approaches to cancer prevention based on an understanding of n-nitrosamine carcinogenesis. Proc Soc Exp Biol Med 216: 181–191
- 32 Turner MC, Chen Y, Krewski D et al (2007) Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. Am J Respir Crit Care Med 176: 285–290
- 33 Loganathan RS, Stover DE, Shi W et al (2006) Prevalence of COPD in women compared to men around the time of diagnosis of primary lung cancer. Chest 129: 1305–1312
- 34 Young RP, Hopkins RJ, Christmas T et al (2009) COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. Eur Respir J 34: 380–386
- 35 Yang P, Sun Z, Krowka MJ et al (2008) Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive

- pulmonary disease, and lung cancer risk. *Arch Intern Med* 168: 1097–1103
- 36 Hubbard R, Venn A, Lewis S et al (2000) Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 5–8
 - 37 Kirk GD, Merlo C, O’Driscoll P et al (2007) HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking. *Clin Infect Dis* 45: 103–110
 - 38 El-Solh A, Kumar NM, Nair MP et al (1997) An RGD containing peptide from HIV-1 Tat-(65–80) modulates protooncogene expression in human bronchoalveolar carcinoma cell line, A549. *Immunol Invest* 26: 351–370
 - 39 Hosgood HD 3rd, Boffetta P, Greenland S et al (2010) In-home coal and wood use and lung cancer risk: A pooled analysis of the International Lung Cancer Consortium. *Environ Health Perspect* 118: 1743–1747
 - 40 Lipsett M, Campleman S (1999) Occupational exposure to diesel exhaust and lung cancer: A meta-analysis. *Am J Public Health* 89: 1009–1017
 - 41 Pope CA, III, Burnett RT, Thun MJ et al (2002) Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 287: 1132–1141
 - 42 Wichmann E (2003) Abschätzung positiver gesundheitlicher Auswirkungen durch den Einsatz von Partikelfiltern bei Dieselfahrzeugen in Deutschland. Gutachten im Auftrag des Umweltbundesamtes Berlin. www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/publikation/long/2352.pdf
 - 43 Grosche B, Kreuzer M, Kreisheimer M et al (2006) Lung cancer risk among german male uranium miners: A cohort study, 1946–1998. *Br J Cancer* 95: 1280–1287
 - 44 Popp W, Brüning T, Straif K (2003) Krebserkrankungen durch den Beruf. *Dtsch Arztebl* 100: A35–40
 - 45 Samet JM, Eradze GR (2000) Radon and lung cancer risk: Taking stock at the millenium. *Environ Health Perspect* 108(Suppl 4): 635–641
 - 46 Baysson H, Tirmarche M, Tymen G et al (2004) Indoor radon and lung cancer in france. *Epidemiology* 15: 709–716
 - 47 Kemski J SA, Stegemann R (1999) Geogene Faktoren der Strahlenexposition unter besonderer Berücksichtigung des Radonpotentials. Schriftenreihe Reaktorsicherheit und Naturschutz. BMU-1999-534, Bonn

Epidemiologie des Lungenkarzinoms

M. Schmidt, G. Schubert-Fritschle, J. Engel

Schlagwörter

• Inzidenz • Mortalität • Prognosefaktoren • Überleben • Progression

Epidemiologische Kenngrößen: Internationale und nationale Daten

Weltweit werden derzeit jährlich ca. 2,1 Mio. Neuerkrankungen an Lungenkarzinom (ICD-10: C33–C34) registriert [1]. Hierbei sind die höchsten Inzidenzraten bei den Männern in Teilen von Südosteuropa zu beobachten (geschätzte Inzidenz nach Weltstandard 2018: Ungarn: 77,4, Serbien: 71,6, Türkei: 70,6; zum Vergleich Nordamerika: 39,1 je 100 000) [2]. Bei den Frauen werden die höchsten Inzidenzen in osteuropäischen und nordeuropäischen Ländern ausgewiesen (geschätzte Inzidenz nach Weltstandard 2018: Ungarn: 41,4, Dänemark: 36,3, Niederlande: 32,7, Serbien: 30,9). Mit Abstand die niedrigsten Erkrankungszahlen mit teilweise weniger als 1 Diagnose je 100 000 finden sich bei beiden Geschlechtern in Mittel- und Westafrika. In Tabelle 2 sind weitere Erkrankungs- und Sterbehäufigkeiten im weltweiten Vergleich dargestellt.

In Deutschland ist das Lungenkarzinom mit einer rohen Inzidenz von 87,1 je 100 000 bei Männern nach dem Prostatakarzinom die zweithäufigste und mit einer rohen Inzidenz von 46,7 bei den Frauen nach dem Mamma- sowie dem kolorektalen Karzinom die dritthäufigste Tumorerkrankung (Jahr 2014; Europastandard: 57,3 bzw. 29,0 je 100 000; 13,9 % bzw. 8,5 % aller Krebsneuerkrankungen) [3]. Bei den tumorbedingten Todesfällen steht das Lungenkarzinom bei den Männern mit 74,5 je 100 000 (rohe Mortalität) an erster Stelle, während es bei den Frauen mit 37,6 auf dem zweiten Platz hinter dem Mammakarzinom rangiert (Jahr 2014; Europastandard: 47,6 bzw. 21,7 je 100 000; 24,4 % bzw. 15,3 % aller Krebstodesfälle). Von allen Todesursachen nimmt bei Männern das Lungenkarzinom den zweiten, bei Frauen den siebten Platz ein [4, 5].

Ein Mortalitäts-Inzidenz-Index (M/I-Index) von 0,81 bei den Männern und 0,85 bei den Frauen belegt die schlechte Prognose des Tumors. Bis zu 90 % aller Lungenkrebskrankungen werden auf das aktive Rauchen zurückgeführt. Das Lebenszeitrisiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken, wird für männliche Nichtraucher mit 1,3 % und für weibliche Nichtraucher mit 1,4 %, dagegen für männliche Raucher mit 17,2 % und für weibliche Raucher mit 11,6 % angegeben [6]. Basierend auf den populationsbezogenen Inzidenzdaten des Tumorregisters München (TRM) beträgt das Lebenszeitrisiko insgesamt (unabhängig vom Raucherstatus) für die Erkrankung an einem Lungenkarzinom (Diagnosezeitraum 2014 bis 2016) 4,5 % bei Männern (95 %-CI: 4,3–4,7 %) und 3,3 % bei Frauen (95 %-CI: 3,2–3,5 %) [7]. Zum Vergleich beläuft sich das Lebenszeitrisiko für ein kolorektales Karzinom auf m/w = 4,8/3,9 % und für ein Mammakarzinom bei Frauen auf 12,2 %. Männer sind zum Zeitpunkt der Diagnose im Median 69,3 Jahre alt (Q1–Q3: 54,9–82,0), Frauen 69,1 Jahre (Q1–Q3: 52,8–

Lungenkarzinom bei Männern zweithäufigster Tumor

83,6) (Abbildung 1). Die altersspezifische Inzidenz erreicht bei beiden Geschlechtern in der Altersklasse 80–84 Jahre ihren Gipfel. Weitere epidemiologische Kenngrößen können der Tabelle 2 entnommen werden.

Inzidenz und Mortalität im zeitlichen Verlauf

*Lungenkarzinom-
inzidenz bei Männern
rückläufig*

Derzeit werden in Deutschland Zahlen zu Krebsneuerkrankungen ab dem Jahr 1999 ausgewiesen [3]. Demnach ist die Inzidenz des Lungenkarzinoms bei den Männern in Deutschland als Folge des geänderten Rauchverhaltens rückläufig [8], wobei dieser Trend in den USA bereits seit den 1980er-Jahren zu beobachten ist (Abbildung 2) [9]. Dagegen steigt die Inzidenz bei den Frauen in Deutschland in Konsequenz des vermehrten Zigarettenkonsums besonders bei den jüngeren Frauen nach wie vor an, während in den USA die Neuerkrankungen nach einer länger dauernden Plateauphase ab 2007 zurückgehen.

Tabelle 1 Inzidenz- und Mortalitätsraten (ASR(W) = altersstandardisierte Rate nach Weltstandard), das Verhältnis von Männern zu Frauen (M/F) sowie der Mortalitäts-Inzidenz(M/I)-Index im weltweiten Vergleich, getrennt nach Geschlecht und absteigend sortiert nach Inzidenzraten bei den Männern, als Auszug aus GLOBOCAN 2018 [1]. In der oberen Hälfte der Tabelle befinden sich die Länder mit Spitzenwerten bei der Inzidenz des Lungenkarzinoms, darunter folgen größere Regionen weltweit. Aufgrund der unterschiedlichen Qualität der Krebsregistrierung sind die Zahlen teilweise kritisch zu betrachten.

Population	Inzidenz			Mortalität			M/I-Index	
	Män- ner	Frau- en	M/F	Män- ner	Frau- en	M/F	Män- ner	Frau- en
	ASR (W)	ASR (W)		ASR (W)	ASR (W)			
Ungarn	77,4	41,4	1,9	62,9	30,9	2,0	0,81	0,75
Serbien	71,6	30,9	2,3	61,1	21,9	2,8	0,85	0,71
Türkei	70,6	9,8	7,2	68,6	9,5	7,2	0,97	0,97
Griechenland	67,8	16,4	4,1	54,6	12,0	4,6	0,81	0,73
Bosnien- Herzegowina	62,4	13,5	4,6	53,8	11,0	4,9	0,86	0,81
Armenien	58,5	8,5	6,9	54,5	7,8	7,0	0,93	0,92
Nordmaze- donien	55,7	14,3	3,9	45,8	10,2	4,5	0,82	0,71
Weißrussland	54,5	5,7	9,6	38,3	3,3	11,6	0,70	0,58
Slowakei	54,3	13,2	4,1	38,2	11,3	3,4	0,70	0,86
China	47,8	22,8	2,1	43,4	19,0	2,3	0,91	0,83
Westeuropa	43,3	25,7	1,7	33,5	17,0	2,0	0,77	0,66

Tabelle 1 Inzidenz- und Mortalitätsraten (ASR(W) = altersstandardisierte Rate nach Weltstandard), das Verhältnis von Männern zu Frauen (M/F) sowie der Mortalitäts-Inzidenz(M/I)-Index im weltweiten Vergleich, getrennt nach Geschlecht und absteigend sortiert nach Inzidenzraten bei den Männern, als Auszug aus GLOBOCAN 2018 [1]. In der oberen Hälfte der Tabelle befinden sich die Länder mit Spitzenwerten bei der Inzidenz des Lungenkarzinoms, darunter folgen größere Regionen weltweit. Aufgrund der unterschiedlichen Qualität der Krebsregistrierung sind die Zahlen teilweise kritisch zu betrachten.

Südeuropa	43,1	15,7	2,7	36,1	11,5	3,1	0,84	0,73
Japan	41,4	15,6	2,7	26,5	7,8	3,4	0,64	0,50
Deutschland	41,0	27,4	1,5	31,8	17,0	1,9	0,78	0,62
Nordamerika	39,1	30,7	1,3	25,8	19,4	1,3	0,66	0,63
Nordeuropa	34,0	26,9	1,3	25,1	18,1	1,4	0,74	0,67
Asien	32,3	13,9	2,3	28,7	11,3	2,5	0,89	0,81
Australien	28,4	24,0	1,2	20,0	14,3	1,4	0,70	0,60
Südamerika	16,8	10,2	1,6	15,7	9,0	1,7	0,93	0,88
Afrika	8,5	2,8	3,0	8,3	2,6	3,2	0,98	0,93

Die Mortalität fällt bei den Männern in Deutschland seit 1990 deutlich ab, während sich die jährlichen Raten bei den Frauen kontinuierlich ohne erkennbaren Trendwechsel erhöhen (Abbildung 3). Der Vergleich der Mortalität mit den USA zeigt ebenfalls seit Jahrzehnten einen Abfall bei den Männern, während sich bei den Frauen nach langjährigen stabilen Raten mittlerweile ein Abwärtstrend abzeichnet.

Seit 1990 sinkt bei Männern die Mortalitätsrate

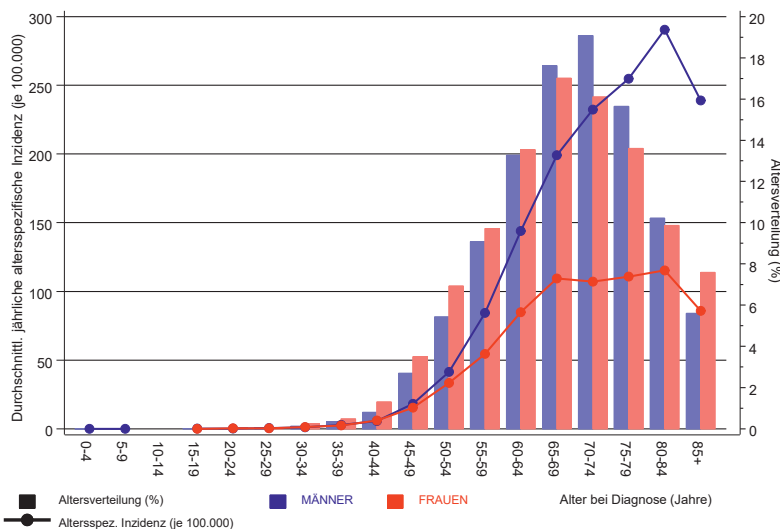


Abbildung 1 Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz beim Lungenkarzinom aus den Diagnosejahrgängen 2007 bis 2016 für Männer (n = 14 684, blau) und Frauen (n = 9 187, rot) einschl. DCO-Fälle.

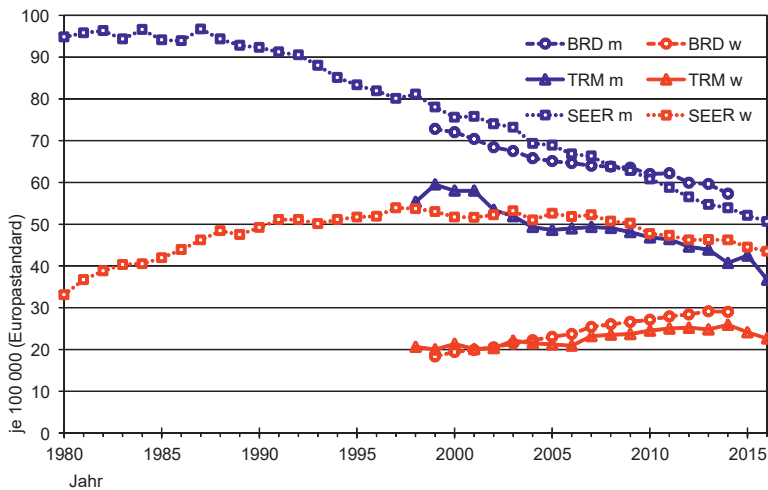


Abbildung 2 Trends von Inzidenzraten beim Lungenkarzinom, altersstandardisiert nach Europastandard im Einzugsgebiet des TRM ab 1998 (Dreieck) [7], geschätzt für Deutschland ab 1999 (Kreis) [8] und in den USA ab 1980 (SEER, Whites; Viereck) [9], getrennt nach Geschlecht (Männer blau, Frauen rot).

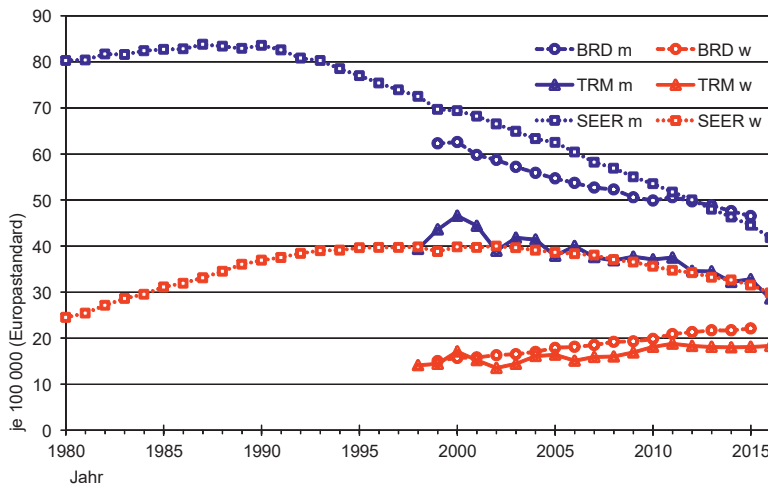


Abbildung 3 Trends von Mortalitätsraten beim Lungenkarzinom, altersstandardisiert nach Europastandard im Einzugsgebiet des TRM ab 1998 (Dreieck) [7], geschätzt für Deutschland ab 1999 (Kreis) [8] und in den USA ab 1980 (SEER, Whites; Viereck) [9], getrennt nach Geschlecht (Männer blau, Frauen rot).

Auch innerhalb Deutschlands ist eine hohe Variabilität bzgl. Inzidenz und Mortalität zu beobachten [4]. So liegt unter den deutschen Bundesländern bei Männern Sachsen-Anhalt mit einer Mortalitätsrate (Jahr 2017, Europastandard) von 57,2 je 100 000 an der Spitze, bei Frauen weist Hamburg mit 31,8 die höchste Rate auf. Die niedrigste Sterblichkeit findet sich bei Männern mit 32,3 in Baden-Württemberg (hier Frauen: 17,5), bei Frauen mit 12,3 in Sachsen.

Im Einzugsgebiet des Tumorregisters München (TRM) sind Inzidenz und Mortalität des Lungenkarzinoms bei den Männern deutlich niedriger als im Bundesgebiet (Tabelle 2) [7], wobei beide Parameter ebenso deutlich abfallen. Bei den Frauen sind die Inzidenz- und Mortalitätsraten des TRM praktisch identisch mit den bundesrepublikanischen Zahlen. Die Erkrankungszahlen aus dem Tumorregister München sind auch im Standardwerk „Cancer Incidence in Five Continents“ der IARC im internationalen Vergleich einzusehen [10].

Tabelle 2 Epidemiologische Basiszahlen für das Lungenkarzinom getrennt nach Geschlecht.

Parameter	Quelle	Einheit	Kennzahlen	
			Männer	Frauen
Neuerkrankungen	BRD 2014 ¹	n	34.560	19.280
Anteil an Krebsneuerkrankungen	BRD 2014 ¹	%	13,9	8,5
Rohe Inzidenz	BRD 2014 ¹	je 100 000	87,1	46,7
	TRM 2014 ²	je 100 000	58,0	39,1
Inzidenz ASR (E)	BRD 2014 ¹	je 100 000	57,3	29,0
	TRM 2014 ²	je 100 000	40,7	25,9
Inzidenz ASR (W)	BRD 2014 ¹	je 100 000	38,7	20,3
	TRM 2014 ²	je 100 000	27,4	18,2
Lebenszeitrisiko (life table method)	BRD 2014 ¹	%	6,8	3,6
	TRM 2014–2016 ²	%	4,5	3,3
	SEER 2014–2016 ³	%	6,7	6,4
Erkrankungsalter Median	BRD 2014 ¹	Jahre	70	69
	TRM ²	Jahre	69,3	69,1
	10 %-/90 %-Perzentil	Jahre	54,9/82,0	52,8/83,6
Sterbealter ⁵ Median	BRD 2014 ¹	Jahre	72	71
	TRM ²	Jahre	70,8	70,9
2-/5-Jahres-Überlebensrate, beobachtet	TRM 1998–2016 ²	%	24,3/12,4	29,8/15,0
	SEER 2000–2016 ³	%	24,0/12,6	31,3/18,1
2-/5-Jahres-Überlebensrate, relativ	TRM 1998–2016 ²	%	25,6/14,1	30,7/16,2
	SEER 2000–2016 ³	%	25,7/15,1	33,1/20,7
Mediane Überlebenszeit (tumorabhängiger Tod)	TRM ²	Monate	7,3	8,6
Sterbefälle an Lungenkarzinom	BRD 2014 ⁴	n	29.560	15.524

Tabelle 2 Epidemiologische Basiszahlen für das Lungenkarzinom getrennt nach Geschlecht.

Parameter	Quelle	Einheit	Kennzahlen	
			Männer	Frauen
Anteil an tumorbedingter Mortalität	BRD 2014 ⁴	%	24,4	15,3
Rohe Mortalität	BRD 2014 ⁴	je 100 000	74,5	37,6
	TRM 2014 ²	je 100 000	46,4	28,7
Mortalität ASR (E)	BRD 2014 ⁴	je 100 000	47,6	21,7
	TRM 2014 ²	je 100 000	32,2	18,0
Mortalität ASR (W)	BRD 2014 ⁴	je 100 000	31,5	14,9
	TRM 2014 ²	je 100 000	21,4	12,3

¹ Inzidenzzahlen der Bundesrepublik Deutschland [3]; ASR = altersstandardisierte Rate nach altem Europastandard (E) bzw. Weltstandard (W)
² Tumorregister München [7]
³ Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, USA [9]
⁴ Mortalitätszahlen der Bundesrepublik Deutschland [5]
⁵ Analyse der Todesbescheinigungen aus der Region München [7]

Klinische Daten aus dem Tumorregister München (TRM)

Die Auswertung der diagnostischen und therapeutischen Parameter aus dem Datenbestand des TRM zeigt die Heterogenität dieser Tumorerkrankung. Während das Verhältnis von kleinzelligem (SCLC) zu nichtkleinzelligem (NSCLC) Lungenkarzinom bei beiden Geschlechtern etwa 1 zu 4 beträgt (Tabelle 3), ist die Häufung der Plattenepithelkarzinome bei den Männern mit 29,5 % vs. 13,7 % bei den Frauen deutlich erkennbar (die neuroendokrinen Tumoren sind hier mit aufgeführt, siehe Kapitel „Neuroendokrine Tumoren der Lunge“). Bei den weiblichen Patienten dominieren hingegen die Adenokarzinome mit 49,9 % vs. 36,3 % bei Männern. Das mediane Erkrankungsalter ist für Männer und Frauen mit adenosquamösem Karzinom am höchsten (69,2 bzw. 69,8 Jahre). Auffällig niedriger liegt das mediane Erkrankungsalter bei Patienten mit einem Karzinoid, sowohl bei den Männern (59,2 Jahre) als auch bei den Frauen (62,2 Jahre).

*Lungenkarzinom-
inzidenz bei Männern
rückläufig*