

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik V
Sektion Pneumologie Innenstadt und Thorakale Onkologie
Ehem. Leiter Prof. Dr. med. Rudolf M. Huber
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Behr



**Klinisch-statistische Auswertung des interdisziplinären Tumorboards im Hinblick auf
leitliniengerechte Therapieempfehlungen bei Lungentumoren**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Caroline Moeller, geb. Hecker
aus Düsseldorf

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Rudolf M. Huber

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Jutta Engel
PD Dr. med. Thomas Düll, M.P.H.

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Amanda Tufman

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 28.04.2022

INHALTSVERZEICHNIS

I. ZUSAMMENFASSUNG	4
II. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	6
III. TABELLENVERZEICHNIS	7
IV. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1 EINLEITUNG	10
1.1 DIE LUNGE	10
1.2 DAS LUNGENKARZINOM.....	10
1.2.1 <i>Definition und Epidemiologie</i>	10
1.2.2 <i>Ätiologie</i>	11
1.2.3 <i>Histopathologie</i>	12
1.2.4 <i>Klassifikation und Stadieneinteilung</i>	13
1.2.5 <i>Klinik und Diagnostik</i>	16
1.2.6 <i>Therapie</i>	17
1.2.7 <i>Nachsorge</i>	19
1.3 DER NATIONALE KREBSPLAN: QUALITÄTSSICHERUNG UND ONKOLOGISCHE VERSORGUNGSSTRUKTUREN ..	20
1.3.1 <i>Tumorzentren und multidisziplinäre Tumorkonferenzen</i>	21
1.3.2 <i>Leitlinien im klinischen Alltag</i>	23
1.3.3 <i>Aktuelle Versorgungslage in Deutschland</i>	24
1.4 ZIELSETZUNG	25
2 METHODEN	26
2.1 ALLGEMEINES	26
2.2 DATENERFASSUNG	27
2.2.1 <i>Patientenspezifische Daten</i>	27
2.2.2 <i>Tumorspezifische Daten</i>	30
2.2.3 <i>Tumorkonferenzspezifische Daten</i>	31
2.3 LEITLINIEN	32
2.3.1 <i>European Society of Medical Oncology (ESMO) – Leitlinien zum Lungenkarzinom</i>	32
2.3.2 <i>Standard Operating Procedures (SOPs) Lungenkarzinom - Lungentumorzentrum München (LTZM)</i>	33
2.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG	40
3 ERGEBNISSE	42
3.1 DATEN DES GESAMTKOLLEKTIVS	42

3.1.1	<i>Leitlinienkonforme vs. nicht leitlinienkonforme Therapieempfehlung des Gesamtpatientenkollektivs</i>	44
3.1.2	<i>Gründe für eine nicht leitlinienkonforme Therapieempfehlung</i>	45
3.2	AUSWERTUNG DER VERGLEICHSGRUPPEN LEITLINIENKONFORME VS. NICHT LEITLINIENKONFORME THERAPIEEMPFEHLUNG	48
3.2.1	<i>Geschlechterverteilung</i>	49
3.2.2	<i>Altersverteilung</i>	49
3.2.3	<i>Tumorhistopathologie</i>	49
3.2.4	<i>Tumorstadium bei Erstdiagnose</i>	50
3.2.5	<i>Performance Status (ECOG-Score)</i>	50
3.2.6	<i>Charlson Komorbiditätsindex</i>	50
3.2.7	<i>Logistische Regression</i>	51
3.3	UMSETZUNG DER TUMORKONFERENZEMPFEHLUNGEN IM KLINISCHEN ALLTAG	52
3.3.1	<i>Gründe für eine fehlende Umsetzung der Tumorkonferenzempfehlungen</i>	53
3.3.2	<i>Umsetzung der 1. Tumorkonferenz- bzw. Therapieempfehlung</i>	54
3.3.3	<i>Umsetzung der ≥ 2. Tumorkonferenz- bzw. Therapieempfehlung</i>	56
3.4	MEHRFACH IN DER TUMORKONFERENZ VORGESTELLTE PATIENTENFÄLLE	59
4	DISKUSSION	61
4.1	ALLGEMEINES	61
4.2	BESONDERHEITEN DES PATIENTENKOLLEKTIVS.....	62
4.3	LIMITATIONEN DER DATENERHEBUNG	63
4.3.1	<i>Besondere Bedeutung des Performance Status (ECOG-Score)</i>	64
4.4	GRÜNDE FÜR EINE NICHT LEITLINIENKONFORME THERAPIEEMPFEHLUNG	65
4.4.1	<i>Kategorie: Allgemeinzustand/Komorbiditäten/Therapieunverträglichkeit</i>	65
4.4.2	<i>Kategorie: Kein Bestandteil der Leitlinie oder Studieneinschluss</i>	67
4.4.3	<i>Kategorie: Begründete individuelle Entscheidung</i>	69
4.4.4	<i>Kategorie: Patientenwunsch</i>	71
4.4.5	<i>Kategorie: Sonstige Faktoren</i>	71
4.5	LEITLINIENKONFORME VS. NICHT LEITLINIENKONFORME THERAPIEEMPFEHLUNG	73
4.6	UMSETZUNG DER TUMORKONFERENZ- BZW. THERAPIEEMPFEHLUNG	75
4.7	WIEDERHOLTE VORSTELLUNG IN DER TUMORKONFERENZ.....	78
4.8	FAZIT UND BEDEUTUNG DES TUMORBOARDS FÜR DIE THERAPIE DES LUNGENKARZINOMS AM STANDORT MÜNCHEN-INNENSTADT	79
5	LITERATURVERZEICHNIS	82
6	ANHANG	90

7	DANKSAGUNG	96
8	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	97

I. Zusammenfassung

Das Lungenkarzinom gehört zu den häufigsten Krebs-Todesursachen weltweit. Dem Nationalen Krebsplan entsprechend gibt es in Deutschland daher ein hohes Bestreben, hinsichtlich der Diagnostik und Therapie dieser Erkrankung, ein möglichst zielgerichtetes Vorgehen im Sinne eines ganzheitlichen Konzeptes zu ermöglichen. Dabei spielen sowohl die Weiterentwicklung onkologischer Versorgungsstrukturen als auch die Qualitätssicherung durch Etablierung von Leitlinien und regelmäßigen interdisziplinären Tumorkonferenzen (Tumorboards) eine wichtige Rolle.

Ziel dieser Arbeit war daher, die Qualität und den aktuellen Versorgungsstand in der Behandlung von Tumorpatienten am Lungentumorzentrum München zu untersuchen, indem die patientenspezifischen Empfehlungen des multidisziplinären Tumorboards auf ihre Leitlinienkonformität hin überprüft wurden, um auf Basis dieser Erkenntnisse einen Beitrag zur Optimierung der Patientenversorgung zu leisten.

Hierfür wurden insgesamt 314 Patienten mit einem Lungenkarzinom (NSCLC, SCLC, LCNEC) eingeschlossen, deren Fälle im zweijährigen Untersuchungszeitraum (01/2014 bis 01/2016) in der Tumorkonferenz besprochen wurden und die bisher keine oder nur eine Erst- und/oder Zweitlinientherapie erhalten hatten. Es wurden prospektiv und retrospektiv patientenspezifische Daten (Alter, Geschlecht, Performance Status bzw. ECOG Score, Komorbiditäten bzw. Charlson Komorbiditätsindex) und tumor- bzw. tumorkonferenzspezifische Daten (Histologie, Tumorstadium bei Erstdiagnose, Behandlungsempfehlung, Leitlinienkonformität und Umsetzung der Empfehlung) erfasst.

Mit 75,5% wurde für die Mehrzahl der Patienten eine leitlinienkonforme Behandlungsempfehlung und bei 24,5% hingegen eine nicht leitlinienbasierte Empfehlung ausgesprochen, die sowohl eine Abweichung von der Leitlinie nach oben („mehr als Leitlinie“) (15,6%), als auch nach unten („weniger als Leitlinie“) (8,9%) umfasste. Ursächlich waren hierfür vor allem der Allgemeinzustand sowie bestehende Begleiterkrankungen der Patienten, die Empfehlung individueller Therapiekonzepte ohne gültigen Leitlinienbezug und der Patientenwunsch. Beim Vergleich der Mittelwerte der beiden Variablen „Patientenalter“ und „Punktwert im Charlson Komorbiditätsindex“ (CCI) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Vergleichsgruppen (leitlinienkonform vs. „mehr als Leitlinie“ vs. „weniger als Leitlinie“). Darüber hinaus ergaben sich weitere signifikante Unterschiede hinsichtlich des Tumorstadiums, des Performance Status (ECOG Score) und der Histopathologie. Das Patientenkollektiv mit einer Behandlungsempfehlung „weniger als Leitlinie“ war signifikant älter, hatte einen signifikant

schlechteren CCI und einen größeren Anteil an Patienten mit einem schlechten Performance Status (ECOG-Score ≥ 2); bei den Patienten mit einer von der Leitlinie nach oben abweichenden („mehr als Leitlinie“) Tumorboard-Empfehlung hingegen verhielt es sich umgekehrt. Auffällig war hier die große Anzahl an Patienten mit einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung (Stadium III und IV). Im nachfolgenden multiplen logistischen Regressionsmodell zeigte sich eine statistisch signifikante Assoziation zwischen leitlinienkonformer Behandlungsempfehlung und dem Geschlecht, Tumorstadium und den Komorbiditäten. Mit 81% aller Fälle konnte zudem auch eine hohe Umsetzungsrate der Therapieempfehlungen dokumentiert werden, sodass das LTZM hier einen wertvollen Beitrag zur Versorgungsqualität leistet.

Die Ergebnisse dieser Arbeit entsprechen im Wesentlichen der allgemeinen Datenlage, die zeigt, dass vor allem ältere und relevant vorerkrankte Patienten mit einem schlechten Performance Status in den Leitlinien unterrepräsentiert und die Empfehlungen dementsprechend auch häufiger mit einer fehlenden Leitlinienkonformität assoziiert sind. In Zukunft bedarf es vermehrter Studien, die gezielt dieses spezielle Patientenkollektiv unter Berücksichtigung relevanter Endpunkte wie Therapieabschlussrate, funktionelles Therapieergebnis und Lebensqualität untersuchen und die entsprechend resultierenden Behandlungsempfehlungen in die Leitlinien integriert werden können. Ferner zeigt sich, dass insbesondere auch junge Patienten mit einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung von einer Tumorkonferenz profitieren, indem ihnen eine individuelle und multimodal intensivierete Behandlungsstrategie ermöglicht werden kann. Die zunehmende Bedeutung von immunhistochemischen und molekularpathologischen Analysen sollte insbesondere im Hinblick auf die systemische Therapie von NSCLC, bei der eine Mutationsanalyse für die Auswahl der entsprechenden Therapie obligat ist, in den Leitlinien ausreichend berücksichtigt und diese entsprechend angepasst werden. Ungeachtet dessen gibt es zusätzliches Optimierungspotential in der Informationsaufbereitung, Dokumentation und Organisation des Tumorboards und darüber hinaus sind Themen wie Patientencompliance, Therapiemanagement und Kommunikation Aspekte, für die es zukünftig mehr standardisierter und optimierter Handlungsanweisungen bedarf.

II. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Algorithmus zur kardialen Beurteilung vor chirurgischer Resektion bei Patienten mit Lungenkarzinom, modifiziert nach den ERS- bzw. ESTS-Guidelines.....	18
Abb. 2: Algorithmus zur Beurteilung der pulmonalen Reserve vor chirurgischer Resektion bei Patienten mit Lungenkarzinom, modifiziert nach den ERS- bzw. ESTS-Guidelines.....	19
Abb. 3: Stadienadaptierte Therapie des Lungenkarzinoms, NSCLC Stadium I + II.....	35
Abb. 4: Stadienadaptierte Therapie des Lungenkarzinoms, NSCLC Stadium III a.....	36
Abb. 5: Stadienadaptierte Therapie des Lungenkarzinoms, NSCLC Stadium III b.....	37
Abb. 6: Stadienadaptierte Therapie des Lungenkarzinoms, NSCLC Stadium IV.....	38
Abb. 7: Stadienadaptierte Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms, SCLC.....	40
Abb. 8: Darstellung der Ausschlusskriterien.....	42
Abb. 9 Aufteilung der Therapieempfehlungen des Gesamtkollektivs in drei Gruppen.....	44
Abb. 10 Gründe für eine Vorstellung der Patienten in der Tumorkonferenz unter Betrachtung des Gesamtpatientenkollektivs.....	52
Abb. 11 Geschlechtsspezifische Umsetzung der jeweiligen Tumorkonferenzempfehlungen im Vergleich – Anteil der Männer bei Vorstellung.....	56
Abb. 12 Geschlechtsspezifische Umsetzung der jeweiligen Tumorkonferenzempfehlungen im Vergleich – Anteil der Frauen bei Vorstellung.....	56
Abb. 13 Altersspezifische Umsetzung der jeweiligen Tumorkonferenzempfehlungen im Vergleich – mittleres Alter des Gesamtkollektivs bei Vorstellung.....	57
Abb. 14 Komorbiditätsspezifische Umsetzung der jeweiligen Tumorkonferenzempfehlungen im Vergleich – mittlere Punktzahl des Charlson Komorbiditätsindex des Gesamtkollektivs bei Vorstellung.....	57
Abb. 15 Betrachtung des Performance Status im Hinblick auf die Umsetzung der jeweiligen Tumorkonferenzempfehlungen im Vergleich – Patienten mit ECOG-Score < 2 bei Vorstellung.....	58
Abb. 16 Betrachtung des Performance Status im Hinblick auf die Umsetzung der jeweiligen Tumorkonferenzempfehlungen im Vergleich - Patienten mit ECOG-Score ≥ 2 bei Vorstellung.....	58
Abb. 17 Betrachtung des Tumorstadiums im Hinblick auf die Umsetzung der jeweiligen Tumorkonferenzempfehlungen im Vergleich - Patienten mit Tumorstadium I + II bei Vorstellung.....	59
Abb. 18 Betrachtung des Tumorstadiums im Hinblick auf die Umsetzung der jeweiligen Tumorkonferenzempfehlungen im Vergleich - Patienten mit Tumorstadium III + IV bei Vorstellung.....	59

III. Tabellenverzeichnis

Tab. 1a, b: TNM-Klassifikation maligner Tumore, 7. Auflage.....	13/14
Tab. 2: TNM-Klassifikation 8. Auflage, Änderung des T-Deskriptors.....	14/15
Tab. 3: TNM-Klassifikation 8. Auflage, Änderung des M-Deskriptors.....	15
Tab 4: UICC Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms 7. Auflage.....	16
Tab. 5: Nachsorgeplan nach kurativ behandeltem NSCLC.....	20
Tab. 6: ECOG-Score.....	28
Tab. 7: Einteilung der vorhandenen Komorbiditäten in verschiedene Krankheitsgrade.....	30
Tab. 8: Initiale Diagnostik des Lungenkarzinoms.....	34
Tab. 9: Patienten- und tumorspezifische Merkmale des Gesamtkollektivs.....	43
Tab. 10: Gründe für eine nicht leitlinienkonforme Therapieempfehlung.....	45
Tab. 11: Gründe für eine nicht leitlinienkonforme Therapieempfehlung – vergleichende Darstellung der Kategorien (a), (b) und (c).....	47
Tab. 12: Patienten- und tumorspezifische Merkmale der beiden Vergleichsgruppen mit einer leitlinienkonformen vs. nicht leitlinienkonformen Therapieempfehlung.....	48
Tab. 13: Logistisches Regressionsmodell der leitlinienkonformen Behandlung mit nicht leitlinienkonformer Behandlung als Referenzkategorie.....	51
Tab. 14: Gründe für eine fehlende Umsetzung der Tumorkonferenzempfehlungen im Verhältnis zur relativen Patientenanzahl.....	53
Tab. 15: Gründe für eine fehlende Umsetzung der Tumorkonferenzempfehlungen – gezielte Betrachtung des Patientenkollektivs „Lost to follow-up“.....	54
Tab. 16: Umsetzung der jeweiligen Therapieempfehlung nach erstmaliger Tumorkonferenzvorstellung bei n = 314 Patienten.....	55

IV. Abkürzungsverzeichnis

ABB	Abbildung
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ANOVA	Analysis of variance
ATS	American Thoracic Society
BSC	Best Supportive Care
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CCI	Charlson Comorbidity Index
CCCU	Comprehensive Cancer Center Ulm
CREDOS	Cancer Retrieval, Evaluation and Documentation System
CT	Computertomographie
CTx	Chemotherapie
CUP	Cancer of Unknown Primary
CYFRA 21-1	Cytokeratin-19-Fragment
DGP	Deutsche Gesellschaft Pneumologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
EKG	Elektrokardiogramm
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
ESMO	European Society of Medical Oncology
ERS	European Respiratory Society
ESTS	European Society of Thoracic Surgeons
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICD	International Statistical Classification (of Diseases and Related Health Problems)
IDSA	Infectious Diseases Society of America
LCNEC	Large Cell Neuroendocrin Cancer (großzellig neuroendokrines Karzinom)
LTZM	Lungentumorzentrum München
MDT	Multidisziplinäre Tumorkonferenzen

MLKD	mediastinale Lymphknotendisektion
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
NET	Neuroendokrine Tumore
NOS	not otherwise specified
NSE	Neuronenspezifische Enolase
NYHA	New York Heart Association
PA	Physician Assistant
PCI	Prophylactic Cranial Irradiation
PDL-1	Programmed Death Ligand 1
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
ProGRP	Pro-Gastrin-Releasing Peptide
PS	Performance Status
PY	Pack Years
RCRI	Revised Cardiac Risk Index
RCTx	Radiochemotherapie
RTx	Radiotherapie (Bestrahlung)
SABR	Stereotactic Ablative Radiotherapy
SCLC	Small Cell Lung Cancer
SD	Standardabweichung
SOP	Standard Operating Procedures
TAB	Tabelle
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM	Tumor/Nodus/Metastasen
UICC	Union for International Cancer Control
WBRT	Whole-Brain Radiation Therapy
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung¹

1.1 Die Lunge

Die Lunge gehört zu den wichtigsten inneren Organen im menschlichen Körper. Das im Brustkorb liegende Organ besteht aus einem rechten und linken Lungenflügel, die nach unten durch das Zwerchfell und seitlich durch die Rippen begrenzt werden. Die beiden Lungenflügel können weiter in Lungenlappen, bronchoarterielle Segmente, Lungenläppchen und Azini unterteilt werden. Die Azini stellen dabei eine Einheit aus kleinsten luftleitenden Bronchien und den sog. Alveolen dar. Mit einem Gewicht von etwa 800 Gramm und einem Volumen von (in Atemruhelage) insgesamt ca. 3 Litern soll die Lunge den regelmäßigen Gasaustausch (Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe) im Körper gewährleisten. Dazu gelangt die Atemluft über die Luftröhre und die sich aufzweigenden Bronchien bis in die Alveolen, in denen der Gasaustausch stattfindet. Mit einer Austauschfläche von ca. 100 m² durchziehen diese die Lunge [1]. Per Diffusion wird dabei der Sauerstoff ins Blut abgegeben und Kohlendioxid im Austausch aufgenommen und abgeatmet.

Neben der Regulation des Gasaustausches übernimmt die Lunge weitere nichtrespiratorische Funktionen im Körper. Die Steuerung des Säure-Base-Haushalts erfolgt über den Anteil des Kohlendioxids in der Ausatemluft sowie die Atemfrequenz. Zusammen mit der metabolischen Funktion der Niere kann so die Einstellung eines konstanten pH-Wertes in der Extrazellulärflüssigkeit einschließlich des Blutes erreicht werden. Die reinigende und schützende Wirkung der Lunge wird mit Hilfe einer speziellen mit Sekret bedeckten Schleimhaut, dem sog. Flimmerepithel, und Immunzellen gewährleistet. Dieses Epithel kleidet sowohl die Luftröhre als auch die Bronchien aus und kann durch schlagende Zilienbewegung wirksam eingeatmete Schmutz und Staubpartikel aus den Atemwegen heraustransportieren [1, 2].

1.2 Das Lungenkarzinom

1.2.1 Definition und Epidemiologie

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert in ihrer ICD-10 Klassifikation das Lungenkarzinom als eine ‚bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge (C34)‘ [3]. Es handelt es sich dabei um eine der häufigsten malignen Erkrankungen weltweit.

¹ Ein kurzer Hinweis vorab: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der männlichen und weiblichen Sprachform verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten für beide Geschlechter. Die zugrunde liegenden Informationen in dieser Dissertation entsprechen im Wesentlichen dem Kenntnisstand aus den Jahren der Datenerhebung und sind nachträglich geringfügig an den aktuellen Wissensstand angepasst worden.

Berichten des Robert-Koch-Instituts zufolge erkrankten in Deutschland im Jahr 2016 ca. 21.500 Frauen und 36.000 Männer an malignen Erkrankungen der Lunge, wovon ungefähr 16.500 Frauen und knapp 30.000 Männer verstarben [4]. Weltweit sterben jedes Jahr die meisten Krebstoten an einem Lungenkarzinom; in Deutschland stellte es im Jahr 2012 mit etwa 25% bei Männern die häufigste und bei Frauen mit ungefähr 15%, nach Brust und Darmkrebs, die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache dar. Für das Jahr 2015 wurde bereits eine steigende Sterblichkeitsrate innerhalb der Europäischen Union bei Frauen mit Lungenkrebs prognostiziert, sodass dieser den bisherigen Spitzenreiter Brustkrebs mittlerweile abgelöst haben könnte [5].

Bereits seit Ende der 1990er Jahre kann eine gegenläufige Entwicklung in Bezug auf die Erkrankung und Sterberate zwischen den beiden Geschlechtern beobachtet werden. Während bei Männern im Allgemeinen die Anzahl der Neuerkrankungen und Sterbefälle zurückgeht, steigt die Zahl der neuerkrankten Frauen kontinuierlich an. Dies ist maßgeblich durch die Veränderungen im Rauchverhalten bzw. dem hohen Anteil an rauchenden Frauen bedingt [4]. Betroffene erkranken im Durchschnitt in einem Alter von etwa 69 Jahren [6].

Das Lungenkarzinom gehört zu den prognostisch ungünstigen Tumoren, weshalb die 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland im Jahr 2015/2016 für Männer nur bei 15% und für Frauen bei 21% liegt [4]. Für das Jahr 2020 wird die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland auf insgesamt 62.500 Fälle geschätzt [4].

1.2.2 Ätiologie

Den Hauptrisikofaktor für das Lungenkarzinom stellt inhalativer Tabakkonsum dar. Bei Männern können ungefähr 90% und bei Frauen etwa 60% der Lungenkarzinome auf ein zeitlebens aktives Rauchverhalten zurückgeführt werden. Besonders gefährdet sind hierbei aktive Raucher mit einem hohen Lebensalter [6]. Wie Studien belegen, senkt ein sofortiger Rauchstopp das Karzinomrisiko innerhalb kurzer Zeit erheblich, wenngleich es über lange Sicht erhöht bleibt. Dabei gilt: je früher das Rauchen beendet wird, desto größer ist der Effekt. Erfolgt ein Rauchstopp beispielsweise mit etwa 30 Jahren, so liegt das Risiko an einem Lungenkarzinom zu erkranken nur geringfügig über dem eines Nicht-Rauchers. Allerdings ist nur ein vollständiger Rauchverzicht wirksam, eine alleinige Senkung des Tabakkonsums bewirkt wenig [7].

Mittlerweile erkrankt jedoch auch ein relevanter Anteil (etwa 10-15%) der Patienten, vermehrt Frauen, an einem Lungenkarzinom, die nie oder nur äußerst wenig geraucht haben [8]. Die Gründe hierfür sind aktueller Gegenstand der Forschung [9]. Eine mögliche Erklärung könnte vermehrtes Passivrauchen liefern. Wer regelmäßig Tabakrauch ausgesetzt ist, der hat ein 20-30fach erhöhtes

Erkrankungsrisiko. Nach Einschätzung des Deutschen Krebsforschungszentrums sterben jährlich etwa 260 Menschen an den Folgen von Lungenkrebs, der durch Passivrauchen verursacht wurde [7]. Auch genetische Faktoren könnten eine mögliche Erklärung sein. In einer groß angelegten Studie an der Mayo-Klinik in Minnesota konnte gezeigt werden, dass Mutationen auf dem *GPC5*-Gen das Risiko für ein Lungenkarzinom erhöhen [10]. Darüber hinaus besteht ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für Verwandte 1. Grades von Patienten, die an einem Lungenkarzinom erkrankt sind und nicht geraucht haben [11].

Einen weiteren umweltbezogenen Risikofaktor stellt eine erhöhte Feinstaubbelastung durch beispielsweise Dieselabgase dar. Im Jahr 2013 wurde in einer großen europäischen Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen Feinstaubbelastung und der Inzidenz von Lungenkarzinomen, insbesondere bei den nicht kleinzelligen Lungenkarzinomen (Adenokarzinome), aufgezeigt [12]. Weitere Risikofaktoren sind die beruflich oder privat bedingte Exposition gegenüber ionisierender Strahlung, Radon, Asbest oder verschiedenen Metallen (u.a. Arsen, Chrom, Nickel) [9].

1.2.3 Histopathologie

Neben der Vielzahl an malignen Tumoren gehören auch benigne Veränderungen und Lungenmetastasen zur großen Gruppe der Lungentumore. Eine spezifischere Einteilung erfolgt anhand morphologischer und histologischer, insbesondere immunhistochemischer und molekularbiologischer Kriterien. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) unterscheidet in ihrer Einteilung der Tumore aus dem Jahr 2004 folgende Entitäten [13]: Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome und großzellige Karzinome, zusammenfassend auch unter dem Begriff des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (*non small cell lung cancer*, NSCLC) bekannt, sowie ferner neuroendokrine, sarkomatoide, mesenchymale und lymphohistozytäre Karzinome. Neuroendokrine Karzinome (NET) entstehen, wie der Name bereits andeutet, aus den neuroendokrinen Zellen der Bronchialschleimhaut und weisen ein relativ breites Spektrum bezüglich ihrer Aggressivität/Malignität auf. Folgenden Subtypen werden unterschieden: Karzinoide (typisch und atypisch), großzellige neuroendokrine Karzinome (*large cell neuroendocrine cancer*, LCNEC) sowie kleinzellige Lungenkarzinome (*small cell lung cancer*, SCLC), eine besonders schnellwachsende und maligne Form. Sie macht etwa 15-20% der Fälle aus, das LCNEC ist mit 1-3% deutlich seltener vertreten [13]. Histologisch am häufigsten bei der Erstdiagnose eines Lungenkarzinoms vertreten ist das NSCLC mit ca. 80% aller Fälle [9].

Inzwischen ist im Jahr 2015 eine neue Klassifikation veröffentlicht worden, die gegenüber der vorherigen Version, die Auswirkungen der genetischen, klinischen und radiologischen Fortschritte,

wie bspw. die Integration molekularer Tests als Grundlage für eine personalisierte Tumorthherapie, oder eine Neuklassifizierung von Adeno- und Plattenepithelkarzinomen integriert hat [14]. Die genaue Kenntnis der Tumorhistologie einschließlich molekularbiologischer Besonderheiten z.B. bezüglich dem Vorhandensein von Treibermutationen, sowie die Ausdehnung des Tumors, sind für das therapeutische Konzept und die Prognose des Patienten von entscheidender Bedeutung [9].

1.2.4 Klassifikation und Stadieneinteilung

Die Einteilung der Lungenkarzinome erfolgt nach der TNM-Klassifikation (Classification of Malignant Tumors) [15]. Dabei unterscheidet sie nicht zwischen den histologischen Subtypen, sondern gilt gleichermaßen für das kleinzellige sowie das nicht kleinzellige Lungenkarzinom und hat sowohl prognostische als auch therapeutische Relevanz [15, 16]. Die aktuell gültige Version ist die 8. Auflage aus dem Jahr 2017 [16].

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Version ist jedoch die vorangegangene 7. Auflage aus dem Jahr 2010. **T** - beschreibt dabei die Ausdehnung des Primärtumors, **N** - das Vorliegen von befallenen Lymphknoten und **M** - das Vorhandensein von Fernmetastasen.

Im Folgenden ist die 7. TNM-Klassifikation aus dem Jahr 2010 tabellarisch dargestellt (vgl. Tabelle 1). Darüber hinaus sollen kurz die wichtigsten Änderungen bezogen auf die aktuell gültige Version erläutert werden.

Tabelle 1a TNM-Klassifikation maligner Tumore, 7. Auflage, modifiziert nach [15].

T – Ausdehnung Primärtumor	
Tx	Okkultes Karzinom (maligne Zellen in Sputum/Lavage, kein Anhalt in der Bildgebung oder Bronchoskopie)
Tis	Carcinoma in situ
T1	≤ 3cm, Hauptbronchus einsehbar (T1a: ≤ 2cm, T1b: > 2 und ≤ 3cm)
T2	> 3 – 7 cm (T2a: > 3 und ≤ 5cm, T2b: > 5 und ≤ 7 cm) oder Tumor mit: <ul style="list-style-type: none"> • Infiltration Hauptbronchus (> 2cm distal Carina) • Infiltration der viszeralen Pleura • tumorassoziierter Atelektase oder obstruktiver Entzündung bis zum Hilus (nicht die gesamte Lunge betroffen)
T3	> 7cm oder Tumor mit: <ul style="list-style-type: none"> • Infiltration umliegendes Gewebe (Brustwand, Zwerchfell, N. phrenicus, parietales Perikard) • Infiltration Hauptbronchus (< 2cm distal der Carina) • tumorassozierte Atelektase oder obstruktive Entzündung die gesamte Lunge betreffend
T4	unabhängig von der Tumorgöße: Infiltration eines umliegenden Organs (Mediastinum, Herz, Trachea, Ösophagus, Carina, große Gefäße, Wirbelkörper, N. laryngeus recurrens) oder getrennter Tumorherd in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen

Tabelle 1b TNM-Klassifikation maligner Tumore, 7. Auflage, modifiziert nach [15].

N - Regionäre Lymphknoten	
Nx	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N1	ipsilateraler Lymphknotenbefall (peribronchial, hilär oder intrapulmonal)
N2	ipsilateraler Lymphknotenbefall (subcarinal oder mediastinal)
N3	ipsilateraler Lymphknotenbefall (supraklavikulär oder skalenisch) oder kontralateraler Lymphknotenbefall
M – Fernmetastasen	
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M1	Fernmetastasen vorhanden
M1a	Metastasen in kontralateraler Lunge, Pleurakarzinose, maligner Pleura-/ Perikarderguss
M1b	sonstige Fernmetastasen

Die Einteilung der 8. Version der TNM-Klassifikation erfolgt nach wie vor nur anhand anatomischer Parameter; Faktoren wie beispielsweise Tumorbilologie oder genetische Faktoren werden noch nicht berücksichtigt [16]. Ziel ist es, eine detailliertere Prognoseeinschätzung und eine differenzierte Therapieentscheidung zu ermöglichen. Da in vorangegangenen Analysen ein signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorgröße (in cm) und Überlebensrate aufgezeigt werden konnte, wurden für das Tumorstadium (T) neue metrische Grenzwerte, mit einer insgesamt detaillierteren Einteilung [16] (vgl. Tabelle 2) festgelegt.

Tabelle 2 TNM-Klassifikation 8. Auflage, Änderung des T-Deskriptors, modifiziert nach [16].

TNM-Klassifikation, 7. Auflage		TNM-Klassifikation, 8. Auflage	
T1	Ausdehnung Primärtumor ≤ 3cm, Hauptbronchus einsehbar	T1	Ausdehnung Primärtumor ≤ 3cm, Hauptbronchus einsehbar
T1a	Primärtumor ≤ 2cm	T1a	Primärtumor ≤ 1cm
T1b	Primärtumor > 2 und ≤ 3cm	T1b	Primärtumor > 1cm und ≤ 2cm
		T1c	Primärtumor > 2cm und ≤ 3cm
T2	> 3 und ≤ 7 cm <u>oder</u> Tumor mit: <ul style="list-style-type: none"> • Infiltration Hauptbronchus (> 2cm distal Carina) • Infiltration der viszeralen Pleura • tumorassoziierter Atelektase oder obstruktiver Entzündung bis zum Hilus (nicht die gesamte Lunge betroffen) 	T2	> 3 und ≤ 5 cm <u>oder</u> Tumor mit: <ul style="list-style-type: none"> • Infiltration Hauptbronchus, kein Befall der Carina • Infiltration der viszeralen Pleura • Tumorassoziierter Atelektase oder obstruktiver Entzündung unabhängig der Ausdehnung
T2a	Primärtumor > 3 und ≤ 5cm	T2a	Primärtumor > 3 und ≤ 4cm
T2b	Primärtumor > 5 und ≤ 7cm	T2b	Primärtumor > 4 und ≤ 5cm
T3	> 7cm <u>oder</u> Tumor mit: <ul style="list-style-type: none"> • Infiltration umliegendes Gewebe (Brustwand, Zwerchfell, N. phrenicus, parietales Perikard) • Infiltration Hauptbronchus (< 2cm distal der Carina) • tumorassozierte Atelektase oder obstruktive Entzündung die gesamte Lunge betreffend 	T3	Primärtumor > 5 und ≤ 7cm <u>oder</u> Tumor mit: <ul style="list-style-type: none"> • Infiltration umliegendes Gewebe (Brustwand, Zwerchfell, N. phrenicus, parietales Perikard) • Getrennter Tumorherd im selben Lungenlappen wie Primärtumor

T4	unabhängig von Tumorgröße: Infiltration eines umliegenden Organs (Mediastinum, Herz, Trachea, Ösophagus, Carina, große Gefäße, Wirbelkörper, N. laryngeus recurrens) oder getrennter Tumorherd in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen	T4	Tumor > 7 cm oder Infiltration eines umliegenden Organs (Mediastinum, Herz, Trachea, Zwerchfell, Ösophagus, Carina, große Gefäße, Wirbelkörper, N. laryngeus recurrens); getrennter Tumorherd in einem anderen ipsilateralen Lungenherd
-----------	--	-----------	---

Im Vergleich zur Vorversion gibt es in der M-Klassifikation (Stadium IV) die zusätzliche Bezeichnung M1c (vgl. Tabelle 3). Zum ersten Mal wird hierbei eine Unterscheidung zwischen singulären und multiplen Metastasen in einem oder mehreren Organen vorgenommen.

Tabelle 3 TNM-Klassifikation 8. Auflage, Änderung des M-Deskriptors, modifiziert nach [16].

TNM-Klassifikation, 7. Auflage		TNM-Klassifikation, 8. Auflage	
M0	keine Fernmetastasen	M0	keine Fernmetastasen
M1	-	M1	-
M1a	Metastasen in kontralateraler Lunge, Pleurakarzinose, maligner Pleura-/ Perikarderguss	M1a	Metastasen in kontralateraler Lunge, Pleurakarzinose, maligner Pleura-/ Perikarderguss
	sonstige Fernmetastasen	M1b	Einfache (singuläre) Metastase in einem Organ
M1b		M1c	Mehrere Metastasen in einem Organ oder eine/mehrere Metastasen in mehr als einem Organ

Mit Hilfe der dargestellten TNM-Klassifikation kann eine weiterführende Stadieneinteilung, gemäß der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (*Union internationale contre le cancer (UICC)*) abgeleitet werden (vgl. Tabelle 4). Auch diese Einteilung gilt sowohl für das nicht kleinzellige, als auch für das kleinzellige Lungenkarzinom.

Die in der Arbeit verwendete Einteilung bezieht sich auf die 7. Auflage aus dem Jahr 2010. Es handelt sich jeweils um ein international einheitliches System, wodurch eine bessere Vergleichbarkeit und ein vereinfachter Informationsaustausch, sowie die Möglichkeit einer spezifischen und stadienadaptierten Therapie gewährleistet werden.

Der histopathologische Differenzierungsgrad, auch Grading genannt, wird unter dem Mikroskop bestimmt und gibt Aufschluss darüber, in welchem Maße das Tumorgewebe vom normalen Lungengewebe abweicht. Es gilt: je schlechter das Gewebe differenziert ist, desto aggressiver der Tumor. Dies hat Einfluss auf die Therapieplanung und die Prognose des Patienten. Dabei steht G1 für gut differenziert, G2 für mäßig differenziert, G3 für schlecht differenziert und G4 für undifferenziert [13].

Tabelle 4 UICC Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms 7. Auflage, modifiziert nach [15].

Stadium	T - Ausdehnung des Primärtumors	N - Regionale Lymphknoten	M - Fernmetastasen
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I			
I a	T1a, T1b	N0	M0
I b	T2a	N0	M0
Stadium II			
II a	T2b T1a, T1b, T2a	N0 N1	M0 M0
II b	T2b T3	N1 N0	M0 M0
Stadium III			
III a	T1-3 T3-4 (Ausdehnung) T4 (Ausdehnung)	N2 N1 N0	M0 M0 M0
III b	T4 (Ausdehnung) T1-4	N2 N3	M0 M0
Stadium IV	jedes T jedes T	jedes N jedes N	M1a M1b

1.2.5 Klinik und Diagnostik

In den meisten Fällen verursacht das Lungenkarzinom keine spezifischen Frühsymptome, weshalb es häufig nur schwer erkannt wird und oftmals als Zufallsbefund in der Bildgebung auffällt. Insbesondere beim kleinzelligen Lungenkarzinom deuten gelegentlich nur sog. „paraneoplastische Syndrome“ auf das Vorhandensein des Tumors hin. Sie treten in Zusammenhang mit der Tumorerkrankung auf, sind jedoch keine unmittelbare Folge des lokalen Tumors. Als häufiges Beispiel ist das Syndrom der inadäquaten ADH-Synthese (SIADH) zu nennen [17].

Anders als in den USA werden in Deutschland derzeit keine standardisierten Früherkennungsmaßnahmen angewandt. Im Rahmen von Studien werden Früherkennungsmaßnahmen mit Hilfe regelmäßiger CT-Kontrollen bei Hochrisikopatienten durchgeführt, mit ersten positiven Ergebnissen. Die Kosten sowie Nutzen und Risiken solcher Untersuchungen müssen sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Außerhalb von klinischen Studien werden sie derzeit nicht empfohlen [18].

Klinische Beschwerden treten meist erst in fortgeschrittenen Tumorstadien auf. Die Patienten klagen meist über Müdigkeit, Leistungsminderung, Husten, Luftnot, Gewichtsabnahme, Fieber, Schmerzen in der Brust oder auch Lymphknotenschwellungen. Bei Diagnosestellung weist ein Großteil der Patienten bereits solche, durch den Tumor hervorgerufene Symptome auf [17].

Die initiale Basisdiagnostik umfasst neben einer ausführlichen Anamnese, die körperliche Untersuchung des Patienten, Laboruntersuchungen, EKG-Untersuchung, Lungenfunktions-

diagnostik, bildgebende Verfahren, sowie die Analyse des histologischen und zytologischen Materials des Tumors [17]. In der Anamnese werden mögliche Risikofaktoren und Vorerkrankungen abgefragt, sowie der Allgemeinzustand des Patienten beurteilt. Die Gewinnung des Tumormaterials erfolgt meistens mittels Bronchoskopie und integrierter Biopsie samt Bronchiallavage. Obligat für die Diagnose eines Lungenkarzinoms ist ein positiver histologischer oder zytologischer Befund [17]. Bei unzureichendem Ergebnis kommen ergänzende Methoden wie der endobronchiale Ultraschall (EBUS) oder die Thorako- bzw. Mediastinoskopie zum Einsatz. Die Basis der bildgebenden Diagnostik ist die Röntgen-Thorax-Aufnahme, die oftmals den Tumorverdacht untermauern soll und einen Ausgangspunkt für die weiterführende bildgebende Diagnostik darstellt. Karzinomverdächtig sind dabei vor allem unscharf begrenzte Lungenrundherde. Zusätzlich dazu stellen die kombinierte CT-Untersuchung und das FDG-PET CT die aktuell wichtigsten Methoden zur weitergehenden Abklärung dar. Im Gegensatz zum CT zeigt das PET-CT neben dem Tumorstadium auch die Stoffwechselaktivität des Tumors hinsichtlich Glukose-Aufnahme an. Bei der Suche nach Fernmetastasen müssen zwingend Kopf, Oberbauch und Knochen untersucht werden. Hierfür stehen u.a. Schädel-CT bzw. -MRT, Abdomen-CT und Abdomen-Sonographie sowie die Skelettszintigraphie zur Verfügung. Vor allem bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien ist dieses Vorgehen sinnvoll [17].

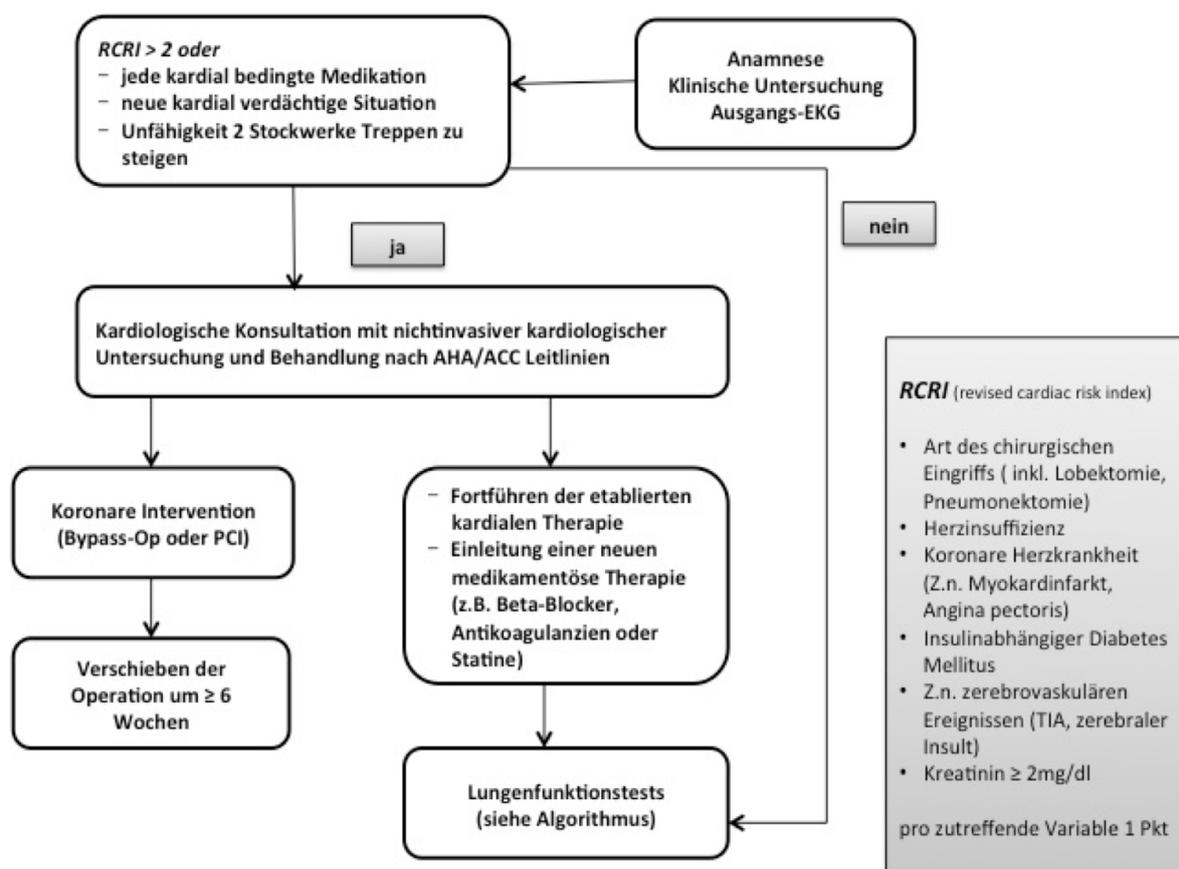
1.2.6 Therapie

Primäres Ziel der diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen ist die Heilung der Tumorerkrankung bzw. ein verlängertes Überleben, welches bei nicht metastasierten Tumoren oft durch eine chirurgische Resektion gewährleistet werden kann. Bei bereits metastasierten Tumoren stehen dagegen Lebensverlängerung und Erhalt der Lebensqualität im Vordergrund. Durch verschiedene Faktoren wird das Therapiekonzept maßgeblich beeinflusst und in Lungentumorzentren in der Regel im Rahmen einer multidisziplinären Tumorkonferenz festgelegt. Zu diesen Faktoren gehören neben dem Tumorstadium und der Histologie auch der Allgemeinzustand des Patienten und bestehende relevante Begleit- bzw. Vorerkrankungen. Hierbei werden insbesondere die Lungenfunktion, kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie die Nieren- und Leberfunktion des Patienten beurteilt [9].

Grundsätzlich umfasst die Therapie des Lungenkarzinoms folgende vier Säulen: die Möglichkeit der Operation, der systemischen Therapie (z.B. Chemotherapie (CTx), Immuntherapie, zielgerichtete Tyrosinkinasehemmer), der Bestrahlung (RTx) oder die Möglichkeit einer multimodalen Therapie (z.B. kombinierte Radiochemotherapie (RCTx) oder trimodale Therapie). Zur Verhinderung von Zweitkarzinomen, zur besseren Verträglichkeit der Therapie und zur Verbesserung der Prognose sollte auch immer ein sofortiger Rauchstopp dringend empfohlen werden. Basierend auf der

individuellen Situation eines jeden Patienten werden diese Therapieverfahren unterschiedlich eingesetzt. Dabei besteht ein eindeutiger Unterschied in der Therapie des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms gegenüber der Therapie der neuroendokrinen Tumore, insbesondere dem kleinzelligen Lungenkarzinom. Der entsprechende stadienabhängige Therapiealgorithmus wird in den nachfolgenden Kapiteln veranschaulicht.

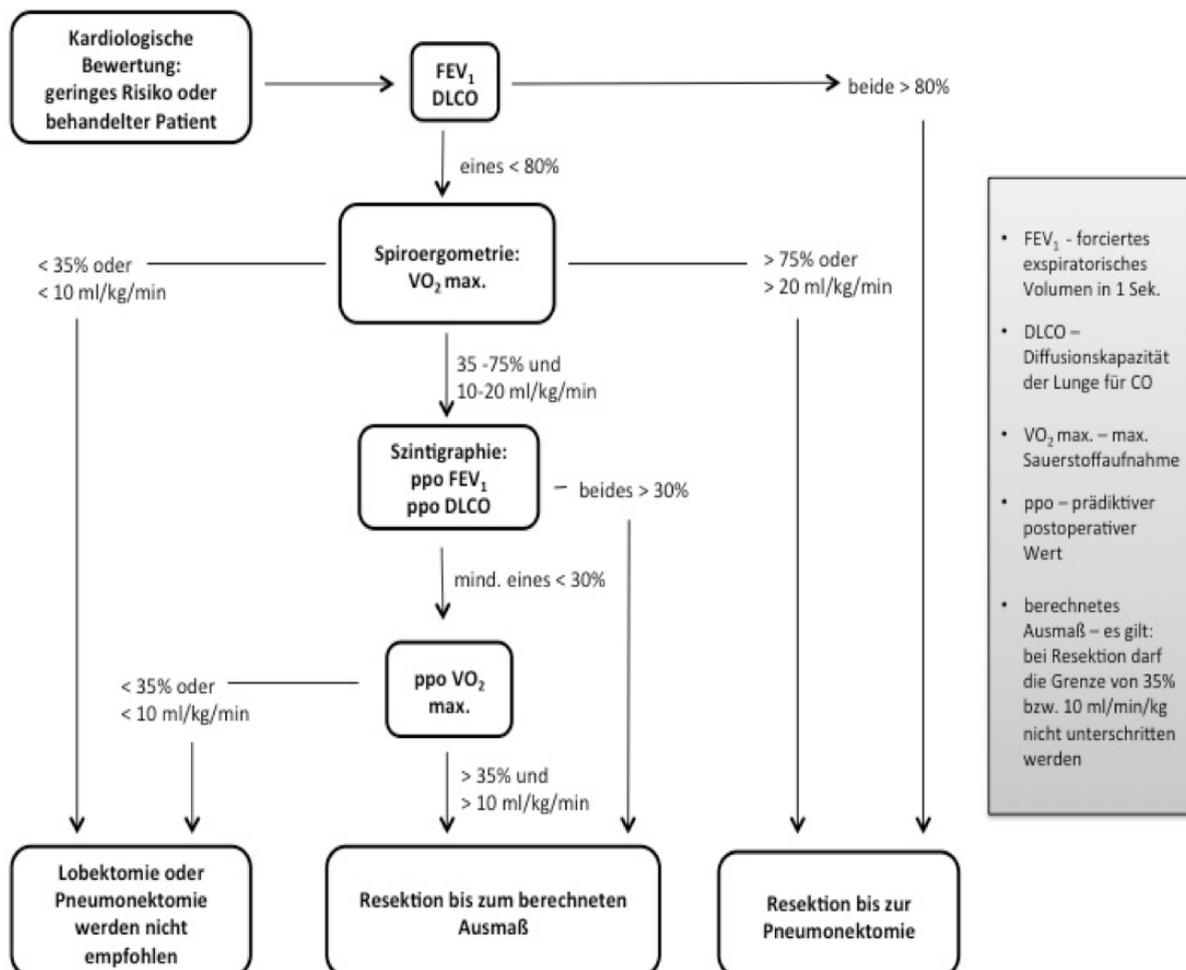
Vor einer geplanten operativen Therapie sollte zunächst die funktionelle Operabilität, insbesondere der kardiopulmonale Status des Patienten überprüft werden. Die Beurteilung des präoperativen Risikos und der Fitness erfolgt anhand bestimmter Algorithmen. Die Grundlage dazu bilden die im Jahr 2009 veröffentlichten gemeinsamen Leitlinien der European Respiratory Society (ERS) und der European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) [19]. Dabei wird der Einschätzung des kardialen Status (Vorerkrankungen, Klinik) und dem Ergebnis der Lungenfunktionsuntersuchung entscheidende Bedeutung beigemessen, da auf Grundlage dessen und unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands das Ausmaß des Eingriffs festgelegt wird [9]. Die entsprechenden Entscheidungsbäume stellen Abbildung 1 und 2 dar.



Algorithmus zur kardialen Beurteilung vor Lungenresektion bei Patienten mit Lungenkarzinom. Modifiziert nach (Brunelli, Charloux et al. 2009). ERS/ESTS-Guidelines.

Abbildung 1 Algorithmus zur kardialen Beurteilung vor chirurgischer Resektion bei Patienten mit Lungenkarzinom, modifiziert nach den ERS- bzw. ESTS-Guidelines [19].

Der RCRI beschreibt dabei das Ausmaß des perioperativen Risikos. Pro zutreffende Variable wird ein Punkt addiert. Je höher die Punktzahl, desto höher das perioperative Risiko.



Algorithmus zur Beurteilung pulmonalen Reserve vor chirurgischer Resektion bei Lungenkarzinompatienten. Modifiziert nach (Brunelli, Charloux et al. 2009) ERS/ESTS-Guidelines.

Abbildung 2 Algorithmus zur Beurteilung der pulmonalen Reserve vor chirurgischer Resektion bei Patienten mit Lungenkarzinom, modifiziert nach [19].

1.2.7 Nachsorge

Einer regelmäßigen und gründlichen Nachsorge nach erfolgter Tumorbehandlung wird große Bedeutung beigemessen. Neben der klinischen Verlaufskontrolle und Behandlung therapiebedingter Beschwerden, soll durch gezielte Untersuchungen und Maßnahmen ein frühzeitiges Erkennen von Rezidiven und Zweittumoren, sowie deren sofortige Therapie ermöglicht werden. Darüber hinaus dient das Nachsorgeprogramm als psychosoziale Unterstützung bei der Krankheitsbewältigung und der medizinischen bzw. beruflichen Rehabilitation. Die einzelnen Daten werden innerhalb nationaler Tumorregister dokumentiert und dienen als wertvolle Grundlage für Studien oder Datenanalysen [20].

Der Einsatz von Tumormarkern in diesem Rahmen ist bei unklarer Reliabilität umstritten und es bedarf in Zukunft weiterer prospektiver Studien, um ihren Einsatz in der klinischen Routine zu rechtfertigen [20]. Für das kleinzellige Lungenkarzinom dienen hier vor allem die beiden Tumormarker NSE (Neuronenspezifische Enolase) und ProGRP (Pro-Gastrin-Releasing Peptide) als wichtige Verlaufsparameter; beim nicht kleinzelligen Karzinom sind diese abhängig vom histologischen Typ. CYFRA 21-1 (Cytokeratin-19-Fragment) kann für alle Histologien verwendet werden, bei Adenokarzinomen und großzelligen Karzinomen steht zusätzlich CEA (Carcinoembryonales Antigen) zur Verfügung [20].

Tabelle 5 fasst die wichtigsten Untersuchungen und ihre zeitliche Abfolge im Rahmen der Nachsorge für das nichtkleinzellige Lungenkarzinom zusammen.

Tabelle 5 Nachsorgeplan nach kurativ behandeltem NSCLC, modifiziert nach [20].

Jahre nach Primärtherapie	1-2 Jahre	3-5 Jahre	> 5 Jahre
Anamnese/ körperliche Untersuchung	alle drei Monate	alle sechs Monate	einmal pro Jahr
Laboruntersuchung	alle drei Monate	alle sechs Monate	fakultativ
Röntgen-Thorax	alle drei Monate	alle sechs Monate	einmal pro Jahr
CT-Thorax/Abdomen + PET-CT	alle sechs Monate	fakultativ	
Bronchoskopie	alle sechs Monate	fakultativ	
Spezielle Untersuchungen je nach Beschwerdebild	bei klinischem Verdacht	bei klinischem Verdacht	bei klinischem Verdacht

1.3 Der Nationale Krebsplan: Qualitätssicherung und onkologische Versorgungsstrukturen

Aufgrund des demographischen Wandels hat sich die Zahl der Krebsneuerkrankungen in den letzten Jahrzehnten verdoppelt und stellt das Gesundheitssystem vor zunehmend große Herausforderungen [21]. Um die damit verbundenen Probleme gezielt anzugehen, wurde 2008 durch das Bundesministerium für Gesundheit, in Kooperation mit der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Krebshilfe und der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren, der nationale Krebsplan initiiert [21]. Dieser soll ein zielorientiertes Vorgehen in der Krebsbehandlung forcieren und eine koordinierte Zusammenarbeit aller Beteiligten ermöglichen. Einen der Schwerpunkte stellt die Weiterentwicklung der onkologischen Versorgungsstrukturen und der Qualitätssicherung dar [22]. Dabei sollen u.a. einheitliche Konzepte und Bezeichnungen für die Qualitätssicherung, Qualitätsförderung sowie damit einhergehend Maßnahmen zur Zertifizierung onkologischer Zentren entwickelt werden. Ferner sollen für jede Tumorerkrankung evidenzbasierte Behandlungsleitlinien aufgestellt und deren Handlungsanweisung im klinischen Alltag umgesetzt

werden [23]. Sowohl organspezifische Tumorzentren als auch die innerhalb dieser Zentren regelmäßig stattfindenden Tumorkonferenzen (Tumorboards), sind eine zentrale Anforderung des nationalen Krebsplans. Tumorboards dienen dabei der Verbesserung der interdisziplinären Zusammenarbeit [23] und tragen durch individualisierte Diagnostik- und Therapieentscheidungen sowie die signifikante Verkürzung des Zeitintervalls zwischen Diagnosestellung und Therapieplanung dazu bei, eine bessere Ergebnisqualität zu ermöglichen [24], [25].

1.3.1 Tumorzentren und multidisziplinäre Tumorkonferenzen

Das Lungentumorzentrum München (LTZM), ein Zusammenschluss der Ludwig-Maximilians-Universität München und den Asklepios Fachkliniken Gauting, ist ein durch die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) zertifiziertes Zentrum [26] und dient der Versorgung von Patienten mit thorakalen Tumoren. Hierbei erfolgt eine multidisziplinäre Zusammenführung in der Behandlungskette von Prävention und Früherkennung über Diagnostik und Therapie bis hin zur Nachsorge. Im Sinne des Nationalen Krebsplans ist das Ziel die Sicherstellung einer ganzheitlichen patientenorientierten medizinischen Betreuung nach aktuellen Standards [27]. Dabei ist ein kontinuierlicher und intensiver Austausch der einzelnen Fachdisziplinen innerhalb des Zentrums unabdingbar. Im Rahmen dieser inter- und intradisziplinären Zusammenarbeit finden daher regelmäßig sogenannte multidisziplinäre Tumorkonferenzen (MDT), auch Tumorboards genannt, statt. Diese müssen mindestens einmal wöchentlich abgehalten werden und sind verpflichtend für jedes durch die DKG zertifizierte Zentrum [27, 28]. Anwesend sind vor allem Pneumologen, Thoraxchirurgen, Strahlentherapeuten, Radiologen und Pathologen. Es erfolgt eine detaillierte Besprechung der Ergebnisse der Pathologie, sowie eine Beurteilung der radiologischen Bildgebung und Bewertung der klinischen Situation des Patienten. Am Ende wird eine gemeinsame Entscheidung hinsichtlich der Diagnose und dem sich daraus ableitenden, bestmöglichen Therapiekonzept getroffen [29] und für alle Beteiligten gut zugänglich dokumentiert. Die Entscheidung basiert in der Regel auf nationalen/internationalen Leitlinienempfehlungen, neuesten Studienergebnissen sowie der eigenen klinischen Erfahrung. Es konnte gezeigt werden, dass eine solche multidisziplinär getroffene Entscheidung im Vergleich zu der Summe der Einzelfallentscheidungen die Ergebnisqualität entscheidend verbessert [24]. Auch klinikexterne Ärzte nutzen oftmals die Chance, Patienten im Tumorboard vorzustellen und um konsiliarische Unterstützung zu bitten. Dies wird mittlerweile als fester Bestandteil in der Versorgung onkologischer Patienten angesehen und auch eingefordert [24].

Ursprünglich geht diese Art der Entscheidungsfindung auf den sogenannten Calman-Hine-Report zurück, der 1995 in England zum ersten Mal die Krebstherapie systematisch evaluierte und Grundprinzipien im Umgang mit diesen Erkrankungen definierte. Als wesentliche Erkenntnis ist die

Befürwortung einer Abkehr vom generalisierten Behandlungskonzept einer Tumorerkrankung hin zu einer von Spezialisten geleiteten Therapie zu betrachten. Auf die aktuelle gesundheitspolitische Situation bezogen besteht somit ein gewisser Anspruch, jeden Tumorpatienten in einer von Spezialisten geleiteten Tumorkonferenz zu besprechen [30]. Dabei werden zwei zunächst widersprüchlich erscheinende Ziele verfolgt. Einerseits dient diese Tumorkonferenz einer gewissen Standardisierung des Therapiekonzepts durch Etablierung von „Therapiealgorithmen – basierend auf den neusten wissenschaftlichen Erkenntnissen“ [30], was vor allem für Kliniken mit geringer Fallzahl und Expertise hilfreich ist. Denn für eine optimale Standardisierung ist letzten Endes die Beurteilung jedes einzelnen Falles durch Spezialisten im jeweiligen Fachgebiet notwendig [30]. Andererseits muss aber auch eine zunehmende Personalisierung der Therapie „basierend auf dem genetischen Fußabdruck des Tumors“ [30] gewährleistet werden; die Untersuchung des Tumors auf das Vorhandensein spezieller Mutationen, die dann im Sinne einer zielgerichteten Krebstherapie effektiver behandelt werden können.

Darüber hinaus dienen MDTs dazu, die Kommunikation und die Beziehungen über die Grenzen eines Fachgebietes hinweg zu verbessern, fördern den Wissensaustausch und erweitern den klinischen Blickwinkel. Sie tragen erheblich zur Verbesserung der Effizienz einer Tumorbehandlung bei, da bei guter Absprache unnötige Untersuchungen und Terminkollisionen vermieden werden können, und schaffen eine höhere Patientenzufriedenheit, denn die meisten Patienten fühlen sich gut betreut, wenn sie wissen, dass ihr Therapiekonzept von mehreren Experten gemeinsam verantwortet wird [31].

Bei den vielen Vorteilen die multidisziplinäre Tumorkonferenzen mit sich bringen, sollten allerdings auch mögliche Probleme nicht außer Acht gelassen werden: gelegentlich wird kein gemeinsamer Therapiekonsens gefunden oder die Empfehlungen werden im Nachhinein nicht entsprechend umgesetzt. Patienten und Pflegepersonal sind oft nicht in den direkten Entscheidungsprozess eingebunden, sodass es von großer Bedeutung ist, dass alle relevanten Informationen im Vorfeld vom behandelnden Arzt erfasst und strukturiert werden, da ansonsten die Entscheidungen auf einer unzulänglichen Basis getroffen werden. Generell gilt: die Qualität der vorhandenen Informationen muss für eine gute Entscheidung stimmen. Dies gilt insbesondere auch für die steigende Anzahl an Zweitmeinungsverfahren, mit denen sich die Experten auseinandersetzen müssen [24].

Der Einfluss solcher Tumorkonferenzbeschlüsse im Hinblick auf das Patientenmanagement im klinischen Alltag oder Outcome der Patienten wird in der Literatur unterschiedlich diskutiert. In einer Studie von Bydder *et al.* konnte jedoch gezeigt werden, dass Patienten mit einem diagnostizierten inoperablen nichtkleinzelligen Lungenkarzinom, deren Fälle in einer MDT

besprochen wurden, eine signifikant höhere Überlebensrate aufwiesen als Patienten, deren Fälle nicht besprochen wurden (mittleres Überleben: im Mittel 280 Tage im Vergleich zu 205 Tagen) [32].

1.3.2 Leitlinien im klinischen Alltag

1.3.2.1 Definition Leitlinie

Leitlinien sind systematisch entwickelte Empfehlungen oder Entscheidungshilfen, die dem Zweck dienen, Ärzte und Patienten in der Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen zu unterstützen und die Behandlungsqualität zu sichern [33]. Wissenschaftlich begründet und praxisorientiert sollen sie bei der Umsetzung neuer medizinischer Erkenntnisse in die klinische Praxis helfen [34]. Leitlinien geben das aktuelle medizinische Wissen (z.B. durch Ergebnisse von kontrollierten, multizentrischen klinischen Studien und Expertenwissen) zum Zeitpunkt der Erstellung bzw. der Herausgabe wieder und müssen aufgrund des stetigen medizinischen Fortschrittes regelmäßig überprüft, überarbeitet und an den aktuellsten Wissensstand angepasst werden. Ihre Entstehung erfolgt nach einem transparenten und vorgegebenen mehrstufigen Prozess, an deren Entwicklung Experten aus verschiedensten Fachbereichen beteiligt sind [33]. Sie dienen grundsätzlich nur als Orientierungshilfe und in speziellen Situationen darf und muss davon abgewichen werden, sodass dann die klinische Erfahrung des Arztes gefragt ist [34]. Zusammenfassend lässt sich feststellen: Leitlinien haben einen großen Einfluss auf die „Prozess- und Ergebnisqualität“ im Gesundheitswesen, sie geben eine konkrete Entscheidungshilfe für gewisse Standardsituationen vor, die Entscheidungsfindung wird jedoch maßgeblich von zusätzlichen externen Faktoren mitbeeinflusst [33].

1.3.2.2 Definition Leitlinienkonformität

Um Leitlinien in ihrer Anwendung zu überprüfen, wird in diesem Zusammenhang oft von der sog. Leitlinienkonformität gesprochen. Ins Deutsche übersetzt bedeutet das Wort Konformität so viel wie „Gleichheit, Übereinstimmung oder Anpasstheit“ [35]. In der Publikation von *Hasenbein* und *Wallesch* wird Leitlinienkonformität definiert als: „Maß für die Übereinstimmung des Wissens, Denkens und/oder Handelns eines Akteurs mit den in der Leitlinie gegebenen Empfehlungen“ [36]. Die Rolle des Akteurs übernimmt dabei meist der behandelnde Arzt, der über die aktuelle klinische Situation des Patienten entscheidet. Anhand verschiedener Parameter, wie bspw. der Kenngröße Patient (Anteil leitlinienkonform behandelter Patienten), Handlungsfeld (Anteil leitlinienkonformer Diagnoseverfahren, Medikation) oder Akteur (Anteil leitlinienkonformer agierender Ärzte einer Fachrichtung/einer Region) kann Leitlinienkonformität im klinischen Kontext beurteilt werden. Praxisrelevante Schlussfolgerungen sollten jedoch nur dann gezogen werden, wenn eine klare Abgrenzung zu Gründen für eine Non-Konformität in dieser Situation vorliegt.

Die Informationen zur Leitlinienkonformität dienen also in erster Linie dazu die Qualität (Strukturen und Prozesse) der Versorgung zu bewerten, zu verbessern und die zu Grunde gelegten Leitlinien zu optimieren. Dabei drückt Leitlinienkonformität nicht aus, in welchem Umfang Leitlinien genutzt werden, sondern beschreibt nur, in wie weit sich ihre Inhalte mit denen der gängigen Patientenversorgung im Alltag decken [36].

1.3.3 Aktuelle Versorgungslage in Deutschland

In der ambulanten und stationären Versorgung werden heutzutage viele nationale und internationale Therapieleitlinien nur verzögert oder gar nicht umgesetzt [34], obwohl ihr Nutzen und die damit verbundene Verbesserung der Versorgungsqualität in Studien eindeutig belegt werden konnte. Mögliche Gründe für diese Non-Konformität liegen einerseits auf Seiten der Ärzte, die über unzureichendes Wissen bezüglich der Existenz bzw. den Inhalt der Leitlinie verfügen oder vor der teils schwierigen Übertragbarkeit von Empfehlungen auf den individuellen, nicht standardisierten Patienten zurückscheuen; andererseits werden sie häufig mit dem unkooperativen Verhalten einzelner Patienten konfrontiert. Ein weiterer wesentlicher Faktor sind die wirtschaftlichen Interessen und der damit verbundene ökonomische Zwang, durch den unser Gesundheitssystem zunehmend gesteuert wird. Übersehen wird dabei oftmals, dass eine leitlinienkonforme Therapie durchaus auch eine Gesamtkostenreduktion bewirken könnte. Der gesamtwirtschaftliche Einfluss verschiedener Therapieempfehlungen ist aktuell allerdings noch Gegenstand der Forschung [34].

In Deutschland ist die aktuelle Datenlage zur Versorgungsqualität von Lungenkarzinompatienten unzureichend. Es fehlen flächendeckende belastbare Daten, die zur Analyse herangezogen werden können [37]. Als 2010 die deutsch-sprachige S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms [38] publiziert wurde, untersuchte das Bundesland Berlin erstmals die Umsetzung relevanter S3-Leitlinienempfehlungen im Versorgungsalltag. Es zeigte sich eine nahezu vollständige Leitlinienkonformität im stationären pneumologischen bzw. pneumologisch-thoraxchirurgischen Bereich. In Einrichtungen mit niedrigerem Spezialisierungsgrad, wie bspw. ambulante onkologische Praxen, ergaben sich Abweichungen bezogen auf die multimodalen, meist sehr komplexen Therapieempfehlungen [39]. Ob Leitlinienkonformität in der Therapie des Lungenkarzinoms wirklich eine prognostische Relevanz besitzt, ist bisher nicht erwiesen [39]. Beim Mammakarzinom konnte im Gegensatz dazu in einer Studie eine negative Korrelation bezüglich des Outcomes der Patienten und der Anzahl an nicht leitlinienkonformen Empfehlungen aufgezeigt werden [40]. Trotz alledem empfiehlt sich auch beim Lungenkarzinom bis zum Beweis des Gegenteils ein möglichst leitlinienkonformes Therapieverhalten, da ein positiver prognostischer Einfluss nicht ausgeschlossen ist [39]. International gibt es bereits erste Studien, die sich mit der

Konformität von Leitlinienempfehlungen in der Therapie von Lungenkarzinomen auseinandersetzen [41, 42]; sie bilden jedoch nur eine gewisse Grundlage und es besteht sowohl national als auch international Optimierungsbedarf. In zukünftigen Studien sollten deshalb vor allem auch Gründe für die Abweichung (Non-Konformität) von den Leitlinienempfehlungen erfragt und erfasst werden [39].

1.4 Zielsetzung

Vor dem Hintergrund der Bedeutsamkeit der Erkrankung und der unzureichenden Datenlage zur Versorgungsqualität des Lungenkarzinoms in Deutschland [37] soll die vorliegende Arbeit die Qualität und den aktuellen Versorgungsstand in der Behandlung von Tumorpatienten am Lungentumorzentrum München untersuchen und kann auf Basis dieser Erkenntnisse möglicherweise einen Beitrag zur Optimierung der Patientenversorgung liefern.

Ziel ist es, die patientenspezifischen (Behandlungs)Empfehlungen der multidisziplinären Tumorkonferenz (Tumorboard) am Klinikum der Universität München (Standort Innenstadt) auf ihre Leitlinienkonformität zu überprüfen. Dazu soll ermittelt werden, inwieweit sich die ausgesprochenen Behandlungs- bzw. Therapieempfehlungen des Tumorboards mit den derzeit gültigen klinikinternen SOPs und der international gültigen Leitlinie der *European Society for Medical Oncology* (ESMO) decken.

Darüber hinaus ergeben sich folgende weitere Fragestellungen:

- Gibt es Abweichungen bei der stadienadaptierten Therapie des Lungenkarzinoms bezogen auf die vorgenannten SOPs? Welche wichtigen Faktoren führen zu einer Nichteinhaltung bzw. Abweichung (Non-Konformität)? Welchen Einfluss haben tumor- und patientenspezifische Charakteristika auf die Leitlinienkonformität?
- Wie wurden die (Behandlungs)Empfehlungen weiterführend im klinischen Alltag umgesetzt? Welche möglichen Gründe verhinderten eine solche Umsetzung?
- Welche Rolle spielen Mehrfachvorstellungen eines Patienten in der Tumorkonferenz? Was führt dazu, dass ein Arzt einen Patienten mehrfach vorstellen möchte?

Mit Hilfe eines ausreichend großen Patientenkollektivs sollen innerhalb eines 2-jährigen Untersuchungszeitraums diese Fragen beantwortet und anhand besonders prägnanter Fallbeispiele die bei der Analyse verwendeten Prämissen verdeutlicht werden.

2 Methoden

2.1 Allgemeines

Das Lungentumorzentrum München (LTZM) der Ludwig-Maximilians-Universität München und den Asklepios Fachkliniken Gauting wurde im Oktober 2014 von der Deutschen Krebsgesellschaft offiziell zertifiziert. Im Anschluss an die Zertifizierung sollte die vorliegende Arbeit die medizinischen und demographischen Daten der multidisziplinären Tumorkonferenz des LTZM in den Jahren 01/2014 – 01/2016 untersuchen. Erfasst wurden dabei nur die Daten der thorako-onkologischen Tumorkonferenz am Standort Innenstadt des Klinikums der Universität München, welche regelmäßig alle zwei Wochen stattfindet. Die Identifizierung der Patienten erfolgte anhand der Protokolllisten, die entsprechend den eingehenden Anmeldungen erstellt wurden. Patientenvorstellungen in den beiden anderen Standorten des LTZM, dem Klinikum Großhadern und der Asklepios Fachklinik Gauting, wurden nicht berücksichtigt.

Die Datenauswertung erfolgte sowohl prospektiv als auch retrospektiv. Prinzipiell eingeschlossen wurden alle Patienten mit einem Lungenkarzinom, deren Fälle im oben genannten Zeitraum im Tumorboard besprochen wurden. Die relevante Patientenselektion erfolgte anhand folgender Einschlusskriterien:

Patienten aller Altersklassen mit der (Erst-)Diagnose eines neuroendokrinen Karzinoms - explizit eingeschlossen wurden hierbei das kleinzellige Lungenkarzinom, das großzellig neuroendokrine Lungenkarzinom sowie das nicht kleinzellige Lungenkarzinom im entsprechenden Zeitraum. Darüber hinaus Patienten mit einem Rezidiv, Progress oder Zweittumor und solche mit dem Verdacht auf ein malignes Geschehen und anschließendem histologischen Tumornachweis. Das Hauptaugenmerk lag dabei auf den Patienten, welche die Empfehlung einer Erst- und/oder Zweitlinientherapie erhielten. Drittlinientherapien wurden nur dann berücksichtigt, wenn die Patienten während der Erst- bzw. Zweitlinientherapie bereits eingeschlossen waren und diese im weiteren Verlauf erhielten.

Aus dem Studienkollektiv ausgeschlossen wurden Patienten mit der Diagnose eines anderen thorakalen Tumors, wie bspw. Pleuramesotheliome, Karzinoide, pulmonal metastasierte onkologische Erkrankungen oder benigne Raumforderungen, aber auch Patienten, die bereits vor Studienbeginn mit einer Dritt-/Viertlinientherapie behandelt wurden. Ebenfalls nicht berücksichtigt wurden Patienten mit dem Verdacht auf ein Lungenkarzinom, aber fehlendem histologischen Tumornachweis oder der Diagnose eines CUP-Syndroms (*Cancer of Unknown Primary*), einer Krebserkrankung, bei der der Ursprungstumor (Primarius) nicht lokalisiert werden kann [43].

Insgesamt wurden 463 verschiedene Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums in der Tumorkonferenz besprochen, von denen 149 aufgrund der oben genannten Kriterien ausgeschlossen wurden. Damit ergibt sich ein relevantes Gesamtkollektiv von **314** Patienten.

Die Erfassung der klinischen Daten erfolgte anhand persönlicher Mitschriften während der Tumorkonferenzen und den offiziellen Tumorkonferenzprotokollen, in denen die kollektiven Therapieempfehlungen dokumentiert werden (v.a. im Jahr 2014). Für das Jahr 2015 wurden die Daten retrospektiv mit Hilfe der Informationen aus der klinikinternen elektronischen Patientendatenbank (LAMP) erhoben. Hierbei handelt es sich um ein Softwarepaket, welches aus kombinierten Programmen auf der Basis des Betriebssystems Linux zusammengesetzt ist. In diesem Akronym steht **L** (*Linux*) für das Betriebssystem, **A** (*Apache*) für den Webserver, **M** (*MySQL*) für die Datenbank und **P** (*PHP*) für die Programmiersprache [44]. Als ergänzende Informationsquelle diente die Sichtung archivierter Patientenakten.

Zur Überprüfung der Vollständigkeit der so erhobenen Daten wurde ein Abgleich mit Hilfe des internen Tumordokumentationssystem „CREDOS“ (Cancer Retrieval, Evaluation and Documentation System) durchgeführt. CREDOS ist eine durch das „Comprehensive Cancer Center Ulm“ (CCCU) entwickelte Dokumentationsform [45]. In Deutschland nutzen derzeit 14 Kliniken dieses System, so auch das Klinikum der LMU München. Es können sämtliche Daten zu allen soliden Tumoren, ebenso wie zu begleitenden Systemerkrankungen erfasst werden. Dieses System dient daher unter anderem dem Zweck der Datenkoordinierung und der Qualitätskontrolle [46]. Es wird klinikintern regelmäßig aktualisiert und beinhaltet alle relevanten Informationen, angefangen bei den Patienten- und tumorspezifischen Daten bis hin zu den weiter durchgeführten Therapiemaßnahmen, mit der die Umsetzungen der Empfehlungen der Tumorkonferenz nachvollzogen werden können.

Die erhobenen Daten wurden anonymisiert und elektronisch in einer vorbereiteten Eingabemaske in Microsoft-Excel 2011 (für Mac) vereinigt. Die Auswertung erfolgte ausschließlich für wissenschaftliche Zwecke und wird nicht von Dritten finanziell unterstützt.

2.2 Datenerfassung

Für jeden eingeschlossenen Patienten wurden folgende Parameter erhoben:

2.2.1 Patientenspezifische Daten

- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Alter im Beobachtungszeitraum (Jahre)

- Performance Status (ECOG-Score)
- Anzahl/Schweregrad der Komorbiditäten (Charlson Komorbiditätsindex)

Das Alter wurde hierbei definiert als „Alter zum Zeitpunkt der Tumorkonferenzvorstellung“. Da untersucht werden sollte, ob es einen Zusammenhang zwischen leitlinienabweichender Therapieempfehlung und Alter gibt, bot es sich an das Alter der Patienten in drei Gruppen zu kategorisieren. Die Einteilung erfolgte anhand des in der Literatur beschriebenen durchschnittlichen Erkrankungsalters von 69 Jahren [6] und den Altersdaten des vorliegenden Gesamtkollektivs wie folgt: ≤ 60 Jahre, ≥ 61 bis 75 Jahre sowie ≥ 76 Jahre.

2.2.1.1 Performance Status (ECOG-Score)

Ein weltweit gebräuchliches und standardisiertes Messverfahren zur objektiven Beurteilung des Gesamtzustandes eines Patienten ist der sogenannte „ECOG-Score“, der 1982 von der „*Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)*“ eingeführt wurde [47]. Er dient dazu, den Einfluss einer onkologischen Erkrankung auf den Gesamtzustand des Patienten und dessen tägliche Aktivitäten zu quantifizieren. Er wird oftmals nur als „Performance Status“ bezeichnet und dient auch bei Lungenkarzinompatienten als funktioneller Test [48]. Ihm kommt bspw. eine wichtige prognostische Bedeutung bei der Auswahl der geeigneten Chemotherapie zu, da Patienten mit einem niedrigen Performance Status und einer limitierten funktionalen Kapazität häufiger Schwierigkeiten mit den entstehenden Nebenwirkungen haben [49]. Die stark vereinfachte Einteilung [47] gliedert sich in fünf Stufen (vgl. Tabelle 6).

Tabelle 6 *ECOG-Score, modifiziert nach [47].*

Grad	ECOG
0	normale, uneingeschränkte körperliche Aktivität wie vor der Erkrankung
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehen möglich; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen möglich
2	Selbstversorgung möglich, arbeitsunfähig; mehr als 50% der Wachphasen aufstehen und gehen möglich
3	Eingeschränkte Selbstversorgung, mehr als 50% der Wachphasen an Bett oder Stuhl gebunden
4	Vollständig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich, bettlägerig
5	Tod

2.2.1.2 Charlson Komorbiditätsindex (engl. *Charlson Comorbidity Index - CCI*)

Als Komorbidität bezeichnet man in der Medizin eine zusätzlich auftretende, von der Grunderkrankung weitgehend unabhängige oder in kausalem Zusammenhang stehende, akute oder chronische Erkrankung [50]. Komorbiditäten haben insbesondere bei Patienten mit

Tumorerkrankungen einen Einfluss auf die Mortalität und das Therapiemanagement bzw. die Therapieverträglichkeit [50]. Um diesen Einfluss zu quantifizieren, wurden verschiedene sog. Komorbiditätsscores entwickelt.

Ein sehr übersichtlicher, standardisierter und weltweit bei vielen onkologischen Populationen angewandter Score, ist der sog. Charlson Komorbiditätsindex, kurz CCI [51]. Dieser gewichtete Index beurteilt das relative Risiko an den Folgen vorliegender Begleiterkrankungen (Komorbiditäten) zu versterben und hat prognostische Relevanz. Beurteilt werden insgesamt 20 verschiedene Erkrankungen mit unterschiedlicher Ausprägung, deren Punktzahlen bei Vorhandensein dieser Erkrankung summiert werden. Dabei konnte gezeigt werden, dass mit jeder Punktzahlerhöhung das Mortalitätsrisiko steigt [52]. Optional kann der Score mit einer Alterskorrektur angewandt werden [53]. Die Gewichtung der Punktzahlen erfolgt in Abhängigkeit des jeweiligen Mortalitätsrisikos der zugehörigen Erkrankung.

Folgende Erkrankungen erhalten jeweils 1 Punkt:

- Herzinfarkt
- angeborener Herzfehler
- periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), akuter arterieller Verschluss oder nicht versorgtes Aortenaneurysma > 6 cm
- zerebrovaskuläre Erkrankungen (transitorische ischämische Attacke (TIA), Apoplex)
- Demenz (chronische kognitives Defizit)
- chronische Lungenerkrankung
- Kollagenosen
- Ulkuskrankheit (Magen/ Zwölffingerdarm)
- leichte Lebererkrankung (Leberzirrhose ohne portale Hypertension)
- Diabetes mellitus (ohne Folgeerkrankungen)

2 Punkte werden vergeben für:

- Halbseitenlähmung (Hemiplegie)
- Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung (Dialysepflichtigkeit oder Kreatinin > 3mg/dl)
- Diabetes Mellitus (mit Endorganschäden)
- Tumorerkrankung (solide Tumore ohne Metastasennachweis < 5 Jahre)
- Leukämie, Lymphom

3 Punkte gibt es bei mäßig schweren und schweren Lebererkrankungen (Zirrhose und/oder portale Hypertension)

6 Punkte werden bei metastasiertem solidem Tumor oder AIDS vergeben.

Zur besseren Beurteilung und Darstellung der einzelnen Komorbiditäten können die summierten Punkte wie in Tabelle 7 dargestellt, weiter in vier Krankheitsgrade eingeteilt werden.

Tabelle 7 Einteilung der vorhandenen Komorbiditäten in verschiedene Krankheitsgrade, modifiziert nach [52] [53].

Punktwert Charlson Komorbiditätsindex (ohne Alterskorrektur)	0	1-2	3-4	> 5
Komorbiditätsgrad	I	II	III	IV
Einteilung der Komorbidität in vier Krankheitsgrade	keine Begleiterkrankung	leichte-mäßige Begleiterkrankungen	mittelschwer erkrankt	sehr schwer erkrankt

Da in einer Vielzahl an Studien bereits ein positiver Zusammenhang zwischen der Anwendung des CCI und der lungenkrebspezifischen Mortalitätsrate nachgewiesen werden konnte [54-58], wird dieser als prognostisches Instrument im klinischen Alltag empfohlen und wurde so auch in der vorliegenden Arbeit verwendet.

2.2.2 Tumorspezifische Daten

- Pathologie
- Histologie
- Stadium bei Erstdiagnose
- Molekularbiologie (Mutationsstatus)
- bisherige Therapie

Die histopathologische Beurteilung des Tumorgewebes erfolgte anhand der zum Zeitpunkt der Datenerhebung gültigen 7. Auflage der TNM-Klassifikation (T1-4, N0-3, M0-1) und der UICC-Stadieneinteilung (Stadium I-IV) gemäß [15]. Die primäre Unterscheidung erfolgte zwischen den beiden großen Gruppen der nicht kleinzelligen Lungenkarzinome (Adeno-, Plattenepithelkarzinom und großzelliges Karzinom) und den neuroendokrinen Tumoren (v.a. kleinzelliges Lungenkarzinom und großzellig neuroendokrines Karzinom). In der Untergruppe „Sonstige“ wurden gemischte Tumorentitäten und nicht näher zu klassifizierende (NOS) nicht kleinzellige Tumore zusammengefasst.

Zugunsten der Übersichtlichkeit wurde in der statistischen Auswertung nur die UICC-Stadieneinteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose berücksichtigt und es erfolgte keine weitere Einteilung der Stadien in Untergruppen a/b.

In der gezielten Therapie des NSCLC wird der Molekularbiologie große Bedeutung beigemessen. Besonders relevant sind dabei Mutationen im epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) und ein Fusionsgen der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) im Tumorgewebe. Es wurde versucht, den Mutationsstatus der Patienten zu erfassen, dieser ist jedoch aufgrund gehäuft unvollständiger Datensätze nicht in die Auswertung mit eingegangen.

2.2.3 Tumorkonferenzspezifische Daten

- Anzahl der Tumorkonferenzvorstellungen pro Patient (Einfachvorstellung, Mehrfachvorstellungen)
- Vorstellungsgrund und ausgesprochene Therapieempfehlung
- Leitlinienkonformität der Empfehlung (leitlinienkonform, „mehr als Leitlinie“, „weniger als Leitlinie“)
 - Grund für die abweichende Empfehlung/Non-Konformität
- Umsetzung der Empfehlung im klinischen Alltag (keine Umsetzung, Umsetzung leitlinienkonform, Umsetzung nicht leitlinienkonform)
 - Grund für eine fehlende Umsetzung

Die Kriterien zur Überprüfung der Leitlinienkonformität orientieren sich an den Behandlungsempfehlungen der Standard Operating Procedures (SOPs) [59] des LTZM und den Leitlinien der European Society of Medical Oncology (ESMO) zum Lungenkarzinom [60-65]. Bei den SOPs des Lungentumorzentrums handelt es sich um die 1. Version aus dem Jahr 2014. Diese wurde unter Berücksichtigung der aktuellen S3-Leitlinie [38] und den Empfehlungen des „Manuals Tumore der Lunge und des Mediastinums“ des Tumorzentrums München [66] zusammengestellt und besitzt Gültigkeit bis 07/2016. Auf die inhaltlichen Details wird in Kapitel 2.3.2 näher eingegangen.

Für jede Patientenvorstellung in der MDT wurde getrennt analysiert, ob dabei eine leitlinienkonforme oder eine von der Leitlinie abweichende (Behandlungs)Empfehlung ausgesprochen wurde, und das Patientenkollektiv demzufolge zunächst in zwei Gruppen aufgeteilt. Die Zuordnung erfolgte dabei primär in Abhängigkeit des jeweiligen Tumorstadiums und des dazugehörigen Behandlungspfads der SOPs des LTZM [59]. Die Gruppe mit den nicht leitlinienkonformen Empfehlungen wurde in einem nächsten Schritt weiter unterteilt in: Abweichung vom Behandlungspfad/Leitlinie nach oben („mehr als Leitlinie“) oder Abweichung vom Behandlungspfad/Leitlinie nach unten („weniger als Leitlinie“), sodass sich letztlich drei Vergleichsgruppen ergaben.

Die Beurteilung der „Sinnhaftigkeit“ der Empfehlungen erfolgte nach Absprache mit dem zuständigen Doktorvater Prof. Dr. med. R. M. Huber, emeritierter Leiter der Pneumologie

Innenstadt und Thorakalen Onkologie am Klinikum der Universität München sowie Frau PD Dr. med. A. Tufman in der Rolle als Betreuerin der Arbeit.

Die verschiedenen Gründe, die zu einer Non-Konformität geführt haben, wurden retrospektiv in 5 Gruppen kategorisiert. Die entsprechende Erläuterung folgt in Kapitel 3.1.1. Die Auswertung zur Umsetzung der Tumorkonferenzempfehlungen im klinischen Alltag erfolgte nach selbigem Prinzip mit drei Vergleichsgruppen: keine Umsetzung, Umsetzung leitlinienkonform oder Umsetzung nicht leitlinienkonform. Eine erfolgreiche Umsetzung wurde definiert als Umsetzung innerhalb eines Zeitraums von 4 Wochen oder Umsetzung bis zur nächsten Vorstellung des Falls im Tumorboard (vgl. Kapitel 3.3.1).

2.3 Leitlinien

2.3.1 European Society of Medical Oncology (ESMO) – Leitlinien zum Lungenkarzinom

Die *European Society of Medical Oncology (ESMO)* hat es sich zur Aufgabe gemacht relevante Ergebnisse der klinischen Forschung in praxisnahe Leitlinien umzusetzen und diese für den klinischen Alltagsgebrauch zur Verfügung zu stellen. Diese Leitlinien existieren für alle Tumorarten, so auch für das Lungenkarzinom [60-65]. Damit diese bestehenden Therapiel Leitlinien regelmäßig den neusten wissenschaftlichen Erkenntnissen angepasst und stetig ergänzt werden können, finden immer wieder sogenannte Konsensus-Konferenzen statt. Im Voraus werden verschiedene klinisch relevante und zu diskutierende Fragestellungen identifiziert und diese anschließend in kleineren Expertengruppen bearbeitet. Die Entscheidungen werden hierbei meist anhand publizierter klinischer Studien, Meta-Analysen oder Übersichtsartikeln getroffen. Bei nicht ausreichender Datenlage werden die persönlichen Erfahrungen der Experten berücksichtigt. Die Empfehlungen der einzelnen Arbeitsgruppen werden am Ende im Plenum besprochen und ein gemeinsamer Konsens schriftlich fixiert. Orientierend an den Kriterien der IDSA [67] werden bei allen Empfehlungen der Evidenzgrad (A-E) und das Evidenzniveau (I-V) angegeben.

Für das Lungenkarzinom existieren spezifische Empfehlungen für folgende Entitäten der Erkrankung, die auch in der vorliegenden Arbeit als Grundlage herangezogen werden: kleinzelliges Lungenkarzinom (2013) [61], nicht kleinzelliges Lungenkarzinom – Pathologie und Molekularbiologie (2014) [62], nicht kleinzelliges Lungenkarzinom – lokal fortgeschrittenes Stadium (2014/2015) [60, 63, 64] sowie nicht kleinzelliges Lungenkarzinom – metastasiertes Stadium (2016) [65]. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es bereits weitere aktualisierte Versionen auf Grundlage

der neusten wissenschaftlichen Erkenntnisse [68-70], die Inhalte werden hier allerdings nicht weiter ausgeführt.

2.3.2 Standard Operating Procedures (SOPs) Lungenkarzinom - Lungentumorzentrum München (LTZM)

Die SOPs dienen als Behandlungsgrundlage für Lungenkarzinompatienten am Standort München, bilden die Basis für die in der Tumorkonferenz getroffenen Entscheidungen und werden im Folgenden auch als Leitlinie bezeichnet. Sie beinhalten stadienadaptierte Empfehlungen im Hinblick auf Diagnostik, Erst- und Zweitlinientherapie sowie Rezidivtherapie und Nachsorge bei Patienten mit kleinzelligen und nicht kleinzelligen Lungentumoren. Die Originalabbildungen sind im Anhang aufgeführt [59]. Hierbei handelt es sich um die 1. Version aus dem Jahr 2014. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es bereits die nachfolgenden Versionen, welche sich u.a. an der neuen und aktuell gültigen S3-Leitlinie aus dem Jahre 2016 orientiert. Auf die Unterschiede wird jedoch bei fehlender Relevanz für die Auswertung der Daten dieser Arbeit nicht weiter eingegangen.

Bei genauerer Betrachtung der beiden zugrundeliegenden Leitlinien (klinikinterne SOPs und ESMO-Leitlinie) fällt auf, dass diese sich inhaltlich kaum voneinander unterscheiden. So ist die stadienadaptierte Therapieempfehlung für die Stadien I, II und IV beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom nahezu identisch. Ein Unterschied besteht lediglich in der Definition des Stadiums III a. In den SOPs erfolgt die Stadieneinteilung zusätzlich zur TNM-Klassifikation gemäß der Robinson-Klassifikation [71], die hauptsächlich anhand invasiver Kriterien wie folgt unterscheidet:

III A1: inzidentelle Lymphknotenmetastasen nach postoperativer Aufarbeitung des Präparats

III A2: intraoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation

III A3: präoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer oder mehreren Lymphknotenstationen (Mediastinoskopie, Feinnadelbiopsie oder PET)

III A4: ausgedehnte („bulky“) oder fixierte N2-Metastasen oder Metastasen in mehreren Lymphknotenstationen (mediastinale Lymphknoten >2-3 cm) mit extrakapsulärer Infiltration; Befall mehrerer N2-Lymphknotenpositionen; Gruppen multipler befallener kleinerer (1-2 cm) Lymphknoten

In der ESMO-Leitlinie [63] hingegen wird diese Einteilung als historisch und klinisch wenig praktikabel angesehen, sodass diese eine einfachere Einteilung unter Berücksichtigung von CT-Ergebnissen und invasiver Diagnostik bevorzugt. Dabei werden folgende Gruppen unterschieden: inzidenteller Nachweis von N2 Lymphknoten (entspricht A1/2 nach Robinson), potenziell zu

resezierende Lymphknoten (A3) und nicht zu resezierende Lymphknoten (A4). Die jeweilige Therapie, die sich daraus ergibt, ist in beiden Leitlinien dieselbe.

In Bezug auf das kleinzellige Lungenkarzinom in Stadium IV unterscheidet die ESMO-Leitlinie in ihrer Darstellung [61] zwischen einer solitären und einer multiplen Metastasierung. Bei einer multiplen Metastasierung ist eine alleinige palliative Chemotherapie die Therapie der ersten Wahl, bei Hirnmetastasen sollte eine zerebrale Bestrahlung erwogen werden. Eine standardmäßige thorakale Bestrahlung wird nicht empfohlen [61].

Da für das LTZM die Leitlinienkonformität der Empfehlungen in Bezug auf die eigenen klinikinternen SOPs von größerem Interesse und die Robinson-Einteilung noch immer weit verbreitet ist, dient vorrangig diese als Vergleichsgrundlage für die statistische Auswertung.

Die relevanten Punkte bezüglich der Diagnostik werden in der folgenden Tabelle 8 veranschaulicht.

Tabelle 8 *Initiale Diagnostik des Lungenkarzinoms, modifiziert nach SOP Lungenkarzinom [59] und [38].*

Anamnese	Raucheranamnese, berufliche Exposition
Körperliche Untersuchung	
Psychosoziale Anamnese	Psychische Störungen, Lebenskrisen oder psych. Vorbehandlungen; aktuelle soziale Lebensbedingungen (Arbeits-/Finanzsituation, Familie/Kinder)
Psychoonkologische Statusdiagnostik	mit standardisierten Instrumenten (z.B. Distress-Thermometer): Indikationsstellung für psychoonkologische Versorgung
ECOG-Score	
Apparative Untersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> • Röntgen- Thorax (2 Ebenen) • Lungenfunktionsprüfung mit Diffusion, ggf. Spiroergometrie • CT Thorax, CT Abdomen und/oder PET-CT bei kurativem Ansatz (Ausnahme Stadium I) • Bronchoskopie mit Biopsie-Entnahme, ggf. EBUS, transbronchiale Biopsie • ggf. internistische oder chirurgische Thorakoskopie, Mediastinoskopie • Ggf. MRT Schädel, ggf. MRT bei Pancoast-Tumor
Labor	Differentialblutbild, Quick, PTT, Routineparameter inkl. Na, K, Ca, GOT, GPT, AP, γ -GT, Kreatinin, Harnsäure, Bilirubin gesamt, TSH
Biopsie, OP-Präparate	<ul style="list-style-type: none"> • Histologie und Zytologie entsprechend IASLC/ATS/ERS-Empfehlungen • Molekularbiologische Untersuchung
Screening für Studienteilnahme	

2.3.2.1 Stadienabhängige Therapie des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)²

Bei NSCLC in den Stadien I und II (vgl. Abbildung 3) wird ein primär kuratives Behandlungskonzept, mittels operativer Entfernung des Tumorgewebes, einschließlich Entfernung der mediastinalen Lymphknoten (MLKD), angestrebt. Das Verfahren der Wahl ist hierbei die Lobektomie, alternativ ist auch eine parenchymsparende Resektion möglich.

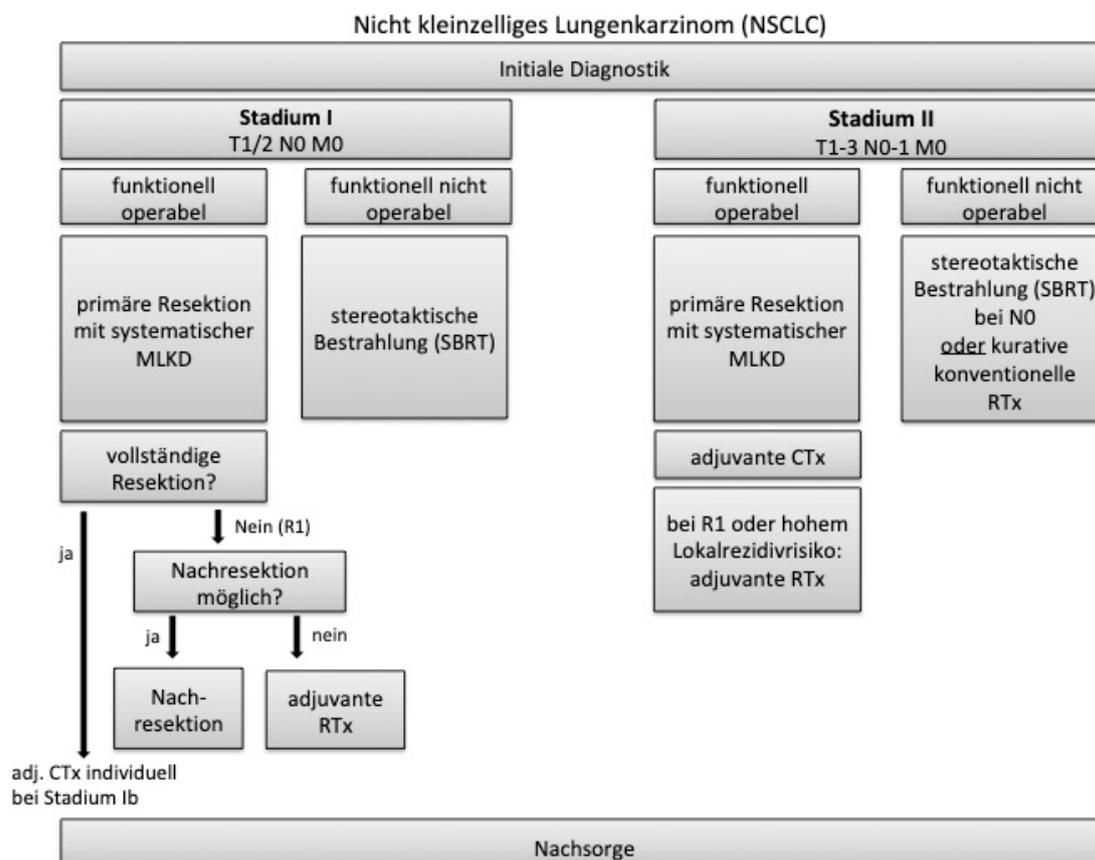


Abbildung 3 Stadienadaptierte Therapie des Lungenkarzinoms, NSCLC Stadium I + II, modifiziert nach SOPs Lungenkarzinom [59] und [38]. CTx - Chemotherapie. RTx - Radiotherapie.

Nach vollständiger Resektion (R0) besteht im Stadium II die Indikation zur postoperativen adjuvanten Chemotherapie; im Stadium I b ist diese in Abhängigkeit des lokalen Rezidivrisikos optional. Der Goldstandard ist eine cisplatinhaltige Kombinationstherapie (bspw. Cisplatin/Vinorelbin) über insgesamt 4 Zyklen. Bei einer unvollständigen Resektion (R1), sollte entweder eine Nachresektion oder eine adjuvante Bestrahlung des Resttumorgewebes erfolgen.

Besteht eine funktionelle Inoperabilität (z.B. kardiopulmonal oder technisch bedingt) ist eine stereotaktische oder konventionelle Bestrahlung des Tumors indiziert. Bei bestehenden relevanten Komorbiditäten oder einem schlechten Performance Status des Patienten, kann ein individuelles Behandlungskonzept, welches innerhalb eines interdisziplinären Teams besprochen werden muss, in Erwägung gezogen werden.

² Die folgenden Abbildungen entsprechen den Therapiestandards aus den Jahren 2014-2016.

Innerhalb der heterogenen Gruppe mit einem Tumorstadium III kommt v.a. der Lokalisation der Lymphknotenmetastasen eine prognostische und therapeutische Relevanz zu, und es wird zwischen Stadium III a und III b unterschieden. Das Tumorstadium III a kann bei einem Lymphknotenstatus N2 (ipsilateraler Befall) gemäß der Robinson-Klassifikation in weitere Subgruppen unterteilt werden [71]. Die Therapie erfolgt dabei in Abhängigkeit des Performance Status, der kardiopulmonalen Reserve und den Begleiterkrankungen des Patienten und besteht aus einer chirurgischen Resektion mit systematischer Lymphknotenentfernung und adjuvanter Chemotherapie, einer definitiven simultanen Radiochemotherapie oder einem multimodalen Konzept mit Operation (vgl. Abbildung 4).

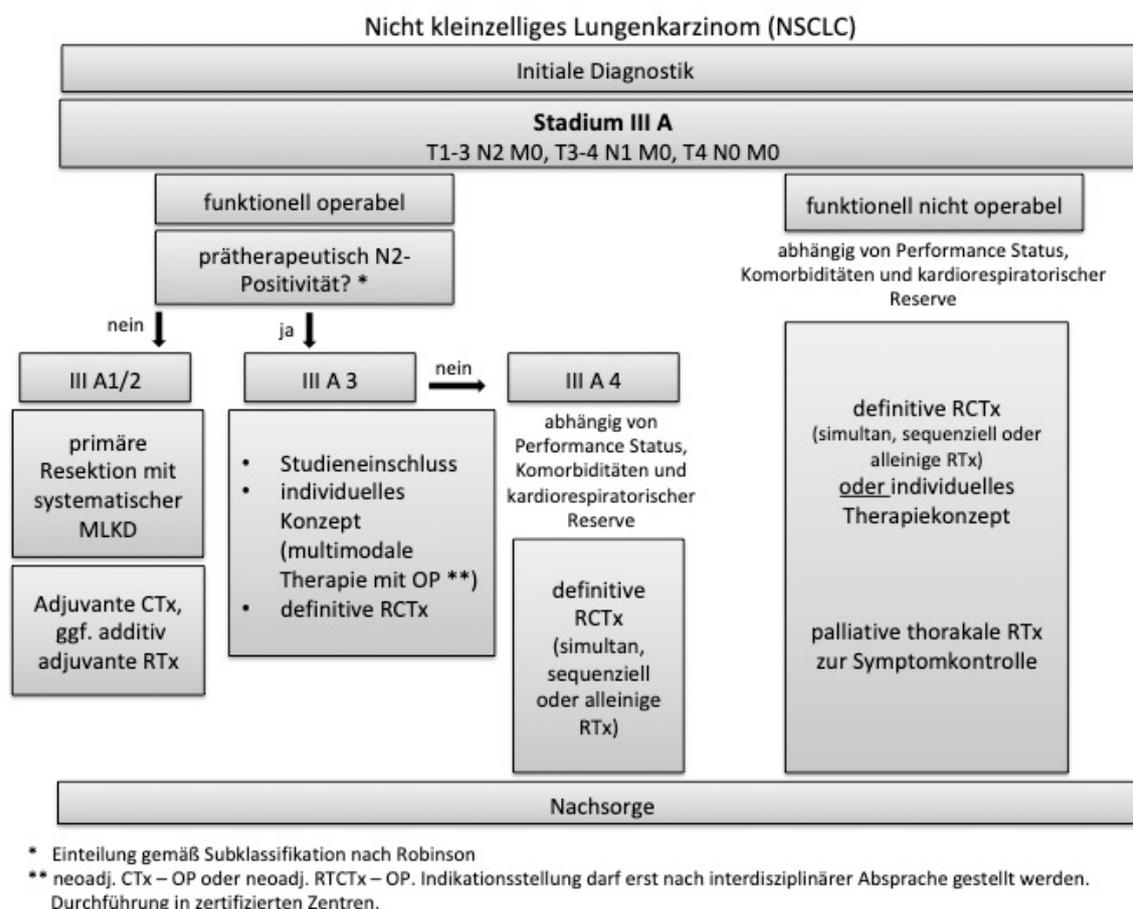


Abbildung 4 Stadienadaptierte Therapie des Lungenkarzinoms, NSCLC Stadium III a, modifiziert nach SOPs Lungenkarzinom [59] und [38]. CTx - Chemotherapie. RTx - Radiotherapie. RCTx - Radiochemotherapie. MLKD – mediastinale Lymphknoten Dissektion.

Das Verfahren der Wahl für Patienten mit einem Tumorstadium III b ist die kombinierte Radiochemotherapie, die ebenfalls in Abhängigkeit des Performance Status, der kardiopulmonalen Reserve und den Komorbiditäten simultan oder sequentiell erfolgt. In Ausnahmefällen ist alternativ auch eine operative Therapie möglich (vgl. Abbildung 5).

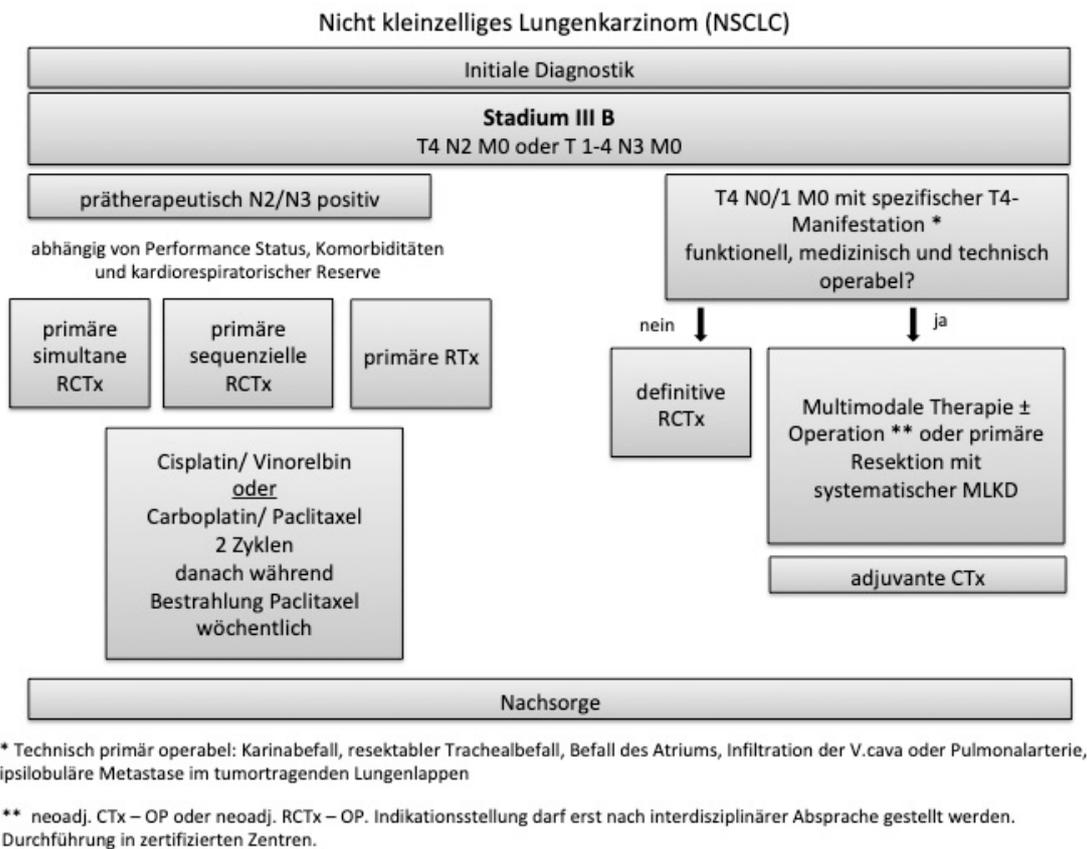
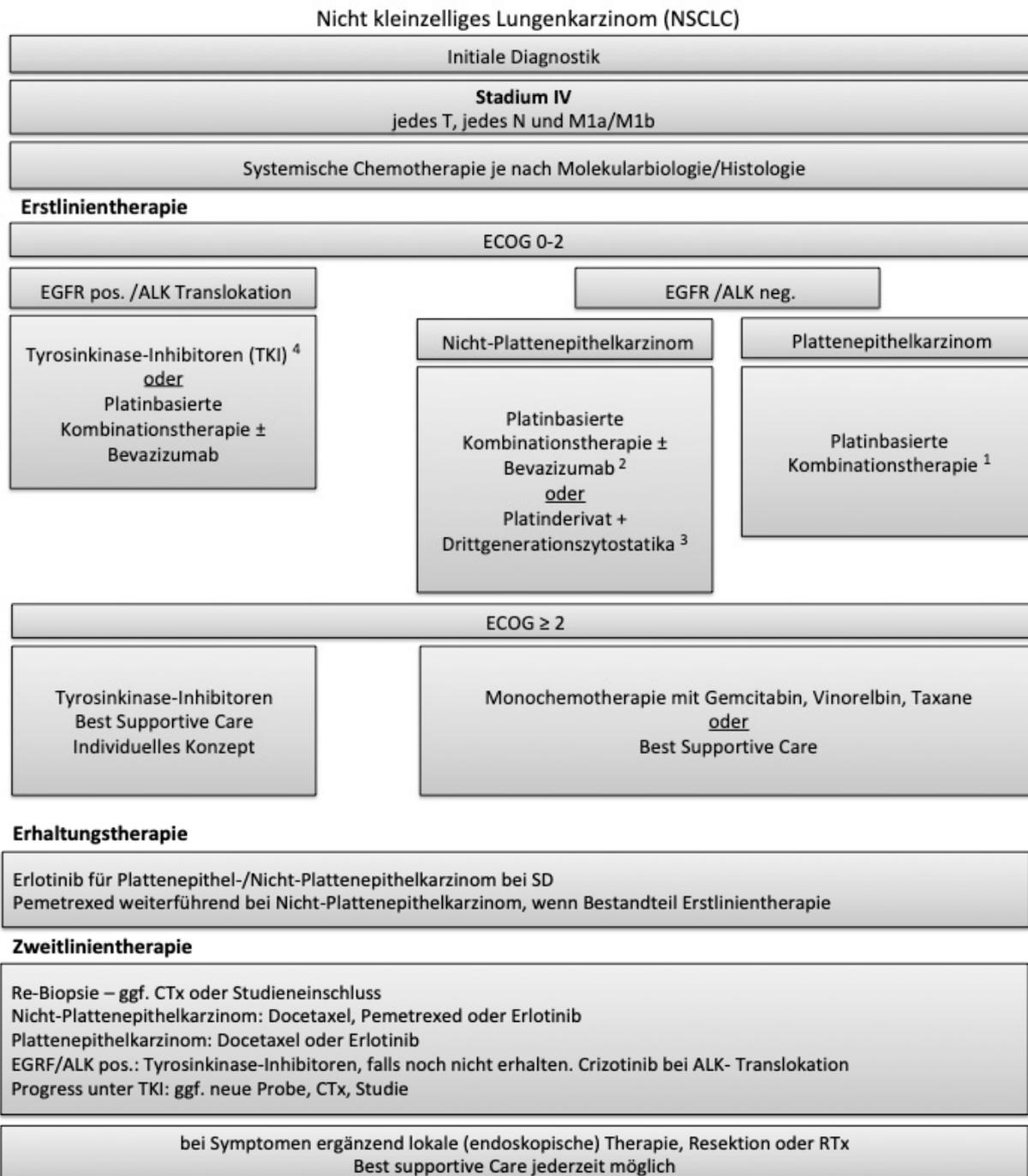


Abbildung 5 Stadienadaptierte Therapie des Lungenkarzinoms, NSCLC Stadium III b, modifiziert nach SOPs Lungenkarzinom [59] und [38]. CTx - Chemotherapie. RTx - Radiotherapie. RCTx - Radiochemotherapie. MLKD - mediastinale Lymphknoten-Dissektion.

Im Stadium IV steht die palliative systemische Therapie mit dem Ziel, eine Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen, im Vordergrund. In Abhängigkeit des Performance Status, der Tumorhistologie und -molekularbiologie stehen verschiedene systemische Therapien zur Verfügung (vgl. Abbildung 6). In der Erstlinientherapie werden bei Patienten ohne Nachweis einer Treibermutation regelhaft 4-6 Zyklen einer platinhaltigen Zweifachkombination gegeben. Bei guter Verträglichkeit und Therapieansprechen folgt die sog. Erhaltungstherapie mit dem Ziel der Stabilisierung und Verhinderung eines Tumorrezidivs. Bei Voranschreiten des Tumors (Progress) oder Auftreten eines Rezidivs, wird eine Zweit- bzw. Drittlinientherapie eingeleitet und es besteht darüber hinaus die Möglichkeit zum Studieneinschluss. Patienten mit einer aktivierenden Mutation im EGF-Rezeptor oder einer ALK-Fusion (Translokation mit dem EML-4 Gen) können mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor behandelt werden, der fortlaufend bis zum Auftreten eines Progresses gegeben wird. Die Erstlinientherapie mit Checkpoint-Inhibitoren (monoklonale Antikörper) war zum Zeitpunkt der Datenerfassung nicht zugelassen und wurde deshalb im Algorithmus nicht berücksichtigt. Darüber hinaus sollte immer auch geprüft werden, ob ein lokaler

Interventionsbedarf besteht. Die Entscheidungsfindung sollte im interdisziplinären Kontext erfolgen. Einzelne Metastasen können je nach Situation ggf. reseziert oder bestrahlt werden.



¹ z.B. Cisplatin + Vinorelbin, Gemcitabin oder Paclitaxel. Alternativ Carboplatin + Paclitaxel

² z.B. Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab

³ z.B. Cisplatin + Vinorelbin oder ausschließlich für Nicht- Plattenepithelkarzinome: Cisplatin + Pemetrexed

⁴ TKI: Erlotinib, Afatinib, Gefitinib fortlaufend bis Progress bei EGFR Mut.

Crizotinib bei ALK Translokation bisher nur in der Zweitlinientherapie zugelassen (Stand 2014)

Abbildung 6 Stadienadaptierte Therapie des Lungenkarzinoms, NSCLC Stadium IV, modifiziert nach SOPs Lungenkarzinom [59] und [38].

2.3.2.2 Verhalten im Falle eines Rezidivs (1. Rezidiv)

Bei einem Rezidiv im Stadium IV erfolgt eine systemische Zweit- oder Drittlinientherapie (vgl. Abbildung 6). Eine erneute Histologiegewinnung wird empfohlen und ist insbesondere bei einem späten Rezidiv (Auftreten > 12 Monate nach initialer Therapie) sowie bei Patienten mit einer Treibermutation sinnvoll.

Bei Auftreten eines Rezidivs im Zustand nach kurativ operativer Entfernung ist eine neuerliche Histologiegewinnung zwingend erforderlich. Handelt es sich um ein Zweitkarzinom (= kein Rezidiv oder Metastase des Primärtumors), sollte ein erneuter kurativer Ansatz evaluiert werden, andernfalls muss im Falle eines vielfältig metastasierten Tumors eine systemische Therapie (gemäß Stadium IV) eingeleitet werden. Selbiges Procedere gilt auch bei Patienten, die eine primäre Radiochemotherapie erhalten haben. Wichtig ist, dass diese Entscheidungen innerhalb der MDT getroffen werden und immer auch die Notwendigkeit lokaler Therapiemaßnahmen überprüft wird.

Für alle weiteren Rezidive gilt: bei therapeutischer Konsequenz ist immer eine erneute Histologiegewinnung erforderlich. Nach Möglichkeit sollte der Einschluss in eine klinische Studie angestrebt werden, andernfalls kann nach interdisziplinärer Konsensentscheidung über ein individuelles Therapiekonzept nachgedacht werden. Die besondere Schwierigkeit in diesen Fällen besteht in der Vielzahl der bereits angewandten Therapien und der geringen Leitlinienevidenz, sodass die Therapieplanung erheblich aufwändiger und komplexer ist [59].

2.3.2.3 Stadienabhängige Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC)

Das kleinzellige Lungenkarzinom ist durch ein sehr schnelles und invasives Wachstum gekennzeichnet, bei dem bereits frühzeitig eine vorzugsweise zerebrale Metastasierung erfolgt. Es handelt sich um einen Tumor, der gut auf eine initiale Chemotherapie anspricht und nur in seltenen Fällen kurativ operiert werden kann. Die Chemotherapie ist daher in allen Stadien ein essentieller Bestandteil des Therapiekonzepts [72].

Bei einem peripher gelegenen Tumor im Stadium I oder II kann eine chirurgische Resektion mit anschließender adjuvanter Chemotherapie (4-6 Zyklen einer platinhaltigen Zweitfachkombination - i.d.R. Cisplatin/Etoposid) in Betracht gezogen werden (vgl. Abbildung 7). Im Falle eines zentral gelegenen, inoperablen Tumors im Stadium I-III wird, sofern es der Allgemeinzustand des Patienten zulässt, mit einer sofortigen Kombination aus Chemotherapie (ebenfalls 4-6 Zyklen Cisplatin/Etoposid) und Strahlentherapie (Radiochemotherapie) begonnen. Bei einer palliativen Situation in Stadium IV ist die Chemotherapie ebenfalls das Therapiekonzept der Wahl [73]. Eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung (PCI) ist bei gutem Therapieansprechen unabhängig des

initialen Tumorstadiums indiziert, da diese das Auftreten von Hirnmetastasen vermindert und somit das Überleben der Patienten verlängert [9].

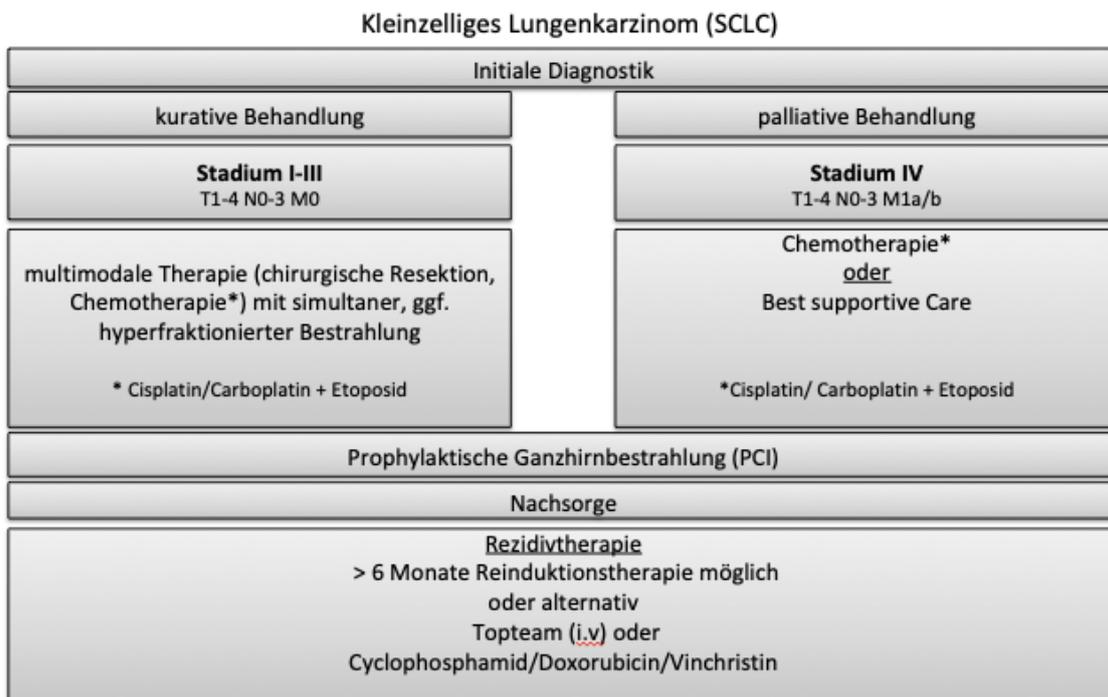


Abbildung 7 Stadienadaptierte Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms, SCLC, modifiziert nach SOPs Lungenkarzinom [59] und [38].

Für die Therapie des LCNEC gibt es in den SOPs keine explizite Therapieempfehlung. In der Literatur sind bei eingeschränkter Studienlage zum aktuellen Zeitpunkt der Datenerhebung ebenfalls keine allgemein gültigen Leitlinien für die Therapie eines solchen Karzinoms zu finden [74]. In fortgeschrittenen Stadien (mit vorhandenen Fernmetastasen) wird aus der klinischen Erfahrung heraus eine Chemotherapie favorisiert (vgl. Therapieregime des SCLC), bei Tumoren im Stadium I oder II scheint eine operative Therapie mit ggf. adjuvanter Chemotherapie mit einem besseren Outcome assoziiert zu sein [74].

2.4 Statistische Auswertung

Die Datensammlung erfolgte mit Microsoft® Excel® für Mac 2011 (Version 14.7.1). Die statistische Auswertung wurde mittels Microsoft Excel und GraphPad Prism 7 für Mac OS X (Version 7.0c 01/17) bzw. Prism 9 (Version 9.2.0 07/2021) durchgeführt. Das Literaturverzeichnis wurde mit Hilfe von Endnote X7.7.1 erstellt.

Zum Vergleich der drei einzelnen Gruppen in Bezug auf die jeweils erfassten nominal- und ordinalskalierten Daten (Geschlecht, Histopathologie, Tumorstadium, ECOG-Score und

Komorbiditätsindex/grad) wurde der Chi-Quadrat Test bzw. bei geringer Fallzahl der Fishers Exact-Test angewandt. Mittelwertvergleiche (Alter, CCI-Punktzahl) zwischen drei Gruppen erfolgten mittels univariater Varianzanalyse (ANOVA). Um den (gleichzeitigen) Einfluss mehrerer Variablen auf die (Behandlungs)empfehlung (leitlinienkonforme vs. nicht leitliniengerechte Empfehlung) zu untersuchen, wurde das Verfahren der logistischen Regression angewandt. Die Ergebnisse der Regressionsanalyse werden als Odds Ratios (OR) mit P-Werten berichtet und interpretiert. Als Signifikanzniveau wurden $P \leq 0,05$ und ein 95% Konfidenzintervall festgelegt. Zeitangaben in Jahren und Prozentangaben wurden auf die erste Dezimalstelle gerundet.

3 Ergebnisse

3.1 Daten des Gesamtkollektivs

Im Beobachtungszeitraum von Januar 2014 bis Januar 2016 wurden insgesamt 463 verschiedene Patienten in der thorako-onkologischen Tumorkonferenz am Standort Innenstadt des Klinikums der Universität München vorgestellt und besprochen. Nach Anwendung der vordefinierten Ausschlusskriterien (vgl. Kapitel 2.1 und Abbildung 8), wurden insgesamt 314 Patienten in die weitere Auswertung eingeschlossen.

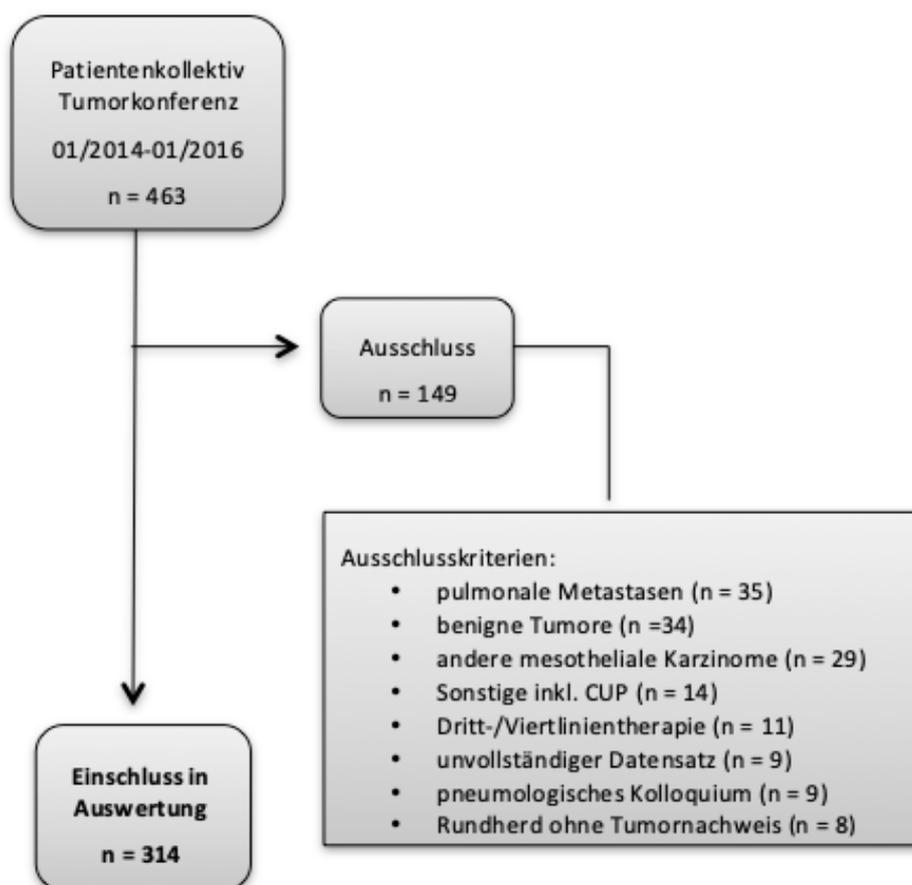


Abbildung 8 Darstellung der Ausschlusskriterien.

Wie aus der Abbildung 8 ersichtlich ist, wurden Patienten mit malignen pulmonal metastasierten Grunderkrankungen, wie beispielsweise einem Kolon- oder Mammakarzinom, aber auch solche, mit einer eindeutig benignen oder anderen thorakalen Raumforderung aus dem Kollektiv ausgeschlossen. Akute oder chronische Lungenerkrankungen, bei denen es sich nicht um einen Lungentumor handelte, wurden vorzugsweise im Rahmen des zeitgleich stattfindenden pneumologischen Kolloquiums besprochen und daher ebenfalls nicht miteingeschlossen. Unter dem Punkt „Sonstige“ wurden u.a. Patienten zusammengefasst, die bereits zum Zeitpunkt der Tumorkonferenz verstorben waren oder die Diagnose eines CUP („cancer of unknown primary“) mit Lungenbeteiligung bekamen.

In der nachfolgenden Tabelle 9 sind die Patienten- und tumorspezifischen Merkmale des in die Studie eingeschlossenen Gesamtkollektivs dargestellt.

Tabelle 9 Patienten – und tumorspezifische Merkmale des Gesamtkollektivs.

Patienten - /tumorspezifische Merkmale		Patientenanzahl n = 314 (100%)
Geschlecht	weiblich	141 (44,9%)
	männlich	173 (55,1%)
Alter + Altersverteilung (Jahre)	Median	68,5
	MW (\pm SD)	67,4 (\pm 10,4)
	\leq 60	71 (22,6%)
	\geq 61-75	177 (56,4%)
	\geq 76	66 (21,0%)
Tumorhistopathologie	Adenokarzinom	188 (59,9%)
	Plattenepithelkarzinom	71 (22,6%)
	großzelliges Karzinom	3 (1,0%)
	SCLC	38 (12,1%)
	LCNEC	4 (1,3%)
	V.a. BC/keine Angaben	4 (1,3%)
	Sonstige **	6 (1,9%)
Tumorstadium (UICC-Klassifikation)	I	39 (12,4%)
	II	29 (9,2%)
	III	68 (21,7%)
	IV	175 (55,7%)
	keine Angaben	3 (1,0%)
Performance Status (ECOG-Score)	0	92 (29,3%)
	1	117 (37,2%)
	2	46 (14,6%)
	\geq 3	30 (9,6%)
	keine Angaben	29 (9,2%)
Charlson Komorbiditätsindex (Komorbiditätsgrad + Punktzahl)	MW CCI Punktzahl (\pm SD)	1,12 (\pm 1,26)
	I	118 (37,6%)
	II	141 (44,9%)
	III	34 (10,8%)
	IV	5 (1,5%)
	keine Angaben	16 (5,1%)

**Sonstige: NSCLC NOS, NSCLC biphasisch und sarkomatoid differenziert, SCLC+LCNEC, NSCLC (Adenokarzinom) + SCLC

Die Geschlechterverteilung war innerhalb des Gesamtkollektivs relativ ausgeglichen und mit einem durchschnittlichen Alter von $67,4 \pm 10,4$ Jahren etwas niedriger als das der Allgemeinbevölkerung, welches bei 69 Jahren liegt [6]. Den größten Anteil stellten die nicht kleinzelligen Lungenkarzinome dar, wobei hier insbesondere das Adeno- und das Plattenepithelkarzinom zahlenmäßig relevant

waren, wohingegen das kleinzellige Lungenkarzinom deutlich seltener diagnostiziert wurde. Dies entspricht auch in etwa den Verhältnissen in der Allgemeinbevölkerung [13]. Mit $n \leq 2$ war die Fallzahl in einzelnen weiteren Subgruppen (u.a. gemischtzellige Karzinome, NSCLC NOS) sehr klein, sodass diese für die weitere statistische Auswertung zusammengefasst wurden. Die überwiegende Mehrheit der Patienten (55,7%) hatte bei Erstdiagnose bereits ein Tumorstadium IV. Gut zwei Drittel der Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Datenerhebung einen guten Performance Status (ECOG-Score 0 oder 1) und einen geringen Komorbiditätsgrad bzw. niedrigen Komorbiditätsindex auf.

3.1.1 Leitlinienkonforme vs. nicht leitlinienkonforme Therapieempfehlung des Gesamtpatientenkollektivs

Bei den 314 Patienten des Gesamtkollektivs wurden die jeweiligen Behandlungs- bzw. Therapieempfehlungen der Tumorkonferenz auf ihre Leitlinienkonformität hin untersucht. Die Abbildung 9 veranschaulicht die entsprechende Aufteilung des Kollektivs in zwei bzw. drei Gruppen.

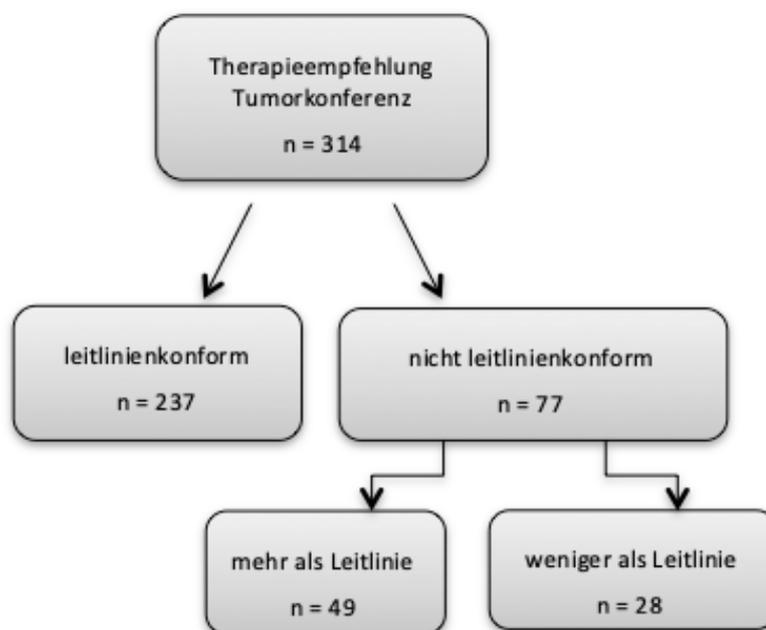


Abbildung 9 Aufteilung der Therapieempfehlungen des Gesamtkollektivs in drei Gruppen.

Mit 75,5% wurde für die Mehrzahl der Patienten ein leitlinienkonformes Therapiekonzept angestrebt, wohingegen bei 24,5% eine nicht leitlinienkonforme Therapieempfehlung ausgesprochen wurde. Diese beinhaltete sowohl eine Abweichung von der Leitlinie nach oben („mehr als Leitlinie“) (15,6%), als auch nach unten („weniger als Leitlinie“) (8,9%).

3.1.2 Gründe für eine nicht leitlinienkonforme Therapieempfehlung

Bei den 77 Patienten, die eine oder mehrere nicht leitliniengerechte Empfehlungen durch die multidisziplinäre Tumorkonferenz erhielten, lassen sich die jeweiligen Begründungen in den in der folgenden Tabelle 10 gezeigten Kategorien zusammenfassen.

Tabelle 10 Gründe für eine nicht leitlinienkonforme Therapieempfehlung.

Grund	Patientenanzahl		
	„weniger als Leitlinie“ n = 28 (36,4%)	„mehr als Leitlinie“ n = 49 (63,6%)	Gesamt n = 77 (100%)
Allgemeinzustand/ Komorbiditäten/ Therapieunverträglichkeit (a)	22 (78,6%)	2 (4,0%)	24 (31,2%)
kein Bestandteil der Leitlinie/ Studieneinschluss (b)	0 (0,0%)	31 (63,3%)	31 (40,2%)
begründete individuelle Entscheidung (c)	0 (0,0%)	14 (28,6%)	14 (18,2%)
Patientenwunsch (d)	3 (10,7%)	1 (2,0%)	4 (5,2%)
Sonstiges (e)	3 (10,7%)	1 (2,0%)	4 (5,2%)

(a) Ein reduzierter Allgemeinzustand, eine Therapieunverträglichkeit oder vorbestehende Begleiterkrankungen führten in 31,2% (n = 24) der Fälle zu einer Abweichung der Behandlungsempfehlung von der bestehenden Leitlinie. Der Anteil der Patienten, die aufgrund dessen nicht leitlinienkonform behandelt wurden, war in der Gruppe mit einer Therapie „weniger als Leitlinie“ sehr viel größer als in der Gruppe mit einer Behandlung „mehr als Leitlinie“.

(b) Bei 40,2% der Patienten (n = 31) wurde die Empfehlung für den Einsatz neuer medikamentöser Substanzen (bspw. Immuntherapeutika) gegeben, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht in den gültigen Leitlinien aufgenommen waren, deren Wirksamkeit jedoch bereits durch Studien belegt werden konnte und die bereits zugelassen sind bzw. im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt werden können. Die Patienten, die deswegen nicht leitlinienkonform behandelt wurden, konnten ausschließlich der Gruppe Behandlung „mehr als Leitlinie“ zugeordnet werden.

(c) Die abweichenden Empfehlungen, die auf einer durch das multidisziplinäre Team begründeten individuellen Entscheidung beruhten, traf auf 18,2% (n = 14) des Patientenkollektivs zu. Veranschaulicht werden soll dies durch die folgenden drei Beispiele:

- Eine relativ junge Patientin (55 Jahre) mit Erstdiagnose eines NSCLC (Adenokarzinom) im Stadium IV und zerebralen Metastasen erhielt eine primäre Bestrahlung der Metastasen und bei gutem Allgemeinzustand im Verlauf eine neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin/Pemetrexed

sowie nachfolgend eine operative Resektion des thorakalen Tumors. Ein für das Stadium IV individuelles Konzept.

- Eine weitere noch jüngere Patientin (49 Jahre) mit einer zugrundeliegenden idiopathischen Lungenfibrose und geplanter Lungentransplantation erkrankte zusätzlich an einem NSCLC (Adenokarzinom) im Stadium IV mit ossären Metastasen, klinisch ECOG-Score 3. Trotz des zugrundeliegenden Performance Status entschied man sich für eine kombinierte systemische Therapie mit Cisplatin/Pemetrexed anstelle einer leitliniengerechten Monotherapie.

- Einem 66 Jahre alten Patienten in guten Allgemeinzustand und ohne relevante Vorerkrankungen mit Erstdiagnose einer Pleurakarzinose aufgrund eines Adenokarzinoms wurde eine primäre hypertherme intrathorakale Chemotherapie (HITHOC) im Sinne einer lokalen Tumorkontrolle und nachfolgender Resektion empfohlen.

Auch diese Patienten wurden ausschließlich der Gruppe mit einer Behandlung „mehr als Leitlinie“ zugeordnet.

(d) Bei 5,2% (n = 4) der Patienten war die Ablehnung einer notwendigen Diagnostik oder Therapiemaßnahme, also der Patientenwunsch der Grund für eine abweichende Therapieempfehlung.

(e) Bei vier Patienten (5,2%) waren die Gründe für eine Abweichung nicht adäquat nachvollziehbar. Bei einem Plattenepithelkarzinom im Stadium IV wurde in zwei Fällen eine cisplatinbasierte Zweifachkombination mit Pemetrexed empfohlen; diese ist gemäß der gültigen Leitlinie jedoch insbesondere für die Behandlung von Nicht-Plattenepithelkarzinomen zugelassen. In einem anderen Fall wurde Monotherapie mit Vinorelbine als Zweitlinientherapie bei einem metastasierten Plattenepithelkarzinom befürwortet und im letzten Fall entschied man sich gegen eine adjuvante Chemotherapie im Zustand nach Resektion eines Adenokarzinoms im Stadium II b.

Im Folgenden werden die Gründe für eine nicht leitlinienkonforme Behandlungsempfehlung in den 3 Kategorien **(a)**, **(b)** und **(c)** hinsichtlich der patienten- und tumorspezifischen Merkmale miteinander verglichen (vgl. Tabelle 11).

Tabelle 11 Gründe für eine nicht leitlinienkonforme Therapieempfehlung – vergleichende Darstellung der Kategorien (a), (b) und (c).

		a n = 24 (31,2%)	b n = 31 (40,2%)	c n = 14 (18,2%)	p-Wert
Geschlecht	weiblich	14 (58,3%)	12 (38,7%)	5 (35,7%)	0,26 ¹⁾
	männlich	10 (41,7%)	19 (61,3%)	9 (64,3%)	
Alter (Jahre)	MW (± SD)	73,8 ± 7,8	62,1 ± 13,5	63,9 ± 9,9	0,0008 ³⁾
Tumorhistopathologie	Adenokarzinom	9 (37,5%)	20 (64,5%)	9 (64,3%)	0,11 ¹⁾
	Plattenepithelkarzinom	4 (16,7%)	8 (25,8%)	3 (21,4%)	
	SCLC	4 (16,7%)	3 (9,7%)	0 (0,0%)	
	Sonstige	4 (16,7%)	0 (0,0%)	3 (21,4%)	
	keine Angaben	3 (12,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Tumorstadium (UICC-Klassifikation)	1	3 (12,5%)	1 (3,2%)	1 (7,1%)	0,002 ¹⁾
	2	7 (29,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	3	4 (16,7%)	5 (16,1%)	1 (7,1%)	
	4	9 (37,5%)	25 (80,6%)	12 (85,7%)	
	keine Angaben	1 (4,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Performance Status (ECOG-Score)	0	1 (4,2%)	4 (12,9%)	7 (50,0%)	0,0005 ¹⁾
	1	8 (33,3%)	13 (41,9%)	3 (21,4%)	
	2	8 (33,3%)	11 (35,5%)	0 (0,0%)	
	≥ 3	5 (20,8%)	0 (0,0%)	4 (28,6%)	
	keine Angaben	2 (8,3%)	3 (9,7%)	0 (0,0%)	
Charlson Komorbiditätsindex (Komorbiditätsgrad + Punktzahl)	MW CCI Punktzahl (± SD)	1,92 ± 1,74	1,70 ± 0,82	0,62 ± 1,04	<0,0001 ³⁾
	I	5 (20,8%)	13 (41,9%)	9 (64,3%)	0,17 ¹⁾
	II	13 (54,2%)	10 (32,3%)	3 (21,4%)	
	III	5 (20,8%)	3 (9,7%)	1 (7,1%)	
	IV	1 (4,2%)	1 (3,2%)	0 (0,0%)	
	keine Angaben	0 (0,0%)	3 (9,7%)	1 (7,1%)	
durchschnittliche Tumorkonferenzvorstellung		2,65	3,68	2,71	

Verwendete statistische Tests: 1) Chi²-Test 2) Fisher's Exact Test 3) One Way ANOVA.

Patienten, die aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustands, einer Therapieunverträglichkeit oder Begleiterkrankungen nicht leitlinienkonform behandelt wurden, waren signifikant älter und hatten eine signifikant höhere Punktzahl beim Charlson Komorbiditätsindex als Patienten in den Kategorien b) und c). Auffällig war auch, dass der Anteil der Patienten mit Adenokarzinomen in dieser Kategorie geringer war als in den anderen beiden; insgesamt wurde bzgl. der Histologie jedoch kein signifikanter Unterschied gefunden. Die Verteilung des Stadiums unterschied sich signifikant zwischen den drei Kategorien: der Anteil der Patienten mit Stadium IV lag in den Gruppen der Patienten mit Studieneinschluss und bei Individualentscheidungen bei über 80%, während in Kategorie a) alle Stadien einen ähnlichen Anteil aufwiesen. Auch der Performance Status wies signifikante Unterschiede auf: in Kategorie c) hatten ca. 70% der Patienten einen ECOG von 0 oder 1, während dieser in Kategorie b) bei etwas über 50% und in Kategorie a) bei unter 40%

lag. Der Anteil der Patienten mit einem schlechten Performance Status (ECOG-Score ≥ 2) hingegen war in Kategorie a) am größten. Patienten aus der Kategorie b) hatten durchschnittlich mehr Tumorkonferenzvorstellungen als die Patienten aus den anderen beiden Kategorien.

3.2 Auswertung der Vergleichsgruppen leitlinienkonforme vs. nicht leitlinienkonforme Therapieempfehlung

Tabelle 12 Patienten- und tumorspezifische Merkmale der beiden Vergleichsgruppen mit einer leitlinienkonformen vs. nicht leitlinienkonformen Therapieempfehlung, n = 314 Patienten.

		leitlinienkonform n = 237 (75,5%)	nicht leitlinienkonform		p-Wert	
			mehr als Leitlinie n = 49 (15,6%)	weniger als Leitlinie n = 28 (8,9%)		
Geschlecht	weiblich	106 (44,7%)	18 (36,7%)	17 (60,7%)	0,13 ¹⁾	
	männlich	131 (55,3%)	31 (63,3%)	11 (39,3%)		
Alter + Altersverteilung (Jahre)	Median	69	64	73,5	0,001 ³⁾	
	MW (\pm SD)	67,8 (\pm 9,7)	63 (\pm 12,1)	71,7 (\pm 9,8)		
	≤ 60	50 (21,1%)	18 (36,7%)	3 (10,7%)		0,02 ¹⁾
	$\geq 61-75$	137 (57,8%)	25 (51,0%)	15 (53,6%)		
≥ 76	50 (21,09%)	6 (12,2%)	10 (35,7%)			
Tumorhistopathologie	Adenokarzinom	147 (62,0%)	31 (63,3%)	10 (35,7%)	0,02 ¹⁾	
	Plattenepithelkarzinom	52 (21,9%)	12 (24,5%)	7 (25,0%)		
	SCLC	30 (12,7%)	3 (6,1%)	5 (17,9%)		
	Sonstige	8 (3,4%)	3 (6,1%)	6 (21,4%)		
Tumorstadium (UICC-Klassifikation)	I	34 (14,4%)	2 (4,1%)	3 (10,7%)	0,002 ²⁾	
	II	21 (8,9%)	1 (2,0%)	7 (25,0%)		
	III	56 (23,6%)	7 (14,3%)	5 (17,9%)		
	IV	124 (52,3%)	39 (79,6%)	12 (42,9%)		
	keine Angaben	2 (0,8%)	0	1 (3,6%)		
Performance Status (ECOG-Score)	0	78 (32,9%)	11 (22,4%)	3 (10,7%)	0,005 ²⁾	
	1	90 (38,0%)	17 (34,7%)	10 (35,7%)		
	2	25 (10,5%)	12 (24,5%)	9 (32,1%)		
	≥ 3	20 (8,4%)	6 (12,2%)	4 (14,3%)		
	keine Angaben	24 (10,1%)	3 (6,1%)	2 (7,1%)		
Charlson Komorbiditätsindex (Komorbiditätsgrad + Punktzahl)	MW CCI Punktzahl (\pm SD)	1,05 (1,12)	0,98 (1,30)	1,96 (1,91)	0,001 ³⁾	
	I	89 (37,6%)	23 (46,9%)	6 (21,4%)	0,04 ²⁾	
	II	110 (46,4%)	15 (30,6%)	16 (57,1%)		
	III	25 (10,5%)	5 (10,2%)	4 (14,3%)		
	IV	2 (0,8%)	1 (2,0%)	2 (7,1%)		

keine Angaben	11 (4,6%)	5 (10,2%)	0	
---------------	-----------	-----------	---	--

Verwendete statistische Tests: 1) Chi² -Test 2) Fisher's Exact Test 3) One Way ANOVA

3.2.1 Geschlechterverteilung

Die Geschlechterverteilung war in beiden Gruppen sehr ausgewogen (vgl. Übersichtstabelle 12). In der leitlinienkonformen Gruppe ($n = 237$) befanden sich 131 Männer (55,3%) und 106 (44,7%) Frauen. Die Gruppe der Patienten mit einer nicht leitlinienkonformen Therapieempfehlung ($n = 77$), umfasste insgesamt 42 Männer (54,5%) und 35 Frauen (45,5%). In den Untergruppen „mehr als Leitlinie“ und „weniger als Leitlinie“ lag der Anteil der Männer bei 63,3% ($n = 31$) bzw. 39,3% ($n = 11$) und entsprechend der der Frauen bei 36,7% ($n = 18$) bzw. 60,7% ($n = 17$). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen leitlinienkonform, „mehr als Leitlinie“ und „weniger als Leitlinie“ ($p = 0,13$).

3.2.2 Altersverteilung

Wie aus der Übersichtstabelle hervorgeht, ergaben sich bzgl. des mittleren Alters statistisch signifikante Unterschiede ($p = 0,001$) zwischen den drei Gruppen. Die Patienten der Gruppe „mehr als Leitlinie“ waren mit einem mittleren Alter von 63,0 Jahren ($SD = 12,1$ Jahre) die jüngsten, gefolgt von den Patienten, die leitlinienkonform behandelt wurden mit einem mittleren Alter von 67,8 Jahren ($SD = 9,7$ Jahre). Die Gruppe der Patienten mit „weniger als Leitlinie“ waren mit einem durchschnittlichen Alter von 71,7 Jahren ($SD = 9,8$ Jahre) die im Mittel Ältesten.

Anders als in den anderen beiden Gruppen entsprach das Alter bei Patienten mit leitlinienkonformer Behandlung in etwa dem durchschnittlichen Erkrankungsalter der Allgemeinbevölkerung, welches wie bereits beschrieben, bei aktuell 69 Jahren liegt [6].

3.2.3 Tumorhistopathologie

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen leitlinienkonform und „mehr als Leitlinie“ und „weniger als Leitlinie“ ($p = 0,02$) bzgl. der Verteilung der Histopathologie. Auffällig war, dass in der Gruppe der „weniger als Leitlinie“ behandelten Patienten, der Anteil der Patienten die ein Adenokarzinom aufwiesen ($n = 10$ und 35,7%) im Vergleich zu den anderen Gruppen (leitlinienkonform: $n = 147$ und 62,0%, „mehr als Leitlinie“: $n = 31$ und 63,3%) und auch im Vergleich zur allgemeinen Lungenkrebspopulation niedriger war, während der Anteil der Patienten mit einem SCLC und anderen selteneren Histologien größer war.

3.2.4 Tumorstadium bei Erstdiagnose

In der Verteilung der Patientenfälle zeigte sich in beiden Gruppen (leitlinienkonform, nicht leitlinienkonform) ein ähnliches Verteilungsmuster wie zuvor schon im Gesamtkollektiv. Das Stadium IV war in beiden Gruppen am häufigsten vertreten – in der leitlinienkonformen Gruppe mit 52,3% (n = 124) und in der nicht leitlinienkonformen Gruppe mit insgesamt 66,2% (n = 51) (siehe Tabelle 12). In drei Fällen konnten keine weiteren Angaben hinsichtlich des Tumorstadiums eruiert werden.

Bei Betrachtung der drei Gruppen (leitlinienkonform, „mehr als Leitlinie“ und „weniger als Leitlinie“) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Tumorstadiums bei Erstdiagnose ($p = 0,002$). Das Stadium IV war in der Gruppe der Patienten, die eine Therapieempfehlung „mehr als Leitlinie“ (n = 39, 79,6 %) erhielten, deutlich höher als in den beiden anderen Gruppen (leitlinienkonform: n = 124, 52,3%; „weniger als Leitlinie“: n = 12, 42,9%). Das Tumorstadium II war mit 25% in der Gruppe „weniger als Leitlinie“ am häufigsten vertreten.

3.2.5 Performance Status (ECOG-Score)

In den drei Vergleichsgruppen (leitlinienkonform, „weniger als Leitlinie“, „mehr als Leitlinie“) befanden sich hauptsächlich Patienten mit einem ECOG-Score von 0 bis 3. Nur in der leitlinienkonformen Gruppe wurde einmalig ein Patient mit ECOG 4 klassifiziert, aus Gründen der besseren statistischen Darstellbarkeit wird dieser jedoch der Untergruppe $ECOG \geq 3$ zugeordnet. ECOG 5 wurde nicht vergeben. Bei insgesamt 29 Patienten (9,2%) konnte in den zugrunde liegenden Datenquellen kein ECOG-Score ermittelt werden. Wie aus der Übersichtstabelle (Tabelle 12) hervorgeht, bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Vergleichsgruppen insgesamt ($p = 0,005$) hinsichtlich des Performance Status. Vergleicht man die einzelnen Kategorien ECOG 0 vs. „alle anderen“ und $ECOG \geq 2$ vs. „alle anderen“ zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den drei Vergleichsgruppen ($p = 0,02$ bzw. $p = 0,0008$). Der Anteil der Patienten, die einen schlechten Performance Status aufwiesen ($ECOG \geq 2$) ist in den beiden nicht leitlinienkonform behandelten Gruppen größer.

3.2.6 Charlson Komorbiditätsindex

Bei einem P-Wert von 0,04 bzw. 0,001 bestand ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Komorbiditätsgrade und der durchschnittlichen Punktzahlen zwischen allen drei Vergleichsgruppen (leitlinienkonform, „weniger als Leitlinie“, „mehr als Leitlinie“). Die Gruppe der „weniger als Leitlinie“ therapierten Patienten wies eine im Durchschnitt höhere CCI-Punktzahl und damit einen tendenziell höheren Komorbiditätsgrad auf als die anderen beiden Gruppen (vergleiche Übersichtstabelle 12). Die Gruppe „mehr als Leitlinie“ wies die durchschnittlich geringste Punktzahl

auf. Der Komorbiditätsgrad I und II war in allen drei Gruppen am häufigsten vertreten. Dies entspricht einer Punktzahl von 0-2 und damit definitionsgemäß entweder keiner oder einer nur leicht- bis mäßiggradigen Begleiterkrankung. In insgesamt 16 Fällen konnte aufgrund fehlender Informationen kein Komorbiditätsindex ermittelt werden.

3.2.7 Logistische Regression

Tabelle 13 *Logistisches Regressionsmodell der leitlinienkonformen Behandlung mit nicht leitlinienkonformer Behandlung als Referenzkategorie.*

	OR	beta	Standardfehler	Z-Wert	P-Wert
Alter	0,96	-0,04	0,03	-1,35	0,18
weiblich vs. männlich	3,02	1,11	0,49	2,24	0,02
ECOG 1 vs. ECOG 0	0,56	-0,58	0,72	-0,80	0,42
ECOG 2 vs. ECOG 0	0,25	-1,39	0,80	-1,74	0,08
ECOG 3 oder mehr vs. ECOG 0	0,46	-0,77	0,87	-0,88	0,38
andere Histologie vs. Adenokarzinom	0,22	-1,51	0,82	-1,84	0,07
Plattenepithelkarzinom vs. Adenokarzinom	0,79	-0,23	0,58	-0,40	0,69
SCLC vs. Adenokarzinom	0,40	-0,91	0,69	-1,33	0,18
Stadium I vs. IV	1,03	0,03	0,85	0,03	0,98
Stadium II vs. IV	0,17	-1,75	0,65	-2,72	0,01
Stadium III vs. IV	0,78	-0,24	0,62	-0,40	0,69
Charlson Komorbiditätsindex	0,69	-0,37	0,17	-2,21	0,03

Betas und Odds Ratios (OR) aus Logistischer Regression, mit P-Werten aus Wald Test.

In einem logistischen Regressionsmodell wurde der Einfluss der verschiedenen Charakteristika auf die Gruppenzugehörigkeit leitlinienkonforme Behandlung vs. nicht leitlinienkonforme Behandlung untersucht. Hierbei wurden die Patienten der Gruppen „mehr als Leitlinie“ als leitlinienkonform klassifiziert. Patienten, bei denen keine Angaben zu den jeweiligen Patienten- und tumorspezifischen Charakteristika gemacht werden konnten, wurden in der Analyse nicht berücksichtigt. Bei dieser multivariaten Betrachtung ergab sich ein signifikanter Einfluss des Geschlechts sowie des Tumorstadiums und der Komorbidität. Männer hatten im Vergleich zu Frauen eine 3 mal höhere Wahrscheinlichkeit leitlinienkonform behandelt zu werden. Patienten mit Stadium II hatten währenddessen eine um den Faktor 0,17 signifikant niedrigere Wahrscheinlichkeit für eine leitlinienkonforme Behandlung. Mit zunehmendem CCI um einen Punkt verringerte sich die Wahrscheinlichkeit einer leitlinienkonformen Behandlung signifikant um den Faktor 0,69.

3.3 Umsetzung der Tumorkonferenzempfehlungen im klinischen Alltag

In diesem Abschnitt soll ein besonderes Augenmerk auf die klinische Umsetzung der gegebenen Empfehlungen gelegt werden. Ziel war es einzelne Gründe zu eruieren, die eine Umsetzung der Empfehlungen aus der MDT im klinischen Alltag verhindern.

Bei den 314 eingeschlossenen Patienten erfolgten im Beobachtungszeitraum insgesamt 725 Tumorkonferenzvorstellungen mit den aus der Abbildung 10 ersichtlichen Vorstellungsgründen. Es wurde jede Fallvorstellung (unabhängig vom einzelnen Patienten) für sich betrachtet.

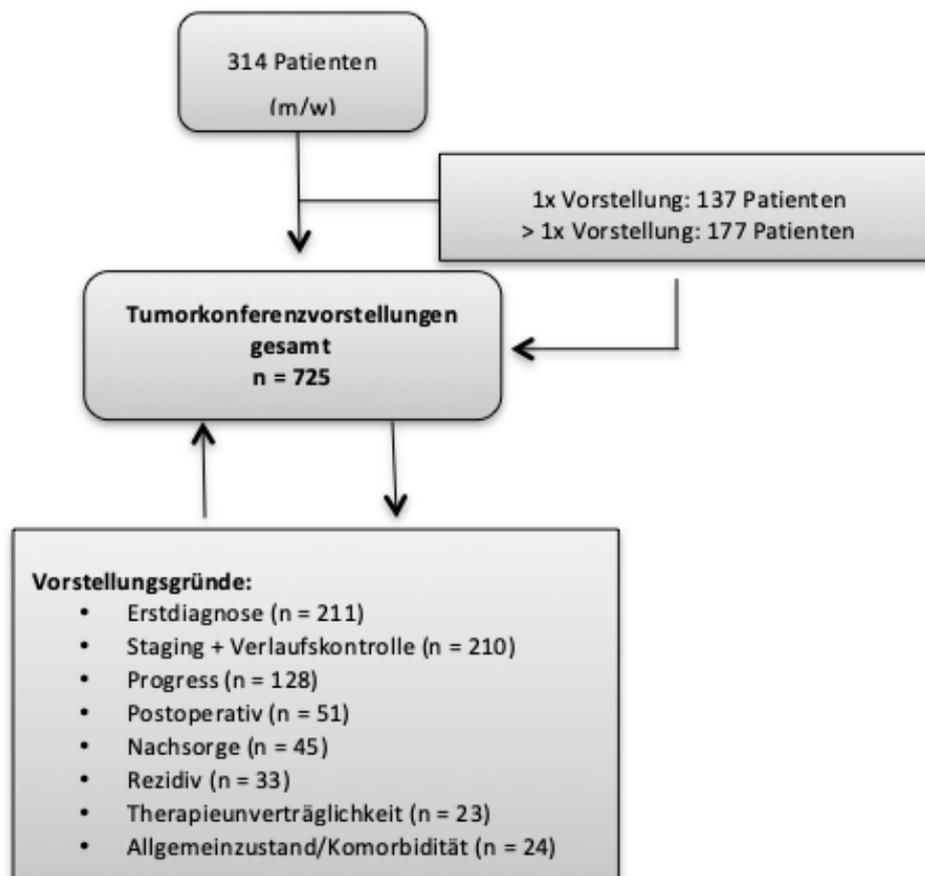


Abbildung 10 Gründe für eine Vorstellung der Patienten in der Tumorkonferenz unter Betrachtung des Gesamtpatientenkollektivs, n = 725.

Von den 725 Tumorkonferenzvorstellungen wurden insgesamt 587 (81,0%) Therapieempfehlungen umgesetzt. Eine leitlinienkonforme Umsetzung wurde hierbei in 89,6 % (n = 526) und eine nicht leitlinienkonforme Umsetzung in 10,4% (n = 61) der Vorstellungen dokumentiert. In 138 Fällen (19,0%) erfolgte keine Umsetzung der Therapieempfehlungen. Jeder Patient wurde innerhalb des Beobachtungszeitraums im Durchschnitt ungefähr zwei Mal in der Tumorkonferenz vorgestellt; die maximale Anzahl an Vorstellungen für einen Patienten betrug 11 Mal.

3.3.1 Gründe für eine fehlende Umsetzung der Tumorkonferenzempfehlungen

Retrospektiv konnten folgende Gründe eruiert werden, die eine Umsetzung der Behandlungs- bzw. Therapieempfehlungen verhinderten und in Tabelle 14 zusammengefasst sind. Hierbei handelte es sich um 138 Tumorkonferenzvorstellungen (19,0% der Gesamtvorstellungen) bei 123 verschiedenen Patienten (39,2% des Gesamtpatientenkollektivs).

Tabelle 14 Gründe für eine fehlende Umsetzung der Tumorkonferenzempfehlungen im Verhältnis zur relativen Patientenzahl.

Grund	Anzahl Tumorkonferenzvorstellungen n = 138 (100%)	Anzahl Patienten n = 123 (100%)
Patient verstorben	9 (6,5%)	8 (6,5%)
Allgemeinzustand/Komorbiditäten	11 (8,0%)	9 (7,3%)
Patientenwunsch	30 (21,7%)	27 (22,0%)
externe Weiterbehandlung	28 (20,3%)	25 (20,3%)
keine weiteren Angaben	52 (37,7%)	47 (38,2%)
Sonstige	8 (5,8%)	7 (5,7%)

In 21,7%, (n = 30) der Vorstellungen verhinderte die Ablehnung einer diagnostischen oder therapeutischen Maßnahme durch den Patienten die adäquate Umsetzung der ausgesprochenen Empfehlung. Überdies konnten 6,5% (n = 9) der vorgestellten Patienten nicht von den Tumorkonferenzempfehlungen profitieren, da sie entweder unmittelbar nach der Vorstellung ihres Falles oder innerhalb eines Intervalls von max. 8 Wochen verstarben.

Ein chronisch reduzierter Allgemeinzustand oder eine akute Verschlechterung desselbigen während des Beobachtungszeitraumes verhinderten in 8% (n = 11) der Fälle eine Umsetzung der ausgesprochenen Empfehlungen.

In 5,8% (n = 8) der Fälle war eine ungenaue Dokumentation, eine Änderung des Tumorstadiums oder des Mutationsstatus oder auch eine nicht erfolgreiche Interventionsmaßnahme ursächlich. In einem Fall wurden unterschiedliche Therapien im Tumorboard am Standort Innenstadt und am Standort Großhadern empfohlen. Nur eine der beiden Empfehlungen wurde letztlich umgesetzt.

Insgesamt 80 Fallvorstellungen (58,0%) müssen gesondert betrachtet werden. Es handelt sich um Fälle, die kumulativ unter dem Begriff „Lost-to follow-up“ zusammengefasst werden können: insgesamt sind es 72 Patienten, die sich nur zur Zweitmeinung im Lungentumorzentrum vorstellten oder auch Patienten, die während einer Therapie umziehen mussten; sowie Patientenfälle, die

durch externe Münchner Kliniken oder Praxen vorgestellt wurden und deren Follow-up-Daten in der Klinikdatenbank oder den zur Verfügung stehenden Datenquellen am Klinikum nicht eruiert werden konnten.

Tabelle 15 Gründe für eine fehlende Umsetzung der Tumorkonferenzempfehlungen – gezielte Betrachtung des Patientenkollektivs „Lost to follow-up“.

		Patientenanzahl n = 72 (58,5%)
Geschlecht	weiblich	37 (51,4%)
	männlich	35 (48,6%)
Alter (Jahre)	MW (\pm SD)	68,7 \pm 10,9
Tumorhistopathologie	Adenokarzinom	43 (59,7%)
	Plattenepithelkarzinom	15 (20,8%)
	SCLC	11 (15,3%)
	Sonstige	2 (2,8%)
	keine Angaben	1 (1,4%)
Tumorstadium (UICC-Klassifikation)	1	4 (5,6%)
	2	7 (9,7%)
	3	15 (20,8%)
	4	45 (62,5%)
	keine Angaben	1 (1,4%)
Performance Status (ECOG-Score)	0	15 (20,8%)
	1	30 (41,7%)
	2	7 (9,7%)
	≥ 3	6 (8,3%)
	keine Angaben	14 (19,4%)
Charlson Komorbiditätsindex (Komorbiditätsgrad + Punktzahl)	MW CCI Punktzahl (\pm SD)	1,03 \pm 0,98
	I	25 (34,7%)
	II	35 (48,6%)
	III	5 (6,9%)
	IV	0 (0,0%)
	keine Angaben	7 (9,7%)

3.3.2 Umsetzung der 1. Tumorkonferenz- bzw. Therapieempfehlung

Die (Therapie)Empfehlung jedes Patienten nach erstmaliger Vorstellung in der Tumorkonferenz wurde in 77,1% der Fälle bei n = 242 Patienten umgesetzt, davon waren 70,7% (n = 222) leitlinienkonform und 6,4% (n = 22) nicht leitlinienkonform. In 22,9% (n = 72 Patienten) erfolgte keine Umsetzung der Tumorkonferenzempfehlung (vgl. Tabelle 16).

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Performance Status ($p = 0,015$) zwischen den drei Vergleichsgruppen (keine, leitlinienkonforme und nicht leitlinienkonforme Umsetzung bei der ersten Tumorboardempfehlung. Patienten in der nicht leitlinienkonformen

Gruppe hatten einen schlechteren ECOG-Score ($p = 0,02$ bei "ECOG < 2" vs. "ECOG \geq 2". Bezüglich der weiteren Charakteristika ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 16 Umsetzung der jeweiligen Therapieempfehlung nach erstmaliger Tumorkonferenzvorstellung bei $n = 314$ Patienten.

		Anzahl Tumorkonferenz- vorstellung n = 314 (100%)	keine n = 72 (22,9%)	leitlinien- konform n = 222 (70,7%)	nicht leitlinien- konform n = 20 (6,4%)	p-Wert
Geschlecht	weiblich	143 (45,5%)	31 (43,1%)	101 (45,5%)	11 (55,0%)	0,64 ¹⁾
	männlich	171 (54,5%)	41 (56,9%)	121 (54,5%)	9 (45,0%)	
Alter + Altersver- teilung (Jahre)	Median	68	70	68	67,5	
	MW (\pm SD)	67,2 (\pm 10,4)	68,0 (\pm 11,2)	67,2 (\pm 9,9)	65,2 (\pm 12,8)	0,32 ³⁾
	≤ 60	72 (22,9%)	13 (18,1%)	52 (23,4%)	7 (35,0%)	0,59 ²⁾
	$\geq 61-75$	177 (56,4%)	44 (61,1%)	124 (55,9%)	9 (45,0%)	
≥ 76	65 (20,7%)	15 (20,8%)	46 (20,7%)	4 (20,0%)		
Tumorhisto- pathologie	Adeno- karzinom	186 (59,2%)	43 (59,7%)	134 (60,4%)	9 (45,0%)	0,08 ²⁾
	Plattenepithel- karzinom	72 (22,9%)	11 (15,3%)	55 (24,7%)	6 (30,0%)	
	SCLC	39 (12,4%)	12 (16,7%)	25 (11,3%)	2 (10,0%)	
	Sonstige	13 (4,1%)	5 (6,9%)	7 (3,2%)	1 (5,0%)	
	keine Angaben	4 (1,3%)	1 (1,4%)	1 (0,5%)	2 (10,0%)	
Tumorstadium (UICC- Klassifikation)	I	39 (12,4%)	3 (4,2%)	33 (14,9%)	3 (15,0%)	0,14 ²⁾
	II	28 (8,9%)	8 (11,1%)	19 (8,6%)	1 (5,0%)	
	III	68 (21,7%)	19 (26,4%)	47 (21,2%)	2 (10,0%)	
	IV	176 (56,1%)	42 (58,3%)	120 (54,1%)	14 (70,0%)	
	keine Angaben	3 (1,0%)	0 (0,0%)	3 (1,4%)	0 (0,0%)	
Performance Status (ECOG-Score)	0	92 (29,3%)	16 (22,2%)	73 (32,9%)	3 (15,0%)	0,015 ²⁾
	1	117 (37,3%)	29 (40,3%)	83 (37,4%)	5 (25,0%)	
	2	46 (14,6%)	7 (9,7%)	30 (13,5%)	9 (45,0%)	
	≥ 3	30 (9,6%)	9 (12,5%)	19 (8,6%)	2 (10,0%)	
	keine Angaben	29 (9,2%)	11 (15,3%)	17 (7,7%)	1 (5,0%)	
Charlson Komorbiditäts- index (Komorbiditäts- grad + Punktzahl)	MW CCI Punktzahl (\pm SD)	1,14 (\pm 1,25)	1,3 (\pm 1,3)	1,02 (\pm 1,13)	2,16 (\pm 1,96)	0,32 ³⁾
	I	130 (41,4%)	23 (31,9%)	102 (45,9%)	5 (25,0%)	0,08 ²⁾
	II	131 (41,7%)	33 (45,8%)	89 (40,1%)	9 (45,0%)	
	III	29 (9,2%)	7 (9,7%)	19 (8,6%)	3 (15,0%)	
	IV	9 (2,9%)	3 (4,2%)	4 (1,8%)	2 (10,0%)	
	keine Angaben	15 (4,8%)	6 (8,3%)	8 (3,6%)	1 (5,0%)	

Verwendete statistische Tests: 1) Chi²-Test 2) Fisher's Exact Test 3) One Way ANOVA

3.3.3 Umsetzung der ≥ 2 . Tumorkonferenz- bzw. Therapieempfehlung

In den folgenden Abbildungen werden die einzelnen Umsetzungen der jeweiligen Tumorkonferenzempfehlungen kategorisiert und miteinander verglichen. Dabei entspricht n der Patientenzahl bei jeder Vorstellung. Es wurden nur die Daten von Patienten mit bis zu 5 Tumorkonferenzvorstellungen berücksichtigt, da ansonsten die Fallzahlen zu klein waren.

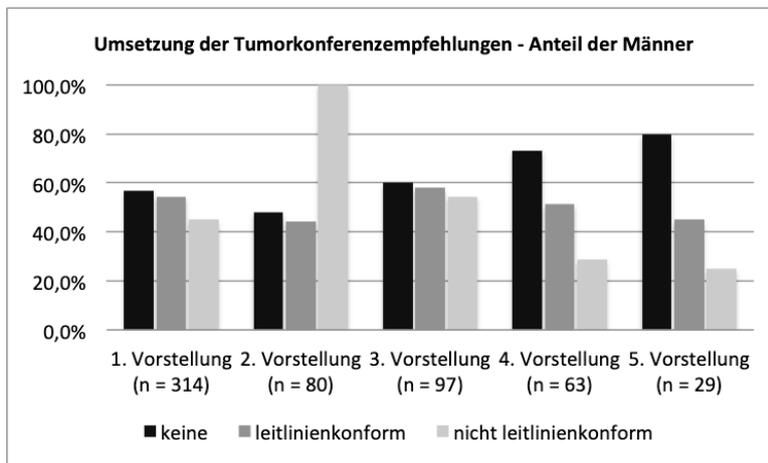


Abbildung 11 Geschlechtsspezifische Umsetzung der jeweiligen Tumorkonferenzempfehlungen im Vergleich – Anteil der Männer bei Vorstellung.

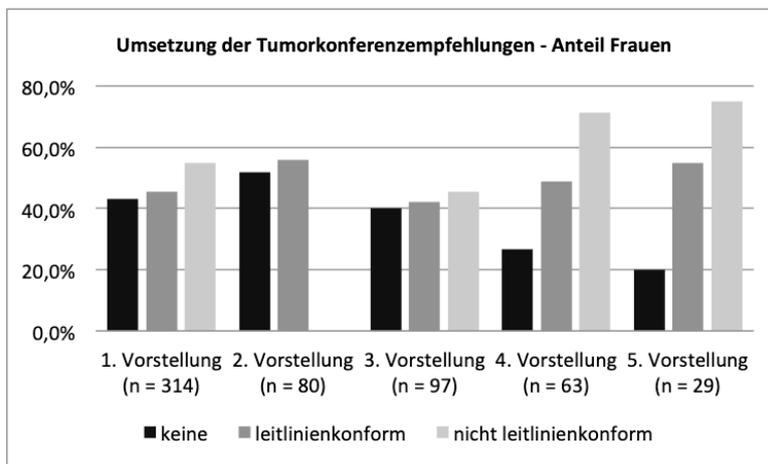


Abbildung 12 Geschlechtsspezifische Umsetzung der jeweiligen Tumorkonferenzempfehlungen im Vergleich – Anteil der Frauen bei Vorstellung.

Der Anteil der Männer ohne Umsetzung der Therapieempfehlungen nimmt mit steigender Anzahl an Tumorkonferenzen zu; der Anteil der Frauen hingegen nimmt ab.

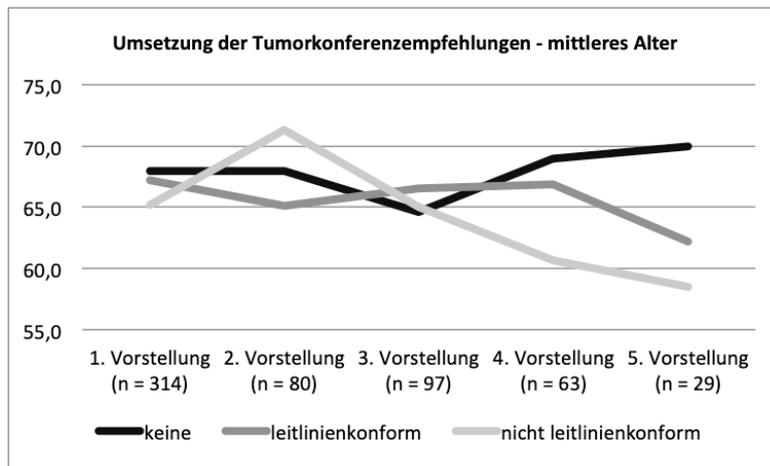


Abbildung 13 Altersspezifische Umsetzung der jeweiligen Tumorkonferenzempfehlungen im Vergleich – mittleres Alter des Gesamtkollektivs bei Vorstellung.

Innerhalb der Gruppe mit einer nicht leitlinienkonformen Umsetzung der Empfehlungen sinkt das durchschnittliche Patientenalter mit zunehmender Anzahl an Vorstellungen. In der Gruppe der Patienten ohne Umsetzung steigt das Alter hingegen (vgl. Abbildung 13).

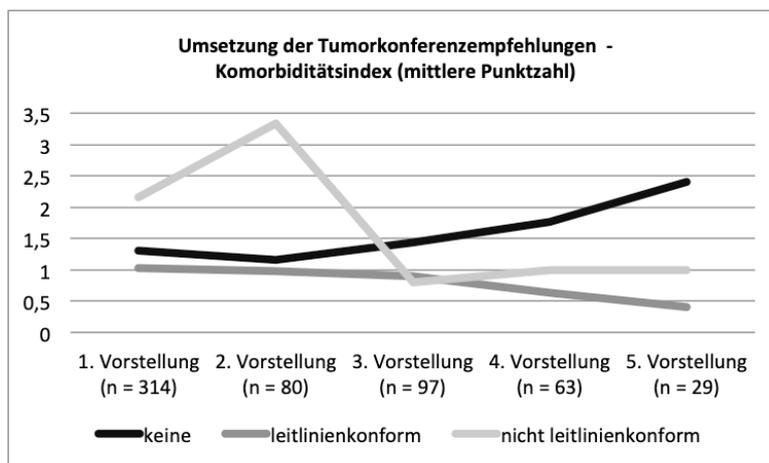


Abbildung 14 Komorbiditätsspezifische Umsetzung der jeweiligen Tumorkonferenzempfehlungen im Vergleich – mittlere Punktzahl des Charlson Komorbiditätsindex des Gesamtkollektivs bei Vorstellung.

In den Gruppen mit einer leitlinienkonformen und nicht leitlinienkonformen Umsetzung der Empfehlungen verbessert sich der durchschnittliche Komorbiditätsindex mit zunehmender Anzahl an Vorstellungen (vgl. Abbildung 14). In der Gruppe der Patienten ohne Umsetzung verschlechtert er sich.

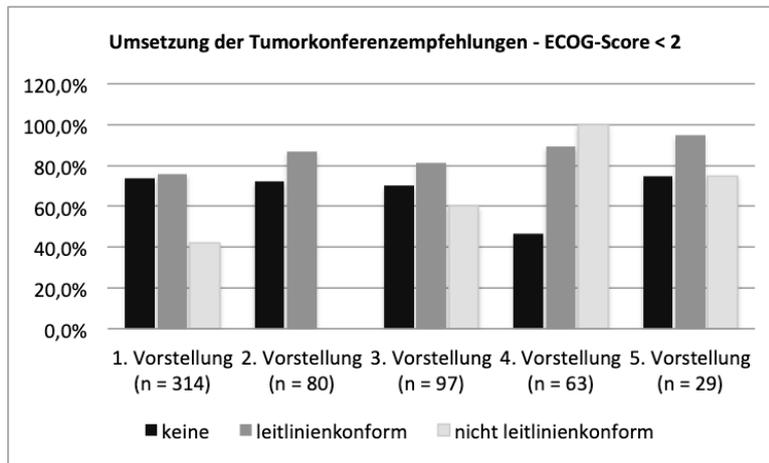


Abbildung 15 Betrachtung des Performance Status im Hinblick auf die Umsetzung der jeweiligen Tumorkonferenzempfehlungen im Vergleich – Patienten mit ECOG-Score < 2 bei Vorstellung.

Wie die Abbildung 15 zeigt, gibt es bei der 2. Tumorkonferenzvorstellung keine Patienten mit einem ECOG-Score < 2 in der Gruppe mit einer nicht leitliniengerechten Umsetzung.

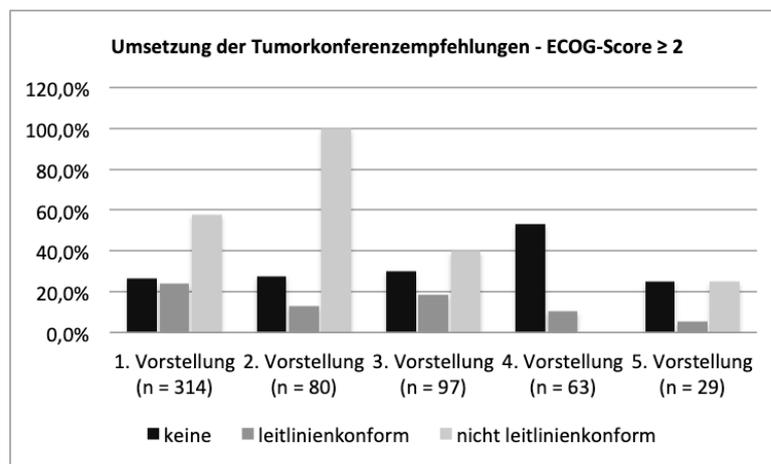


Abbildung 16 Betrachtung des Performance Status im Hinblick auf die Umsetzung der jeweiligen Tumorkonferenzempfehlungen im Vergleich - Patienten mit ECOG-Score ≥ 2 bei Vorstellung.

Bei der 4. Tumorkonferenzvorstellung gibt es keine Patienten mit einem ECOG-Score ≥ 2 in der Gruppe mit einer nicht leitliniengerechten Umsetzung (vgl. Abbildung 16).

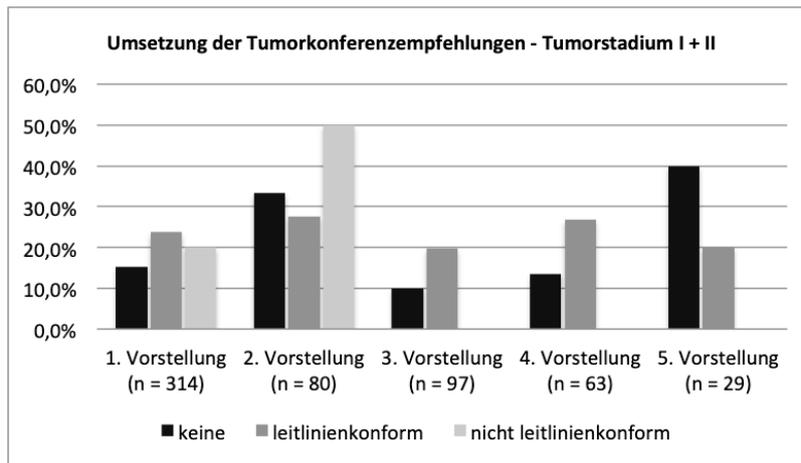


Abbildung 17 Betrachtung des Tumorstadiums im Hinblick auf die Umsetzung der jeweiligen Tumorkonferenzempfehlungen im Vergleich - Patienten mit Tumorstadium I + II bei Vorstellung.

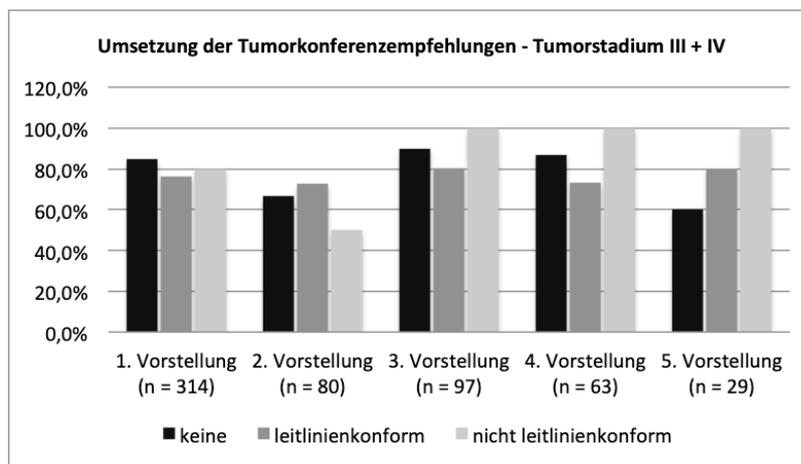


Abbildung 18 Betrachtung des Tumorstadium im Hinblick auf die Umsetzung der jeweiligen Tumorkonferenzempfehlungen im Vergleich - Patienten mit Tumorstadium III + IV bei Vorstellung.

3.4 Mehrfach in der Tumorkonferenz vorgestellte Patientenfälle

Um sich der Frage zu nähern, warum einzelne Patientenfälle deutlich häufiger als andere im Tumorboard vorgestellt worden sind, wurde ein ausgewählter Teil des Gesamtkollektivs retrospektiv näher betrachtet. Dabei handelte es sich um 12 Patienten, deren Fälle innerhalb des Beobachtungszeitraumes mehr als sieben Mal in der Tumorkonferenz besprochen wurden.

Bei den ausgewählten Patienten handelte es sich um 3 Männer und 9 Frauen im Alter von 46 - 84 Jahren. Etwa ein Drittel befand sich in der Gruppe der 46 bis 60-Jährigen wohingegen die Hälfte der Patienten der Gruppe der 61 bis 75-Jährigen angehörte. Nur zwei Patienten waren bereits älter als 76 Jahre. Der Altersdurchschnitt betrug $65,5 \pm 12,2$ Jahre, wodurch die Patienten dieses Kollektivs im Schnitt 2 Jahre jünger waren als das Gesamtkollektiv.

Insgesamt gab es 10 Fälle mit nichtkleinzelligen Karzinomen (NSCLC), davon 2 Plattenepithel- und 8 Adenokarzinome, darüber hinaus ein kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC) sowie ein gemischtzelliges Karzinom (NSCLC + SCLC).

Bei einem überwiegenden Teil der 12 Patienten erfolgte die initiale Vorstellung im Rahmen der Nachsorge nach vorausgegangener Operation und aktuell neu aufgetretenem Tumorrezidiv oder bei Patienten mit einem Tumorprogress/ Lokalrezidiv unter bereits eingeleiteter systemischer Therapie. Nur bei einer Patientin mit Tumorstadium I im Zustand nach erfolgter Tumorresektion konnte in der erneuten Biopsie kein Lokalrezidiv nachgewiesen werden.

Das vorherrschende Tumorstadium war das Stadium IV mit 41,6%, gefolgt von Stadium I mit 25,0% und mit jeweils 16,7% Stadium II und III. Die Mehrheit der Patienten wies zum Zeitpunkt der Vorstellung einen guten Performancestatus auf: 75% hatten einen ECOG-Score von 0 oder 1 und hatten, gemessen am Charlson Komorbiditätsindex (mittlerer Punktwert $0,67 \pm 0,89$), nur leichte bis mäßiggradige Begleiterkrankungen.

4 Diskussion

4.1 Allgemeines

Mit dem Ziel onkologische Versorgungsstrukturen zu verbessern und zu vereinheitlichen, stellen evidenzbasierte Behandlungsleitlinien sowie regelmäßige interdisziplinäre Tumorkonferenzen eine wichtige Entscheidungsgrundlage im klinischen Alltag dar. Bereits vor etwa 20 Jahren konnte anhand der Untersuchung von Mammakarzinom-Patientinnen gezeigt werden, dass die Bündelung der ärztlichen Kompetenz innerhalb spezialisierter multidisziplinärer Tumorkonferenzen (Tumorboard) zu einer Verbesserung der Versorgung von Krebspatienten führt [75, 76].

Konkret auf das Lungenkarzinom bezogen gibt es ebenfalls Studien, die zeigen, dass die Fallbesprechung innerhalb eines Tumorboards sich positiv auf die Therapieentscheidung auswirkt und die Qualität der Versorgung verbessert [25, 77, 78]. In der australischen Studie von Ung *et al.* [78] wurde beispielsweise versucht zu messen, inwieweit sich die durch die Tumorkonferenz beschlossenen Empfehlungen auf die Therapieplanung auswirken bzw. in welchen Fällen die ausgesprochene Empfehlung von einer vorher getroffenen Therapieentscheidung abweicht (primärer Endpunkt). Darüber hinaus wurde die Umsetzungsrate der Empfehlung im klinischen Alltag erfasst (sekundärer Endpunkt). Das Ergebnis der Studie zeigt: in mehr als 50% der Fälle ($p < 0,005$) ändert die Tumorkonferenzentscheidung die ursprünglichen Therapiepläne. Die Umsetzungsrate lag bei 72% [78].

Dennoch bleibt die Frage, ob Patienten, die innerhalb einer multidisziplinären Tumorkonferenz besprochen werden, auch tatsächlich eine leitliniengerechte Behandlungs- bzw. Therapie(empfehlung) erhalten und wie diese im klinischen Alltag umgesetzt wird. Auch hierzu ist die Studienlage sehr divergent. So gibt es einerseits internationale Studien mit größeren Patientenkollektiven, die eine hohe Rate an Leitlinienkonformität bezogen auf einzelne Tumorstadien oder Therapieformen belegen [79]. Andererseits gibt es Studien, die zwar eine hohe Akzeptanz für einzelne Leitlinien nachweisen, diese werden jedoch nicht routinemäßig im klinischen Alltag angewandt [80, 81]. Im Hinblick auf einen möglichen Überlebensvorteil dieser Patienten besteht derzeit ebenfalls eine heterogene Datenlage [82]. In zwei Studien [25, 32] zeigte sich ein signifikant besseres Outcome. Die entsprechende Datenlage in Deutschland ist diesbezüglich eher lückenhaft [37]. Eine 2010 veröffentlichte Studie untersuchte zum ersten Mal die Umsetzung der S3-Leitlinie der DGP im Bundesland Berlin. Dabei zeigte sich eine hohe Leitlinienkonformität im stationären, nicht aber im ambulanten Bereich [39].

Die vorliegende Arbeit versucht mit Hilfe der Auswertung eines großen regionalen Tumorzentrums (Lungentumorzentrum München) die bestehende Datenlage in Deutschland zu verbessern. Der

Fokus wird dabei exemplarisch auf den Standort München Innenstadt gelegt, dennoch bleibt zu hoffen, dass die Ergebnisse auch auf andere Standorte übertragbar sind. Es handelt es sich um eine Art Qualitätskontrolle für die dortige Tumorkonferenz, um die Bedeutung und die Effizienz einer solchen Expertenrunde zu überprüfen. Es gibt aus Halle bereits eine andere Dissertation, die sich mit diesem Thema beschäftigt hat [83]; dort wurde jedoch ein kleineres und stärker selektiertes Patientenkollektiv betrachtet, und es wurden nur Daten für Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom erhoben.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen, dass der weit überwiegende Teil des Patientenkollektivs eine leitlinienkonforme Therapieempfehlung innerhalb des zweijährigen Beobachtungszeitraumes erhalten hat und legen die Vermutung nahe, dass Patienten, die dieser Gruppe zugeordnet wurden, möglicherweise tatsächlich einen Vorteil aus der gemeinsam erarbeiteten Therapieempfehlung ziehen konnten. Die hohe Umsetzungsrate in der Studie von Blum [39] konnte somit bestätigt werden. Als methodischer Unterschied ist hierbei jedoch zu beachten, dass es sich im vorliegenden Fall um eine monozentrisch angelegte Studie handelt, die sowohl Patienten mit kleinzelligem als auch nichtkleinzelligem Lungenkarzinom betrachtet und die gegebenen Empfehlungen individuell analysiert hat.

Streng genommen hat die vorliegende regionale Studie ein prospektives ebenso wie retrospektives Design. Die primäre Datengrundlage bildeten dabei die Protokolle und Patientendaten aus den jeweiligen Tumorkonferenzen.

4.2 Besonderheiten des Patientenkollektivs

Verglichen zu den vom Robert-Koch-Institut 2012 veröffentlichten Daten zur Situation von Patienten mit einer Krebserkrankung in Deutschland [6], lag eine relativ gleichmäßige Geschlechterverteilung im untersuchten Gesamtkollektiv, mit einer leichten Verschiebung zugunsten der Männer vor. Der vergleichsweise hohe Frauenanteil (45%) lässt sich eventuell durch das verstärkte Rauchverhalten der Frauen in den letzten beiden Jahrzehnten und die damit verbundene höhere Krebsinzidenz erklären; ein relevanter Zusammenhang konnte jedoch nicht ermittelt werden. Zum Untersuchungszeitpunkt haben innerhalb des Gesamtkollektivs etwa 60% der Frauen eine positive Nikotinanamnese (Ex-Raucherin/aktiver Nikotinabusus) und liegen damit im bundesdeutschen Gesamtdurchschnitt [6]. Bei den Männern waren es etwa 70%. Eine andere mögliche Erklärung könnte in der Tatsache begründet liegen, dass durch die Behandlung in einem universitären Zentrum aufgrund des Angebotes von speziellen Studien und molekularer Diagnostik immer auch eine gewisse Selektion vorherrscht. Weiterführend würde sich hier ein Vergleich mit

den Daten des Tumorregisters München anbieten, dies ist jedoch in der vorliegenden Arbeit nicht erfolgt.

Das Durchschnittsalter lag bei ungefähr 67 Jahren. Der Großteil der Patienten wies bei der Erstdiagnose bereits ein weit fortgeschrittenes Tumorstadium III bis IV auf, und das Gesamtkollektiv bildet so die beschriebene aktuelle demographische Situation relativ gut ab [6]. Mit einem Anteil von 83,5% nichtkleinzelligen Karzinomen und 12,1% kleinzelligen Karzinomen entspricht das Patientenkollektiv in etwa der Verteilung innerhalb der Allgemeinbevölkerung [13].

Bezogen auf die Tumorhistologie überwog deutlich der Anteil an Adenokarzinomen, wobei das Verhältnis zwischen beiden Geschlechtern weitgehend ausgeglichen war. Dies widerspricht den Daten aus der vorhandenen Literatur, da hier das Adenokarzinom häufig mit einer fehlenden Nikotinanamnese und insbesondere auch dem weiblichen Geschlecht assoziiert wird [13, 84]. Dennoch lässt sich die erhöhte Anzahl der Patienten mit einem Adenokarzinom möglicherweise durch folgende Zusammenhänge erklären: nach Angaben des sogenannten Tabakatlas, herausgegeben vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), bestehen innerhalb Deutschlands erhebliche Unterschiede im Rauchverhalten der Bevölkerung [85]. In nördlich gelegenen Bundesländern besteht bei beiden Geschlechtern ein vermehrter Nikotinkonsum verglichen mit den südlichen Bundesländern [85]. Darüber hinaus gibt es einen Zusammenhang zwischen Sozialstatus und Nikotinkonsum, dieser sinkt mit steigendem Sozialstatus [86].

Da aus der vorhandenen Literatur hervorgeht, dass Adenokarzinome gehäuft mit einer fehlenden Nikotinanamnese einhergehen [84], spielt möglicherweise der Standort eine Rolle. Das Lungentumorzentrum München ist ein überregionales Zentrum im süddeutschen Raum und München eine Stadt mit hoher Akademikerdichte und entsprechend hohem Sozialstatus. Ferner konnte am LTZM als einer der ersten Einrichtungen deutschlandweit die molekulare Testung auf Treibermutationen bei NSCLC (beispielsweise ALK/EGFR) technisch durchgeführt werden. Es gibt daher auch im hier untersuchten Patientenkollektiv eine vermehrte Anzahl an Patienten, die ebendiese Mutationen aufwiesen, die vermehrt bei Adenokarzinomen nachweisbar sind [84]. Das am zweithäufigsten vertretene Plattenepithelkarzinom dominierte bei den männlichen Patienten.

4.3 Limitationen der Datenerhebung

Aufgrund einer teilweise unzureichenden Dokumentation der Patienten- und tumorspezifischen Daten - hiermit sind v.a. der Performance Status, das Tumorstadium oder eine vollständige Auflistung aller relevanten Komorbiditäten gemeint - wurde die Datenerhebung erschwert. Insbesondere im Hinblick auf die z.T. auch retrospektiv erfolgte Auswertung der Tumorkonferenzdaten führte dies möglicherweise zu Verzerrungen.

Darüber hinaus war es schwierig, die einzelnen Patientenverläufe immer genau nachzuverfolgen. Eine ausreichende Verlaufsdokumentation war bei Patienten, die sich von extern zur Einholung einer Zweitmeinung vorstellten oder durch ein anderes fachspezifisches Zentrum vorgestellt wurden und deren Weiterbehandlung nicht am LTZ München stattfand, nicht immer möglich. Es kann daher keine gesicherte Aussage über prospektive Parameter wie beispielsweise das Überleben der Patienten oder deren Prognose getroffen werden, hierfür ist letztlich auch der Beobachtungszeitraum von 2 Jahren zu kurz.

Als weiterer potenzieller Störfaktor könnte auch die inhomogene Abbildung der Therapieempfehlung im Tumorstadium III in den verschiedenen zugrundeliegenden Leitlinien angesehen werden.

4.3.1 Besondere Bedeutung des Performance Status (ECOG-Score)

Der Umgang mit patientenspezifischen Daten, insbesondere die Erfassung des Performance Status (ECOG-Score) in der vorliegenden Arbeit, sollte kritisch hinterfragt werden. Bei der Anmeldung des Patientenfalls in der Tumorkonferenz wurde dieser oftmals nicht schriftlich dokumentiert. Hieraus ergibt sich bei bspw. fehlender Anwesenheit des aktuell behandelnden Arztes bzw. mangelnder Kenntnis über den aktuellen Allgemeinzustand, dass der Performance Status im Endeffekt keinen oder nur geringen Einfluss auf die Therapieentscheidung nehmen konnte und die Empfehlungen hierdurch inadäquat beeinflusst worden sein könnten. Zu beachten ist auch, dass die Bestimmung dieses Status sehr subjektiv ist und es große Unterschiede in der Beurteilung durch den Patienten selbst, dessen Angehörige oder durch die behandelnden Ärzte sowie das Pflegepersonal gibt. So ist es durchaus denkbar, dass auch innerhalb der behandelnden Ärzte der Performance Status unterschiedlich eingeschätzt wird – ein Nicht-Onkologe wird den Patienten möglicherweise schlechter bewerten, als ein Onkologe, der diesen Score tagtäglich verwendet [41]. Trotz allem gilt der ECOG-Score als prognostisch bedeutsamer Faktor in der Therapie des Lungenkarzinoms. Es konnte bereits mehrfach gezeigt werden, dass ein höherer ECOG-Score (≥ 2), d.h. ein eingeschränkter Performance Status des Patienten, mit einer niedrigeren medianen progressionsfreien Zeit und einem niedrigeren Gesamtüberleben einhergeht [87-89]. Auch in den Studien werden meist keine Patienten mit einem ECOG-Score von 2 oder schlechter eingeschlossen. Insofern spielt dieser Parameter eine wichtige Rolle für die Therapieentscheidung bzw. -empfehlung.

Auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied bezogen auf den Performance Status zwischen den leitlinienkonform und nicht leitlinienkonform

behandelten Patienten. Die Patienten, die der Gruppe „weniger als Leitlinie“ zugeordnet werden konnten, wiesen einen höheren Wert und damit einen schlechteren Performance Status auf.

Um zu verhindern, dass die Information über den aktuellen Performance Status des Patienten nicht mit in die Tumorkonferenzentscheidung miteinbezogen wird, bietet es sich an die Patientenvorstellung innerhalb der Tumorkonferenz nach Möglichkeit immer durch die behandelnden Ärzte oder die zuständige onkologische Fachpflegekraft durchführen zu lassen. Diese kennen den Patienten, können dessen Allgemeinzustand am besten einschätzen und mögliche Rückfragen der Tumorkonferenzteilnehmer beantworten [90]. Dadurch würde die Patientenvorstellung nicht nur mehr Evidenz-, sondern vor allem auch Praxisbezug bekommen [90]. Ist dies aus organisatorischen Gründen nicht durchgehend möglich, könnte man zumindest verstärkt auf eine genaue Dokumentation des Performance Status bei Anmeldung zur Vorstellung in der Tumorkonferenz drängen.

Ferner könnte man versuchen dem Problem dadurch zu begegnen, indem man den Patienten kurz vor der Vorstellung im Tumorboard gemeinsam visitiert oder ihn womöglich bei seiner Fallbesprechung dazu holt. Auch eine Videoübertragung etc. wäre denkbar. Wichtig ist auf jeden Fall eine objektive Einschätzung des Allgemeinzustands des Patienten zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Tumorkonferenz. So konnte in zwei Studien [91] gezeigt werden, dass die (richtige) Einschätzung des ECOG-Score von Patienten und Ärzten stark differiert, was mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko in fortgeschrittenen Tumorstadien assoziiert ist [91]. Darüber hinaus neigen die Patienten häufig dazu, sich schlechter einzuschätzen [92].

4.4 Gründe für eine nicht leitlinienkonforme Therapieempfehlung

Für die knapp 25% der Patienten, für die eine nicht leitlinienkonforme Therapieempfehlung („mehr als Leitlinie behandelt“ oder „weniger als Leitlinie behandelt“) in der Tumorkonferenz konsentiert wurde, konnten fünf beeinflussende Faktoren ermittelt werden.

4.4.1 Kategorie: Allgemeinzustand/Komorbiditäten/Therapieunverträglichkeit

Die Berücksichtigung des Allgemeinzustands und vorhandener Komorbiditäten sind für eine adäquate Tumorthherapie unerlässlich.

Wie die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, wurde bei knapp einem Drittel der Patienten eine leitliniengerechte Therapie durch einen chronisch reduzierten oder akut verschlechterten Allgemeinzustand, das Vorhandensein relevanter Komorbiditäten, eine Verschlechterung des Performance Status oder durch eine Therapieunverträglichkeit verhindert (vgl. Kapitel 3.1.2,

Kategorie a). Das folgende Patientenbeispiel soll dies veranschaulichen: ein 75-jähriger Patient mit einem ECOG-Score von 1 und einem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom im Stadium III b erhält statt einer kombinierten Radiochemotherapie eine Monochemotherapie, da er nebendiagnostisch unter einem starken Lungenemphysem und einer ausgeprägten Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse 3-4) leidet, bei der eine leitlinienkonforme Strahlentherapie kontraindiziert wäre.

Weiter lässt sich anhand der Ergebnisse festhalten: Patienten, die aufgrund körperlicher Einschränkungen eine nicht leitlinienkonforme Therapieempfehlung erhalten, werden ausschließlich der Untergruppe „weniger als Leitlinie behandelt“ zugeordnet. Sie sind darüber hinaus signifikant älter (im Mittel ca. 74 Jahre alt) und weisen einen deutlich schlechteren Performance Status (ECOG-Score ≥ 2) und einen höheren Wert im Charlson Komorbiditätsindex (durchschnittliche Punktzahl 1,92) auf.

Damit liegt der Gedanke nahe, dass es eine positive Korrelation zwischen Patientenalter und bestehenden Begleiterkrankungen gibt und sich auch ein schlechter Performance Status negativ auf die Leitlinienkonformität auswirkt. Wedding *et al.* beschrieben bereits 2002, dass altern das Auftreten chronischer Erkrankungen begünstigt und in der Altersgruppe > 70 Jahre im Durchschnitt etwa 5-9 nebeneinander existierende Diagnosen in einer Krankenakte zu finden sind [50, 93]. Dies kann auch in der Studie von Boxer *et al.* gezeigt werden. Im dortigen Kollektiv ist das steigende Patientenalter signifikant mit einer höheren Komorbidität sowie einem schlechteren Performance Status und damit einhergehend einer fehlenden Leitlinienkonformität assoziiert [41].

Verschiedene retrospektive Kohortenanalysen untersuchen den Einfluss der externen Faktoren Lebensalter, Komorbidität und Performance Status auf mögliche Therapieoptionen und das Outcome beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinom [38]. Wang *et al.* postulieren, dass die Therapiefähigkeit mit zunehmendem Alter signifikant abnimmt [94]. Dem widersprechend zeigen Sawada *et al.*, dass ältere Patienten gleichermaßen von einer operativen Therapie wie junge Patienten profitieren können; entscheidend für das Outcome seien primär die vorbestehenden Komorbiditäten [95]. Die Prävalenz von Komorbiditäten ist im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen insbesondere beim Lungenkarzinom mit > 50% jedoch besonders hoch [96]. Laut Otake *et al.* korreliert ein niedriger Komorbiditätsindex (CCI 0) mit einer besseren Prognose [97] und ein schlechter Performance Status ist mit einem geringeren Gesamtüberleben assoziiert [87-89]. Auch hinsichtlich einer möglichen Strahlentherapie hat ein schlechter Komorbiditätsindex den größeren negativen Einfluss auf das Outcome als etwa das Patientenalter. Die primäre Indikationsstellung wird jedoch durch das Patientenalter beeinflusst. Ältere Patienten erhalten unbegründet auch oftmals seltener eine Chemotherapie als junge Patienten [98], dabei können sie bei einer geringen Komorbidität durchaus von einer Kombinationschemotherapie mit z.B.

Carboplatin und Paclitaxel profitieren, wie die Daten von Quoix *et al.* zeigen [99]. Bei Patienten mit einem NSCLC ist dies sogar mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens assoziiert [99]. Als ultima ratio steht bei komorbiden Patienten und einer hohen zu erwartenden Toxizität immer auch eine systemische Monotherapie oder das Konzept der „Best Supportive Care“ zur Verfügung [100].

Aus diesen Beispielstudien lässt sich daher ableiten: Patienten in höherem Lebensalter (> 75 Jahre) und schlechtem Performance Status (EGOG \geq 2) werden häufig aus den klinischen Studien ausgeschlossen, sodass wenig validierte Daten vorliegen [100] und wenig detaillierte Handlungsanweisungen in den Leitlinien zu finden sind. Dennoch ist ein hohes Lebensalter (insbesondere > 80 Lebensjahre) kein Ausschlusskriterium für eine adäquate Therapieempfehlung, sondern die begleitenden Komorbiditäten sind von größerer Bedeutung [38]. Die Therapieregime sollten für diese Patientengruppe (> 75 Jahre) neu überdacht und reevaluiert [99] und die Therapieempfehlungen, zwar unter Berücksichtigung des Lebensalters aber überdies unter stärkerer Einbeziehung der bestehenden Komorbiditäten getroffen werden. Entsprechende Komorbiditätsscores und Scores zur Messung der Alltagsaktivität (bspw. der ECOG-Score) sollten prospektiv in Studien geprüft und dann mit den entsprechenden Therapieempfehlungen in den Leitlinien verknüpft abgebildet werden [38]. So stößt zum Beispiel der hier alleinig verwendete Charlson Komorbiditätsindex unter onkologischen Gesichtspunkten und im Hinblick auf eine Therapieverträglichkeit betrachtet an seine Grenzen; die zur Beurteilung relevante Komorbiditäten wie bspw. Störungen der Hämatopoese, Polyneuropathien oder leichte Nierenfunktionsstörungen werden nicht erfasst [93].

4.4.2 Kategorie: Kein Bestandteil der Leitlinie oder Studieneinschluss

Die Gültigkeit einer Leitlinie ist aufgrund der rasanten Entwicklung neuer Therapieformen im Bereich der Krebsforschung begrenzt und muss in regelmäßigen Abständen überarbeitet werden.

So nimmt mit wachsendem Fortschritt auch die Bedeutung von molekularen, histo- und immunpathologischen Untersuchungen als Grundlage für eine gezielte Tumortherapie zu. Eine einfache histologische Unterscheidung in „Plattenepithelkarzinom“ und „Nicht-Plattenepithelkarzinom“, so wie in den Leitlinien abgebildet, reicht für die Festlegung eines Therapiekonzeptes bei einem NSCLC nicht mehr aus. Eine detaillierte histologische Einteilung der Adenokarzinome in Subgruppen aber auch der Plattenepithelkarzinome sowie der neuroendokrinen Tumore ist erforderlich und sollte anhand der 4. Auflage der WHO-Klassifikation von 2015 [14] erfolgen. Dies wurde bereits in der neuen S3-Leitlinie von 2018 [101] entsprechend berücksichtigt. Die S3-Leitlinie enthält auch eine klare Handlungsanweisung für den Umgang mit sog. Treibermutationen. Eine molekulargenetische Untersuchung bei Adenokarzinomen im

Stadium IV und bei Plattenepithelkarzinomen von Nie oder Nichtrauchern ist obligatorisch. Die Bestimmung sollte im Idealfall vor Einleitung einer Primärtherapie erfolgen. Therapeutisch relevant sind hierbei die *EGFR*-Mutation in den Exons 18-21, das *ALK-ROS1*-Fusionsgen sowie die V600-Mutation im *BRAF*-Gen. Bei einem therapienaiven Patienten sollte zudem die immunhistochemische Bestimmung der Expression von *PDL1* durchgeführt werden [101]. Durch die Möglichkeit dieser zielgerichteten Tumorthherapie eröffnen sich für Patienten mit einem fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinom vielfältige neue Therapieoptionen. Diese sind sowohl im Bezug auf ein verlängertes Gesamtüberleben bzw. einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit als auch einer Verbesserung der Lebensqualität gegenüber der herkömmlichen Chemotherapie oder dem Prinzip der „Best Supportive Care“ überlegen [102, 103].

Bei gut 40% des untersuchten Patientenkollektivs bestand die Abweichung von der Leitlinie demnach darin, ein solches Therapiekonzept zu empfehlen, welches zum Zeitpunkt der Datenerhebung jedoch noch nicht in die damals gültigen Leitlinien aufgenommen war. Dessen Wirksamkeit war aber bereits durch Studien belegt bzw. wurde in einer laufenden Studie getestet. Hierbei kamen in der Zweitlinientherapie u.a. neue medikamentöse Substanzen der Immuntherapie wie bspw. der monoklonale Antikörper Nivolumab oder der Tyrosinkinase-Inhibitor Nintedanib zum Einsatz.

Die Patienten in dieser Kategorie kamen ausschließlich aus der Untergruppe „mehr als Leitlinie behandelt“ (vergleiche Kapitel 3.1.2., Kategorie b). Sie waren im Vergleich signifikant jünger, wiesen in über 80% der Fälle ein fortgeschrittenes Tumorstadium IV auf und wurden mit durchschnittlich 3-4 Vorstellungen pro Patient häufiger in der Tumorkonferenz besprochen.

Anhand dieser Konstellation kann eine der Stärken des Tumorboards verdeutlicht werden: die anwesenden Ärzte sind oft über ihre klinische Tätigkeit hinaus in der Forschung tätig, führen klinische Studien durch, sind an der Entwicklung interdisziplinärer Leitlinien beteiligt oder stehen in regelmäßigem wissenschaftlichem Austausch. Dadurch sind sie meist auf dem neuesten Wissens- und Erkenntnisstand, können dieses Wissen in die Therapieentscheidung einfließen lassen und regionsübergreifend zur Verbesserung der Patientenbehandlung beitragen [26, 27]. Auch eröffnet sich für die Patienten, vor allem an großen Spezialzentren oder Universitätskliniken, die Möglichkeit an Studien teilzunehmen, bei denen sie kontrolliert mit derartigen neuen Therapeutika behandelt werden [24, 26]. Eine engmaschige Verlaufskontrolle unter der Studienmedikation erfolgt dann häufig auch im Rahmen zahlreicher Tumorboardvorstellungen.

4.4.3 Kategorie: Begründete individuelle Entscheidung

Eine sehr heterogene Gruppe bilden 18,2% der Patienten, deren abweichende Therapieempfehlung auf einer durch das multidisziplinäre Ärzteteam begründeten, individuellen Entscheidung beruhte und meist durch die klinische Erfahrung der anwesenden Teilnehmer an der Tumorkonferenz gerechtfertigt wurde (vgl. Beispiele aus Kapitel 3.2.1, Kategorie c).

Das Patientenkollektiv aus dieser Kategorie ist durch einen niedrigeren Altersdurchschnitt (die Patienten waren im Mittel 64 Jahre alt) und einen signifikant niedrigen Performance Status (ECOG-Score 0-1 bei > 70%) sowie einen relevant niedrigen Komorbiditätsindex (CCI-Punktzahl im Mittel 0,6) bzw. geringen Komorbiditätsgrad gekennzeichnet. Darüber hinaus wiesen knapp 86% der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits ein fortgeschrittenes Tumorstadium IV auf. Auffällig ist auch, dass bei Betrachtung der Patientenfälle die Empfehlungen überwiegend zugunsten einer intensivierten und kurativ orientierten Behandlung von der damals gültigen Leitlinie abwichen.

Anhand dieses Patientenkollektivs kann folgendes verdeutlicht werden: Leitlinien sind in erster Linie systematisch entwickelte Entscheidungshilfen, die dazu dienen sollen, die Behandlungsqualität zu verbessern und eine Umsetzung medizinischer Fortschritte in den klinischen Alltag zu unterstützen [34]. Die Grundlage bilden in der Regel randomisierte kontrollierte Studien. Hierdurch wird jedoch oftmals nur ein sehr stark selektioniertes Patientenkollektiv in der Leitlinie abgebildet. Eine Übertragung auf den individuellen Patientenfall ist nicht immer möglich und bedarf entsprechender Alternativoptionen, insbesondere bei verhältnismäßig jungen, kaum vorerkrankten und fitten Patienten mit einem relevant fortgeschrittenen Tumorstadium. Darüber hinaus wird die Bereitschaft des Patienten sich einer bestimmten Therapie zu unterziehen (Compliance) oder das entsprechende Therapiemanagement im klinischen Alltag nicht oder nicht in ausreichendem Maße mit einbezogen [34]. Dies bedeutet, dass Leitlinien nur eine Art Orientierungshilfe darstellen können [34], auch wenn gemäß der Leitliniendefinition von Sackett *et al.* [104] die Einbeziehung der klinischen Expertise des Arztes in Einzelfällen durchaus gewünscht ist und der Arzt in begründeten Einzelfällen sogar verpflichtet ist, von den Empfehlungen der Leitlinie abzuweichen. Die Gründe für eine möglicherweise fehlende Leitlinienkonformität sind daher auf die Struktur und Entstehung der Leitlinie selbst zurückzuführen, unterstreichen aber andererseits auch die Wichtigkeit eines interdisziplinären Austausches, so wie es in der Tumorkonferenz der Fall ist. Diese bietet eine geeignete Plattform, um sich detailliert mit dem individuellen Patientenfall auseinanderzusetzen und ihn von verschiedenen Blickwinkeln aus zu betrachten.

Der wichtigste Faktor zur Förderung der Compliance ist eine adäquate Patientenaufklärung. Im Zuge des stetig voranschreitenden wissenschaftlichen Fortschritts und der zunehmend komplexeren Behandlungsstrategien gewinnt diese sukzessive an Bedeutung. Eine Aufklärung sollte eine fundierte und an den Wissenstand des Patienten angepasste Weitergabe von Informationen über die zugrunde liegende onkologische Grunderkrankung beinhalten. In Hinblick auf die Diagnose, die Diagnostik und mögliche Therapieoptionen, sollten die Durchführung, zu erwartende Risiken und Konsequenzen sowie die Notwendigkeit und Dringlichkeit aber auch die Erfolgsaussichten der Therapie besprochen werden [101]. Dabei spielen sowohl eine gute „Arzt-Patienten-Beziehung“, als auch das Modell des sog. „shared decision making“ eine entscheidende Rolle [105]. Aufbauend auf empirischen Daten und praktischer Erfahrung des behandelnden Arztes, erlaubt dieses Modell dem Patienten ein aktives Mitwirken, an den ihn betreffenden medizinischen Entscheidungen, unter Berücksichtigung der individuellen Situation, ganz im Sinne eines partnerschaftlichen Konsens [105]. Im Zuge dessen sollten immer auch schwerwiegende Änderungen im Krankheitsverlauf, bspw. das Auftreten eines Rezidivs, ein Tumorprogress oder der nahende Tod, offen und ehrlich kommuniziert werden, da dies die Akzeptanz für die jeweilige Situation meist deutlich erhöht und die Wünsche des Patienten in dieser Lebensphase besser berücksichtigen kann [101, 106]. Oftmals hilft auch die Einbeziehung des sozialen Umfeldes (Angehörige, andere medizinische Behandlungsgruppen etc.) zur weiteren Unterstützung. Zur Verbesserung der Kommunikationsfähigkeit ist für Ärzte die Teilnahme an regelmäßigen Kommunikationstrainings sinnvoll, deren Wirksamkeit empirisch belegt ist [107, 108].

Neben der Patientenaufklärung, einer adäquaten Arzt–Patienten-Beziehung bzw. Arzt-Patienten-Kommunikation und der gemeinsamen Entscheidungsfindung können folgende weitere Faktoren die Compliance des Patienten positiv beeinflussen. Hierzu zählen u.a. eine vereinfachte Durchführbarkeit der Therapie wie bspw. die orale Einnahme einer Therapie in Tablettenform (z.B. Tyrosinkinase-Inhibitoren bei NSCLC) in einem fest in den Tagesablauf integrierten zeitlichen Intervall oder im Falle einer ambulanten Chemotherapie die Orientierung an festgelegten, regelmäßig wiederkehrenden Zyklen. Der Umgang mit der Erkrankung sollte zur Routine werden.

Darüber hinaus kann die Auseinandersetzung mit der Erkrankung durch regelmäßige Schulungen, Apps oder auch der zwischenmenschliche Austausch im Rahmen von Selbsthilfegruppen einen positiven Beitrag leisten und die Eigenverantwortung des Patienten im Umgang mit seiner Erkrankung fördern [109, 110].

Seit einigen Jahren gibt es in Deutschland den Beruf des „Physician Assistant“ (PA), auch als „Arztassistent“ bezeichnet; eine Berufsgruppe, die dazu befähigt ist, in enger Zusammenarbeit mit den Ärzten diese in ihrer klinischen Tätigkeit zu entlasten und zu unterstützen. Sie begleiten dabei

u.a. komplexe Dokumentations- und Managementprozesse [111], können aber bspw. auch Aufgaben in der medizinischen Betreuung von Patienten übernehmen, sofern es sich dabei nicht um eine ausschließlich ärztliche Tätigkeit handelt. Damit sorgen sie nicht nur für eine Entlastung der Ärzte, sondern bieten den Patienten einen zusätzlichen kontinuierlichen Ansprechpartner bei Fragen rund um die zugrundeliegende Erkrankung. Durch optimierte Prozesse kann die Patientenverweildauer verkürzt und der Therapieerfolg bzw. die Patientenzufriedenheit so verbessert werden [111, 112].

4.4.4 Kategorie: Patientenwunsch

Bei ca. 5% aller Patienten konnte die Ablehnung einer notwendigen Therapiemaßnahme oder einer Diagnostik als Grund für eine von der Leitlinie abweichende Therapieempfehlung abgeleitet werden. Hierbei wurde als häufigster Grund der schlechte Allgemeinzustand oder der Erhalt der Lebensqualität anstelle einer nebenwirkungsreichen Therapie angegeben, wobei die Evaluation der einzelnen Gründe der Patienten aufgrund des diesbezüglich primär retrospektiven Charakters dieser Arbeit schwierig war.

Einen Einfluss könnte hierbei auch die bereits angesprochene Diskrepanz zwischen Arzt und Patient bezüglich der Einschätzung des Performance Status gespielt haben. Eine vorgeschlagene Therapieoption wird aufgrund der subjektiven, schlechten Selbsteinschätzung des Patienten abgelehnt [107]. In einem solchen Fall wäre es ratsam, das Gespräch mit dem Patienten zu suchen und zu versuchen, ihm erneut alle Therapieoptionen darzulegen, Nutzen und Risiko abzuwägen und ihm die für ihn beste Option aufzuzeigen. Wie bereits im vorherigen Abschnitt aufgeführt, hilft dem Patienten im Umgang mit seiner Krankheit oftmals schon allein das Gefühl, den Entscheidungsprozess mitbestimmen zu können, insbesondere wenn diese einen großen Einfluss auf ihre Lebensqualität hat [113].

4.4.5 Kategorie: Sonstige Faktoren

Unter diesem Sammelbegriff können die vier bereits im Ergebnisteil beschriebenen Patientenfälle zusammengefasst werden. In drei Fällen kam es zu einem unbeabsichtigten ärztlichen Irrtum bzw. Fehlentscheidung aufgrund einer ungenauen Dokumentation während der Tumorkonferenz. Ein weiterer Patientenfall konnte wegen unvollständiger Informationen und Abwesenheit des behandelnden Arztes in der Tumorkonferenz nicht adäquat beurteilt werden.

Dies ist ein bereits bekanntes und in diesem Zusammenhang vielfach untersuchtes Problem. Lamb *et al.* konnten bspw. zeigen, dass die Qualität der vorhandenen Informationen einen signifikanten Einfluss auf das Erlangen einer gemeinsamen Entscheidung hat [114]. Um in der Zukunft ein solches Problem zu umgehen, wäre es denkbar, die Patientenvorstellung ausschließlich durch den

betreuenden Arzt durchführen zu lassen. Ist dies aus organisatorischen Gründen nicht gewährleistet, sollte es zumindest einen entsprechend detaillierten Anmeldebogen geben, der durch eine zentrale Anmeldestelle auf die notwendigen vollständigen Informationen hin überprüft wird. Bei fehlenden Informationen sollte die Vorstellung entsprechend zurückgestellt werden. Darüber hinaus ist es erforderlich, dass die entsprechenden Mitglieder der Tumorkonferenz im Vorfeld Zugriff auf die Patientendaten erhalten, um sich vorbereiten zu können. Im Rahmen des DKG-Zertifizierungssystems ist dies eine der Voraussetzungen für die Erlangung der Bezeichnung des onkologischen Zentrums [28, 115].

Um einer fehlerhaften Protokollierung der Therapieempfehlung vorzubeugen, könnte man erwägen ggf. die Mitschrift aus der Tumorkonferenz und die endgültige Empfehlung digital auf eine Leinwand zu projizieren, damit sie durch die anwesenden Mitglieder kontrolliert werden kann. Diese Kontrollinstanz kann so eventuell Missverständnissen oder Unachtsamkeit vorbeugen, die ggf. eine fehlerhafte Empfehlung nach sich ziehen würden.

Ungeachtet dessen, dass interdisziplinäre Tumorkonferenzen mittlerweile einen festen Bestandteil in der individualisierten Therapie von onkologischen Patienten darstellen [24], bestehen weiterhin Defizite, die es in der Zukunft zu verbessern gilt: ein wesentliches Problem stellt auch die Diskrepanz zwischen der hohen Anzahl an jährlichen onkologischen Neuerkrankungen und der vergleichsweise geringen Anzahl an qualifizierten onkologischen Zentren dar. Bumm *et al.* postulierten, dass innerhalb von 30 Minuten nur 6 Patientenfälle effektiv und sinnvoll besprochen werden können [116]. Im klinischen Alltag werden oftmals deutlich mehr Neuvorstellungen besprochen, zulasten der Konzentration und Qualität der Entscheidungen [24]. Am Lungentumorzentrum München wird versucht, diesem Problem durch mehrmalige wöchentliche Tumorboards zu begegnen; hier wurden im Untersuchungszeitraum ca. 167 Neuvorstellungen besprochen.

Darüber hinaus sind auch Kommunikationsprobleme die Ursache für nachteilige Therapieentscheidungen [117]. Gemäß Temel *et al.* wird im Rahmen der onkologischen Versorgung, die Lebensqualität und das Überleben durch gute Kommunikation sowohl zwischen Arzt und Patient, als auch zwischen den einzelnen Fachgruppen erheblich positiv beeinflusst [118]. Die im Tumorboard bestehende heterogene Gruppenzusammensetzung erschwert häufig eine gelungene Kommunikation. Es werden überwiegend Informationen ausgetauscht, die bereits allen Mitgliedern bekannt sind, sodass die Gruppe keinen ausreichenden Gebrauch „von ihrem nominellen Wissensvorsprung gegenüber den einzelnen Gruppenmitgliedern“ und ihrem Expertenwissen macht [117]. Dies hat primär psychologische Ursachen. Doch es ist gerade der umfassende Informationsaustausch bezogen auf den individuellen Patientenfall, der einen

verlässlichen Vorhersagewert bezüglich der Therapieentscheidung darstellt [117]. Ein möglicher konstruktiver Lösungsansatz könnte daher sein, am Anfang jeder Tumorkonferenz die einzelnen Experten explizit zu benennen, um bewusst auf die Existenz ungeteilter und ggf. unbekannter Informationen aufmerksam zu machen. Ferner sollten klare Regeln für den Kommunikationsprozess gelten.

4.5 Leitlinienkonforme vs. nicht leitlinienkonforme Therapieempfehlung

Im direkten Vergleich der drei Gruppen (leitlinienkonform, „weniger als Leitlinie“ und „mehr als Leitlinie“) ergeben sich in der univariaten Analyse signifikante Unterschiede bezogen auf das Alter, die Histopathologie, das Tumorstadium, den Performance Status sowie den Charlson Komorbiditätsindex (vgl. Kapitel 3.2, Tabelle 12).

Die Patienten in der „mehr als Leitlinie“ und leitlinienkonform behandelten Gruppe sind signifikant jünger, haben weniger schwere Begleiterkrankungen (geringerer durchschnittlicher Komorbiditätsindex) und einen größeren Anteil an Adenokarzinomen als die Patienten aus der Gruppe mit einer Therapieempfehlung „weniger als Leitlinie“, bei denen der Anteil an SCLC größer ist. Dies wird durch die folgenden Tatsachen erklärt: bei den Patienten aus der Gruppe mit einer Behandlungsempfehlung „mehr als Leitlinie“ wurde im Rahmen der Tumorkonferenz versucht, eine möglichst zielgerichtete Behandlung zu ermöglichen bzw. zu empfehlen, auch wenn diese Therapieempfehlung noch nicht vollständig in den Leitlinien abgebildet war. Dies galt insbesondere für Patienten mit einer Treibermutation. Treibermutationen treten insbesondere bei jüngeren, weiblichen und nicht bzw. nie rauchenden Patienten auf [119]. Diese sind per se aufgrund des niedrigen Erkrankungsalters und des fehlenden Nikotinkonsums deutlich weniger vorerkrankt bzw. komorbide. Einen weiteren Grund stellt die teils sehr aggressive multimodale und individuelle Therapieempfehlung im Stadium III bzw. bei solitärer Metastasierung im Stadium IV dar; auch diese ist nur bei eher jüngeren und weniger körperlich eingeschränkten Patienten sinnvoll bzw. umsetzbar. Auch die unterschiedliche Histopathologie kann mit dem Rauchverhalten begründet werden: im Vergleich zum Plattenepithelkarzinom und dem SCLC ist das Adenokarzinom weniger eng mit dem Nikotinkonsum assoziiert [120], der sich wiederum auf die Komorbidität auswirkt (siehe oben).

Der Anteil der Patienten, die einen schlechten Performance Status aufweisen (ECOG \geq 2), war in den beiden nicht leitlinienkonform behandelten Gruppen („mehr als Leitlinie“ und „weniger als Leitlinie“) signifikant größer als in der Gruppe mit einer leitlinienkonformen Tumorkonferenzempfehlung. Auch dies lässt sich plausibel begründen: je schlechter es einem Patienten geht, desto individueller fällt, unter besonderer Berücksichtigung des Performance

Status, die jeweilige Behandlungsempfehlung aus. Handelt es sich bspw. aufgrund fortgeschrittener und letztlich prognosebestimmender Begleiterkrankungen um einen chronisch schlechten Performance Status, so wird die Therapieempfehlung verhältnismäßig zurückhaltend und ggf. auch die Leitlinienempfehlung unterschreitend ausfallen. Besteht hingegen die Chance auf eine deutliche Verbesserung des Performance Status nach einer erfolgreichen Tumortherapie, so wird die jeweilige Behandlungsempfehlung deutlich aggressiver ausfallen, als die Leitlinie es bei einem ECOG-Score > 2 empfiehlt.

In der multivariaten Analyse hingegen (vgl. Kapitel 3.2.7, Tabelle 13) sind nicht mehr ganz so viele Einflussgrößen signifikant. Hier ergibt sich nur ein signifikanter Einfluss des Geschlechts sowie des Stadiums und der Komorbidität auf die leitlinienkonforme Therapieempfehlung/Behandlung. Alter und Performance Status hingegen spielen eine untergeordnete Rolle; das bedeutet jedoch nicht zwangsläufig, dass diese Parameter keinen Einfluss haben. Eine mögliche Erklärung könnte ggf. die kleinere Patientenzahl liefern: Patienten, bei denen keine Angaben zu den jeweiligen Patienten- und tumorspezifischen Charakteristika gemacht werden konnten, wurden in der Analyse nicht berücksichtigt. Darüber hinaus wurden die Patienten der Gruppe „mehr als leitlinienkonform“ in dieser Berechnung als leitlinienkonform gewertet, was etwaige Verzerrungen zur Folge gehabt haben könnte.

Im zugrundeliegenden Patientenkollektiv haben demnach Männer eine im Vergleich zu Frauen um den Faktor 3-fach signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit leitlinienkonform behandelt zu werden. Unter Beachtung der tendenziell ausgewogenen Geschlechterverteilung innerhalb der Vergleichsgruppen ist dies ein unerwartetes Ergebnis. Eine weiterführende Aussage bzw. Differenzierung ist nicht möglich und die einzelnen Gründe hierfür können nicht abschließend geklärt werden. Unter Berücksichtigung des aktuellen Kenntnisstands könnte eine Ursache in der Tatsache begründet sein, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt die Lungenkrebsinzidenz bei Männern rückläufig, bei Frauen in jüngerem und mittleren Lebensalter jedoch noch immer ansteigend ist [120]. Diese weisen, wie bereits erwähnt, auch häufiger Treibermutationen auf, die eine zielgerichtete Therapie erlauben und unter der deutlich längere Erkrankungsverläufe beobachtet werden können [120]. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung in der vorliegenden Arbeit ist dieses Patientenkollektiv möglicherweise aufgrund der fehlenden Behandlungspfade in der zugrundeliegenden Leitlinie häufiger der nicht leitlinienkonformen Gruppe zugeordnet worden.

Patienten mit einem lokal begrenzten Tumorstadium II hatten währenddessen eine um 17% signifikant niedrigere Wahrscheinlichkeit für eine leitlinienkonforme Behandlung. Auch hier kann man über mögliche Gründe nur mutmaßen. Die erneute Betrachtung dieses Kollektivs zeigt: der Altersdurchschnitt liegt bei ca. 70 Jahren und die Patienten haben häufig beeinträchtigende

Begleiterkrankungen. Mit 25% können die meisten Patienten mit einem Tumorstadium II der Gruppe mit einer Therapieempfehlung „weniger als Leitlinie“ zugeordnet werden, deren Abweichung von der Leitlinie sich hauptsächlich durch einen schlechten Allgemeinzustand, erhöhte Komorbidität oder Therapieunverträglichkeiten begründen lässt. Eine primäre Resektion oder lokale Radiotherapie bei diesen Patienten ist nicht möglich. Ebenso wird aufgrund der Gesamtsituation häufig keine adjuvante Chemotherapie empfohlen, auch wenn der positive Nutzen bereits durch diverse Studien belegt ist, insbesondere auch bei älteren Patienten (> 65 Jahre) [121-124]. Diese Beobachtung wird auch durch die Daten des Onkozert-Jahresbericht für Lungenkrebszentren untermauert. Hier zeigt sich im Hinblick auf eine adjuvante Chemotherapie mit ca. 30% eine vergleichsweise geringe Umsetzungsrate der postoperativen adjuvanten Chemotherapie innerhalb der Lungenkrebszentren in Deutschland [125]. Begründet wird dies hauptsächlich mit hohem Lebensalter, Komorbiditäten, Ablehnung seitens der Patienten oder anderen Kontraindikationen [125].

Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse der logistischen Regression, dass sich mit zunehmendem Komorbiditätsindex um einen Punkt die Wahrscheinlichkeit einer leitlinienkonformen Behandlung signifikant um den Faktor 0,69 verringert. Das heißt also: mit zunehmendem Schweregrad der Begleiterkrankungen steigt innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs die Wahrscheinlichkeit für eine nicht leitliniengerechte Therapie.

In Anbetracht der Tatsache, dass der Hauptrisikofaktor Nikotinkonsum nicht nur für die Entstehung von Lungenkarzinomen, sondern auch für eine Vielzahl weiterer Erkrankungen verantwortlich ist, ist es wenig überraschend, dass bei Lungenkarzinompatienten in der Regel zahlreiche weitere Erkrankungen diagnostiziert werden können [126]. Insbesondere schwere Begleiterkrankungen sorgen oftmals für Therapienebenwirkungen oder -abbrüche, wie Gronberg *et al.* anhand einer Phase III-Studie mit First Line Chemotherapie-Patienten zeigen konnten [127]. In der Gruppe der Patienten mit einer schweren Komorbidität traten signifikant mehr Thrombopenien und neutropenes Fieber auf [127]. Daher gilt: gerade in Patientenkollektiven mit einem durchschnittlich hohen Erkrankungsalter, einem schlechten Performance Status aber auch schweren Begleiterkrankungen gilt es unter Nutzen-Risiko-Abwägung einen schmalen Grat zwischen Über- und Unterbehandlung zu beschreiten, der damit indirekt auch einen Einfluss auf die Leitlinienkonformität hat (siehe auch Kapitel 4.4.1).

4.6 Umsetzung der Tumorkonferenz- bzw. Therapieempfehlung

Für den Therapieerfolg einer Erkrankung ist nicht nur eine leitlinienkonforme Empfehlung wichtig, sondern insbesondere auch eine konsequente Umsetzung derselben [128]. In dem hier

untersuchten Patientenkollektiv war die Umsetzungsrate der einzeln betrachteten Fallvorstellungen mit 81,0% (n = 587 von 725 Gesamttumorkonferenzvorstellungen) relativ hoch. Die Gründe, die zu einer Nicht-Umsetzung der Empfehlung geführt haben, sind in Kapitel 3.3.1. dargestellt; es handelt sich um 19% aller Fallvorstellungen.

Hierzu sei jedoch angemerkt, dass für einen relevanten Anteil von 58% dieser Fallvorstellungen (n = 80 von 138) keine weiteren Verlaufsinformationen eruiert werden konnten und diese daher unter dem Begriff „Lost to follow-up“ zusammengefasst wurden. Hierbei handelte es sich überwiegend um externe Patientenfälle, die zwar zur Zweitmeinung vorgestellt, letztlich aber nicht im LTZ München behandelt wurden. Im Vergleich zum Gesamtkollektiv ergaben sich, anders als man vielleicht erwarten würde, bei der intensiveren Betrachtung der sich dahinter verbergenden Patientengruppe, keine wesentlichen Besonderheiten bezüglich der Patienten- und tumorspezifischen Charakteristika. Es ist diskutabel, ob man dieses Kollektiv nun generell als „Nichtumsetzung“ der Tumorkonferenzempfehlung betrachtet oder nicht. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass eine Zweitmeinung in einem mit ausgewiesenen Experten besetzten Tumorboard oftmals zu relevanten Behandlungsänderungen [24] und ggf. auch Umsetzungen führt. Definitiv denkbar ist auch, dass einhergehend mit der vermehrten Verdichtung der Fachkompetenzen zu organspezifischen Zentren die Anzahl solcher konsiliarischen Vorstellungen in der Zukunft weiter zunehmen wird.

Bei der Untersuchung und Interpretation der vorliegenden Daten ergeben sich weitere potentielle Störfaktoren, die die statistische Auswertung verzerren könnten: es wurde generell nur erfasst, ob eine Umsetzung der Empfehlung im definierten Zeitraum erfolgte oder nicht; eine retrospektive Aussage über die genaue Anzahl an abgebrochenen Therapien kann dadurch nicht mehr getroffen werden. Überdies erfolgte zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine scharfe Differenzierung zwischen einer akuten Verschlechterung des Allgemeinzustandes und vorbekannten chronischen Erkrankungen/Komorbiditäten in Bezug auf die Auswertung der Umsetzung der Empfehlungen, sodass die Interpretation der Aussagen demnach deutlich eingeschränkt ist. Eine akute klinische Verschlechterung zwingt schließlich in Einzelfällen zu Abweichungen von zuvor gültigen Therapieempfehlungen. Zusammenfassend muss man daher kritisch festhalten, dass in diesen Punkten tatsächlich wohl eher ein Problem der Datenerhebung als ein Problem von mangelnder Umsetzung vorliegt.

Die Auswertung der Daten wurden auch durch die Tatsache erschwert, dass sich insbesondere bei Patienten mit mehrfacher Vorstellung in der Tumorkonferenz sowohl umgesetzte, als auch nichtumgesetzte Therapieempfehlungen innerhalb des Beobachtungszeitraums dokumentieren ließen. Eine einheitliche und eindeutige Zuteilung des Patienten in die eine oder andere Gruppe

war nicht möglich. Es wurde daher exemplarisch zunächst die jeweils erste Tumorkonferenzvorstellung eines jeden Patienten betrachtet (vgl. Kapitel 3.3.2, Tabelle 16): beim Vergleich der drei Gruppen (keine Umsetzung, Umsetzung leitlinienkonform oder Umsetzung nicht leitlinienkonform) zeigte sich nur hinsichtlich des Performance Status ein signifikanter Unterschied; Patienten mit einer nicht leitlinienkonformen Umsetzung hatten einen deutlich schlechteren Performance Status. Bedingt durch ihren verhältnismäßig schlechteren Allgemeinzustand wurde möglicherweise von einer zu aggressiven Therapiestrategie abgesehen, um die Lebensqualität nicht noch zusätzlich weiter einzuschränken.

Überdies wurden auch jeweils die Umsetzungen der weiteren Tumorkonferenzvorstellungen (2. bis 5. Vorstellung) analysiert und graphisch dargestellt (siehe Kapitel 3.3.3). Aus den Graphiken lässt sich folgendes ableiten: mit zunehmender Anzahl an Vorstellungen sinkt das durchschnittliche Patientenalter innerhalb der Gruppe mit einer nicht leitlinienkonformen Umsetzung, wohingegen das durchschnittliche Alter innerhalb des Patientenkollektivs ohne Umsetzung steigt. Auch dies hängt mutmaßlich damit zusammen, dass die Anzahl relevanter Komorbiditäten mit steigendem Alter zunimmt und verhindert, dass etwaige Behandlungsempfehlungen dann nicht mehr umgesetzt werden bzw. werden können. Dies wird auch durch die Beobachtung untermauert, dass sich innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs der Komorbiditätsindex innerhalb der Gruppe ohne eine Umsetzung verschlechtert, während er sich innerhalb der beiden Gruppen mit einer Umsetzung verbessert. Im Gegensatz zum Patientenkollektiv ohne Umsetzung der Therapieempfehlung, führt möglicherweise auch die wirksame Behandlung der Tumorerkrankung zu einer generellen Verbesserung des Allgemeinzustands, von dem die weiteren bestehenden Erkrankungen positiv im Sinne einer Regression beeinflusst werden.

Die Umsetzung einer Empfehlung wird letztlich maßgeblich durch externe Faktoren beeinflusst und weniger durch eine zuvor leitlinienkonforme Empfehlung. Haupteinflussfaktoren sind hierbei der Patientenwunsch, ein sich verschlechternder Performance Status oder im Vergleich zum Vorstellungszeitpunkt neue klinische Informationen in der Krankengeschichte. Darüber hinaus spielt auch die Präferenz der behandelnden Ärzte eine Rolle [78]. Wie eine Arbeit aus Hamburg anhand einer Befragung einzelner Tumorkonferenzteilnehmer zeigen konnte [90], kommt es bei der Umsetzung der Empfehlungen auch stark auf die Überzeugung der einzelnen Ärzte an, denn diese müssen Vertrauen in die anwesenden Fachdisziplinen haben, sie in höchstem Maße als kompetent empfinden und hinter der Entscheidung des gesamten Tumorboards stehen. Nur dann setzen sie sich für die korrekte Umsetzung der Therapieempfehlung ein.

4.7 Wiederholte Vorstellung in der Tumorkonferenz

Retrospektiv ist es schwer, aussagekräftige Gründe für eine überdurchschnittlich häufige Vorstellung der Fälle innerhalb der Tumorkonferenz zu eruieren. Bei der Betrachtung des hier untersuchten Patientenkollektivs fällt jedoch auf, dass der Anteil der Frauen an den mehrmals vorgestellten Fällen mit 75% sehr hoch ist und die Patienten im Durchschnitt zwei Jahre jünger sind als das Gesamtkollektiv. Der hohe Frauenanteil lässt sich nicht zufriedenstellend erklären.

Eine mögliche Erklärung für das geringere Durchschnittsalter liefert die Tatsache, dass sich in dieser Gruppe zwei besonders junge Patienten im Alter von 46 und 47 Jahren befinden. Sie erhielten ihre Erstdiagnose Lungenkrebs (NSCLC - Adenokarzinom und SCLC) bereits 2011/2012 und können somit zu Beginn des Beobachtungszeitraums einen längeren Krankheitsverlauf vorweisen. Beide Patienten werden auffällig häufig dem Tumorboard mit der Frage nach dem weiteren Procedere vorgestellt. Fast scheint es so, als würde man versuchen, den Krankheitsverlauf dieser Patienten besonders engmaschig zu kontrollieren, um so einen bestmöglichen Therapieverlauf und -erfolg zu gewährleisten. Einer der beiden Patienten weist ein Adenokarzinom mit positiver Treibermutation (*ALK* positiv) auf und es kommt zu einem mehrfachen Progress unter der begonnenen TKI-Therapie mit Crizotinib.

Die Mehrheit der Patienten weist zum Zeitpunkt der Vorstellung einen guten Performancestatus auf – 75% hatten einen ECOG-Score von 0 oder 1 – sie sind somit also nur geringgradig durch ihre Tumorerkrankung beeinträchtigt. Gemessen am durchschnittlichen Charlson Komorbiditätsindex (mittlerer Punktwert $0,67 \pm 0,89$) bestehen nur leichte bis mäßiggradige Begleiterkrankungen.

Bei der Betrachtung des Gesamtkollektivs fällt außerdem auf, dass Patienten häufig dann erneut vorgestellt werden, sobald es zu einer Befundänderung kommt. In den meisten Fällen handelt es sich um einen Progress der bestehenden Tumorerkrankung oder das Auftreten eines Rezidivs, primär bei den Patienten mit komplizierten oder langwierigen Verläufen. In solchen Fällen ist die Konsensfindung innerhalb eines multidisziplinären Teams, in dem jede Fachdisziplin ihre jeweiligen bestmöglichen Therapieoptionen aufzeigen kann, von entscheidender Bedeutung. Ebenso die engmaschige Verlaufskontrolle oder die Möglichkeit der Studienteilnahme als experimentelle Therapie. Diese Möglichkeit ist vor allem an zertifizierten Lungentumorzentren oder großen Unikliniken gegeben. Ferner werden auch Patienten mit Tumorerkrankungen vorgestellt, deren Therapie nicht detailliert in den Leitlinien abgebildet ist und daher von den klinischen Erfahrungen der Experten abhängig ist. Als Beispiel wäre im vorliegenden Kollektiv ein Patient mit einem gemischt nicht kleinzelligen/kleinzelligem Lungenkarzinom zu nennen. Darüber hinaus stellen auch

Therapienebenwirkungen und individuelle Komorbiditäten, die eine leitlinienkonforme und standardisierte Therapie nicht zulassen, einen Grund für eine mehrfache Vorstellung dar.

Eine Dissertation, die sich der Untersuchung der Tumorkonferenz am UKE in Hamburg widmet, kommt zu ähnlichen Ergebnissen [90]. Auch hier werden eine Befundänderung, die Planung des weiteren Procedere oder eine vorherige unvollständige Vorstellung als Gründe für eine Mehrfachvorstellung von Patienten im Tumorboard genannt.

4.8 Fazit und Bedeutung des Tumorboards für die Therapie des Lungenkarzinoms am Standort München-Innenstadt

Am LTZ München wurde mit knapp 76% leitliniengerechter Tumorkonferenzempfehlungen eine relativ hohe Konformitätsrate erzielt. Anhand des restlichen Anteils konnten einzelne Faktoren eruiert werden, die veranschaulichen, wie eine Leitlinie in Zukunft angepasst werden muss, um auch solche Patienten zu erfassen, die initial eine nicht leitlinienkonforme Empfehlung erhalten haben. Allerdings ist ein gewisser Prozentsatz an Abweichungen aufgrund der Individualität eines jeden Patientenfalls sicherlich unumgänglich und wird auch in Zukunft nie vollumfassend in einer Leitlinie abgebildet werden.

Da die beiden Patientenkollektive mit einer nicht leitliniengerechten Behandlungsempfehlung in ihrer Zusammensetzung stark divergierten, wird zwischen einer Abweichung von der Leitlinie nach oben („mehr als Leitlinie“) und nach unten („weniger als Leitlinie“) unterschieden.

Das Patientenkollektiv mit einer nach unten abweichenden Tumorboardempfehlung war im Wesentlichen durch ein signifikant erhöhtes Durchschnittsalter (mittleres Alter > 70 Jahre), einen schlechteren Charlson Komorbiditätsindex und einen größeren Anteil an Patienten mit einem schlechten Performance Status (ECOG-Score ≥ 2) gekennzeichnet. Damit sind diese Beobachtungen kongruent zu den Ergebnissen der Medizinischen Universität Innsbruck, die im Rahmen der TYROL-Studie ein klinisches Lungenkarzinomregister führt, aus dem sich ableiten lässt, dass ein relevanter Anteil der Patienten bei Diagnosestellung älter als 70 Jahre ist und einen schlechten Performance Status (ECOG-Score ≥ 2) aufweist. Jenes spezielle Kollektiv wird in den meisten Zulassungsstudien, die als Datenbasis für eine Leitlinie dienen, jedoch nur in geringem Maße eingeschlossen, sodass eine gewisse Divergenz zwischen den Studienkollektiven und denen in der klinischen Praxis besteht, was wiederum dafür sorgt, dass dieses Kollektiv in den Leitlinien unterrepräsentiert ist [126, 129]. Vor allem das Alter hat einen negativen Einfluss auf eine mögliche

Therapieentscheidung [94] und ist in der kurativen Therapie des fortgeschrittenen Tumorstadiums häufiger mit einer nicht leitlinienkonformen Therapie assoziiert [130]. Es stellt aber kein alleiniges Kriterium dar [38], denn vor allem das Vorhandensein schwerer Begleiterkrankungen, beim Lungenkarzinom häufig mit stattgehabtem Nikotinabusus assoziiert [126], sollte stärker in die Therapieentscheidung miteinbezogen werden. Die Therapieregime für ein solches Patientenkollektiv sollten in Zukunft neu überdacht und in prospektiven Studien, auch unter Berücksichtigung relevanter Endpunkte wie Therapieabschlussrate, funktionelles Outcome und Lebensqualität [131] sowie einer validen Erhebung des Performance Status als positiven prädiktiven Parameter [132], reevaluiert werden [99, 130].

Das Patientenkollektiv mit einer von der Leitlinie nach oben abweichenden und damit im Prinzip einer mindestens leitlinienkonformen Tumorkonferenzempfehlung, maßgeblich bedingt durch ein individuelles Behandlungskonzept oder den Einschluss in klinische Studien, wurde hingegen durch ein signifikant jüngeres durchschnittliches Patientenalter, einen geringen Charlson Komorbiditätsindex sowie einen vergleichsweise größeren Anteil an Patienten mit einem guten Performance Status (ECOG 0 oder 1) charakterisiert. Interessanterweise hatten über 80% dieser Patienten jeweils bei Diagnosestellung bereits ein fortgeschrittenes Tumorstadium III oder IV. Ein möglicher Erklärungsansatz sind die zunehmende Bedeutung molekularer onkologischer Pathomechanismen und die daraus resultierenden Therapieoptionen, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht in der entsprechenden Leitlinie verankert waren, aber die Patienten durch die Besprechung ihres Falles in der Tumorkonferenz tendenziell einer multimodal intensivierten Behandlungsstrategie zugeführt wurden [133].

Im Hinblick auf die Umsetzung der Tumorkonferenzempfehlung konnte in der vorliegenden Arbeit trotz eingeschränkter Interpretierbarkeit der Daten eine hohe Umsetzungsrate erzielt werden. Es hat sich gezeigt, dass sowohl die Umsetzung an sich, als auch deren Qualität, maßgeblich durch externe Faktoren beeinflusst wird und sich hieraus mögliche Ansatzpunkte für die Zukunft ergeben: im Sinne der Qualitätssicherung sollte auf die Vollständigkeit und adäquate Darstellung der zur Entscheidungsfindung notwendigen Informationen geachtet werden und darüber hinaus eine verpflichtende Rückmeldung über die tatsächlich stattgefundene Therapie bzw. die Gründe einer Nichtumsetzung, insbesondere auch bei externen Konsilen, eingefordert werden. Darüber hinaus sind eine angemessene Arzt-Patientenkommunikation und die Einbeziehung des Patienten in den Entscheidungsprozess für eine erfolgreiche Umsetzung notwendig. Das Patientenalter, die Begleiterkrankungen oder der Performance Status lassen sich hingegen nur schwer beeinflussen, sollten aber in die Entscheidungsfindung in besonderem Maße einbezogen werden, da hiermit indirekt die Umsetzung der Behandlungsempfehlung zusammenhängt.

Zusammenfassend lässt sich festhalten: die Mehrzahl der Patienten, die am LTZM im Rahmen der Tumorkonferenz besprochen wurden, erhielten eine leitlinienkonforme Behandlungsempfehlung, die in gleichem Maße auch im klinischen Alltag umgesetzt wurde. Dies gilt insbesondere für die in der Leitlinie abgebildeten Standardfälle; ein bedeutender Vorteil der Tumorkonferenz besteht jedoch darin, insbesondere auch bei komplexen Fällen, unter Berücksichtigung der klinischen Situation, eine individuell auf den Patienten abgestimmte Therapieentscheidung zu erzielen und somit einen wertvollen Beitrag zur Versorgungsqualität zu leisten.

Gleichwohl gibt es einige Punkte, die in Zukunft berücksichtigt werden sollten, um die Qualität weiter zu verbessern: So sollte bspw. bereits bei der schriftlichen Anmeldung des Patienten zur Tumorkonferenz verstärkt auf die Vollständigkeit der zur Beurteilung notwendigen Informationen geachtet werden. Neben den krebspezifischen medizinischen Informationen sollte zwingend auch auf psychosoziale Faktoren, sowie die Patientenmeinung und Informationen zu Komorbiditäten und Performance Status geachtet werden. Hierzu ist es sinnvoll die MDT mit einer onkologischen Fachpflege als integralen Bestandteil zu erweitern [134]. Die Qualität der präsentierten Informationen nimmt maßgeblich Einfluss auf die Entscheidungsfindung im Team und letztlich auch auf den Behandlungsansatz bzw. dessen Umsetzung [135], sodass auch auf eine genaue Dokumentation der Empfehlung während einer Tumorkonferenz geachtet werden sollte. Darüber hinaus wäre sicherlich eine verpflichtende und strukturierte Rückmeldung über die tatsächlich durchgeführte Therapie inklusive der Benennung eventueller Gründe für eine Abweichung von der initialen Behandlungsempfehlung für die Qualitätssicherung und Weiterentwicklung sinnvoll [24].

Bezogen auf das zu behandelnde Patientenkollektiv sollte, wie bereits beschrieben, die Aufmerksamkeit verstärkt bei den älteren und in besonderem Maße vorerkrankten Patienten liegen. Darüber hinaus wurden mit Einführung der WHO-Klassifikation der Lungentumore 2015 neue prognostisch und therapeutisch relevante Lungenkarzinom-Subtypen definiert [14], sodass die präzise Einteilung der Tumore anhand immunhistochemischer und molekularpathologischer Analysen immer mehr an Bedeutung gewinnt [136]. Dies gilt in besonderem Maße für die systemische Therapie von NSCLC, die zunehmend auf der Molekularpathologie basiert und eine Mutationsanalyse für die Auswahl des passenden Tyrosinkinaseinhibitors obligat ist [136]. Überdies sind Themen wie Patientencompliance, Therapiemanagement und Kommunikation Aspekte für die es zukünftig mehr standardisierter und optimierter Handlungsanweisungen bedarf.

Die Therapie des Lungenkarzinoms unterliegt einem rasanten Wandel und stellt die Beteiligten zunehmend vor eine Herausforderung – hier kann das Tumorboard durch den interdisziplinären Austausch einen wertvollen Beitrag leisten.

5 Literaturverzeichnis

1. Lutz, F. and V. Knigge, *Lunge – Anatomie und Physiologie*. retten!, 2012. **1**(01): p. 20-21.
2. Baumann, R. and A. Kurtz, *8.1 Funktionelle Anatomie der Lunge*, in *Physiologie*, R. Klinke, et al., Editors. 2010, Georg Thieme Verlag. p. 258-262.
3. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). *Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge C34.-*. ICD-10-GM Version 2016; Available from: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2016/block-c30-c39.htm>. [25.09.2015]
4. *Krebs in Deutschland 2015/2016. Korrigierte Fassung vom 17.08.2020*. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.): Berlin, 2019. p. 60-64.
5. Malvezzi, M., et al., *European cancer mortality predictions for the year 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women?* Ann Oncol, 2015. **26**(4): p. 779-786.
6. *Krebs in Deutschland 2011/2012*. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.): Berlin, 2015. p. 58-62.
7. Drings, P., K. Schaller, and M. Pötschke-Langer, *Durch Rauchen und Passivrauchen verursachte Krebserkrankungen*. Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg.): Heidelberg, 2008.
8. Pelosof, L., et al., *Proportion of Never-Smoker Non-Small Cell Lung Cancer Patients at Three Diverse Institutions*. J Natl Cancer Inst, 2017. **109**(7).
9. Huber, R.M. and A. Tufman, *Lungenkarzinom*. Dtsch Med Wochenschr, 2014. **139**(11): p. 545-556.
10. Li, Y., et al., *Genetic variants and risk of lung cancer in never smokers: a genome-wide association study*. Lancet Oncol, 2010. **11**(4): p. 321-30.
11. Gorlova, O.Y., et al., *Aggregation of cancer among relatives of never-smoking lung cancer patients*. International Journal of Cancer, 2007. **121**(1): p. 111-118.
12. Raaschou-Nielsen, O., et al., *Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE)*. The Lancet Oncology, 2013. **14**(9): p. 813-822.
13. Travis W.D., et al., *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart.*, IARC Press: Lyon, 2004. p. 11-127.
14. Travis, W.D., et al., *The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification*. J Thorac Oncol, 2015. **10**(9): p. 1243-1260.
15. Sobin, L.H., M.K. Gospodarowicz, and C. Wittekind, eds. *UICC International Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumours*. 7th ed. 2009, Wiley-Blackwell. 138-146.
16. Harms, A., et al., *Die neue TNM-Klassifikation für Lungentumoren*. Wiener klinisches Magazin, 2017. **20**(4): p. 118-127.
17. Behr, J., et al., *Diagnostik des Lungenkarzinoms*, in *Manual Tumore der Lunge und des Mediastinums*, Tumorzentrum München, (Editor). W. Zuckschwerdt Verlag: München, 2014. p. 18-48.
18. *Lungenkrebs: Früherkennung, Symptome und Warnzeichen*. Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ): Heidelberg. Available from:

<https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/lungenkrebs/frueherkennung.php>,
[05.09.2017]

19. Brunelli, A., et al., *ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy)*. Eur Respir J, 2009. **34**(1): p. 17-41.
20. Huber, R.M., P. Sieber, and A. Tufman, *Nachsorge bei malignen Lungentumoren*, in *Manual Tumore der Lunge und des Mediastinums*, Tumorzentrum München, (Editor). W. Zuckschwerdt Verlag: München, 2014. p. 301-308.
21. Bundesministerium für Gesundheit, *Nationaler Krebsplan - Der Nationale Krebsplan stellt sich vor*. Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan/der-nationale-krebsplan-stellt-sich-vor.html>, [05.09.2017].
22. Bundesministerium für Gesundheit, *Der Nationale Krebsplan - Handlungsfeld 2: Weiterentwicklung der onkologischen Versorgungsstrukturen und der Qualitätssicherung*. Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan/handlungsfelder/handlungsfeld-2.html>, [05.10.2017].
23. Bundesministerium für Gesundheit, *Der Nationale Krebsplan - Ziele des Nationalen Krebsplans*. Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan/oeffentlichkeitsarbeit/handlungsfelder/ziele-des-nationalen-krebsplans.html>, [28.03.2017].
24. Homayounfar, K., F. Lordick, and M. Ghadimi, *Qualitätssicherung: Multidisziplinäre Tumorboards - trotz Problemen unverzichtbar*. Dtsch Arztebl International, 2014. **111**(22): p. 998-1001.
25. Freeman, R.K., et al., *The effect of a multidisciplinary thoracic malignancy conference on the treatment of patients with lung cancer*. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery, 2010. **38**(1): p. 1-5.
26. Reinmuth, N. and A. Tufman. *Vorstellung des Lungentumorzentrums*. Available from: <http://www.lungentumorzentrummuenchen.com/>, [25.08.2017].
27. Reinmuth, N. and A. Tufman. *Lungentumorzentrum - Leitbild*. Available from: <http://www.lungentumorzentrummuenchen.org/leitbild.html>, [25.08.2017].
28. Deutsche Krebsgesellschaft. *Erhebungsbogen Lungenkrebszentrum*. Available from: <https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html>, [25.08.2017].
29. Blazeby, J.M., et al., *Analysis of clinical decision-making in multi-disciplinary cancer teams*. Ann Oncol, 2006. **17**(3): p. 457-60.
30. Halpern, B.S. and M.E. Mayerhoefer, *Tumorboards*. Der Radiologe, 2013. **53**(4): p. 336-340.
31. Devitt, B., J. Philip, and S.-A. McLachlan, *Team Dynamics, Decision Making, and Attitudes Toward Multidisciplinary Cancer Meetings: Health Professionals' Perspectives*. Journal of Oncology Practice, 2010. **6**(6): p. e17-e20.
32. Bydder, S., et al., *The impact of case discussion at a multidisciplinary team meeting on the treatment and survival of patients with inoperable non-small cell lung cancer*. Intern Med J, 2009. **39**(12): p. 838-41.
33. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften und Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, *Das Leitlinien Manual von AWMF und ÄZQ*. Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung, 2001. **1**: p. 5-8.

34. Hoppe, U.C., *Warum werden Leitlinien nicht befolgt?* Dtsch Med Wochenschr, 2003. **128**(15): p. 820-824.
35. PONS, O.W.; Available from: <https://de.pons.com/%C3%BCbersetzung/deutsche-rechtschreibung/konformit%C3%A4t>, [25.09.2017].
36. Hasenbein, U. and C.W. Wallesch, *Was ist Leitlinienkonformität? Theoretische und methodische Überlegungen zu einem aktuellem Konzept der Versorgungsforschung und Qualitätssicherung.* Gesundheitswesen, 2007. **69**: p. 427-437.
37. Blum, T., et al., *Lungenkrebs in Deutschland – zur Versorgungslage der Nation.* Pneumologie, 2011. **65**(01): p. 7-18.
38. Goeckenjan, G., et al., *Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms - Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft.* Pneumologie, 2010. **64**(S 02): p. e1-e164.
39. Blum, T., et al., *Umsetzung der S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms im Land Berlin.* Pneumologie, 2013. **67**(02): p. 118-122.
40. Schwentner, L., et al., *Survival of patients with bilateral versus unilateral breast cancer and impact of guideline adherent adjuvant treatment: a multi-centre cohort study of 5292 patients.* Breast, 2012. **21**(2): p. 171-7.
41. Boxer, M.M., et al., *Do patients discussed at a lung cancer multidisciplinary team meeting receive guideline-recommended treatment?* Asia Pac J Clin Oncol, 2016. **12**(1): p. 52-60.
42. Salloum, R.G., et al., *Factors Associated with Adherence to Chemotherapy Guidelines in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer.* Lung Cancer, 2012. **75**(2): p. 255-60.
43. <https://de.wikipedia.org/wiki/CUP-Syndrom>, [25.09.2017].
44. LAMP (Softwarepaket). Available from: [https://de.wikipedia.org/wiki/LAMP_\(Softwarepaket\)](https://de.wikipedia.org/wiki/LAMP_(Softwarepaket)), [20.04.2018].
45. Tumordokumentation CREDOS. Available from: http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/zentren/bereiche-des-cccu/comprehensive-cancer-center-ulm/kkr/home/software/tumordokumentation-credos.html?no_cache=1, [16.02.2017].
46. Voigt, W. *Ulmer Tumordokumentation, CREDOS 2.* Available from: http://www.uniklinik-ulm.de/fileadmin/Zentren/Tumorzentrum/Allgemein/Expose_ueberarbeitet_cccu_11_2006.pdf, [28.11.2006].
47. Oken, M.M., et al., *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group.* Am J Clin Oncol, 1982. **5**(6): p. 649-55.
48. Buccheri, G., D. Ferrigno, and M. Tamburini, *Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: A prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution.* European Journal of Cancer, 1996. **32**(7): p. 1135-1141.
49. Salloum, R.G., et al., *Using Claims-Based Measures to Predict Performance Status Score in Lung Cancer Patients.* Cancer, 2011. **117**(5): p. 1038-48.
50. Wedding, U. and K. Höffken, *Komorbiditäten*, in *Geriatrische Onkologie*, K. Höffken, U. Wedding, and G. Kolb, Editors. 2002, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 97-110.
51. Sarfati, D., *Review of methods used to measure comorbidity in cancer populations: no gold standard exists.* J Clin Epidemiol, 2012. **65**(9): p. 924-33.
52. Charlson, M.E., et al., *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation.* Journal of Chronic Diseases, 1987. **40**(5): p. 377-78.

53. Charlson, M., et al., *Validation of a combined comorbidity index*. J Clin Epidemiol, 1994. **47**(11): p. 1245-51.
54. Firat, S., et al., *Comorbidity and KPS are independent prognostic factors in stage I non-small-cell lung cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **52**(4): p. 1047-57.
55. Firat, S., R.W. Byhardt, and E. Gore, *Comorbidity and Karnofsky performance score are independent prognostic factors in stage III non-small-cell lung cancer: an institutional analysis of patients treated on four RTOG studies*. Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **54**(2): p. 357-64.
56. Birim, O., A.P. Kappetein, and A.J. Bogers, *Charlson comorbidity index as a predictor of long-term outcome after surgery for nonsmall cell lung cancer*. Eur J Cardiothorac Surg, 2005. **28**(5): p. 759-62.
57. Marcus, M.W., et al., *Impact of comorbidity on lung cancer mortality - a report from the Liverpool Lung Project*. Oncol Lett, 2015. **9**(4): p. 1902-6.
58. Simon, T.G., et al., *Charlson Comorbidity Index predicts patient outcome, in cases of inoperable non-small cell lung cancer treated with radiofrequency ablation*. Eur J Radiol, 2012. **81**(12): p. 4167-72.
59. Belka C, et al., *SOP - Interdisziplinäre Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms unter Berücksichtigung der S3-Leitlinie und des Manuals Tumore der Lunge und des Mediastinums des Tumorzentrums München in Manual Tumore der Lunge und des Mediastinums*, Tumorzentrum München, (Editor). München, 2014. p. 1-6.
60. Vansteenkiste, J., et al., *2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2014. **25**(8): p. 1462-74.
61. Früh, M., et al., *Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2013. **24 Suppl 6**: p. vi99-105.
62. Kerr, K.M., et al., *Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer*. Ann Oncol, 2014. **25**(9): p. 1681-90.
63. Eberhardt, W.E., et al., *2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer*. Ann Oncol, 2015. **26**(8): p. 1573-88.
64. Besse, B., et al., *2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease*. Ann Oncol, 2014. **25**(8): p. 1475-84.
65. Felip, E., et al., *Metastatic non-small-cell lung cancer: consensus on pathology and molecular tests, first-line, second-line, and third-line therapy: 1st ESMO Consensus Conference in Lung Cancer; Lugano 2010*. Ann Oncol, 2011. **22**(7): p. 1507-1519.
66. Huber, R., *Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, in *Manual Tumore der Lunge und des Mediastinums*, Tumorzentrum München, (Editor). W. Zuckschwerdt Verlag: München, 2014.
67. Khan, A.R., et al., *Quality and Strength of Evidence of the Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines*. Clinical Infectious Diseases, 2010. **51**(10): p. 1147-1156.
68. Dingemans, A.C., et al., *Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*(□). Ann Oncol, 2021. **32**(7): p. 839-853.
69. Planchard, D., et al., *Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*††FootnotesApproved by the ESMO Guidelines Committee: February 2002, last update September 2018. This publication

- supersedes the previously published version—Ann Oncol 2016; 27 (Suppl 5): v1–v27. Annals of Oncology, 2018. 29: p. iv192-iv237.*
70. Postmus, P.E., et al., *Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†*. Annals of Oncology, 2017. **28**: p. iv1-iv21.
 71. Robinson, L.A., et al., *Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)*. Chest, 2007. **132**(3 Suppl): p. 243s-265s.
 72. Schallhorn, A., et al., *Chemotherapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC)*, in *Manual Tumore der Lunge und des Mediastinums*, Tumorzentrum München, (Editor). W. Zuckschwerdt Verlag: München, 2014. p. 144-158.
 73. Huber, R., et al., *Therapieplan für das Lungenkarzinom*, in *Manual Tumore der Lunge und des Mediastinums*, Tumorzentrum München, (Editor). W. Zuckschwerdt Verlag: München, 2014. p. 99-103.
 74. Fasano, M., et al., *Pulmonary Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma: From Epidemiology to Therapy*. J Thorac Oncol, 2015. **10**(8): p. 1133-41.
 75. Gillis, C.R. and D.J. Hole, *Survival outcome of care by specialist surgeons in breast cancer: a study of 3786 patients in the west of Scotland*. Bmj, 1996. **312**(7024): p. 145-8.
 76. Sainsbury, R., et al., *Influence of clinician workload and patterns of treatment on survival from breast cancer*. Lancet, 1995. **345**(8960): p. 1265-1270.
 77. Gross, G.E., *The role of the tumor board in a community hospital*. CA Cancer J Clin, 1987. **37**(2): p. 88-92.
 78. Ung, K.A., et al., *Impact of the lung oncology multidisciplinary team meetings on the management of patients with cancer*. Asia Pac J Clin Oncol, 2016. **12**(2): p. e298-304.
 79. Vinod, S.K., M.A. Sidhom, and G.P. Delaney, *Do multidisciplinary meetings follow guideline-based care?* J Oncol Pract, 2010. **6**(6): p. 276-81.
 80. Couraud, S., et al., *Are clinical guidelines applied in routine daily practice?: a French regional survey of physicians' clinical practices in lung cancer management (EPOTRA)*. Clin Lung Cancer, 2011. **12**(5): p. 298-306.
 81. Eisenberg, R.L., A.A. Bankier, and P.M. Boiselle, *Compliance with Fleischner Society guidelines for management of small lung nodules: a survey of 834 radiologists*. Radiology, 2010. **255**(1): p. 218-24.
 82. Croke, J.M. and S. El-Sayed, *Multidisciplinary management of cancer patients: chasing a shadow or real value? An overview of the literature*. Curr Oncol, 2012. **19**(4): p. e232-8.
 83. Witzmann, M., et al., *Umsetzung der aktuellen S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms am Diakoniekrankenhaus Halle/Saale*. Pneumologie, 2013. **67**(12): p. 683-687.
 84. Dias, M., et al., *Lung cancer in never-smokers - what are the differences?* Acta Oncol, 2017. **56**(7): p. 931-935.
 85. Pötschke-Langer, M., et al., *Rauchen bei Erwachsenen*, in *Tabakatlas Deutschland 2015*, Deutsches Krebsforschungszentrum, (Editor). Pabst Science Publisher: Heidelberg, 2015. p. 38-39.
 86. Pötschke-Langer, M., et al., *Sozialer Status und Rauchen*, in *Tabakatlas Deutschland 2015*, Deutsches Krebsforschungszentrum, (Editor). Pabst Science Publishers: Heidelberg, 2015. p. 44-45.

87. Schiemenz, K., *Retrospektive Analyse der Therapie und des Verlaufs von Patienten mit Hirnmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines Nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms in Medizinischen Fakultät 2010*, Charité - Universitätsmedizin Berlin: Berlin. p. 23-24.
88. Sen, E., et al., *[Lung cancer in women: clinical features and factors related to survival]*. *Tuberk Toraks*, 2008. **56**(3): p. 266-74.
89. Park, M.J., et al., *Prognostic model to predict outcomes in nonsmall cell lung cancer patients treated with gefitinib as a salvage treatment*. *Cancer*, 2009. **115**(7): p. 1518-30.
90. Bergner, C., *Retrospektive Auswertung interdisziplinärer Empfehlungen der allgemeinen interdisziplinären Tumorkonferenz des Universitären Cancer Center Hamburgs am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf der Jahre 2005 und 2006*, in *Medizinische Fakultät der Universität Hamburg*. Hamburg, 2013. p. 71.
91. Schnadig, I.D., et al., *Patient-physician disagreement regarding performance status is associated with worse survivorship in patients with advanced cancer*. *Cancer*, 2008. **113**(8): p. 2205-14.
92. Dajczman, E., et al., *Should patient-rated performance status affect treatment decisions in advanced lung cancer?* *J Thorac Oncol*, 2008. **3**(10): p. 1133-6.
93. Wedding, U. and T. Schäffer, *Komorbidity unter geriatrischen Aspekten*, in *Geriatrische Onkologie*, M. Ebert, N. Härtel, and U. Wedding, Editors. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2018. p. 27-36.
94. Wang, S., et al., *Impact of age and comorbidity on non-small-cell lung cancer treatment in older veterans*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(13): p. 1447-55.
95. Sawada, S., et al., *Advanced Age Is Not Correlated With Either Short-term or Long-term Postoperative Results in Lung Cancer Patients In Good Clinical Condition*. *CHEST*, 2005. **128**(3): p. 1557-1563.
96. Edwards, B.K., et al., *Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer*. *Cancer*, 2014. **120**(9): p. 1290-314.
97. Otake, S., et al., *Impact of comorbidity index on morbidity and survival in non-small cell lung cancer*. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*, 2016. **24**(1): p. 30-33.
98. Janssen-Heijnen, M.L., et al., *Effect of comorbidity on the treatment and prognosis of elderly patients with non-small cell lung cancer*. *Thorax*, 2004. **59**(7): p. 602-7.
99. Quoix, E., et al., *Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial*. *Lancet*, 2011. **378**(9796): p. 1079-88.
100. Reinmuth, N., et al., *Aktualisierte Therapieempfehlung metastasiertes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom*. *Pneumologie*, 2018. **72**(02): p. 138-154.
101. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe., AWMF): *Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Lang-version 1.0,2018*, AWMF-Registernummer: 020/007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html>, [23.09.2020].
102. Pakkala, S. and S.S. Ramalingam, *Personalized therapy for lung cancer: striking a moving target*. *JCI insight*, 2018. **3**(15): p. e120858.
103. Heigener, D.F. and M. Reck, *Lungenkarzinom: Mehr Optionen für Patienten im fortgeschrittenen Stadium*. *Dtsch Arztebl International*, 2017. **114**(48): p. -9-.
104. Sackett, D.L., et al., *Evidence based medicine: what it is and what it isn't*. *BMJ (Clinical research ed.)*, 1996. **312**(7023): p. 71-72.

105. Ernst, J., O. Krauß, and R. Schwarz, *Die Einbeziehung von Tumorpatienten in medizinische Entscheidungsprozesse*. Der Onkologe, 2006. **12**(1): p. 48-54.
106. Mack, J.W., et al., *End-of-life discussions, goal attainment, and distress at the end of life: predictors and outcomes of receipt of care consistent with preferences*. J Clin Oncol, 2010. **28**(7): p. 1203-8.
107. Elkin, E.B., et al., *Desire for information and involvement in treatment decisions: elderly cancer patients' preferences and their physicians' perceptions*. J Clin Oncol, 2007. **25**(33): p. 5275-80.
108. Keller, M. and A. Werner, *Aufklärung und Begleitung von Tumorpatienten*. Der Onkologe, 2006. **12**(1): p. 55-61.
109. Hauck, R.W. *Compliance des Patienten*. Available from: <https://www.pat-liga.de/compliance-des-patienten.html>, [23.09.2020].
110. Lingemann, J., *Compliance bei COPD und Lungenemphysem*, COPD - Deutschland e.V. und Patientenorganisation Lungenemphysem-COPD Deutschland, Editors. Crossmed GmbH: Lindau, 2017. p. 7-9.
111. *Physician Assistant – Ein neuer Beruf im deutschen Gesundheitswesen*. Available from: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/Fachberufe/Physician_Assistant.pdf, [23.09.2020].
112. Korzilius, H., *Physician Assistants: Die Neuen im frzteteam*. Dtsch Arztebl International, 2017. **13**(2): p. -26-.
113. Stacey, D., R. Samant, and C. Bennett, *Decision making in oncology: a review of patient decision aids to support patient participation*. CA Cancer J Clin, 2008. **58**(5): p. 293-304.
114. Lamb, B.W., et al., *Improving decision making in multidisciplinary tumor boards: prospective longitudinal evaluation of a multicomponent intervention for 1,421 patients*. J Am Coll Surg, 2013. **217**(3): p. 412-20.
115. Deutsche Krebsgesellschaft. *Das Zertifizierungsprogramm der Deutschen Krebsgesellschaft - Erhebung Organkrebszentren*. Available from: <https://www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft/zertifizierung.html>, [23.09.2020].
116. Bumm, R., et al., *Notwendige Voraussetzungen für die Funktion eines onkologischen Kompetenzzentrums*. Dtsch Med Wochenschr, 2002. **127**(17): p. 907-912.
117. Homayounfar, K., et al., *Kommunikation im Tumorboard*. Forum, 2015. **30**(3): p. 214-217.
118. Temel, J.S., et al., *Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med, 2010. **363**(8): p. 733-42.
119. Devarakonda, S., et al., *Genomic Profiling of Lung Adenocarcinoma in Never-Smokers*. Journal of Clinical Oncology. **0**(0): p. JCO.21.01691.
120. Serke, M., *Lungenkarzinom: Was bei Frauen anders ist*. Dtsch Arztebl International, 2020. **117**(7): p. -4-.
121. Hellyer, J.A. and H.A. Wakelee, *Adjuvant Chemotherapy*. Thorac Surg Clin, 2020. **30**(2): p. 179-185.
122. Pignon, J.P., et al., *Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group*. J Clin Oncol, 2008. **26**(21): p. 3552-9.
123. Sedrakyan, A., et al., *Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004. **128**(3): p. 414-9.

124. Pepe, C., et al., *Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients: National Cancer Institute of Canada and Intergroup Study JBR.10*. J Clin Oncol, 2007. **25**(12): p. 1553-61.
125. Deutsche Krebsgesellschaft. 19. *Adjuvante Cisplatinhaltige Chemotherapie Stad. II-III A1 (LL QI 6)*. Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren - Auditjahr 2019 / Kennzahlenjahr 2018. Available from: https://www.onkozert.de/wordpress/wpcontent/uploads/2020/03/qualitaetsindikatoren_lungenkrebs_2020-A1_200320.pdf?v=33759465, [20.03.2020].
126. Kocher, F. *Lungenkarzinom und Komorbiditäten*. Available from: <https://www.universimed.com/ch/article/onkologie/lungenkarzinom-und-komorbiditaeten-2113820-!>, [01.10.21].
127. Grønberg, B.H., et al., *Influence of comorbidity on survival, toxicity and health-related quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving platinum-doublet chemotherapy*. Eur J Cancer, 2010. **46**(12): p. 2225-34.
128. Osarogiagbon, R.U., et al., *Causes and consequences of deviation from multidisciplinary care in thoracic oncology*. J Thorac Oncol, 2011. **6**(3): p. 510-6.
129. Kocher, F., et al., *Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry*. Lung Cancer, 2015. **87**(2): p. 193-200.
130. Fang, P., et al., *Influence of Age on Guideline-Concordant Cancer Care for Elderly Patients in the United States*. International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics, 2017. **98**(4): p. 748-757.
131. Gajra, A., A.S. Marr, and A.K. Ganti, *Management of patients with lung cancer and poor performance status*. J Natl Compr Canc Netw, 2014. **12**(7): p. 1015-25.
132. Iachina, M., A. Green, and E. Jakobsen, *The direct and indirect impact of comorbidity on the survival of patients with non-small cell lung cancer: a combination of survival, staging and resection models with missing measurements in covariates*. BMJ Open, 2014. **4**(2): p. e003846.
133. Wheless, S.A., K.A. McKinney, and A.M. Zanation, *A prospective study of the clinical impact of a multidisciplinary head and neck tumor board*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2010. **143**(5): p. 650-4.
134. Knötgen, G., *Onkologische Pflege im Tumorboard*. Der Urologe, 2020. **59**(12): p. 1560-1564.
135. Hahlweg, P., et al., *Process quality of decision-making in multidisciplinary cancer team meetings: a structured observational study*. BMC Cancer, 2017. **17**(1): p. 772.
136. Wagner, B.J. and R. Buettner, *Immunohistochemische und molekularpathologische Diagnostik von Lungenkarzinomen*. Der Pathologe, 2020. **41**(1): p. 3-13.

6 Anhang



SOP

Version: 1.0

Inkraftsetzung: 21.09.2014

Stand: 30.06.2014

SOP Lungenkarzinom

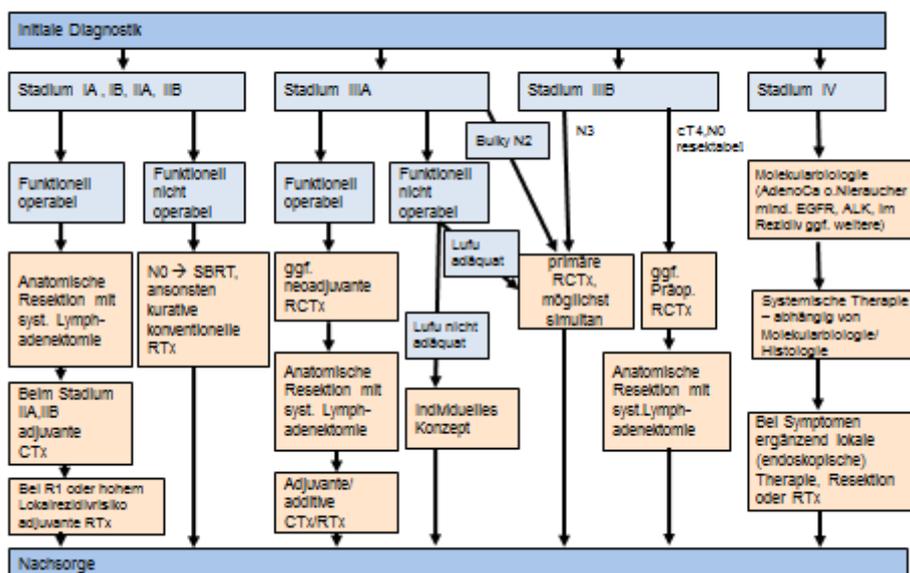
LTZ 008



Lungentumorzentrum München an der Ludwig-Maximilians-Universität und den Asklepios Fachkliniken Gauting

SOP
Interdisziplinäre Diagnostik, Therapie und Nachsorge
des Lungenkarzinoms
unter Berücksichtigung der S3-Leitlinie
und des Manuals Tumoren der Lunge und des Mediastinums
des Tumorzentrums München (10. Auflage 2014)

Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) Behandlungskonzept



LTZ_SOP_Lungenkarzinom - Bearbeitung Prof. Huber/Dr. Tufman erstellt am: 30.6.2014 - freigegeben am: 14.7.2014 - gültig bis: 14.7.2016

Erstellung: Dr. Karg Ortrud, Asklepiosklinik Gauting Tufman, Amanda Dr.med.

Prüfung: Dr. Karg Ortrud, Asklepiosklinik Gauting 15.09.2014 Tufman, Amanda Dr.med.

Freigabe: 21.09.2014 Huber, Rudolf Maria Prof. Dr.med.

SOP Lungenkarzinom LTZ 008

Lungenkarzinom (NSCLC) Grading und Stadien



Grading, TNM, UICC Stadien					
Grading	G1 gut differenziert	G2 mäßig differenziert	G3 schlecht differenziert		G4 undifferenziert
TNM					
UICC Stadien 7. Auflage					
T1a	Läsion bis 2 cm		0	T1a	N0
T1b	Läsion 2-3 cm			T1b	N0
T2a	Läsion bis 5 cm		IIa	T1a	N0
T2b	Läsion bis 7 cm			T1b	N0
			IIb	T2a	N0
				T2b	N0
T3	7 cm oder Jede Größe mit Infiltration von -Brustwand -Zwerchfell -mediastinale Pleura -parietalem Perikard		IIIa	T1a	N1
				T1b	N1
				T2a	N1
				T2b	N0
			IIIb	T2b	N1
				T3	N0
T4	Jede Größe mit Infiltration von Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper		IIIc	T1	N2
				T2	N2
				T3	N1
				T3	N2
				T4 (Ausdehnung)	N0
N1	LK 10-14 (lokoregional)			T4 (Ausdehnung)	N1
N2	LK 2-9 (ipsilatera)		IIIb	T4 (Ausdehnung)	N2
N3	LK 1-10 (kontralatera)			Jedes T	N3
M0	keine Fernmetastasen		IV	Jedes T	Jedes N
M1a	maligner Pleurerguß oder kontralaterale Lunge			Jedes T	Jedes N
M1b	Fernmetastasen				

LTZ_SOP_Lungenkarzinom - Bearbeitung Prof. Huber/Dr. Tufman

erstellt am: 30.6.2014 - freigegeben am: 14.7.2014 - gültig bis: 14.7.2016

3/10

Lungenkarzinom (NSCLC) Initiale Diagnostik



Initiale Diagnostik							
Anamnese	Raucheranamnese, berufliche Exposition, ggf. Verdachtsmeldung auf Berufskrankheit						
Körperliche Untersuchung							
Psychosoziale Anamnese	Psychische Störungen, Lebenskrisen oder ps. Vorbehandlungen; aktuelle soziale Lebensbedingungen (Arbeits-/Finanzsituation, Familie/Kinder).						
Psychoonkologische Statusdiagnostik	mit standardisierten Instrumenten (z.B. LCSC, PHQ-4, Distress-Thermometer): Indikationsstellung für psychoonkologische Versorgung						
Karnofsky/ECOG Index							
Apparative Untersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> • Röntgen Thorax: 2 Ebenen • Lungenfunktionsprüfung mit Diffusion, ggf. Spiroergometrie • Spiral CT Thorax mit Oberbauch bzw. PET-CT • Bronchoskopie mit Gewebentnahme, ggf. EBUS, transbronchiale Biopsie – falls nötig mit Navigationshilfe • Bei kurativem Therapieansatz: PET-CT, mögliche Ausnahme Stadium I • Ggf. internistische oder chirurgische Thorakoskopie, Mediastinoskopie 						
Sonderfälle	<ul style="list-style-type: none"> • MRT Schädel • MR bei Pancoast-Tumor 						
Labor	<table border="0"> <tr> <td>10 ml Serum</td> <td>Routine Labor einschließlich Na, K, Ca, GOT, GPT, AP, GammaGT, Kreatinin, Harnsäure, Bilirubingesamt, TSH</td> </tr> <tr> <td>4 ml EDTA</td> <td>Blutbild mit Differenzierung</td> </tr> <tr> <td>4 ml Citrat</td> <td>Quick, PTT</td> </tr> </table>	10 ml Serum	Routine Labor einschließlich Na, K, Ca, GOT, GPT, AP, GammaGT, Kreatinin, Harnsäure, Bilirubingesamt, TSH	4 ml EDTA	Blutbild mit Differenzierung	4 ml Citrat	Quick, PTT
10 ml Serum	Routine Labor einschließlich Na, K, Ca, GOT, GPT, AP, GammaGT, Kreatinin, Harnsäure, Bilirubingesamt, TSH						
4 ml EDTA	Blutbild mit Differenzierung						
4 ml Citrat	Quick, PTT						
Biopsie, OP-Präparat etc.	Histologie und Zytologie nach IASLC/ATS/ERS-Empfehlung, entsprechend auch molekularbiologische Testung						
Screening für Studienteilnahme							

LTZ_SOP_Lungenkarzinom - Bearbeitung Prof. Huber/Dr. Tufman

erstellt am: 30.6.2014 - freigegeben am: 13.7.2014 - gültig bis: 13.7.2016

SOP Lungenkarzinom LTZ 008

Lungenkarzinom (NSCLC) Therapie: Chemotherapie NSCLC I



Chemotherapie	Tag	Arzneimittel	Dosierung mg/m ²	Applikationsart
adjuvant	1,8	Cisplatin	50	l.v.
	1,8,15	Vinorebin	25	l.v.
	Wdh. Tag 21, 4 Zyklen			
multimodal	Simultane Radiochemotherapie analog GILT-Protokoll, Wdh. Tag 28, 2 Zyklen	Cisplatin d1,2,3,4	20	l.v.
		Vinorebin d1, d8, d15	25 mg/m ² iv oder 50 mg/m ² oral	l.v. oder oral
	Falls nicht möglich, Induktionstherapie nach dem BROCAT-Protokoll, Wdh. Tag 21, 2 Zyklen	Carboplatin	AUC 6	l.v.
		Paclitaxel	200	l.v.
	Danach während Bestrahlung	Paclitaxel	60 wöchentlich	
palliativ 1st line Plattenepithel Ca	1, ggf. gesplitet auf d1 und d8	Cisplatin, Bei Kontraindikation oder bei Paclitaxel Carboplatin	40-80 AUC 5-6	l.v. l.v.
	1	Vinorebin oder Gemcitabin oder Paclitaxel	25-35 plus d8 oder 15 1000-1250 plus d8 175	l.v.
	Wdh. Tag 21, 4-6 Zyklen			
	Ggf. Erhaltungstherapie mit Erlotinib bei SD.		160 mg absolut täglich	oral

LTZ_SOP_Lungenkarzinom - Bearbeitung Prof. Huber/Dr. Tufner erstellt am: 30.6.2014 - freigegeben am: 14.7.2014 - gültig bis:14.7.2016 5/10

Lungenkarzinom (NSCLC) Therapie: Chemotherapie NSCLC II



Chemotherapie	Tag	Arzneimittel	Dosierung mg/m ²	Applikationsart	
palliativ 1st line Alternative 1 Nicht-Plattenepithel Ca	1	Cis Platin	75 oder gesplitet 40/40 d1 + d8	l.v.	
	1	Pemetrexed	500	l.v.	
	Wdh. Tag 21, 4-6 Zyklen Bei Stable Disease oder PR: Pemetrexed bis Progress				
palliativ 1st line Alternative 2 Nicht-Plattenepithel Ca	1	Carboplatin	AUC 5-6	l.v.	
	1	Paclitaxel	175-200	l.v.	
	Wdh. Tag 21, 4-6 Zyklen				
	1, alle 3 Wochen bis Progress	Bevacizumab	7,5-15 mg/kg	l.v.	
palliativ 1st line EGFR mut. Patienten	täglich fortlaufend bis Progress		Gefitinib	250 mg abs./d	p.o.
	täglich fortlaufend bis Progress		Erlotinib	150mg abs./d	p.o.
	täglich fortlaufend bis Progress		Afatinib	40 mg abs./d	p.o.

LTZ_SOP_Lungenkarzinom - Bearbeitung Prof. Huber/Dr. Tufner erstellt am: 30.6.2014 - freigegeben am: 14.7.2014 - gültig bis:14.7.2016 5/10

SOP Lungenkarzinom LTZ 008

Lungenkarzinom (NSCLC) Therapie: Chemotherapie NSCLC III



Chemotherapie	Tag	Arzneimittel	Dosierung mg/m ²	Applikationsart
palliativ NSCLC 2nd line	1	Docetaxel	60-75	I.v.
	Wdh. Tag 21, bis max. Ansprechen Oder weekly		25-30	I.v.
palliativ 2nd line Alternative Nicht-Plattenepithel Ca	1	Pemetrexed	500	I.v.
	Wdh. Tag 21, bis max. Ansprechen			
palliativ NSCLC 2nd line- Alternative	1	Erlotinib	150 abs./d	p.o.
	fortlaufend, bis Progress			
Palliativ 2nd line Alternative Alk transl. Patienten	1	Crizotinib	2x250 mg abs./d	p.o.
	Bis Progress			
Progress EGFR mut. Patienten Ggf. neue Tumorprobe	Chemotherapie oder Studienabschluss			

LTZ_SOP_Lungenkarzinom - Bearbeitung Prof. Huber/Dr. Tufman

erstellt am: 30.6.2014 - freigegeben am: 14.7.2014 – gültig bis: 14.7.2016 7/10

Lungenkarzinom (SCLC) Therapie: Chemotherapie SCLC



Chemotherapie	Tag	Arzneimittel	Dosierung mg/m ²	Applikationsart
1st line SCLC Stadium IV	1	Cisplatin oder Carboplatin	75, ggf. gesplitzt AUC 5	I.v.
	1-3	Etoposid	100-120	I.v.
	Wdh. Tag 21, 4-6 Zyklen			
2nd line- SCLC nach 8 Monaten	Reinduktionstherapie möglich			
2nd line- SCLC	1-5	Topotecan	1,25, Adaption im 2. Zyklus nach Toxizität	I.v.
	Wdh. Tag 21, bis max. Ansprechen			
2nd line SCLC Alternative	1-2	Cyclophosphamid	500-750	I.v.
	1	Doxorubicin	50-60	I.v.
	1	Vincristin	2 absolut, altersadaptiert!	I.v.
	Wdh. Tag 21, bis max. Ansprechen			
SCLC Stadium I – III	Multimodale Therapie mit simultaner, ggf. hyperfraktionierter Bestrahlung. Bei gutem Ansprechen PD. In frühen Stadien teilweise Operation	Cisplatin und Etoposid		

LTZ_SOP_Lungenkarzinom - Bearbeitung Prof. Huber/Dr. Tufman

erstellt am: 30.6.2014 - freigegeben am: 14.7.2014 – gültig bis: 14.7.2016 8/10

SOP Lungenkarzinom LTZ 008

Lungenkarzinom Verhalten im Rezidiv



1. Rezidiv

Im Stadium IV Therapeutisches Vorgehen wie unter Chemotherapie NSCLC und SCLC beschrieben.
Bei spätem Rezidiv (6 Monate SCLC, 12 Monate NSCLC) ggf. erneute Histologie-Gewinnung

Nach Operation erneute Histologie-Gewinnung. Wenn Zweitkarzinom Überprüfen eines kurativen Ansatzes.
Bei Oligometastasierung meist systemische Therapie wie unter Chemotherapie NSCLC und SCLC beschrieben,
Interdisziplinäre Abstimmung bzgl. zusätzlicher Lokaltherapie

Nach Radiochemotherapie erneute Histologie-Gewinnung – vor allem bei spätem Rezidiv. Wenn Zweitkarzinom
Überprüfen eines kurativen Ansatzes.
Bei Oligometastasierung meist systemische Therapie wie unter Chemotherapie NSCLC und SCLC beschrieben,
Interdisziplinäre Abstimmung bzgl. zusätzlicher Lokaltherapie

Weitere Rezidive

Therapieplanung im Rezidiv aufwändiger als bei Primärerkrankung.
Begründung:
- größere Zahl bereits angewendeter onkologischer Therapien
- schwache Leitlinienevidenz
>mehr Zeit und größere Expertise erforderlich
Erneute Histologie-Gewinnung bei möglicher therapeutischer Konsequenz.
Möglichst Einschluss in Studien. Ansonsten Individuelle Therapiekonzepte

LTZ_SOP_Lungenkarzinom - Bearbeitung Prof. Huber/Dr. Tufman erstellt am: 30.6.2014 - freigegeben am: 14.7.2014 – gültig bis:14.7.2016 9/10

Lungenkarzinom (NSCLC) Nachsorge



Jahre nach Primärtherapie/ Nachsorgeuntersuchungen	1. und 2. Jahr	3. - 5. Jahr	> 5 Jahre
Anamnese + Körperliche Untersuchung + Aufklärung/Information + Röntgen-Thorax p.a. + seitlich	vierteljährlich	halbjährlich	jährlich
Thorax-CT + Bronchoskopie + Leber-Sono und/oder Abdomen-CT	halbjährlich	fakultativ	
Klinisch-chemische Untersuchungen: BKS, BB, Gamma-GT, LDH, AP, CEA, CYFRA 21-1, NSE, Pro GRP	vierteljährlich	halbjährlich	fakultativ
Spezielle Untersuchungen Je nach Beschwerdebild (z.B. Skelettszintigramm, Röntgen-Skelett, MRT, CT- bzw. MRT-Schädel)	Bei klinischem Verdacht auf Rezidiv u./o. Metastasen		
gemäß den Empfehlungen: Tumoren der Lunge und des Mediastinums, Tumorzentrum München, 10.Auflage			
Bei therapeutischer Konsequenz im Stadium IV oder Rezidive anfänglich Nachsorge-Intervalle von 6 Wochen!			
Wenn keine Nachsorge am LTZ, Erhebung von Follow-up Daten in Kooperation mit Tumorregister München, wenn möglich Datenaustausch			

LTZ_SOP_Lungenkarzinom - Bearbeitung Prof. Huber/Dr. Tufman erstellt am: 30.6.2014 - freigegeben am: 14.7.2014 – gültig bis:14.7.2016 10/10

SOP Lungenkarzinom LTZ 008

Lungentumorzentrum München



SOP-Erstellung durch:

Prof. Dr. C. Belka¹, Prof. Dr. J. Behr^{2,4}, Dr. T. Döhl³, Prof. Dr. R. Hatz⁴, Prof. Dr. R.M. Huber^{1,2}, Dr. O.Karg², Dr. B. King^{1,2}, Prof. Dr. M. Kirohner¹, Dr. A. Morresi-Hauf², Dr. J. von Pawel³, Prof. Dr. M. Reiser³, Prof. Dr. Stemmler¹, Dr. A. Tutman^{2,4}

Klinik/Fachabteilung

1. Leiter Lungentumorzentrum München Ziemssenstrasse 1, 80336 München	2. Netzwerkkordinatoren Lungentumorzentrum München Ziemssenstrasse 1, 80336 München
3. Medizinische Klinik V, Klinikum der LMU Sektion Thorakale Onkologie und Pneumologie Innenstadt Ziemssenstrasse 1, 80336 München	4. Thoraxchirurgisches Zentrum Marchioninstraße 15, 81377 München Robert-Koch-Allee 2, 82131 Gauting
5. Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie ,LMU Ziemssenstr. 1, 80336 München Marchioninstraße 15, 81377 München	6. Pneumologie, Asklepios-Fachkliniken München-Gauting Robert-Koch-Allee 2, 82131 Gauting
7. Hämatonkologie,Medizinische Klinik III, Klinikum der LMU Marchioninstraße 15, 81377 München	8. Onkologie, Asklepios-Fachkliniken München-Gauting Robert-Koch-Allee 2, 82131 Gauting
9. Institut für klinische Radiologie, Klinikum der LMU Marchioninstr. 15 81377 München	10. Institut für Radiologie, Asklepios-Fachkliniken München-Gauting, Robert-Koch-Allee 2, 82131 Gauting
11. Pathologische Institut der LMU Thalkirchner Str.36 80337 München	12. Institut für Pathologie, Asklepios-Fachkliniken München-Gauting, Robert-Koch-Allee 2, 82131 Gauting

LTZ_SOP_Lungenkarzinom - Bearbeitung Prof. Huber/Dr. Tutman

erstellt am: 30.6.2014 - freigegeben am: 14.7.2014 – gültig bis:14.7.2016

UNTERSCHRIFTEN



LTZ_SOP_Lungenkarzinom - Bearbeitung Prof. Huber/Dr. Tutman

erstellt am: 30.6.2014 - freigegeben am: 14.7.2014 – gültig bis:14.7.2016

7 Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nie das Werk einer einzelnen Person und deshalb möchte ich mich hiermit bei allen Menschen bedanken, die die Erstellung dieser Dissertation ermöglicht haben.

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. R. M. Huber, ehemaliger Leiter der Sektion Pneumologie Innenstadt und Thorakale Onkologie am Klinikum der Universität München für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit in seiner Abteilung zu promovieren. Meiner Betreuerin Frau PD Dr. med. Amanda Tufman, Leiterin des Lungentumorzentrum München (LTZM) und des Thoracic Oncology Centre Munich (TOM) danke ich für ihre Unterstützung, die zahlreichen Anregungen und die vielen konstruktiven Gespräche, die maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Darüberhinaus bedanke ich mich bei Frau Dr. Julia Walter für ihre schnelle, unkomplizierte und überaus konstruktive Hilfestellung bezüglich der statistischen Auswertung dieser Arbeit.

Von Herzen danken möchte ich auch meiner wunderbaren Familie und meinen Freunden, die mich über die ganze Zeit hinweg tatkräftig unterstützt und auf meinem manchmal etwas steinigen Weg begleitet haben.

Ganz besonders hervorheben möchte ich an dieser Stelle jedoch noch zwei Menschen, ohne deren Hilfe diese Arbeit sicher niemals fertig gestellt worden wäre. Danke, Papa, für die fachliche Unterstützung, die unzähligen Telefonate und deine unerschütterliche Geduld und Gelassenheit. Auch dir, lieber Henning, möchte ich für deine Geduld, deinen Optimismus und deine Unterstützung in diversen Krisensituationen und zähen Stunden danken. Ab jetzt wird die gemeinsame Zeit an den Wochenenden hoffentlich wieder mit schönen Dingen gefüllt!

8 Eidesstattliche Versicherung



Moeller, Caroline Sophie

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Klinisch-statistische Auswertung des interdisziplinären Tumorboards im Hinblick auf leitliniengerechte Therapieempfehlungen bei Lungentumoren

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Bonn, 1.6.2022

Caroline Moeller

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand