

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2018-B-259 Atezolizumab

Stand: Februar 2019

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Atezolizumab

[in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium „Extensive Stage“]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Prophylaktische Schädelbestrahlung
- Strahlentherapie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten – Teil A: Irinotecan bei kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC), extensive disease. (Stand 13. Juli 2018)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Atezolizumab L01XC32 Tecentriq®	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Carboplatin und Etoposid bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC).
Carboplatin L01XA02 generisch	Carboplatin ist in der Behandlung folgender Karzinome angezeigt: - Kleinzelliges Bronchialkarzinom, in Kombination mit anderen Chemotherapeutika.
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin Teva® wird angewendet zur Behandlung des: fortgeschrittenen oder metastasierten kleinzelligen Bronchialkarzinoms.
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: Kleinzelliges Bronchialkarzinom
Doxorubicin L01DB01 generisch	kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC)
Epirubicin L01DB03 generisch	Epirubicin ist für die Behandlung folgender maligner Erkrankungen in Mono- und Kombinationsschemata angezeigt: kleinzelliges Bronchialkarzinom
Etoposid L01CB01 generisch	Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Erwachsenen.

Ifosfamid L01AA06 Holoxan	Kleinzelliges Bronchialkarzinom Zur Kombinationschemotherapie.
Lomustin L01AD02 Cecenu	Cecenu wird in Kombinationstherapie eingesetzt: bei Lungentumor (kleinzelliges Bronchialkarzinom).
Vincristin L01CA02 Vincristin-TEVA®	Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom, kleinzelligem Bronchialkarzinom.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	2
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	6
3.3 Systematische Reviews.....	9
3.4 Leitlinien.....	16
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	35
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	36
Referenzen	38
Anhang	40

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DCR	Disease Control Rate
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED-SCLC	Extensive Disease Small cell lung cancer
EP	Etoposide platinum
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IP	Irinotecan-platinum
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LS-SCLC	Limited stage Small cell lung cancer
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSCLC	Non-small cell lung cancer
OS	Overall Survival
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate
PCI	Prophylactic Cranial Irradiation
PFS	Progression free survival
PICO	Population Intervention Comparator Outcome
RCT	Randomisierte klinische Studie
RR	Relatives Risiko
RT	Radiotherapy
SCLC	Small cell lung cancer

SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNM	Tumour, nodes, metastases
TRIP	Turn Research into Practice Database
TRT	Thoracic Radiotherapy
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium „Extensive Disease“

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *kleinzelliges Lungenkarzinom* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 28.02.2018 durchgeführt, die Folgerecherche am 06.12.2018. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 206 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. 11 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2017 [3].

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use); letzte Änderung in Kraft getreten am 07.12.2017

Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):

Irinotecan in Kombination mit einem Platinpräparat bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC), extensive disease

Behandlungsziel

palliative Therapie zur Verlängerung der Überlebenszeit

Spezielle Patientengruppe

Die Kombination von Irinotecan mit einem Platinpräparat kann eingesetzt werden bei Patienten, die in der Erstlinientherapie ein Platinpräparat und Etoposid erhalten haben und bei denen so schwerwiegende, etoposidbedingte Nebenwirkungen beobachtet wurden, dass die weitere Gabe von Etoposid mit inakzeptablen Risiken verbunden wäre.

Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

Patienten, die in der Fachinformation von Irinotecan genannte Kontraindikationen aufweisen.

Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:

Die Kombination von Strahlentherapie mit Irinotecan wurde in klinischen Studien bei Patienten mit Rektum- und Bronchialkarzinom erprobt. In einigen Studien wurde eine Zunahme der Toxizität, insbesondere der Hämatotoxizität und der gastrointestinalen Toxizität bei Kombination von Irinotecan-haltigen Protokollen und Strahlentherapie beschrieben.

3.2 Cochrane Reviews

Amarasena IU et al., 2015 [1].

Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer

Fragestellung

To determine the effectiveness of platinum chemotherapy regimens compared with non-platinum chemotherapy regimens in the treatment of SCLC with respect to survival, tumour response, toxicity and quality of life.

Methodik

Population:

- pathologically confirmed SCLC (including both limited-stage disease and extensive-stage disease)

Intervention:

- platinum-based chemotherapy regimen in at least one treatment arm

Komparator:

- a non-platinum based chemotherapy regimen in a separate arm

Endpunkte:

- survival, tumour response, toxicity and quality of life

Recherche/Suchzeitraum:

- from 1966 to August 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions and GRADE, Sensitivitätsanalysen bei Heterogenität geplant
- Heterogenitätsanalysen: substantial heterogeneity was considered to exist when the I² value was greater than 50%

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 32 with n=6.075
- The 32 studies were also divided a priori into subgroup comparisons according to disease staging
- 18 studies presented data on extensive-stage disease

Charakteristika der Population:

- Of the included studies, nineteen were conducted in centres throughout Europe, nine in North America, three in Asia and one (Quoix 2005) conducted in both Canada and Europe. All studies were one or more years in duration.

Qualität der Studien:

- Sixteen (50%) studies were of good quality with a low risk of bias

Figure 2. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



Studienergebnisse für Studien mit Extensive Disease-SCLC:

- It can be seen from the results that there was substantial heterogeneity associated with a number of outcomes, including overall response, nausea and vomiting, alopecia, leukopenia and thrombocytopenia toxicity. For all of these outcomes, possible reasons for the heterogeneity were explored. No specific causes of heterogeneity were found for any of the outcomes, except for thrombocytopenia toxicity.
- Survival at six months (18 studies, 2 903 participants)
 - statistically significant effect favoring platinum-based regimens (RR 1.09, 95% CI 1.02 to 1.17)
 - no substantial heterogeneity present in the data ($I^2 = 37\%$)
 - There was no statistically significant difference between treatment groups in terms of survival at 12 months and 24 months.
- Complete Response (18 Studien, 2615 Patienten)
 - A total of 447 participants recorded a complete response, consisting of 268 participants from platinum arms and 179 participants from non-platinum arms. There was a statistically significant effect, favouring platinum-based chemotherapy regimens (RR 1.45, 95% CI 1.17 to 1.80). There was no substantial heterogeneity present in the data ($I^2 = 24\%$)
- Toxicity
 - Platinum-based chemotherapy regimens had significantly higher rates of nausea and vomiting and thrombocytopenia toxicity.
- Quality of life (4 trials)

- due to the different systems used to measure quality of life data not combined in a meta-analysis

Anmerkung/Fazit der Autoren

Platinum-based chemotherapy regimens did not offer a statistically significant benefit in survival or overall tumour response compared with non-platinum-based regimens. However, platinum-based chemotherapy regimens did increase complete response rates, at the cost of higher adverse events including nausea and vomiting, anaemia and thrombocytopenia toxicity. These data suggest non-platinum chemotherapy regimens have a more advantageous risk-benefit profile. This systematic review highlights the lack of quality-of-life data in trials involving chemotherapy treatment for SCLC. With poor long-term survival associated with both treatment groups, the issue of the quality of the survival period takes on even more significance. It would be beneficial for future trials in this area to include a quality-of-life assessment.

Kommentare zum Review

Es wurden ausschließlich die Ergebnisse der Studien mit ED-SCLC Patienten dargestellt

3.3 Systematische Reviews

Xu F et al., 2018 [11].

Siehe auch: Han D et al., [4].

Irinotecan-platinum combination therapy for previously untreated extensive-stage small cell lung cancer patients: a meta-analysis

Fragestellung

our meta-analysis was performed based on these prior studies to compare the efficacies and toxicities of IP and EP in patients with ES-SCLC.

Methodik

Population:

- ED-SCLC patients

Intervention:

- IP regimens (carboplatin or cisplatin)

Komparator:

- EP regimens (carboplatin or cisplatin)

Endpunkte:

- OS and PFS, complete response, partial response, overall response rate (ORR), disease control rate (DCR), 1-year survival rate, 2-year survival rate
- Common adverse events grade 3-4 (anemia, leucopenia, neutropenia, thrombocytopenia, diarrhea, febrile neutropenia, infection, alopecia, fatigue and drug-related death)

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Library, PubMed, Embase electronic databases and ClinicalTrials.gov

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 RCTs, n=2451
- All identified studies were phase III randomized controlled trials. The included publications used cisplatin with two exceptions: Hermes et al. and Schmittel et al. used carboplatin.

Charakteristika der Population:

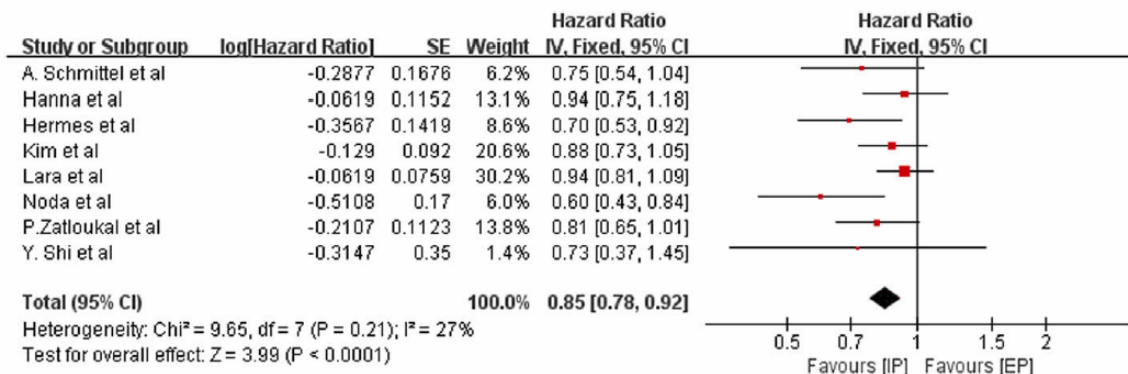
- Chemotherapy was applicated in different dosages

Qualität der Studien:

	Y. Shi et al	Pan et al	P.Zatloukal et al	Noda et al	Lara et al	Kim et al	Hermes et al	Hanna et al	A. Schmitt et al	
Random sequence generation (selection bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Allocation concealment (selection bias)	-	?	+	+	+	?	+	+	-	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	-	+	-	-	?	?	-	-	?	
Blinding of outcome assessment (detection bias)	-	+	-	-	?	?	-	-	?	
Incomplete outcome data (attrition bias)	+	+	-	+	+	+	+	+	+	
Selective reporting (reporting bias)	+	-	+	+	+	+	+	+	+	
Other bias	+	?	+	+	+	+	?	?	+	

Studienergebnisse:

- OS: IP regimen likely prolongs OS (HR=0.85; 95% CI, 0.78-0.92; P<0.0001); 8 RCT n=2390



- PFS: HR=0.88 (95% CI, 0.82–0.96; p=0.002) 7 RCT, n=2181
- Overall Response Rate: 1.08 (95% CI, 1.00–1.16; P=0.05)
- disease control, 1-year survival rate: no significant differences
- 2-year survival rates: 1.77 (95% CI 1.19–2.63; P=0.01)
- Adverse Events: Toxicity analyses indicated that more patients treated with an IP regimen were likely to experience grade 3–4 diarrhea, and fewer experienced grade 3–4 hematologic toxic effects than those treated with an EP regimen.

Table 4 Toxicity outcomes in this meta-analysis

Adverse Effects		Number Of Concerning Trials	Pooled RR	95%CI	P-Value	I ² For Homogeneity
Hematological Toxic Effects	Grade 3–4 Anemia	9	0.76	0.54–1.09	0.13	60%
	Grade 3–4 Leucopenia	7	0.58	0.44–0.77	0.0002	61%
	Grade 3–4 Neutropenia	7	0.60	0.46–0.77	< 0.0001	89%
	Grade 3–4 Thrombocytopenia	9	0.46	0.31–0.70	0.0003	63%
	Grade 3–4 Febrile Neutropenia	6	0.64	0.42–0.97	0.03	55%
Non-hematological Toxic Effects	Grade 3–4 Diarrhea	9	7.96	5.21–12.17	< 0.00001	40%
	Infection	7	0.80	0.67–0.95	0.01	25%
	Alopecia	3	0.48	0.18–1.29	0.15	88%
	Fatigue	4	1.18	0.98–1.42	0.07	0%
	Drug-related Death	3	1.53	0.79–2.99	0.21	0%

Anmerkung/Fazit der Autoren

A potential limitation of this meta-analysis is related to the different doses of chemotherapy regimens, and the performance status thereof in the included trials.

In summary, for patients with ED-SCLC who have a poor prognosis, the question of which regimen to use is a relevant clinical issue requiring consideration of several factors. Given that IP regimens improved OS, PFS, and ORR as compared to EP regimens, particularly for Asian patients, we conclude that IP regimens can confer a survival benefit. Patients who were treated with an IP regimen experienced grade 3–4 diarrhea more frequently, including fatal diarrhea, and experienced fewer hematologic toxic events that were generally manageable and reversible with the application of corresponding symptomatic treatment drugs. For this reason, toxic events might be a vital factor in regimen selection. We conclude that IP regimens may substitute for EP regimens, particularly for ED-SCLC patients who have a good performance status.

Kommentare zum Review

Ein weiterer SR mit ähnlicher Fragestellung schließt aufgrund des früheren Publikationsdatums eine Studie weniger in die Metaanalyse ein. Bei vergleichbaren Ergebnissen fällt das Fazit jedoch deutlich positiver für Irinotecan aus: „In conclusion, IP chemotherapy provides superior OS compared with EP regimens for patients with ED-SCLC. The toxicity profile of irinotecan should be taken in account when proposing it as first-line therapy for ED-SCLC. Irinotecan combined with platinum should be strongly considered as a standard first-line treatment for patients with ED-SCLC.“

Maeng CH et al., 2018 [7].

The Role of Prophylactic Cranial Irradiation in Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis

Fragestellung

To perform a systematic review and meta-analysis to determine the role of PCI in patients with ES-SCLC who received PCI.

Methodik

Population:

- patients with ES-SCLC

Intervention:

- PCI

Komparator:

- No PCI

Endpunkte:

- Primary: overall survival
- Secondary: 1-year survival rate, progression-free survival (PFS) and the risk of brain metastasis

Recherche/Suchzeitraum:

- up to December 2017 in MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Central Register

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 2 RCTs (n=256 received PCI and n=254 did not receive PCI)

Charakteristika der Population:

-

Qualität der Studien:

Quality assessment for randomized controlled trials through the Cochrane collaboration of the two trials included in the meta-analysis

Study, year	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and researchers	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data addressed	Free of selective reporting
Slotman et al, 2007	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk
Takahashi et al, 2017	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

- no evidence of publication bias

Studienergebnisse:

- Overall survival (all trials): no significant difference in OS between PCI and no-PCI patients

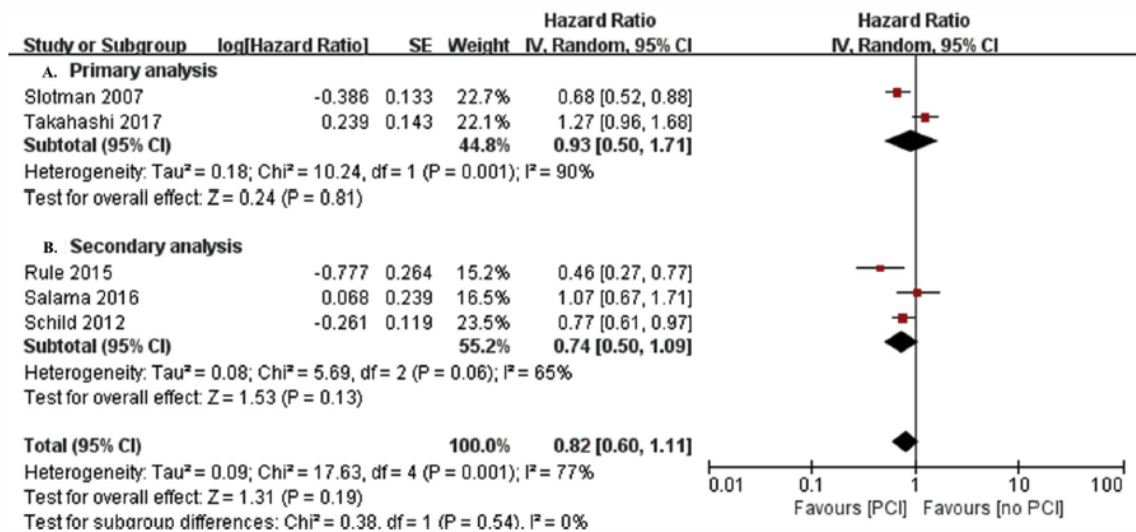


Figure 2. Paired forest plots of hazard ratios for overall survival according to study design in patients with extensive stage small cell lung cancer who received PCI versus no PCI. SE, standard error; CI, confidence interval; IV, inverse variance; df, degrees of freedom; PCI, prophylactic cranial irradiation; M-H, Mante-Haenszel method.

- Risk of brain metastasis was significantly lower in the PCI group than in the no-PCI group (HR = 0.34; 95% CI: 0.23–0.50; I² = 0%; p < 0.001); 2 RCTs n=741

Anmerkung/Fazit der Autoren

Because a substantial degree of heterogeneity existed among the trials, the meta-regression technique was used to explore heterogeneity. Specifically, we investigated study design, age, and screening for baseline brain metastases as probable sources of heterogeneity, and there were no significant factors identified.

In conclusion, PCI has not been shown to improve OS in ES-SCLC patients. Instead, because the subgroup and sensitivity analysis showed some OS benefit, this therapy would be helpful in selected patients. In addition, PCI had benefit for 1-year survival, PFS, and risk of the brain metastasis.

Kommentare zum Review

Aufgrund limitierter Datenlage wurden unerwünschte Ereignisse nicht mit in die Analyse einbezogen. Weiterhin stellen drei der fünf eingeschlossenen Studien Sekundäranalysen durchgeführter Studien dar, weshalb nur die Ergebnisse dieser beiden RCTs extrahiert wurden. Da für Endpunkte wie das PFS keine separaten Ergebnisse existieren, sind diese nicht dargestellt.

Palma DA et al., 2016 [8].

Thoracic Radiotherapy for Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis

Fragestellung

Given the available evidence in this patient population, the goal of this study was to conduct a systematic review of the published literature to identify randomized trials evaluating the role of

TRT in patients with ES-SCLC and to conduct a meta-analysis to estimate the effect of TRT on OS and progression-free survival (PFS).

Methodik

Population:

- patients with ES-SCLC receiving treatment with platinum-based chemotherapy

Intervention:

- Thoracic radiotherapy (TRT)
- radiotherapy to additional sites beyond PCI and TRT, (noneplatinum-based chemotherapy regimens, and/or intrathecal chemotherapy were excluded)

Komparator:

- Non TRT

Endpunkte:

- Overall survival (OS)
- progression-free survival (PFS)
- Grade 3 to 5 radiotherapy toxicity was classified as bronchopulmonary (eg, dyspnea, cough) and esophageal (eg, esophagitis, dysphagia)

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline and Embase electronic databases up to 01/2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- nicht durchgeführt
- Heterogenitätsanalyse: I^2 and Cochran's Q statistic

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 2 RCTs with 604 randomized patients

Charakteristika der Population:

- TRT and non-TRT groups were well balanced across available baseline covariates
- Good performance status was present in 90% of patients receiving TRT and 92% without TRT

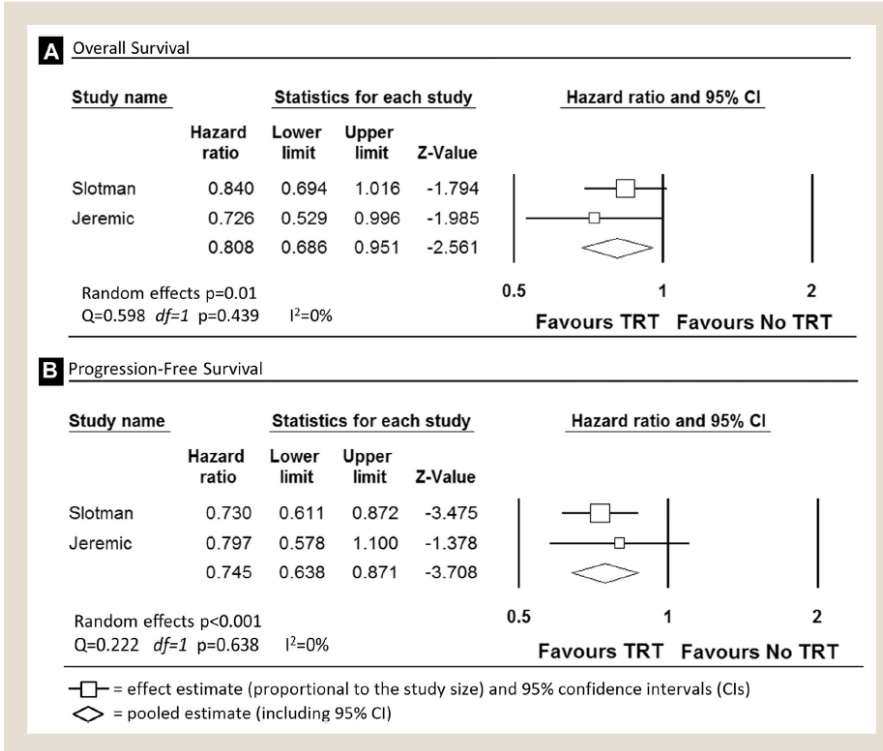
Qualität der Studien:

- N.a.

Studienergebnisse:

- OS and PFS

Figure 2 Meta-Analysis of Impact of Thoracic Radiotherapy (TRT) on (A) Overall Survival and (B) Progression-Free Survival



- Toxicity

- no difference in rates of grade 3 or higher bronchopulmonary toxicity between TRT and non-TRT groups
- Rates of grade 3 or higher esophageal toxicity did differ by treatment arm, and were 6.6% (n=20) in the TRT group and 0 in the non-TRT group ($P < .001$).
- Esophageal toxicity varied based on TRT prescription, with 27% grade 3 or higher toxicity in the trial delivering 54 Gy with low-dose etoposide-platinum versus 2% grade 3 or higher toxicity with 30 Gy TRT alone.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This systematic review with meta-analysis of 2 randomized trials indicates that TRT improves overall survival and progression-free survival in patients with extensive stage SCLC, with a small incremental risk of esophageal toxicity.

Kommentare zum Review

Es wurde keine Qualitätsbewertung der Studien vorgenommen.

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2018 [6].

Siehe auch: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) et al., 2018 [5].

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Die Leitlinie adressiert die Versorgung aller Patienten mit einem Lungenkarzinom sowie darüber hinaus die Versorgung bzgl. Früherkennung von Bürgern mit einem erhöhten Risiko für ein Lungenkarzinom.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Diese S3-Leitlinie ist maximal bis 2022 oder bis zur nächsten Aktualisierung gültig.
- Neuerungen in der aktuellen LL: u.a. Therapien des Stadium IV (ohne Indikation zur definitiven Lokalthherapie, palliativmedizinische Behandlung beim Lungenkarzinom)
- formalen Konsensusverfahrens.: durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen.
- Interdisziplinäre LL-Entwicklungsgruppe
- Interessenskonflikte dargelegt und Umgang beschrieben

Recherche/Suchzeitraum:

- Da die relevanten Empfehlungen aus dem Jahr 2010 stammen, waren sie nicht Gegenstand der aktualisierten Recherche aus dem Jahr 2014

LoE

- Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence

GoR

Tabelle 6: Schema der Empfehlungsgraduierung für Empfehlungen 2018

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
O	Empfehlung offen	kann

Tabelle 7: Konsensusstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50 – 75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Sonstige methodische Hinweise

- Da im Rahmen der Aktualisierung 2013-2018 nicht die komplette Leitlinie aktualisiert werden konnte, sondern lediglich priorisierte Kapitel enthält diese Leitlinienversion zwei verschiedene Graduierungsschemata.
- Bei den Empfehlungen der Version 2010 kam das im Anhang aufgeführte Schema zur Anwendung. Hierbei werden vier Empfehlungsgrade (A-D) unterschieden.
- Alle, für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Empfehlungen stammen aus dem Jahr 2010

9.6. Behandlung des Stadiums M1 (extensive disease)

Wahl der Chemotherapiemedikamente

Empfehlungsgrad A	Patienten mit fernmetastasiertem kleinzelligen Lungenkarzinom sollen primär eine Chemotherapie erhalten (Evidenzgrad 1a, Empfehlungsgrad A). Die am häufigsten eingesetzte Kombination besteht aus den Medikamenten Platin und Etoposid. Carboplatin wird gegenüber Cisplatin aufgrund der besseren Verträglichkeit präferiert (Evidenzgrad 1b).
---------------------------------	--

Hintergrund

In randomisierten Phase-III-Studien ist die Wirksamkeit der etablierten Behandlungsprotokolle bei Patienten mit Fernmetastasierung gleichwertig, so dass kein explizit überlegenes Regime nachgewiesen werden konnte. Die Wahl der Chemotherapiekombination sollte sich daher am Allgemeinzustand und den vorhandenen Komorbiditäten der Patienten orientieren.

Das Standardtherapieprotokoll im metastasierten Tumorstadium stellt die Kombination aus einem Platinderivat (Cisplatin oder Carboplatin) plus Etoposid dar. Cisplatin und Carboplatin können bei Fernmetastasierung als gleich wirksam angesehen werden. Die deutsche Studie von Wolf et al. 1991 [993] zeigte bei Patienten mit fernmetastasierter Erkrankung gleiche Ansprechraten und Überlebenszeiten für Cisplatin und Carboplatin jeweils in Kombination mit Etoposid (Evidenzgrad 1b), eine griechische Skarlos et al. 1994 [1017] und eine skandinavische Untersuchung Lassen et al. 1996 [1018] konnten ebenfalls keine Unterschiede feststellen (Evidenzgrad 1b). Die Carboplatin-Gabe ist mit der niedrigeren Nebenwirkungsrate und der einfacheren Applikationsweise verbunden (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad A).

Cis- oder Carboplatin-haltige Protokolle sind anthrazyklinhaltigen Regimen wie ACO (CAV) oder ACE (CDE) im metastasierten Stadium nicht signifikant überlegen ([1016], [1083], [1084], [1085], [1086]) (Evidenzgrad 1b). Der Einsatz anthrazyklinhaltiger Protokolle bleibt daher auch in der first line gerechtfertigt. Bei Einsatz anthrazyklinhaltiger Protokolle sind insbesondere cardiale und hepatische Risikofaktoren zu beachten. Ebenso sollte in jedem Falle eine simultane mediastinale oder eine großvolumige symptomatische Bestrahlung von Fernmetastasen vermieden werden.

Kombinationen mit Einschluss neuerer Zytostatika der dritten Generation sind in einigen randomisierten Phase-III-Studien gegen Standardregime verglichen worden. Die Zugabe von Paclitaxel zum Standard-PE-Regime verbesserte die Überlebenszeit der Patienten nicht. In einer Studie der CALBG [1087] wurden insgesamt 587 Patienten mit extensive disease auf eine Therapie entweder nach dem PE-Schema oder aber auf PE plus Paclitaxel randomisiert. Die Ergebnisse waren ohne jeden Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen (Evidenzgrad 1b).

Bei Verwendung der Dreifachkombination Carboplatin/Etoposid/Vincristin (CEV) war der Austausch von Vincristin gegen Paclitaxel mit einer Verbesserung der Ergebnisse verbunden. In diese Studie von Reck et al. 2003 [1088] wurden 303 Patienten mit Limited disease und 303 Patienten mit Extensive disease aufgenommen. Die mediane Überlebenszeit betrug für das Gesamtkollektiv 12,7 Monate für TEC und 11,7 Monate für CEV und die Drei-jahresüberlebensraten 9 % für CEV und 17 % für TEC (Evidenzgrad 1b).

Die Kombination Carboplatin / Paclitaxel wurde in der Studie von Baka et al. 2006 [1089] gegen ein CAV Regimen verglichen. Hier wurden insgesamt 219 Patienten mit extensive disease oder limited disease mit schlechtem Prognosescore aufgenommen. Die medianen Überlebenszeiten betragen für CAV 3 Monate und für Carbo / Paclitaxel 5 Monate, das Einjahresüberleben 6 % versus 13 %. Der Unterschied im Überleben zwischen den beiden Armen war statistisch signifikant. Allerdings sind die Therapieergebnisse für den CAV-Arm vergleichsweise ungewöhnlich ungünstig (Evidenzgrad 1b).

Irinotecan in Kombination mit Cisplatin war in der Studie von Noda et al. 2002 [1090] dem Standard-PE-Schema bei insgesamt 154 Patienten überlegen mit medianen Überlebenszeiten von 12,8 Monaten vs. 9,4 Monaten und 1-Jahresüberlebensraten von 58 % vs. 38 %. Aufgrund dieses hochsignifikanten Therapieergebnisses in der Zwischenanalyse erfolgte ein vorzeitiger Studienabbruch. Ebenfalls einen Vorteil für eine Irinotecanhaltige Chemotherapie gegenüber einem

Standardregimen wurde in der Studie von Hermes et al 2007 beschrieben. Hier wurde Carboplatin plus Irinotecan gegen Carboplatin plus Etoposid mit vorwiegend oraler Applikation getestet. Zudem waren die Dosierung in einem niedrigen Bereich angesiedelt.

In der Bestätigungsstudie von Hanna et al. 2006 [1091] wurden bei 336 Patienten keine Unterschiede in den medianen Überlebenszeiten (9,3 versus 10,2 Monaten) und Einjahresüberlebensraten (35,4 % versus 36,7 %) gesehen (Evidenzgrad 1b). Auch die Studie der SWOG [1092] konnte keinerlei Vorteil für die irinotecanhaltige Therapie nachweisen. Insgesamt wurden 671 Patienten in die Studie aufgenommen und nach Allgemeinzustand, Anzahl der Metastasenlokalisationen, LDH und Gewichtsverlust stratifiziert. Das Therapieregime entsprach exakt den in der Studie von Noda et al. eingesetzten Dosierungen. Die Remissionsraten betragen 60 % für IP und 57 % für EP. Das mittlere progressionsfreie Überleben lag bei 5,7 Monaten versus 5,2 Monaten, das mediane Gesamtüberleben bei 9,9 Monaten versus 9,1 Monaten. Alle diese Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Das Einjahresüberleben betrug 41 % versus 34 % (Evidenzgrad 1b).

Die Kombination orales Topotecan/Cisplatin ist von Eckardt et al. 2006 [1093] in einer großen Studie mit Cisplatin/Etoposid verglichen worden. Bei insgesamt 859 Patienten betragen die medianen Überlebenszeiten 39 versus 40 Wochen und das Einjahresüberleben 31 % in beiden Armen (Evidenzgrad 1b). Auch die Studie von Heigener et al. 2008 [1094] konnte für den Vergleich Cisplatin/i.v. Topotecan vs. Cisplatin/Etoposid keinen signifikanten Überlebensvorteil nachweisen. Hier betragen die Dosierungen für Cisplatin in beiden Armen 75 mg/m² an Tag 1, Etoposid wurde in einer Dosis von 100mg Tag 1 – 3 im Arm A und Topotecan in einer Dosis von 1,0 mg/m² Tag 1 bis 5 im Arm B appliziert. Bei auswertbaren 680 Patienten betrug die mediane Überlebenszeit 10,3 Monate im Topotecan-Arm versus 9,4 Monate im Etoposid-Arm, der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Das Einjahresüberleben betrug 36 % versus 40 % mit ebenfalls keinem signifikanten Vorteil. Die mediane Zeit bis zur Progression betrug 6 versus 7 Monate und war statistisch signifikant verbessert im Topotecan-Arm. Bezüglich des Tumoransprechens zeigte sich eine 10 %ige Erhöhung durch das Topotecan mit 46 % versus 56 %. (Evidenzgrad 1b). Die topotecanhaltige Therapie war mit einer deutlich höheren Rate an Neutropenie und Thrombozytopenie vergesellschaftet.

Die Kombination Carboplatin/Gemcitabine besitzt ebenfalls eine vergleichbare Wirksamkeit gegenüber dem PE Protokoll [1095], [1096]. Eine randomisierte Studie im Vergleich zum Standard Cisplatin/Etoposid wurde James et al. 2002 [1097] vorgestellt. Bei 241 eingeschlossenen Patienten wurden vergleichbare Remissionsraten (58 % vs 62 %) und mediane Überlebenszeiten (8,1 vs. 8,2 Monate) beobachtet (Evidenzgrad 1b).

Die Substanz Pemetrexed kann Etoposid in der Therapie nicht ersetzen. In der GALES Studie von Socinski et al. 2008 wurde Carboplatin AUC5 Tag 1 und Pemetrexed 500mg/m² Tag 1 alle drei Wochen gegen Carboplatin AUC5 Tag 1 und Etoposid 100mg/m² Tag 1 bis 3 alle drei Wochen verglichen. Die Studie wurde nach einem non-inferiordesign ausgelegt und war ursprünglich auf eine Gesamtzahl von 1820 Patienten projektiert. Eine Zwischenanalyse war nach 733 auswertbaren Patienten vorgesehen. Diese zeigte eine deutlich unterlegene progressionsfreie Überlebenszeit für Pemetrexed/ Carboplatin mit einem mittleren Wert von 3,7 Monaten im Vergleich zu 5,3 Monaten für Carboplatin/Etoposid mit einer hazard ratio von 1,79 und einem p-Wert von < 0,0001. Auch das Gesamtüberleben war in der vorläufigen Auswertung signifikant ungünstiger mit 7,3 versus 9,6 Monaten (Evidenzgrad 1b).

Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass Paclitaxel, Irinotecan, Topotecan und auch Gemcitabin jeweils in Kombination mit einem Platinderivat Substanzen mit nachgewiesener Wirksamkeit bei kleinzelligem Karzinom sind und als alternative Behandlungsprotokolle für die Erstlinientherapie in Betracht kommen. Ein überzeugender Vorteil einer dieser neuen Kombinationen im Vergleich zum Standard-PE-Schema konnte jedoch bisher nicht beobachtet werden.

993. Wolf, M., et al., Cyclic-alternating versus response-oriented chemotherapy in small-cell lung cancer: a German multicenter randomized trial of 321 patients. *J Clin Oncol*, 1991. 9: p. 614-624.

1016. Fukuoka, M., et al., Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *J Natl.Cancer Inst.*, 1991. 83(12): p. 855-861.

1017. Skarlos, D.V., et al., Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. *Ann Oncol*, 1994. 5(7): p. 601-607.

1018. Lassen, U., et al., Superiority of cisplatin or carboplatin in combination with teniposide and vincristine in the induction chemotherapy of small-cell lung cancer. A randomized trial with 5 years follow up. *Ann Oncol*, 1996. 7(4): p. 365-371.

1083. Roth, B.J., et al., Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J.Clin.Oncol.*, 1992. 10(2): p. 282-291.

1084. Postmus, P.E., et al., Comparison of two carboplatin-containing regimens with standard chemotherapy for small cell lung cancer in a randomised phase II study. The EORTC Lung Cancer Cooperative group. *Eur.J.Cancer*, 1992. 28(1): p. 96-100.

1085. Urban, T., et al., The addition of cisplatin to cyclophosphamide-doxorubicin-etoposide combination chemotherapy in the treatment of patients with small cell lung carcinoma: A randomized study of 457 patients. "Petites Cellules" Group. *Cancer*, 1999. 86(11): p. 2238-2245.

1086. Veronesi, A., et al., Cisplatin and etoposide versus cyclophosphamide, epirubicin and vincristine in small cell lung cancer: a randomised study. *Eur.J.Cancer*, 1994. 30A(10): p. 1474-1478.

1087. Niell, H.B., et al., Randomized phase III intergroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Trial 9732. *J.Clin.Oncol.*, 2005. 23(16): p. 3752-3759.

1088. Reck, M., et al., Randomized phase III trial of paclitaxel, etoposide, and carboplatin versus carboplatin, etoposide, and vincristine in patients with small-cell lung cancer. *J.Natl.Cancer Inst.*, 2003. 95(15): p. 1118-1127.

1089. Baka, S., et al., Randomized phase III study of carboplatin and paclitaxel versus vincristine, doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy in intermediate and poor prognosis small cell lung cancer. *ASCO*, 2006: p. abs. 7059.

1090. Noda, K., et al., Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N.Engl.J.Med.*, 2002. 346(2): p. 85-91.
1091. Hanna, N., et al., Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J.Clin.Oncol.*, 2006. 24(13): p. 2038-2043.
1092. Natale, R.B., et al., A randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin (IP) with etoposide/cisplatin (EP) in patients (pts) with previously untreated extensive stage small cell lung cancer. *ASCO*, 2008: p. abs. 7512.
1093. Eckardt, J.R., et al., Open-label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy-naïve patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *J.Clin.Oncol.*, 2006. 24(13): p. 2044-2051.
1094. Heigener, D.F., et al., Topotecan/cisplatin (TP) compared to cisplatin/etoposide (PE) for patients with extensive disease-small cell lung cancer (ED-SCLC): Final results of a randomised phase III trial. *ASCO*, 2008: p. abs. 7513.
1095. Steele, J.P., Gemcitabine/carboplatin versus cisplatin/etoposide for patients with poor-prognosis small cell lung cancer: a phase III randomized trial with quality-of-life evaluation. *Semin.Oncol.*, 2001. 28(3 Suppl 10): p. 15-18.
1096. de Marinis, F., et al., A multicenter, randomized, Phase II study of cisplatin, etoposide, and gemcitabine or cisplatin plus gemcitabine as first-line treatment in patients with poor-prognosis small cell lung carcinoma. *Cancer*, 2005. 103(4): p. 772-779.
1097. James, L.E., et al., A phase III randomised comparison of gemcitabine/carboplatin (GC) with cisplatin/etoposide (PE) in patients with poor prognosis small cell lung cancer (SCLC). *ASCO*, 2002: p. abs. 1170.

Multidrug Protokolle

Empfehlungsgrad

B

Multidrug Protokolle scheinen in erster Linie für ausgewählte Patienten in gutem Allgemeinzustand eine Alternative zum Standard Platin/Etoposid Protokoll darzustellen (Evidenzgrad 1b).

Hintergrund

Mehrere Phase-III-Studien konnten einen begrenzten Überlebensvorteil durch Addition einer dritten bzw. vierten Substanz zu einem Standardprotokoll nachweisen. Bereits die ältere Studie von Hirsch et al 1987 [1098] konnte einen Vorteil für die Addition von Etoposid als viertes Medikament zu einer Dreifachkombination zeigen (Evidenzgrad 1b). Die ebenfalls ältere Studie von Hong et al 1989 [1099] hatte einen Vorteil für die Dreifachkombination Cyclophosphamid plus Etoposid plus Vincristin gegen eine Zweifachkombination bestehend aus Cyclophosphamid und Vincristin gesehen (Evidenzgrad 1b). Auch die Hinzunahme von Etoposid zu dem üblichen ACO-Schema [1100] (Evidenzgrad 1b), sowie die Addition von Ifosfamid zum PE-Schema [1101] (Evidenzgrad 1b) führten zu einer Verbesserung der Ergebnisse. In einer neueren französischen Studie [1102] wurde durch die Addition von Cyclophosphamid und Adriamycin zum PE-Protokoll (Evidenzgrad 1b) eine deutliche Verbesserung der Überlebens beobachtet. Diese Studie zeigte eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 9,3 auf 10,5 Monate im 4fach-Kombinationsarm. Dieser Überlebensvorteil wurde jedoch mit einer erheblichen Toxizität erkauft. Die Leukopenie-rate Grad III-IV lag bei 99 % und die Thrombopenierate Grad III-IV bei 78 %, weiterhin benötigten 68 % aller Patienten eine intravenöse Antibiotikatherapie. Im intensivierten Therapie-arm lag die therapiebedingte Todesrate bei 9 %. Die 2-Jahres-Überlebensraten betragen 2 % vs. 8 % zugunsten des multidrug Regimes. Es wurde aber wie üblich bei metastasierten kleinzelligen Lungenkarzinomen nahezu kein Langzeitüberleben beobachtet.

Multidrug-Regime erhöhen die Remissionsrate und verlängern die mittlere Überlebenszeit um den Preis einer deutlich gesteigerten Toxizität. Ein kurativer Therapieanspruch ist hiermit jedoch auch nicht gegeben.

1098. Hirsch, F.R., et al., The superiority of combination chemotherapy including etoposide based on in vivo cell cycle analysis in the treatment of extensive small-cell lung cancer: a randomized trial of 288 consecutive patients. *J Clin Oncol*, 1987. 5(4): p. 585-591.
1099. Hong, W.K., et al., Etoposide combined with cyclophosphamide plus vincristine compared with doxorubicin plus cyclophosphamide plus vincristine and with high-dose cyclophosphamide plus vincristine in the treatment of small-cell carcinoma of the lung: a randomized trial of the Bristol Lung Cancer Study Group. *J.Clin.Oncol.*, 1989. 7(4): p. 450-456.
1100. Jackson, D.V., Jr., et al., Improvement of long-term survival in extensive small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 1988. 6(7): p. 1161-1169.
1101. Loehrer, P.J., Sr., et al., Cisplatin plus etoposide with and without ifosfamide in extensive small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group study. *J.Clin.Oncol.*, 1995. 13(10): p. 2594-2599.
1102. Pujol, J.L., et al., Etoposide plus cisplatin with or without the combination of 4'-epidoxorubicin plus cyclophosphamide in treatment of extensive small-cell lung cancer: a French Federation of Cancer Institutes multicenter phase III randomized study. *J.Natl.Cancer Inst.*, 2001. 93(4): p. 300-308.

Strahlentherapeutische Indikationen bei fernmetastasierten Patienten.

<p>Empfehlungsgrad</p> <p>A</p>	<p>Patienten mit Hirnmetastasierung sollten frühzeitig im Therapieverlauf bestrahlt werden. Bei symptomatischer Hirnmetastasierung sollte die Ganzhirnbestrahlung unmittelbar nach Diagnosestellung erfolgen, bei asymptomatischer Hirnmetastasierung ist ein frühzeitiger Bestrahlungsbeginn anzustreben (Evidenzgrad 1b).</p> <p>Bei Verwendung eines Standard Platin/Etoposid Protokolls kann die Bestrahlung parallel zur Gabe einer Chemotherapie erfolgen.</p>
--	--

Hintergrund

Konsolidierende Primärtumorbestrahlung

Bei Patienten mit sehr guter Teil- oder Vollremission der Fernmetastasierung deuten die Ergebnisse von Jeremic et al. 1999 [1120] darauf hin, dass die konsolidierende Primärtumorbestrahlung die Überlebenszeit verlängern könnte (Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B).

Symptomorientierte palliative Bestrahlung:

Bei unzureichender lokaler Tumorkontrolle durch die alleinige Chemotherapie, chemotherapieresistenter oberer Einflusstauung, drohender oder vorhandener Kompletatektase oder nicht beherrschbarer Tumordinfiltration in lungenangrenzende Organe ist die Indikation zur palliativen Strahlentherapie zu prüfen. Entsprechend ist bei schmerzhaften oder komplikationsdrohenden Knochen- oder Organmetastasen zu verfahren. Die Strahlentherapie hat hier ein ausschließlich palliatives schmerzlinderndes und komplikationsverhinderndes Ziel und wird nicht primär zum Zwecke der Überlebenszeitverlängerung eingesetzt (Empfehlungsgrad A).

Bestrahlung bei nachweisbarer cerebraler Metastasierung:

Bei Patienten mit primär vorhandener Hirnmetastasierung werden durch alleinige Chemotherapie extracerebral deutlich höhere Remissionsraten als intracerebral erreicht [1121] (Evidenzgrad 2b). Auch primär asymptomatische Patienten mit cerebraler Metastasierung werden zum Großteil unter alleiniger Chemotherapie im Behandlungsverlauf symptomatisch [1122] (Evidenzgrad 2b).

In der EORTC-Studie von Postmus et al. 2000 [1123] wurde bei Patienten mit einer zerebralen Metastasierung eine alleinige Chemotherapie gegen eine Bestrahlung mit gleichzeitiger Chemotherapie verglichen. Bei 120 Patienten wurde als Chemotherapie in beiden Armen Teniposid 120mg/m² Tag 1, 3 und 5 eingesetzt. Im Bestrahlungsarm erfolgte eine Schädelbestrahlung mit 30 Gy. Das Ansprechen betrug nach alleiniger Chemotherapie 21 % mit 8 % kompletten Remissionen und nach kombinierter Strahlentherapie 57 % mit 30 % kompletten Remissionen. Auf die mediane Überlebenszeit der Patienten hatte die Bestrahlung nur einen geringen Einfluss (3,2 vs 3,5 Monate). Es zeigte sich jedoch eine deutliche Erhöhung der Rate der Patienten, die 6 bzw. 12 Monate überlebten. Die Studie hat somit einen Vorteil für eine zusätzliche Strahlentherapie erbracht (Evidenzgrad 1b)

1120. Jeremic, B., et al., Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. J.Clin.Oncol., 1999. 17(7): p. 2092-2099.

1121. Kristensen, C.A., P.E. Kristjansen, and H.H. Hansen, Systemic chemotherapy of brain metastases from small-cell lung cancer: a review. J.Clin.Oncol., 1992. 10(9): p. 1498-1502.

1122. Seute, T., et al., Response of asymptomatic brain metastases from small-cell lung cancer to systemic first-line chemotherapy. J.Clin.Oncol., 2006. 24(13): p. 2079-2083.

1123. Postmus, P.E., et al., Treatment of brain metastases of small-cell lung cancer: comparing teniposide and teniposide with whole-brain radiotherapy--a phase III study of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. J.Clin.Oncol., 2000. 18(19): p. 3400-3408.

Prophylaktische Schädelbestrahlung

<p>Empfehlungsgrad</p> <p>A</p>	<p>Patienten mit Ansprechen auf die Erstlinienchemotherapie sollen eine prophylaktische Schädelbestrahlung erhalten (Evidenzgrad 1b).</p>
--	---

Hintergrund

Bei Patienten mit Teil- oder Vollremission nach erfolgter Chemotherapie verlängert die zusätzliche Schädelbestrahlung die Überlebenszeit und erhöht die 1- Jahres-Überlebensrate auch in der Patientengruppe mit primärer Fernmetastasierung. Belegt wurde dies durch die EORTC Studie von Slotman et al. [1124], [1125], die insgesamt 283 auswertbare Patienten aufgenommen hatte. Diese hatten unter einer initialen Chemotherapie über 4-6 Zyklen mit einer partiellen oder kompletten Remission angesprochen. Anschließend erfolgte eine Randomisation auf eine prophylaktische Schädelbestrahlung oder

keine. Die Rate der symptomatischen Hirnmetastasierung betrug nach einem Jahr in der bestrahlten Gruppe knapp 15 % im Vergleich zu 40 % bei nicht durchgeführter RT, die 1-Jahres-Überlebensraten betragen 27 % vs. 13 % für bestrahlte versus nicht bestrahlte Patienten (Evidenzgrad 1b). Der deutliche Überlebensvorteil könnte auch dadurch erklärt werden, dass die prophylaktische Schädelbestrahlung die Rate der Hirnmetastasierung erheblich reduziert und Patienten mit extracerebraler Progression von einer effektiven Zweitlinientherapie stärker profitieren könnten.

1124. Slotman, B., et al., Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. N.Engl.J.Med., 2007. 357(7): p. 664-672.

1125. Slotman, B.J., et al., Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short-term health-related quality of life and patient reported symptoms: results of an international Phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups. J.Clin.Oncol., 2009. 27(1): p. 78-84.

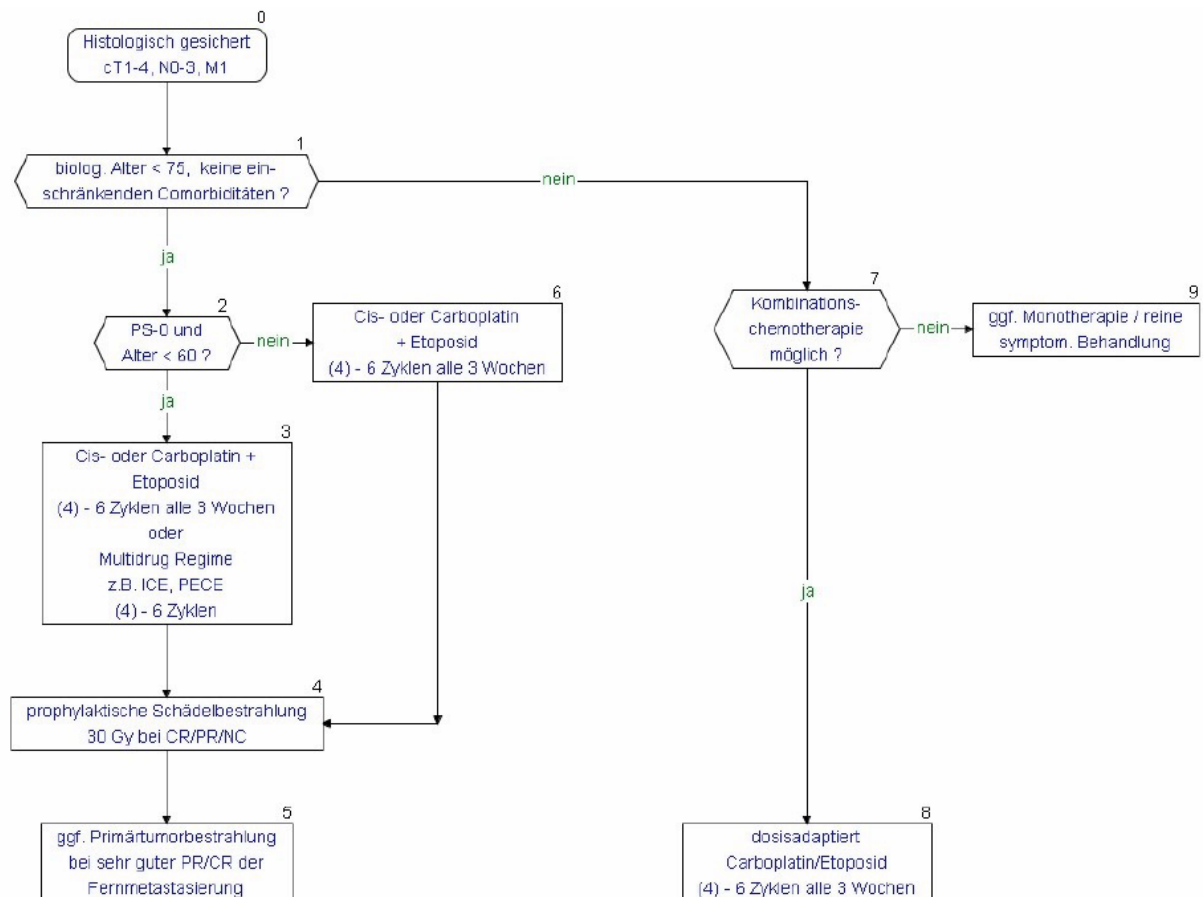


Abbildung 1: Algorithmus der Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium der Fernmetastasierung M1 (Extensive disease)

Zusammenfassung und Wertung

Patienten mit nichtbestrahlungsfähiger Tumorausbreitung sollten primär eine systemische Chemotherapie über in der Regel 6 Zyklen in 3-wöchigen Intervallen erhalten. Eine kürzere Behandlungsdauer erscheint dann gerechtfertigt, wenn der Patient offensichtlich von einer weiteren Fortsetzung der Therapie nicht mehr profitiert. Standardtherapieprotokolle sind Cisplatin/Etoposid und Carboplatin/ Etoposid. Die Dosierungen pro Zyklus sollten für Cis-platin 80 mg/m² und für Carboplatin AUC 5 nicht unterschreiten. Etoposid sollte an 3 aufeinander folgenden Tagen in einer kumulativen Gesamtdosis von zumindest 300 mg/m² eingesetzt werden (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad A).

Eine Therapiealternative stellen anthrazyklinhaltige Regime wie ACO oder ACE dar. Ebenso vergleichbar wirksam sind Kombinationen aus Cis- oder Carboplatin plus Topoisomerase-I-

Inhibitoren (Topotecan bzw. Irinotecan), Paclitaxel oder Gemcitabin (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad B).

Patienten mit Remission sollen im Anschluss an die Chemotherapie eine zusätzliche Schädelbestrahlung erhalten (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad A). Bei sehr guter Remission der Fernmetastasierung ist ebenfalls eine Primärtumorbestrahlung indiziert (Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B).

Patienten mit Hirnmetastasierung sollten frühzeitig im Behandlungsverlauf eine Schädelbestrahlung erhalten (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad A). Die weiteren strahlentherapeutischen Indikationen ergeben sich symptomorientiert.

Therapie der älteren Patienten

Aspekte der Chemotherapie

Empfehlungsgrad

B

Bei Patienten im Alter über 70 Jahren muss sich die Auswahl der Chemotherapieprotokolle an den vorhandenen Komorbiditäten der Patienten orientieren. Insbesondere die Gabe der Substanz Cisplatin sollte nur bei ausgewählten Patienten mit gutem Allgemeinzustand erfolgen. Ebenso sind bei der Gabe von anthrazyklinhaltigen Schemata die besonderen cardialen und hepatische Risikofaktoren zu beachten. Bei grundsätzlich vorhandener Behandlungsfähigkeit stellt die Kombination Carboplatin/Etoposid für ältere Patienten das am besten geprüfte Regime und damit die Therapie der ersten Wahl dar (Evidenzgrad 2b).

Hintergrund

Bisher liegen nur wenige Studien zur Chemotherapiewirksamkeit explizit bei älteren Patienten vor [1126], [1127]. Diese belegen, dass insbesondere die Kombination Carboplatin/Etoposid auch bei älteren Patienten eine hohe Effektivität mit tolerablen Nebenwirkungen besitzt (Evidenzgrad 2 b). Auch in der Phase-II-Studie von Quoix et al. (2001) mit Einsatz der Kombination Etoposid und Carboplatin wurden bei 38 Patienten mit einem medianen Alter von 76 (70-88) Jahren eine Remissionsrate von 76 %, eine mediane Überlebenszeit von 237 Tage und ein 1-Jahres-Überleben von 26 % erreicht.

Die japanische Untersuchung von Okamoto et al. 2005 [1128] hat Carboplatin/Etoposid gegen ein auf drei Tage gesplittetes Cisplatin in Kombination mit Etoposid geprüft. Eingeschlossen wurden insgesamt 220 überwiegend ältere Patienten mit extensive disease. Carboplatin wurde in einer Dosis von AUC5 in Kombination mit Etoposid 80 mg/m² Tag 1-3 gegeben. Cisplatingabe erfolgte mit 25 mg/m² Tag 1-3 in Kombination mit Etoposid 80 mg/m² an den gleichen Tagen. Die Auswertung der Studie zeigte keinerlei Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen. Die Remissionsrate lag bei 73 %, das mittlere Überleben bei 10,6 versus 9,8 Monaten und das Einjahresüberleben bei 41 versus 35 %. Cisplatin/Etoposid und Carboplatin/Etoposid scheinen somit auch bei älteren Patienten eine vergleichbare Wirksamkeit zu besitzen. Bei Cisplatin/Etoposid ist die Nebenwirkungsrate offenbar durch Aufteilen der Cisplatinosis zu senken (Evidenzgrad 1b)

1126. Neubauer, M., et al., Results of a phase II study of weekly paclitaxel plus carboplatin in patients with extensive small-cell lung cancer with Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status of 2, or age > or = 70 years. J.Clin.Oncol., 2004. 22(10): p. 1872-1877.

1127. Ardizzoni, A., et al., Platinum-etoposide chemotherapy in elderly patients with small-cell lung cancer: results of a randomized multicenter phase II study assessing attenuated-dose or full-dose with lenograstim prophylaxis—a Forza Operativa Nazionale Italiana Carcinoma Polmonare and Gruppo Studio Tumori Polmonari Veneto (FONICAP-GSTPV) study (Comment to Ardizzoni A, J Clin Oncol 20 (19): 3947-3955). J.Clin.Oncol., 2005. 23(3): p. 569-575.

1128. Okamoto, H., et al., Randomized phase III trial of carboplatin(C) plus etoposide (E) vs. split doses of cisplatin (P) plus etoposide (E) in elderly or poor-risk patients with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC): JCOG9702. Proc.ASCO, 2005: p. abs. 7003.

Aspekte der Bestrahlung

Empfehlungsgrad B	Entscheidendes Auswahlkriterium für den Einsatz der Strahlentherapie bei älteren Patienten scheint eher der Allgemeinzustand der Patienten als das kalendarische Alter zu sein. In einem Alter zwischen 70 und 75 Jahren ist auch die Durchführung einer simultanen Chemostrahlentherapie bei sehr gutem Allgemeinzustand möglich mit Ergebnissen, die denen der jüngeren Patienten vergleichbar sind. In diesem Alter sollte daher ein simultanes Vorgehen erwogen werden (Evidenzgrad 1b).
Empfehlungsgrad C	Im Alter über 75 Jahren liegen zur simultanen Chemo-Strahlentherapie keine Daten vor. Aufgrund der erhöhten Toxizität sollte bei diesen Patienten auf ein simultanes Vorgehen verzichtet werden. Hier kann eine konsolidierende Primärtumorbestrahlung bei gutem Allgemeinzustand und fehlenden Komorbiditäten erwogen werden (Evidenzgrad 3b)
Empfehlungsgrad C	Die Indikationen zur prophylaktischen Schädelbestrahlung entsprechen denen des jüngeren Patientenkollektivs (Evidenzgrad 3b, Empfehlungsgrad C). Zerebro-vaskuläre Begleitrisiken der Patienten sollten hierbei adäquate Beachtung finden. (Evidenzgrad 3b).

Hinweis der FBMed: Der Hintergrund zu „Aspekte der Bestrahlung“ bei älteren Menschen bezieht sich auf Patienten mit Limited Disease und wird hier nicht dargestellt.

Erhaltungstherapie

Chemotherapie

Empfehlungsgrad A	Insgesamt kann der Stellenwert einer Erhaltungstherapie trotz einer positiven Metaanalyse als nicht gesichert betrachtet und damit ihr routinemäßiger Einsatz nicht empfohlen werden (Evidenzgrad 1b)
-----------------------------	---

Hintergrund

Erhaltungstherapien mit Fortsetzung der Erstlinienchemotherapie über den 5.-6. Zyklus hinaus bis zur Gabe von 12 Behandlungszyklen sind in mehreren Untersuchungen prospektiv randomisiert geprüft worden. Diese Studien konnten in der Summe eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, jedoch keine Verlängerung des Gesamtüberlebens nachweisen [1031], [1130], [1131], [1132], [1133], [1134] (Evidenzgrad 1b).

Weitere Studien haben von der Erstlinienchemotherapie differente Substanzen in der Erhaltungstherapie eingesetzt. In einer Studie konnte ein Überlebensvorteil durch eine Etoposid-Erhaltungstherapie nach platinhaltiger Vortherapie beobachtet werden [1028] (Evidenzgrad 1b). Andere Studien hingegen haben keine signifikanten Vorteile gesehen, so auch eine Untersuchung zur Topotecanerhaltung nach PE Chemotherapie [1135] (Evidenzgrad 1b).

Eine Metaanalyse von Bozcuk et al 2005 [1136] hat 14 randomisierte Studien mit insgesamt 2550 Patienten eingeschlossen. Methodisch beruhte die Analyse nicht auf individuellen Patientendaten. Die Metaanalyse zeigte für den Erhaltungstherapieansatz eine Verbesserung der Behandlungsergebnisse. Es wurde eine Erhöhung der Ein- und Zweijahresüberlebensrate von 9 % bzw. 4 % beschrieben. Eine Erhöhung der Langzeitüberlebensraten ist jedoch durch die Erhaltungstherapie nicht zu erreichen.

1098. Hirsch, F.R., et al., The superiority of combination chemotherapy including etoposide based on in vivo cell cycle analysis in the treatment of extensive small-cell lung cancer: a randomized trial of 288 consecutive patients. *J Clin Oncol*, 1987. 5(4): p. 585-591.

1099. Hong, W.K., et al., Etoposide combined with cyclophosphamide plus vincristine compared with doxorubicin plus cyclophosphamide plus vincristine and with high-dose cyclophosphamide plus vincristine in the treatment of small-cell carcinoma of the lung: a randomized trial of the Bristol Lung Cancer Study Group. *J.Clin.Oncol.*, 1989. 7(4): p. 450-456.

Biologische Substanzen

Empfehlungsgrad

A

Eine Erhaltungstherapie mit biologischen oder molekular-gezielten Substanzen kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden (Evidenzgrad 1b).

Hinweis der FB-Med: Da es sich bei allen, im Hintergrund dieser Empfehlung befindlichen Therapien um im Anwendungsgebiet nicht zugelassene Arzneimittel handelt, wird an dieser Stelle auf die detaillierte Darstellung des Hintergrundes verzichtet.

Australian Government Cancer Council Australia, 2017 [2].

Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Which patients with SCLC benefit from prophylactic cranial irradiation?

What is the optimal chemotherapy regimen and duration of therapy in extensive stage small cell lung cancer in the first-line setting?

What is the optimal dose and fractionation schedule of prophylactic cranial irradiation in patients with extensive stage SCLC?

Is there a role for thoracic radiotherapy in patients with extensive stage SCLC?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- The small Management Committee appointed in 2009 is responsible to oversee the guidelines revision project. The Management Committee is responsible for the overall management and strategic leadership of the guidelines review process.
- The Management Committee proposed lead authors for each included clinical question.
- The Management Committee agreed to use Cancer Council Australia's Cancer Guidelines Wiki Platform and approach to develop the guidelines. The Wiki Platform is web-based and supports all processes of guidelines development, such as the literature search, critical appraisal, data extraction, evidence assessment and summary processes, as well as content and recommendation development, online consultation, review and web publication.
- Steps in preparing clinical practice guidelines
 1. Develop a structured clinical question in PICO format
 2. Search for existing relevant guidelines and SR answering the clinical question
 3. Perform systematic review process (systematic review protocol and systematic literature search strategy for each PICO question; Body evidence table of all included literature)
 4. Summarise the relevant data
 5. Assess the body of evidence and formulate recommendations
 6. Write the content narrative
- Funding: The revised Clinical practice guidelines for the prevention and diagnosis of lung cancer are developed by Cancer Council Australia. No external funding has been received.

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 2015

LoE

- NHMRC Evidence Hierarchy (Siehe Anhang Abbildung 3)

GoR

Component of Recommendation	Recommendation Grade			
	A Excellent	B Good	C Satisfactory	D Poor
Volume of evidence 1**	one or more level I studies with a low risk of bias or several level II studies with a low risk of bias	one or two level II studies with a low risk of bias or a systematic review/several level III studies with a low risk of bias	one or two level III studies with a low risk of bias, or level I or II studies with a moderate risk of bias	level IV studies, or level I to III studies/systematic reviews with a high risk of bias
Consistency 2**	all studies consistent	most studies consistent and inconsistency may be explained	some inconsistency reflecting genuine uncertainty around clinical question	evidence is inconsistent
Clinical impact	very large	substantial	moderate	slight or restricted
Generalisability	population/s studied in body of evidence are the same as the target population for the guideline	population/s studied in the body of evidence are similar to the target population for the guideline	population/s studied in body of evidence differ to target population for guideline but it is clinically sensible to apply this evidence to target population ³	population/s studied in body of evidence different to target population and hard to judge whether it is sensible to generalise to target population
Applicability	directly applicable to Australian healthcare context	applicable to Australian healthcare context with few caveats	probably applicable to Australian healthcare context with some caveats	not applicable to Australian healthcare context

Table 3. Overall recommendation grades

Grade of recommendation	Description
A	Body of evidence can be trusted to guide practice
B	Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations
C	Body of evidence provides some support for recommendation(s) but care should be taken in its application
D	Body of evidence is weak and recommendation must be applied with caution

Sonstige methodische Hinweise

- Da diese Leitlinie die Empfehlungen erst im Jahr 2015 getroffen hat, wird die zugrundeliegende Literatur aufgeführt.
- Keine formalen Konsentierungsprozesse

Radiotherapy

Which patients with SCLC benefit from prophylactic cranial irradiation?

Recommendation	Grade
<p>Patients with limited stage and a complete response to initial therapy, and patients with extensive stage and any response to initial therapy should be offered prophylactic cranial irradiation.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	<p>A</p>

Practice points:

Although there is no high level data to directly support the practice of prophylactic cranial irradiation in SCLC limited stage patients who achieve a partial response to initial therapy, the benefits of such practice may be inferred from randomised data in SCLC extensive stage patients. Prophylactic cranial irradiation may therefore be considered for patients with limited stage SCLC who are partial responders to initial therapy. Last reviewed December 2015 It is appropriate to obtain a brain CT scan before embarking on prophylactic cranial irradiation, to exclude pre-existing brain metastases. If brain metastases are detected then a palliative rather than prophylactic dose of whole brain radiotherapy may be delivered.

Chemotherapy

What is the optimal chemotherapy regimen and duration of therapy in extensive stage small cell lung cancer in the first line setting?

Recommendation	Grade
<p>The platinum etoposide regimen is recommended as the first-line therapy for patients with extensive stage small cell lung cancer. Irinotecan-platinum may be an alternative in selected patients.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	<p>B</p>

Practice point

It is advisable to consider the platinum etoposide regimen as first-line therapy in patients with extensive stage small cell lung cancer, treatment should continue for at least four to six cycles. Maintenance therapy provides no additional benefit.

Evidence summary	Level	References
The platinum etoposide combination is still considered as the standard first-line regimen. Last reviewed December 2015	II	[1], [3], [4], [5], [6]
Irinotecan combined with platinum may be as efficacious as platinum etoposide in specific populations but with differing toxicity profiles. Last reviewed December 2015	I, II	[13], [14], [9], [10], [11], [12]
The utility of triplet combinations have provided no additional benefit. Last reviewed December 2015	II	[15], [16]
The use of maintenance or consolidation therapy after initial response to first-line therapy has not been shown to be of added benefit. Last reviewed December 2015	II	[18], [19], [20]

1. Ettinger DS, Finkelstein DM, Ritch PS, Lincoln ST, Blum RH, Eastern Cooperative Oncology Group. Study of either ifosfamide or teniposide compared to a standard chemotherapy for extensive disease small cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group randomized study (E1588). *Lung Cancer* 2002 Sep;37(3):311-8 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12234701>.
2. Shi Y, Hu Y, Hu X, Li X, Lin L, Han X. Cisplatin combined with irinotecan or etoposide for untreated extensive-stage small cell lung cancer: A multicenter randomized controlled clinical trial. *Thorac Cancer* 2015 Nov;6(6):785-91 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26557919>.
3. Eckardt JR, von Pawel J, Papai Z, Tomova A, Tzekova V, Crofts TE, et al. Open-label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy-naive patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006 May 1;24(13):2044-51 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648504>.
4. Schmittl A, Sebastian M, Fischer von Weikersthal L, Martus P, Gauler TC, Kaufmann C, et al. A German multicenter, randomized phase III trial comparing irinotecan-carboplatin with etoposide-carboplatin as first-line therapy for extensive-disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2011 Aug;22(8):1798-804 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21266516>.
5. Sundstrøm S, Bremnes RM, Kaasa S, Aasebø U, Hatlevoll R, Dahle R, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol* 2002 Dec 15;20(24):4665-72 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12488411>.
6. Socinski MA, Smit EF, Lorigan P, Konduri K, Reck M, Szczesna A, et al. Phase III study of pemetrexed plus carboplatin compared with etoposide plus carboplatin in chemotherapy-naive patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009 Oct 1;27(28):4787-92 Abstract available at [HTTP://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PUBMED/19720897](http://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PUBMED/19720897).
9. Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, Einhorn L, Guthrie T Jr, Beck T, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006 May 1;24(13):2038-43 Abstract available at [HTTP://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PUBMED/16648503](http://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PUBMED/16648503).
10. Lara PN Jr, Natale R, Crowley J, Lenz HJ, Redman MW, Carleton JE, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol* 2009 May 20;27(15):2530-5 Abstract available at [HTTP://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PUBMED/19349543](http://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PUBMED/19349543).
11. Zatloukal P, Cardenal F, Szczesna A, Gorbunova V, Moiseyenko V, Zhang X, et al. A multicenter international randomized phase III study comparing cisplatin in combination with irinotecan or etoposide in previously untreated small-cell lung cancer patients with extensive disease. *Ann Oncol* 2010 Sep;21(9):1810-6 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20231298>.
12. Hermes A, Bergman B, Bremnes R, Ek L, Fluge S, Sederholm C, et al. Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2008 Sep 10;26(26):4261-7 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18779613>.
13. Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang L, Huang R, Chu Z, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing irinotecan/platinum with etoposide/platinum in patients with previously untreated extensive-stage small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010 Jun;5(6):867-73 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20521354>.

14. Lima JP, dos Santos LV, Sasse EC, Lima CS, Sasse AD. Camptothecins compared with etoposide in combination with platinum analog in extensive stage small cell lung cancer: systematic review with meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2010 Dec;5(12):1986-93 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20978445>.
15. Greco FA, Thompson DS, Morrissey LH, Erland JB, Burris HA 3rd, Spigel DR, et al. Paclitaxel/carboplatin/etoposide versus paclitaxel/topotecan for extensive-stage small cell lung cancer: a Minnie Pearl Cancer Research Network randomized, prospective phase II trial. *Oncologist* 2005 Oct;10(9):728-33 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16249353>.
16. Leyvraz S, Pampallona S, Martinelli G, Ploner F, Perey L, Aversa S, et al. A threefold dose intensity treatment with ifosfamide, carboplatin, and etoposide for patients with small cell lung cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008 Apr 16;100(8):533-41 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398095>.
18. Han JY, Kim HT, Lim KY, Yoon SJ, Lee DH, Lee JS. Randomized phase II study of maintenance irinotecan therapy versus observation following induction chemotherapy with irinotecan and cisplatin in extensive disease small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008 Sep;3(9):1039-45 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18758308>.
19. Hanna NH, Sandier AB, Loehrer PJ Sr, Ansari R, Jung SH, Lane K, et al. Maintenance daily oral etoposide versus no further therapy following induction chemotherapy with etoposide plus ifosfamide plus cisplatin in extensive small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group randomized study. *Ann Oncol* 2002 Jan;13(1):95-102 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11863118>.
20. Lee SM, Woll PJ, Rudd R, Ferry D, O'Brien M, Middleton G, et al. Anti-angiogenic therapy using thalidomide combined with chemotherapy in small cell lung cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2009 Aug 5;101(15):1049-57 Abstract available at [HTTP://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PUBMED/19608997](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19608997)

Radiotherapy

What is the optimal dose and fractionation schedule of prophylactic cranial irradiation in patients with extensive stage SCLC?

Recommendation	Grade
<p>For patients with extensive stage small cell lung cancer who achieve a response to initial therapy, a range of prophylactic cranial irradiation dose schedules from 20Gy in 5 fractions to 30Gy in 10 fractions is reasonable.</p> <p>Last reviewed November 2015</p>	B

Practice point(s)

There is insufficient evidence to recommend a particular prophylactic cranial irradiation dose or fractionation schedule over any other. However, since extensive stage small cell lung cancer has a median survival of less than a year, a short fractionation schedule (20Gy in 5 fractions) is recommended for most patients.

Evidence summary	Level	References
<p>Prophylactic cranial radiotherapy schedules ranging from 20Gy in 5 fractions to 30Gy in 12 fractions reduce the incidence of brain metastases and improve survival in extensive stage SCLC patients who achieve a response to initial therapy.</p> <p>Last reviewed November 2015</p>	II	[2]
<p>Over this dose range, higher radiotherapy doses confer no survival advantage over lower ones</p> <p>Last reviewed November 2015</p>	I	[1]

1 Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. Cranial irradiation for preventing brain metastases of small cell lung cancer in patients in complete remission (review). Cochrane Database Syst Rev 2009 Jan

2 Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med 2007 Aug 16;357(7):664-72

Is there a role for thoracic radiotherapy in patients with extensive stage SCLC?

Recommendation	Grade
<p>Strongly consider administering moderate dose consolidative chest radiotherapy (30 Gy in 10 fractions) to chemotherapy responders, especially those with residual disease in the thorax.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	B

Practice point(s)

Chest radiotherapy was administered 6-7 weeks after chemotherapy and usually 1 week after completion of prophylactic cranial irradiation. Those patients with the heaviest extrathoracic metastatic burden and poor response to chemotherapy may be expected to benefit the least from thoracic radiotherapy. In addition, patients with no residual disease in the thorax after chemotherapy derived no benefit from consolidative thoracic radiotherapy in a post hoc analysis by Slotman et al.

Evidence summary	Level	References
<p>In ED SCLC patients responding to initial chemotherapy, moderate dose thoracic radiotherapy to 30Gy in 10 fractions improves overall survival at time points greater than 18 months with no severe acute or late toxic effects.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	II	[3], [1]

1 Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, Milicic B, Milisavljevic S, Dagovic A, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. J Clin Oncol 1999 Jul;17(7):2092-9 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561263>.

3 Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Knegjens JL, El Sharouni SY, Hatton M, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2014 Sep Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25230595>.

Rudin CM et al., 2015 [9].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Treatment of Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American College of Chest Physicians Guideline

Leitlinienorganisation/Fragestellung

1. In patients with small-cell lung cancer (SCLC), what is the ability of positron emission tomography (PET) imaging to determine the stage of cancer?
2. In patients with limited-stage (LS) SCLC, how do the parameters of thoracic radiotherapy (TRT) affect survival?

3. In patients with extensive-stage (ES) SCLC, what is the survival after treatment with chemotherapy, including novel and targeted agents?

4. In elderly patients with SCLC, what are survival and toxicity after treatment with chemotherapy or radiation therapy?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- The ACCP guideline on the treatment of SCLC was reviewed for developmental rigor by methodologists. An ASCO Endorsement Panel updated the literature search, reviewed the content, and considered additional recommendations.
- The ASCO Endorsement Panel determined that the recommendations from the ACCP guideline, published in 2013, are clear, thorough, and based on current scientific evidence. ASCO endorses the ACCP guideline on the treatment of SCLC, with the addition of qualifying statements.

Recherche/Suchzeitraum:

- 2011-03/2015

LoE/GoR

Grade of Recommendation	Benefit vs Risk and Burdens	Methodologic Strength of Supporting Evidence	Implications
Strong recommendation, high-quality evidence (1A)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Strong recommendation, moderate-quality evidence (1B)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Strong recommendation, low-quality evidence (1C)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence	Recommendation can apply to most patients in many circumstances. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.
Weak recommendation, high-quality evidence (2A)	Benefits closely balanced with risks and burden	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	The best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Weak recommendation, moderate-quality evidence (2B)	Benefits closely balanced with risks and burden	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies	Best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Weak recommendation, low-quality evidence (2C)	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risk and burden may be closely balanced	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence	Other alternatives may be equally reasonable. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.

Sonstige methodische Hinweise

- Konsensusprozess nicht beschrieben
- Die Empfehlungen der ACCP Guideline wurden herangezogen und bei Vorliegen neuer Evidenz überarbeitet.

Empfehlungen

In patients with LS or ES SCLC who achieve a complete or partial response to initial therapy, prophylactic cranial irradiation [PCI] is recommended (grade 1B).

Remark: The regimen of 25 Gy in 10 daily fractions has the greatest supporting data for safety and efficacy. The panel notes that a recent Japanese study failed to demonstrate survival advantage with PCI in patients with ES SCLC. On publication of the mature data from this study, the recommendation for PCI in ES SCLC might be subject to revision.

In patients with ES SCLC who have completed chemotherapy and achieved a complete response outside the chest and complete or partial response in the chest, a course of consolidative TRT is suggested (grade 2C).

Further evaluation of this question is required before a treatment recommendation can be made.

In patients with either LS or ES SCLC, four to six cycles of platinum-based chemotherapy with either cisplatin or carboplatin plus either etoposide or irinotecan are recommended over other chemotherapy regimens (grade 1A).

Clinical trials in the United States and Europe have not demonstrated a benefit for the irinotecan regimen over that based on etoposide. In LS disease, four cycles is preferred.

In elderly patients with LS SCLC and good performance status (PS; Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] 0 to 2), treatment with platinum-based chemotherapy plus TRT is suggested, with close attention to management of treatment related toxicity (grade 2B).

In elderly patients with ES SCLC and good PS (ECOG 0 to 2), treatment with carboplatin-based chemotherapy is suggested (grade 2A).

SIGN, 2014 [10].

Management of lung cancer. A national guideline

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The guideline covers all aspects of the management of patients with small cell lung cancer (SCLC) and nonsmall cell lung cancer (NSCLC), and provides information for discussion with patients and carers.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Prozess entsprechend 'SIGN 50: A Guideline Developer's Handbook'
- This guideline was also reviewed in draft form by the following independent expert referees, who were asked to comment primarily on the comprehensiveness and accuracy of interpretation of the evidence base supporting the recommendations in the guideline.
- The guideline group addresses every comment made by an external reviewer, and must justify any disagreement with the reviewers' comments

Recherche/Suchzeitraum:

- 2005-2012 in Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library

LoE/GoR

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1 ⁺⁺	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 ⁺	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2 ⁺⁺	High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 ⁺	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 ⁻	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion
GRADES OF RECOMMENDATION	
<i>Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.</i>	
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 ⁺⁺ , and directly applicable to the target population; <i>or</i> A body of evidence consisting principally of studies rated as 1 ⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 1 ⁺⁺ or 1 ⁺
C	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺ , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺⁺
D	Evidence level 3 or 4; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺
GOOD PRACTICE POINTS	
✓	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

Empfehlungen

7.3 Palliative thoracic radiotherapy in patients with symptomatic, locally advanced lung cancer

No RCTs specifically including patients with SCLC were identified, resulting in uncertainty regarding the effectiveness of palliative radiotherapy for this group of patients.

- A** Patients with thoracic symptoms and good performance status not suitable for radical radiotherapy should be considered for more fractionated, higher dose regimens of palliative radiotherapy, such as 39 Gy in 13 fractions.
- A** Patients with thoracic symptoms and poor performance status not suitable for radical radiotherapy should receive palliative radiotherapy.
- ✓ Patients with SCLC should be considered for palliative thoracic radiotherapy if they have significant chest symptoms and other treatments have been ineffective or are considered inappropriate.

7.6 PROPHYLACTIC CRANIAL IRRADIATION IN SCLC PATIENTS WITH EXTENSIVE DISEASE

Revised Patients with extensive disease who respond to initial SACT gain additional survival benefit from treatment with PCI.²¹⁰⁻²¹² PCI leads to a reduction in the rate of brain metastasis (RR 0.46, 95% CI 0.38 to 0.57) and a 16% reduction in mortality, even after adjustment for extent of initial disease.²¹⁰ PCI is, however, associated with an increase in adverse effects, longer duration of hair loss and fatigue, and a small but negative impact on functioning scales.²¹² 1⁺

A Prophylactic cranial irradiation should be offered to patients with extensive stage small cell lung cancer who have demonstrated a response to systemic anticancer therapy. Patients should be informed of the potential prolongation of treatment-related side effects (hair loss and fatigue) as well as decreased functioning scales to allow informed treatment decisions to be made.

7.7 PALLIATIVE RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH SYMPTOMATIC METASTASES

Many patients with lung cancer develop symptomatic metastases that can be treated using radiotherapy.

A systematic review and one RCT on palliative radiotherapy for bone metastases were identified.^{213,214} The RCTs were not restricted to patients with lung cancer, although a significant proportion of the patients did have lung cancer. The systematic review identified 11 trials involving 3,435 patients. There was no difference in overall or complete pain response rates between single fraction (usually 8 Gy) or multifraction radiotherapy, although patients treated with a single fraction had a significantly higher re-treatment rate and were at greater risk of developing a pathological fracture (3.0% v 1.6%). The remaining RCT is an interim analysis of single fraction versus multifraction radiotherapy in treating neuropathic bone pain and suggests radiotherapy may have a positive role to play in treating such pain. 1⁺

No RCTs investigating the role of radiotherapy on skin metastases were identified.

A Patients with lung cancer and symptomatic bone metastases should be treated with a single 8 Gy fraction of palliative radiotherapy.

✓ Patients with symptomatic skin metastases should be considered for palliative radiotherapy with single fractions of 8 Gy.

8.6 Systemic anticancer therapy for patients with SCLC

Extensive disease SCLC Patients with extensive disease SCLC are not curable and, in the UK, have a two year survival rate of less than 5%. Patients have a high objective response rate to SACT with useful symptomatic improvement.²⁴⁸ Careful patient selection is crucial to avoid unnecessary toxicity. Combination SACT has been shown to be less toxic and more effective than single agent treatment with oral etoposide.²⁴⁸

8.6.1 SYSTEMIC ANTICANCER THERAPY IN OLDER PATIENTS

When considering the suitability of a patient for SACT, age and poor performance status should be seen as separate factors. A systematic review of 168 studies and a review of 21 studies in SCLC concluded that standard SACT should not be denied on the basis of age alone.^{245, 249} Fit older patients should be offered combination SACT, as this has better survival rates than single agent SACT. The benefits of any kind of SACT for patients who are PS3 or 4 are unclear. 1⁺⁺

A Combination intravenous SACT should be considered for patients with SCLC over 70 years of age with performance status 0-2.

8.6.2 STANDARD REGIMENS

RCTs have shown that a platinum combination regimen results in improved survival when compared with anthracycline-based combinations in patients with SCLC.^{250, 251} A regimen based on platinum agents and etoposide has proven efficacy and is one of the most commonly prescribed treatments in limited and extensive disease SCLC.^{202, 252} 1⁺

A A regimen containing a platinum agent and etoposide is recommended for first line treatment of patients with SCLC.

8.6.7 MAINTENANCE

The evidence does not support the use of continued induction therapy, oral etoposide, interferon or matrix metalloproteinase inhibitors as maintenance treatment following response to first line SACT.²⁵⁶⁻²⁵⁸ | 1+

B Maintenance systemic anticancer therapy following first line treatment is not recommended.

3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Es konnten keine relevanten ergänzenden Dokumente anderer Organisationen identifiziert werden.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, December 2018) am 04.12.2018

#	Suchfrage
1	[mh "Small Cell Lung Carcinoma"]
2	[mh "Carcinoma, Small Cell"] AND [mh "Lung Neoplasms"]
3	(sclc OR essclc OR esclc OR edsclc):ti,ab,kw
4	((small next cell) OR (oat next cell)):ti,ab,kw
5	(lung* OR bronch*):ti,ab,kw
6	(cancer* OR tum*r* or carcinom* OR neoplas* OR adenocarcinom*):ti,ab,kw
7	extensive:ti,ab,kw
8	{AND #4-#7}
9	OR #1-#3,#8}
10	#9 with Cochrane Library publication date from Dec 2013 to Dec 2018

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 06.12.2018

#	Suchfrage
1	Small Cell Lung Carcinoma[mh]
2	Carcinoma, Small Cell[mh] AND Lung, Neoplasms[mh]
3	sclc[tiab] OR esclc[tiab] OR e-sclc[tiab] OR essclc[tiab] OR es-sclc[tiab] OR edsclc[tiab] OR ed-sclc[tiab]
4	(small cell[tiab]) OR oat cell[tiab]
5	lung*[tiab] OR bronchial[tiab] OR bronchus[tiab] OR bronchi[tiab] OR bronchogenic[tiab]
6	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesions*[tiab]
7	extensive[tiab]
8	#4 AND #5 AND #6 AND #7
9	#1 OR #2 OR #3 OR #8
10	((#9) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab])))
11	((#10) AND ("2013/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 06.12.2018

#	Suchfrage
1	Small Cell Lung Carcinoma[mh]
2	Carcinoma, Small Cell[mh] AND Lung, Neoplasms[mh]
3	sclc[tiab] OR esclc[tiab] OR e-sclc[tiab] OR essclc[tiab] OR es-sclc[tiab] OR edsclc[tiab] OR ed-sclc[tiab]
4	(small cell[tiab]) OR oat cell[tiab]
5	lung*[tiab] OR bronchial[tiab] OR bronchus[tiab] OR bronchi[tiab] OR bronchogenic[tiab]
6	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesions*[tiab]
7	extensive[tiab]
8	#4 AND #5 AND #6 AND #7
9	#1 OR #2 OR #3 OR #8
10	(#9) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
11	((#10) AND ("2013/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))

Referenzen

1. **Amarasena I, Chatterjee S, Walters J, Wood-Baker R, Fong K.** Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2015(8):Cd006849. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006849.pub3>.
2. **Australian Government Cancer Council Australia.** Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer [online]. 10.12.2018. Sydney (AUS): Cancer Council Australia; 2017. [Zugriff: 08.01.2018]. URL: http://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?title=Guidelines:Lung_cancer/Treatment/Non_small-cell/Summary_of_recommendations&printable=yes.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use); letzte Änderung in Kraft getreten am 07.12.2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 10.12.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-471/AM-RL-VI-Off-label-2017-12-07.pdf>.
4. **Han D, Wang G, Sun L, Ren X, Shang W, Xu L, et al.** Comparison of irinotecan/platinum versus etoposide/platinum chemotherapy for extensive-stage small cell lung cancer: A meta-analysis. Eur J Cancer Care (Engl) 2017;26(6).
5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport 1.0 [online]. AWMF-Registernummer: 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 10.12.2018]. URL: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Leitlinienreport_1.0.pdf.
6. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Langversion 1.0 [online]. AWMF-Registernummer: 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 10.12.2018]. URL: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf.
7. **Maeng CH, Song JU, Shim SR, Lee J.** The Role of Prophylactic Cranial Irradiation in Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Thorac Oncol 2018;13(6):840-848.
8. **Palma DA, Warner A, Louie AV, Senan S, Slotman B, Rodrigues GB.** Thoracic Radiotherapy for Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. Clin Lung Cancer 2016;17(4):239-244.
9. **Rudin CM, Ismaila N, Hann CL, Malhotra N, Movsas B, Norris K, et al.** Treatment of Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American College of Chest Physicians Guideline. J Clin Oncol 2015;33(34):4106-4111.

10. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of lung cancer. A national clinical guideline [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2014. [Zugriff: 10.12.2018]. (SIGN publication; Band 13). URL: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign137.pdf>.
11. **Xu F, Ren X, Chen Y, Li Q, Li R, Chen Y, et al.** Irinotecan-platinum combination therapy for previously untreated extensive-stage small cell lung cancer patients: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2018;18(1):808.

Anhang

Evidenzgrad	Evidenz		Konsensus Modifizierende Kriterien für Empfehlungsgrad	Empfehlungsgrad	
	Therapeutische Studien	Diagnostische Studien			
1a	Syst. Review von randomisierten kontrollierten klinischen Studien	Syst. Review validierende Kohortenstudien	Ethische Aspekte Patienten-Präferenzen Klin. Relevanz, integr. Outcome Klinisch bedeutsame Abweichung von Studiensituation	A	Starke Empfehlung
1b	Individ. randomisierte kontrollierte Studie (enges Konfidenzintervall)	Validierende Kohortenstudie mit guten Referenzstandards			
1c	Alle-oder-keiner-Prinzip	Absolute Spezifität zum Einschluss oder absolute Sensitivität zum Ausschluss der Diagnose			
2a	Systematische Review von Kohortenstudien	Syst. Review von exploratorischen Kohortenstudien		B	Mittelstarke Empfehlung
2b	Individ. Kohortenstudie, randomisierte kontr. Studie geringerer Qualität	Exploratorische Kohortenstudie mit guten Referenzstandards			
2c	Outcome-Research-Studie				
3a	Syst. Review Fall-Kontroll-Studien	Syst. Review von nicht-konsekutiven Studien	Studien: Konsistenz, Effektstärke Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen		
3b	Individ. Fall-Kontroll-Studie	Nicht-konsekutive Studien			
4	Fallserie, Kohortenstudien und Fallkontrollstudien geringerer Qualität	Fall-Kontroll-Studie, schlechter oder nicht-unabhängiger Referenzstandard	Anwendbarkeit	C	Schwache Empfehlung
5	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung, physiolog. Modelle etc.	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung, physiolog. Modelle etc.			D

Abbildung 2: Beziehung zwischen Evidenz- und Empfehlungsgrad für Empfehlungen 2010 (modifiziert nach Oxford Center for Evidence-based Medicine 2001 und AWMF)



Level	Intervention	Diagnosis	Prognosis	Aetiology	Screening
I	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies
II	A randomised controlled trial	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard, among consecutive patients with a defined clinical presentation	A prospective cohort study	A prospective cohort study	A randomised controlled trial
III-1	A pseudo-randomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard, among non-consecutive patients with a defined clinical presentation	All or none	All or none	A pseudo-randomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)
III-2	A comparative study with concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Non-randomised, experimental trial • Cohort study • Case-control study • Interrupted time series with a control group 	A comparison with reference standard that does not meet the criteria required for Level II and III-1 evidence	Analysis of prognostic factors amongst untreated control patients in a randomised controlled trial	A retrospective cohort study	A comparative study with concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Non-randomised, experimental trial • Cohort study • Case-control study
III-3	A comparative study without concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Historical control study • Two or more single arm study • Interrupted time series without a parallel control group 	Diagnostic case-control study	A retrospective cohort study	A case-control study	A comparative study without concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Historical control study • Two or more single arm study
IV	Case series with either post-test or pre-test/post-test outcomes	Study of diagnostic yield (no reference standard)	Case series, or cohort study of patients at different stages of disease	A cross-sectional study	Case series

Abbildung 3: NHMRC Evidence Hierarchy (Australian Government Cancer Council Australia)