



S3-LEITLINIE LUNGENKARZINOM

Evidenzbericht zur Therapie des kleinzelligen
Lungenkarzinoms in den Stadien I und II

PD Dr. Susanne Unverzagt
26. Februar 2021

Inhalt

Zusammenfassung.....	2
Fragestellungen.....	3
Methoden.....	4
Systematische Suche	4
Screenen.....	4
Evidenztabelle und kritische Bewertung der Studien	4
Ergebnisse	6
Ergebnis der systematischen Suche	6
Vergleich der zwei lokalen Therapiemaßnahmen Operation und Strahlentherapie	8
Studiencharakteristika.....	8
Bewertung der Evidenz	8
Wirksamkeit und Sicherheit	9
Vergleich einer Therapie mit und ohne Operation	21
Studiencharakteristika.....	21
Bewertung der Evidenz	21
Wirksamkeit und Sicherheit	21
Vergleich einer Therapie mit und ohne Strahlentherapie	29
Studiencharakteristika.....	29
Bewertung der Evidenz	29
Wirksamkeit und Sicherheit	29
Referenzen	33
Anhang	34
Anhang 1: Suchstrategien für elektronische Datenbanken.....	34
Medline (Ovid).....	34
CENTRAL	34
Anhang 2: Liste der eingeschlossenen Studien	35
Eingeschlossene Studien zum direkten Vergleich der zwei lokalen Therapiemaßnahmen Operation und Strahlentherapie	35
Eingeschlossene Studien zum Vergleich einer Therapie mit und ohne Operation	35
Eingeschlossene Studien zum Vergleich einer Therapie mit und ohne Strahlentherapie	36
Anhang 3: Liste der ausgeschlossenen Studien (mit Gründen).....	37
Andere Patienten (18 Veröffentlichungen).....	37
Anderer Vergleich (1 Veröffentlichung)	38
Anderes Design (4 Veröffentlichungen)	38
In extrahierte systematische Übersicht eingeschlossen (5 Veröffentlichungen).....	38

Zusammenfassung

In diesem Evidenzbericht wird die Evidenz zu zwei lokalen Therapiemaßnahmen (Operation und Strahlentherapie) in Ergänzung zur Systemtherapie bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC) im Stadium I und II in zusammengefasst.

Es wurde nach systematischen Übersichten, Metaanalysen, randomisierten Studien und Kohortenstudien mit adäquater Konfounderadjustierung gesucht, welche mindestens 50 Patienten einschlossen und nach 2010 veröffentlicht wurden. Zum Thema konnten 569 Referenzen identifiziert, 39 potentiell relevante Volltexte geprüft und final 11 Veröffentlichungen identifiziert werden. Von diesen verglichen sechs Studien die zwei lokalen Therapieoptionen Operation und Strahlentherapie. Diese Studien enthalten Ergebnisse aus konfounderadjustierten Analysen und auf der Basis eines Propensity-Matchings, welche das Risiko eines Selektionsbias in der Auswahl der Therapiemaßnahme reduzieren. Die Adjustierung basiert auf in den Datenbanken gespeicherten Informationen, so dass der Allgemeinzustand des Patienten und einzelne Komorbiditäten in keiner der Studie umfassend berücksichtigt werden konnten. Aus diesem Grund wurden zusätzlich Ergebnisse aus drei Kohortenstudien und einer systematischen Übersicht zum Vergleich einer Therapie mit und ohne Operation und Ergebnisse aus zwei Kohortenstudien zum Vergleich einer Therapie mit und ohne Strahlentherapie extrahiert.

Zusammenfassend konnte in den meisten Studien ein verbessertes Gesamt- und lungenkrebspezifisches Überleben für operierte Patienten im Vergleich zu Patienten mit einer Therapie ohne Operation (Strahlentherapie, Chemo-Strahlentherapie) gezeigt werden (Evidenzgrad 2b). Bei Patienten mit Lymphknotenbefall und mit T3-Tumoren liegen widersprüchliche Ergebnisse vor, die sich evtl. auf die verschiedenen Kombinationen von Therapiemaßnahmen zurückführen lassen. Eine mögliche Ursache kann darin bestehen, dass ein Großteil der operierten Patienten zusätzlich strahlentherapeutisch behandelt wurde. Insgesamt bestätigt der Vergleich einer Behandlung mit und ohne Operation den Überlebensvorteil der operierten Patienten (Evidenzgrad 2a). Der Vergleich von Patienten, die mit und ohne Strahlentherapie behandelt wurden, bestätigt die Wirksamkeit einer strahlentherapeutischen Behandlung (Evidenzgrad 2b-).

Vergleichende Ergebnisse zum Auftreten von Rezidiven und schwerwiegenden Nebenwirkungen nach der Operation oder Strahlentherapie wurden in keiner der eingeschlossenen Studien berichtet.

Fragestellungen

Die sich aus der Fragestellung ergebenden Einschlusskriterien an die Studien (Patientenpopulation, zu untersuchende Intervention und Alternative, interessierende Endpunkte) werden in **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** zusammengefasst:

Fragestellung: Ist bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC) im Stadium I/II in Ergänzung zur Systemtherapie eine der beiden lokalen Therapiemaßnahme Operation oder Strahlentherapie bezüglich des Überlebens oder der Rezidiv-Freiheit überlegen?

Tabelle 1: PICO-Kriterien zur Wirksamkeit und Sicherheit einer primären Operation oder Strahlentherapie bei Patienten mit SCLC im Stadium I/II

Patienten	Patienten mit SCLC im Stadium I/II (early or locally advanced) und systemischer Therapie
Intervention	Primäre Operation (lung resection, lobectomy, segmentectomy, wedge resection, sublobar resection, pneumonectomy) oder lokaler Strahlentherapie (Strahlentherapie, Chemostrahlentherapie, Irradiation)
Kontrolle	Behandlung ohne /mit einer anderen (weniger intensiven lokalen) Operation oder einer lokalen Strahlentherapie
Zielkriterien (Outcomes)	Kritisch: Prognose: Überleben (OS, DFS), Rezidiv Nebenwirkungen (Grad 3 oder 4)
Studiendesign	Metaanalysen / systematische Übersichten RCTs oder prospektive und retrospektive Kohortenstudien mit Konfounderkontrolle (oder propensity-score matching) und mit mindestens 50 Patienten und Volltextveröffentlichung ab 2010
DFS: Krankheitsfreies Überleben (disease-free survival); SCLC: Small cell lung cancer; OS: Overall survival (Gesamtüberleben); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Methoden

Systematische Suche

Im Januar 2021 erfolgte durch Frau Unverzagt eine Suche in zwei elektronischen Datenbanken (Medline (Ovid), CENTRAL). Die Fragestellung und einzelne bekannte Studien wurden von der Arbeitsgruppe SCLC (Prof. Nestle) vorgegeben. Anschließend wurden geeignete Suchstrategien in Medline (Ovid) und CENTRAL entwickelt (siehe Anhang 1: Suchstrategien für elektronische Datenbanken). Alle identifizierten Referenzen wurden in eine gemeinsame Datenbank in Endnote exportiert.

Screenen

Alle Referenzen aus der systematischen Suche wurden von Frau Unverzagt auf der Grundlage des Titels, der Zusammenfassung und der Schlüsselwörter gescreent. Alle potentiell relevanten Titel wurden mit der Leitliniengruppe (Prof. Eberhardt) abgestimmt und ergänzt. Zusätzlich wurden alle potentiell relevanten zitierten Referenzen aus eingeschlossenen Studien überprüft.

Evidenztabelle und kritische Bewertung der Studien

Es wurden Evidenztabelle für die vorgegebenen Fragestellungen nach Vorgaben der AWMF erstellt. Diese Tabellen enthalten den Zeitraum oder Durchführung der Studien, das Hauptziel der systematischen Übersicht oder Studie, eine Beschreibung der Studienteilnehmer, der untersuchten Interventions- und Kontrollgruppen, eine Liste der untersuchten Endpunkte sowie die Ergebnisse zu den vordefinierten Endpunkten aus Tabelle 1. Alle Extraktionen erfolgten in englischer Sprache.

Der Evidenzgrad jeder Studie wurde mit Hilfe der in Tabelle 2 zusammengefassten Oxford-Kriterien bewertet (1, 2) und basiert vorrangig auf dem Design der Studie. Diese Evidenz wird bei Vorliegen schwerwiegender Studienlimitationen, Publikationsbias, geringer Präzision der Ergebnisse, bedeutsamer Heterogenität (Inkonsistenz der Ergebnisse der Einzelstudien) und eingeschränkter Übertragbarkeit der Ergebnisse abgewertet. Die Beurteilung der Konsistenz gepoolter Effekte basiert auf der Heterogenität der Einzelstudien, welche auf der Basis des I^2 -Wertes als gering ($I^2 < 30\%$), moderat (I^2 zwischen 30 und 60 %) oder bedeutsam ($I^2 > 60\%$) eingestuft wurde.

Zusätzlich wurden die Schlussfolgerungen der Autoren der Studien extrahiert und es folgt eine Schlussfolgerung der Begutachterin, in welcher Studienlimitationen und Gründe für die Evidenzbeurteilung erläutert werden.

Tabelle 2: Evidenzgrad der eingeschlossenen Studien nach den Oxfordkriterien für Studien zur Wirksamkeit und Prognose von Therapieoptionen (2009(1)) bzw. zur Häufigkeit (2011(2))

Studientyp	Evidenzgrad (CebM)
Systematische Übersicht (mit homogenen Ergebnissen) auf der Basis von RCTs (Ergebnisse zur Wirksamkeit) oder prospektiven Kohortenstudien (Ergebnisse zur prädiktiven Güte)	1a (2009)
Randomisierte Studie (Ergebnisse zur Wirksamkeit) oder prospektive Kohortenstudien	1b (2009)
Systematische Übersicht (mit homogenen Ergebnissen) von Kohortenstudien oder RCTs mit hohem Verzerrungsrisiko (Ergebnisse zur Wirksamkeit) oder retrospektiven Kohortenstudien bzw. Kontrollgruppen aus RCTs (Ergebnisse zur prädiktiven Güte)	2a (2009)
Retrospektive Kohortenstudien bzw. Kontrollgruppen aus RCTs (Ergebnisse zur prädiktiven Güte)	2b (2009)
Querschnittsstudie auf der Grundlage einer zufälligen und aktuellen Stichprobe	1 (2011)

CebM: Centre of evidence-based Medicine; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Bei einem hohen Evidenzgrad kann mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass das Ergebnis der vorliegenden Studien nahe am wahren Interventionseffekt liegt. Diese Sicherheit nimmt mit geringerer Qualität der Evidenz ab.

Ergebnisse

Ergebnis der systematischen Suche

Auf der Grundlage der in Anhang 1: Suchstrategien für elektronische Datenbanken beschriebenen Strategien konnten insgesamt 569 Referenzen identifiziert werden. Zusätzlich wurde von der Leitliniengruppe eine weitere Studie (Wakeam 2017) zur Verfügung gestellt, welche in später ebenfalls in der Referenzliste einer eingeschlossenen Studie (Xu 2019) gefunden wurde. Insgesamt 38 Volltexte wurden gelesen und anschließend wurden 11 Veröffentlichungen zu einer systematischen Übersicht und 10 retrospektiven Kohortenstudien eingeschlossen und extrahiert. Die Suche wird in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt.

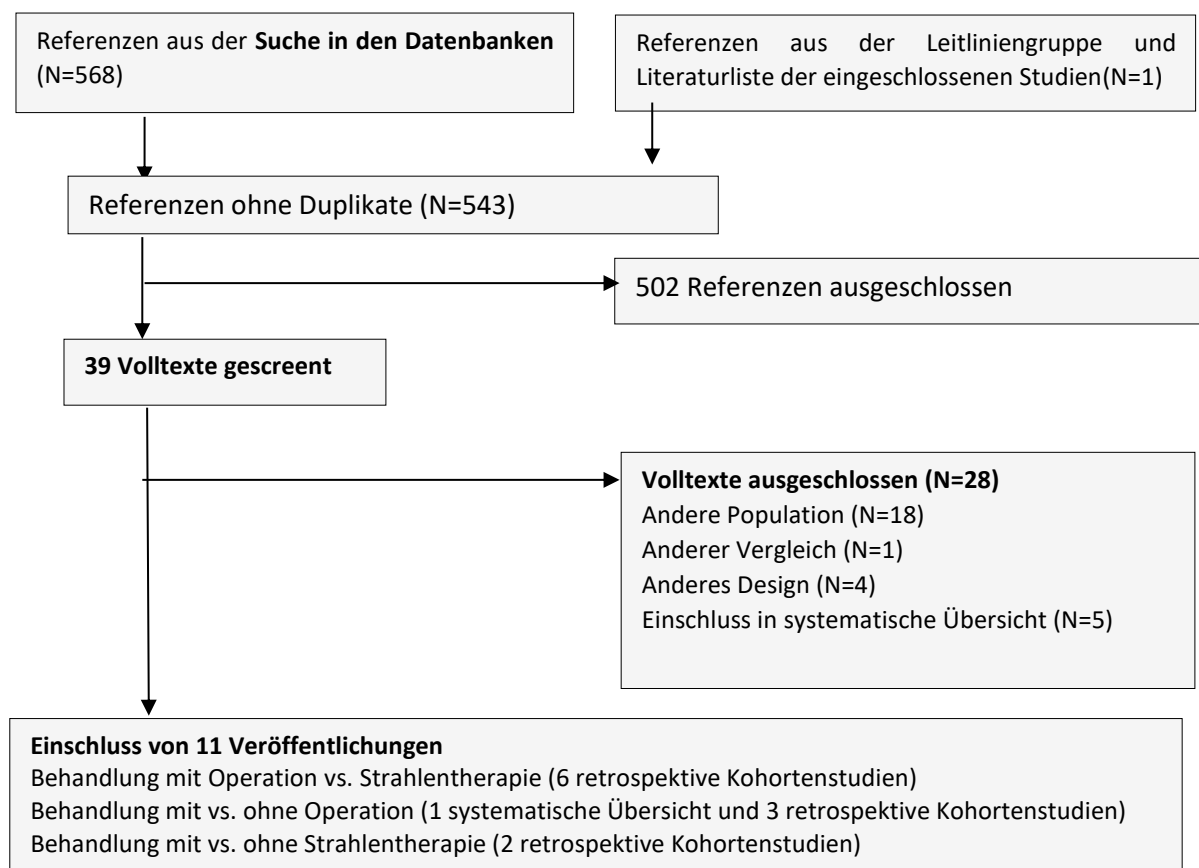


Abbildung 1: Flussdiagramm der systematischen Suche zur Behandlung des SCLC in den Stadien I/II

Zum direkten Vergleich der zwei lokalen Therapieoptionen Operation und Strahlentherapie wurden sechs Studien eingeschlossen (siehe Anhang 2: Eingeschlossene Studien zum direkten Vergleich der zwei lokalen Therapiemaßnahmen Operation und Strahlentherapie).

Es wurden zusätzlich Ergebnisse aus vier Studien extrahiert, welche Ergebnisse von operierten und nicht-operierten Patienten miteinander vergleichen, extrahiert (siehe Anhang 2: Eingeschlossene Studien zum Vergleich einer Therapie mit und ohne Operation).

Außerdem wurden Ergebnisse aus einer Studie, welche sowohl Patienten mit und ohne operative Behandlung als auch mit und ohne Strahlentherapie vergleicht, extrahiert. Die letzte extrahierte Studie berichtet Ergebnisse aller Patienten, welche in einem bestimmten Zeitraum multizentrisch mit einer stereotaktischer Bestrahlung behandelt wurden (siehe Anhang 2: Eingeschlossene Studien zum Vergleich einer Therapie mit und ohne Strahlentherapie).

Es wurden 18 Veröffentlichungen geprüft und ausgeschlossen, welche Patienten mit limited SCLC oder bereits operierte Patienten einschließen und keine getrennten Ergebnisse für die Stadien I und II berichteten (siehe Anhang 3 Andere Patienten (18 Veröffentlichungen)).

Eine weitere Veröffentlichung wurde ausgeschlossen, da sie Kliniken mit häufigen und seltenen Operationen miteinander vergleichen (siehe Anhang 3: Anderer Vergleich (1 Veröffentlichung)).

Vier Veröffentlichungen wurden ausgeschlossen, da sie keine Ergebnisse aus konfounderadjustierten Analysen berichten, ausschließlich in Abstraktform veröffentlicht wurden oder die systematische Übersicht ausschließlich Studien der Jahre 1975 bis 1993 einschließt (siehe Anhang 3: Anderes Design (4 Veröffentlichungen)).

Fünf weitere Studien wurden ausgeschlossen, da ihre Ergebnisse in die systematische Übersichtsarbeit von Liu 2019 eingingen und extrahiert wurden (siehe Anhang 3: In extrahierte systematische Übersicht eingeschlossen (5 Veröffentlichungen)).

Vergleich der zwei lokalen Therapiemaßnahmen Operation und Strahlentherapie

Studiencharakteristika

Es wurden insgesamt sechs retrospektive Kohortenstudien mit konfounderadjustierten Analysen (Jin 2018, Paximadis 2018, Varlotto 2011) (3-5), einem Propensity-Score-Matching auf der Grundlagen von bekannten Einflussfaktoren für die Durchführung einer Operation (Wakeam 2017) (6) oder Propensity-Score-Matching und zusätzlicher Konfounderadjustierung (Yang 2017, Yang 2018) (7, 8) eingeschlossen. Diese Analysen verringern einen Selektionsbias beim Vergleich der operativ oder mit Strahlentherapie behandelten Patienten und basieren auf in den Datenbanken gespeicherten Informationen (Tabelle 3, Spalte Zielgrößen). Alle Analysen erfolgten auf Grundlage von Daten US-amerikanischer populationsbasierter Datenbanken: der National Cancer Database (NCDB) (Paximedes 2018, Wakeam 2017, Yang 2017, Yang 2018) und der Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Datenbank (Jin 2018, Varletto 2011). Es wurden Patienten für die Analysen ausgewählt, bei denen in den Jahren 1988 bis 2005 (Varletto 2011), 2003 bis 2011 (Yang 2017, Yang 2018) bzw. 2004 bis 2013 (Jin 2018, Paximades 2018, Wakeam 2017) ein kleinzelliges Lungenkarzinom in frühen Stadien (I-III) diagnostiziert war und lokale Therapiemaßnahmen möglich waren. Aufgrund der sich überschneidenden Zeiträume wurden die Informationen bestimmter Patienten mehrfach in den eingeschlossenen Studien berücksichtigt.

Eingeschlossen wurden 2678 Patienten im Stadium I (Paximades 2018), von denen initial 35 % initial operativ, 60 % mit EBRT und 5 % mit SBRT behandelt wurden. Dazu kommen 2129 Patienten im Stadium I/II SCLC (Jin 2018), von denen 18 % operativ, 48 % eine Strahlentherapie, 7 % eine Kombination aus Operation und Strahlentherapie und 26 % keine der Therapieoptionen erhielten. Auch Varlotto 2011 schließt 2214 Patienten der Stadien I und II ein, von denen 20 % operativ, 42 % eine Strahlentherapie, 7 % eine Kombination aus Operation und Strahlentherapie und 25 % keine der Therapieoptionen erhielten. Wakeam 2017 berichtet Ergebnisse zur vorgegebenen Fragestellung für eine gematchten Subgruppe von 1014 von SCLC-Patienten im Stadium I und II ohne Komorbiditäten und unter 85 Jahren, bei denen die Hälfte der Patienten mit Lobektomie und adjuvanter Chemotherapie und die andere Hälfte mit gleichzeitiger Chemo-Strahlentherapie behandelt wurden.

Die Veröffentlichungen von Yang 2017 und 2018 unterscheiden sich dadurch, dass in Yang 2018 insgesamt 2301 Patienten in den Stadien I-III mit negativen T1-2N0M0 und in Yang 2017 1041 Patienten mit positivem (cT1-3N1M0) (Yang 2017) Lymphknotenstatus eingeschlossen wurden. In beiden Studien wurden 34 vs. 9.2 % Patienten mit Operation mit Patienten verglichen wurden, welche mit einer gleichzeitigen Chemo-Strahlentherapie behandelt wurden.

Alle Studien vergleichen Ergebnisse zum Gesamtüberleben bei Patienten, welche operativ behandelt wurden mit den Ergebnissen von Patienten, welche eine Bestrahlung erhielten. Zwei Studien (Jin 2018, Varlotto 2011) berichten Ergebnisse zum lungenkrebspezifischen Überleben.

Bewertung der Evidenz

Der Evidenzgrad wurde aufgrund der Durchführung als retrospektive Kohortenstudie für alle Studien mit 2b oder 2b- bewertet. Die Abwertung der Evidenz erfolgte aufgrund von Studienlimitationen, da ein Selektionsbias in keiner der Studien ausgeschlossen werden konnte. Der Allgemeinzustand des Patienten konnte in keiner der Studie umfassend berücksichtigt werden. Informationen zu Komorbiditäten wurden in vier (Paximedes 2018, Wakeam 2017, Yang 2017, Yang 2018) der sechs Kohortenstudien über den Charlson-Deyo-Score berücksichtigt, so dass in diesen Studien keine Abwertung aufgrund von Studienlimitationen erfolgte. Da keine der Studien randomisiert durchgeführt wurde und eine Adjustierung ausschließlich für die in der Datenbank gespeicherten und erhobenen Informationen möglich war, kann ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden kann. Zusätzlich fehlen spezifische Informationen zu systemischen Therapien und bei nicht-operierten Patienten ist eine Unterschätzung des Stadiums aufgrund des selteneren pathologischen Stagings möglich (siehe Tabelle 3, Spalte Evidenzgrad und Schlussfolgerung der Gutachterin).

Wirksamkeit und Sicherheit

In Jin 2018 konnte für Patienten mit SCLC in den Stadien T1-2 N0 ein Vorteil einer Operation auf das Gesamt- und lungenkrebspezifische Überleben gezeigt werden, während für die Stadien T3N0 der Vorteil einer Strahlentherapie zu überwiegen scheint. Der Vorteil der operativen Behandlung im Vergleich zur externen direkten Strahlentherapie (external beam radiation) oder stereotaktischen Bestrahlung (stereotactic body radiation, SBRT) wurde für die in Paximades 2018 (4) eingeschlossenen Patienten im Stadium I bestätigt.

Auch Wakeam 2017, Yang 2017 und Yang 2018 (6-8) konnten einen Überlebensvorteil für Patienten mit trimodaler Therapie (Operation, adjuvanter Chemotherapie und ggf. postoperativer mediastinaler Strahlentherapie) im Vergleich zu einer Behandlung mit einer aggressiven Multi-Chemo-Strahlentherapie zeigen (siehe Tabelle 3, Spalte Hauptergebnisse).

Bei Patienten mit Lymphknotenbefall und mit T3-Tumoren liegen widersprüchliche Ergebnisse vor. Während Jin 2018 einen Vorteil für die mit Strahlentherapie im Vergleich zu operativ behandelten Patienten hinsichtlich des Gesamt- und lungenkrebspezifischen Überleben beschreibt, konnte der Vorteil im Vergleich einer Operation (mit und ohne Strahlentherapie) zur Chemo-Strahlentherapie nicht bestätigt werden.

Tabelle 3: Evidenztabelle zum Vergleich der lokalen Therapieoptionen Operation und Strahlentherapie bei Patienten mit SCLC im Stadium I/II

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p>Jin 2018 (3) Diagnoses 2004 to 2013</p> <p>SEER database, US</p>	<p>Retrospective study with confounder adjustment</p> <p>Comparison of surgery and radiotherapy among patients with stage I or II SCLC</p>	<p><u>Inclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Adult patients (>18 yrs) with primary SCLC (morphology codes 8002 and 8041–8045 and morphology site “lung and bronchus” •TNM stage was re-classified according to the 8th TNM classification for lung cancer •SCLC, stage I or II (T1N0, T2N0, T3N0, T1-2N1) <p><u>Exclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Status of surgery or status of radiotherapy could not be identified, •cases with an autopsy or death certificate, •TNM stage could not be re-classified according to the 8th TNM classification <p>n=2129 mean age: 68.3±9.9 yrs males: 46.4 % White: 88.1 % Stage IA/IB/IIA/IIB: 34/28/14/24 %</p>	<p>Surgery (n=387,18.2 %) Pneumonectomy: 2.8 %, lobectomy: 70 %, sub-lobectomy: 26.6 % vs. RT (n=1032, 48.5 %) vs. Surgery+RT (n=154, 7.2 %) Pneumonectomy: 1.3 %, lobectomy: 66.2 %, sub-lobectomy: 32.5 % vs. no Surgery or RT (n=556, 26.1 %)</p> <p>with differences in race, T category (surgery or surgery+RT more frequent in T1, RT or nothing more</p>	<p>Overall survival (OS) Lung-cancer specific survival</p> <p>Up to 12/2013</p> <p>Multivariate effect measures (HR) with confounder adjustment for age, year of diagnosis, race, sex, laterality of tumour location and T and N category</p>	<p><u>Overall survival:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Median: 20 (32 vs. 24 vs. 34 vs. 9.0) months •5-year OS: 24.6 % (38.9 vs. 25.9 vs. 42.7 vs. 7.2 %) •higher mortality with RT vs. surgery: RT (HR 1.256; 95 %CI 1.07 to 1.475; p=0.005) •Surgery+RT vs. surgery: no difference shown (HR 0.860; 95 %CI 0.660 to 1.120; p=0.263) •Higher mortality with o surgery or RT vs. surgery (HR 2.962; 95 % CI 2.509 to 3.502; p<0.001) •<u>T1N0</u>: lower mortality with surgery vs. RT (HR 0.622; 95 %CI 0.481 to 0.804; p=0.001) •<u>T2N0</u>: lower mortality with surgery vs. RT (HR 0.625; 95 %CI 0.460 to 0.849; p=0.003) •<u>T3N0</u>: no difference between surgery vs. RT shown (HR 1.447; 95 %CI 0.832 to 2.518; p=0.191) •<u>T1-2N1</u>: no difference between surgery vs. RT shown (HR 1.321; 95 %CI 0.954 to 1.828; p=0.093) <p><u>Lung-cancer specific survival:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Median: 23 (56 vs. 29 vs. 42 vs. 11) months •5-year OS: 31.9 % (48.3 vs. 33.8 vs. 46.5 vs. 11.0 %) •higher mortality with RT vs. surgery: RT (HR 1.265; 95 %CI 1.0055 to 1.515; p=0.011) •Surgery+RT vs. surgery: no difference shown (HR 0.947; 95 %CI 0.710 to 1.264; p=.713) •Higher mortality with o surgery or RT vs. surgery (HR 3.171; 95 % CI 2.631 to 3.822; p<0.001) •<u>T1N0</u>: lower specific mortality with surgery vs. RT (HR 0.600; 95 %CI 0.442 to 0.814; p=0.001) •<u>T2N0</u>: lower specific mortality with surgery vs. RT (HR 0.623; 95 %CI 0.445 to 0.873; p=0.006) 	<p>2b- Abwertung aufgrund von Studienlimitatio nen (T1-2 N0) oder geringer Präzision (T3N0 und T1-2N1)</p>

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		Tumour location (left/right lung/others): 43/56/0.5%	frequent in T2 or T3), N category (surgery or nothing more frequent in N0, RT or RT+surgery more frequent in N1) and TNM stage: T1N0: 51 vs.27 vs. 36 vs. 33 % T2N0: 27 vs. 27 vs. 17 vs. 32.9 % T3N0: 5 vs. 17 vs. 8 vs. 15 % T1-2N1: 16 vs. 29 vs. 38 vs. 18 %		<ul style="list-style-type: none"> • <u>T3N0</u>: no difference between surgery vs. RT shown (HR 1.218; 95 %CI 0.644 to 2.302; p=0.544) • <u>T1-2N1</u>: higher specific mortality with surgery vs. RT shown (HR 1.419; 95 %CI 1.003 to 2.006; p=0.048) 	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „ Base on the assumption that the majority of these stage I or II SCLC patients who underwent surgery or radiotherapy also received some types of systemic therapy, the present study recommends that only patients with T1-2 (tumor size ≤ 50 mm) N0 SCLC should consider surgery as local therapy. Patients with T3N0 or T1-2N1 SCLC might consider radiotherapy as local therapy. “</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: US-amerikanische retrospektive Kohortenstudie unter Einschluss aller 2129 Patienten mit SCLC der Stadien I und II, bei denen eine Reklassifikation nach den TNM der 8.Edition möglich war und einer Diagnose in den Jahren 2004 bis 2013. Es wurden Ergebnisse zum Überleben und Lungenkrebspezifischen Überleben für die verschiedenen lokalen Therapieoptionen (Operation, Strahlentherapie, Operation und Strahlentherapie, keiner dieser Therapieoptionen) verglichen. Eine Konfounderadjustierung erfolgte für die im Register enthaltenen Informationen: demografische Informationen (Alter, Race, Geschlecht) und diagnostischen Kriterien (Lage des Tumors, T und N Kategorie). Es konnten weder Informationen zu systemischen Therapien noch zu Komorbiditäten und dem Gesamtzustand des Patienten berücksichtigt werden, auch wenn diese die Therapiewahl beeinflussen können. Bei nicht-operierten Patienten ist eine Unterschätzung des Stadiums möglich, da weder eine Untersuchung auf eine „pleural invasion“ noch auf Metastasierung okkulter Lymphknoten erfolgte. Beide genannten Limitationen führen zu einer = Unterschätzung des Behandlungserfolges der Strahlentherapie.</p>						

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Für die Stadien T1-2 N0 konnte ein Vorteil einer Operation gezeigt werden, während für die Stadien T3N0 und T1-2 N1 der Vorteil einer Strahlentherapie zu überwiegen scheint. Der Evidenzgrad wurde aufgrund der Durchführung als Kohortenstudie mit 2b- bewertet. Die Abwertung der Evidenz für einen Überlebensvorteil für Patienten der Stadien T1-2 N0 erfolgte aufgrund der genannten Studienlimitationen und für die Stadien T3N0 und T1-2 N1 aufgrund der geringen Präzision der Ergebnisse.						
Paximades 2018 (4) Diagnoses 2004 to 2013 National Cancer Database (NCDB) database, US	Retrospective study with confounder adjustment Comparison of treatment strategies for stage I SCLC	<u>Inclusion Criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> patients with no history of previous malignancy diagnosed between 2004 and 2013 with stage I (T1-T2a N0 M0) SCLC (codes 8041-8045) clinically staged unless surgery was performed, in which case pathologic stage was used initial treatment approach as having had either definitive surgery, external beam radiation therapy (EBRT) or stereotactic body radiation therapy SBRT n=2678 mean age: 68 yrs males: 43 % Caucasian: 90.1 % T Stage I/II: 60/40 % Charlson-Deyo Score 0/1/2+: 54/32/14 % CT yes/no/unknown: 77/21/2 % CT sequencing: neoadjuvant/concurrent/	initial treatment approach as surgery (n=943, 35 %, of them 66 % lobectomy, 26 % wedge resection, <1 % pneumectomy) vs. EBRT (n=1595, 60 %, most common 60 Gy in 30 fractions and 45 Gy in 30 fractions) vs. SBRT (n=140, 5 %) Patients with EBRT had lower Charlson-Deyo-Score, higher T stage, got more frequently CT (especially neoadjuvant or concurrent)	Overall survival multivariate hazard model adjusted for age at diagnosis, sex, race, facility type, Charlson—Deyo score and T stage	<u>Overall survival:</u> 2-year OS: 72 vs. 62 vs. 56% 3-year OS: 44 vs. 56 vs. 40%, <ul style="list-style-type: none"> EBRT (HR 1.99; 95% CI, 1.74-2.28; p < .001) and SBRT (HR 1.67; 95% CI, 1.32-2.10; p < .001) were associated with inferior survival compared with surgery lobectomy was associated with improved survival compared with limited resection (HR 0.64; 95% CI, 0.53-0.78; p < .001). Limited resection resulted in improved OS vs. EBRT (HR 1.46; 95% CI, 1.22-1.76; p < .001) but not vs. SBRT (HR, 1.24; 95% CI, 0.95-1.61; p = .11) SBRT was associated with improved survival compared with EBRT (HR 1.30; 95% CI, 1.02-1.66; p = .037) 	2b

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		adjuvant/other: 37/18/18/4 %				
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In this population-based analysis, we found that surgery is superior to nonsurgical management of stage I SCLC. Patients who undergo limited resection, however, have inferior outcomes compared with lobectomy and there was no statistical difference between limited resection and SBRT. Regardless of treatment modality, administration of chemotherapy results in improved outcomes and should be recommended for all patients who are candidates for systemic therapy. For patients who are not candidates for surgery, SBRT might have superior outcomes compared with conventionally-fractionated radiation therapy and should be considered as an alternative to EBRT. Because of the multitude of treatment options that can be reasonably considered for patients with stage I SCLC, treatment in a true multidisciplinary setting is imperative for the appropriate management of these patients."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: US-amerikanische retrospektive Kohortenstudie unter Einschluss aller 2678 Patienten mit SCLC im Stadium I und einer Diagnose in den Jahren 2004 bis 2013. Es wurden Ergebnisse zum Überleben für die verschiedenen lokalen Therapieoptionen (definitive oder limitierte Operation, EBRT, SBRT) verglichen. Eine Konfounderadjustierung erfolgte für die im Register enthaltenen Informationen: demografische Informationen (Alter, Race, Geschlecht), den Deyo-Score, Versorgungssufe und das T-Stadium und die Behandlung (CT und lokale Therapien). Es konnte ein Vorteil der Operation im Vergleich zur Strahlentherapie gezeigt werden. Komorbiditäten und der Gesamtzustand des Patienten wurden über den Charlson-Deyo-Score berücksichtigt, ein Selektionsbias kann dennoch nicht ausgeschlossen werden. Bei nicht-operierten Patienten ist eine Unterschätzung des Stadiums möglich, da ein pathologisches Staging hier nur bei 6 % der Patienten erfolgte. Nicht berücksichtigt wurden detailliertere Angaben zur CT (Typ, Dosis, Zeit) und eine prophylaktischen craniale Bestrahlung.</p>						
Varlotta 2011 (5) Diagnoses 1988 to 2005 SEER database, US	Retrospective study with confounder adjustment Comparison of optimal therapy of patients with stage I/II SCLC	<u>Inclusion Criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Patients with a stage I/II SCLC • Histologic types of SCLC included combined small cell and fusiform cell carcinomas • treatment with surgery or RT <u>Exclusion criteria:</u> Patients with < 3 months of follow-up n=2214 age (<60/60-69/70-79/≥80 yrs): 20/31/39/11 %	Surgery (lobe: lobectomy, bilobectomy, pneumonectomy, or extended pneumonectomy or sublobe: wedge or segmental resection) (n=436 with surgery only, n=148 with surgery and RT) vs.	Survival Confounder adjustment for year of diagnosis, patient age, race, gender, tumor stage, tumor location, nodes examined (none, 1–5, ≥ 6, unknown), and size	Overall survival: Median: 20 months 2-, 3-, and 5-year OS for patients with lobectomy without RT: 65.2%, 58.6%, and 47.4%, sublobar resection without RT: 62.5%, 41.7%, and 28.5%, RT alone: 39.6%, 28.3%, and 17.2% (p=0.002) <u>multivariate analysis:</u> lower mortality compared to RT only with lobe surgery without RT: HR 0.56 (95% CI 0.41–0.76; p<.001) no differences compared to RT only between lobe with RT: HR 0.68 (95 % CI 0.47-1.00; p=0.051) no lobe, no RT: HR 0.77 (95%CI 0.58-1.02; p=0.071) no lobe with RT: HR 0.75 (95%CI 0.49 – 1.13; p=0.168) Lung-cancer specific survival:	2b- Abwertung aufgrund von Studienlimitatio nen

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		males: 48 % white: 86 % Stage I/II: 76/24 % Grade I-II/III/IV/unknown: 1/11/42/45 % Location: Lower /upper left: 16/27 % Middle bronchus: 7 % Lower/middle/upper right: 15/6/28 %	radiotherapy (n=936) with RT only		Median: lobectomy without RT: 89 months sublobar resection without RT: 35 months, with RT alone: 24 months,	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „ Anatomic lobectomy without the use of adjuvant RT seems to be the optimal local therapy for patients with early-stage SCLC. In the absence of mediastinal nodal extension or remote metastatic disease, the addition of adjuvant RT after sublobar resection does not improve overall or cancer-specific survival. RT should be considered for patients who are unfit for any surgical resection. “</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: US-amerikanische retrospektive Kohortenstudie unter Einschluss aller 2214 Patienten mit SCLC der Stadien I und II einer Diagnose in den Jahren 1988 bis 2005. Es wurden Ergebnisse zum Überleben und Lungenkrebspezifischen Überleben für die verschiedenen lokalen Therapieoptionen (Lungenflügel-Operation, Strahlentherapie, Lungenflügel-Operation und Strahlentherapie, keiner dieser Therapieoptionen) verglichen. Eine Konfounderadjustierung erfolgte für die im Register enthaltenen Informationen: demografische Informationen (Alter, Race, Geschlecht) und diagnostischen Kriterien (Lage, Stage und Größe des Tumors, untersuchte Tumorknoten). Es konnten weder Informationen zu systemischen Therapien noch zu Komorbiditäten und dem Gesamtzustand des Patienten berücksichtigt werden, auch wenn diese die Therapiewahl beeinflussen können (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen). Im Beobachtungszeitraum stieg der Anteil der mit Strahlentherapie behandelten Patienten, während der Anteil der operierten Patienten abnahm. Es konnte ein Vorteil der Operation (Lobektomie, Bilobektomie oder Pneumonektomie) im Vergleich zur Strahlentherapie gezeigt werden.</p>						

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Wakeam 2017 (6) Diagnoses 2004 to 2013 National Cancer database (NCDB) database, US	Retrospective study with Propensity- score matching Comparison of healthy SCLC patients receiving surgery and adjuvant CT vs. aggressive CRT regimes	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> •Patients with SCLC (clinical stages I/II based on the 7th edition TNM staging) •aged<85 yrs •Charlson-Deyo score of 0 •underwent lobectomy with adjuvant chemotherapy (and radiotherapy if node positive) or multiagent CT and concurrent chest radiotherapy (CRT) of at least 40 gray <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> •Palliative •Missing information on clinical stage or whether a surgical procedure had been performed. •Patients undergoing undefined or ablative surgical procedures n=3238 with stage I-IIIa at all ages and Charlson-Deyo scores n=1014 in the highly selected subgroup	Surgery (lobectomy) + adjuvant CT + postoperative mediastinal RT if node positive (n=507) vs. aggressive multiagent CT and concurrent thoracic RT (≥ 40 Gy) (n=507)	Overall survival with Propensity- score matching risk factors for the receipt of surgery (age at diagnosis, race, hispanic origin, median income, insurance status, rurality, type of treatment facility, location of treatment facility, level of education, Charlson-Deyo comorbidity score, year of cancer diagnosis, histologic grade, histologic type, and clinical stage	Overall survival: Trimodality therapy with surgery was associated with longer OS: <ul style="list-style-type: none"> • median OS: 48.6 (95% CI 40.7–59.1) vs. 28.7 (95% CI 24.6–32.7) months • HR 0.62 (95%CI 0.53-0.74); p< 0.0001 	2b

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Surgical therapy, particularly in early stage and node negative SCLC, was associated with significantly longer overall survival. In a highly selected subgroup analysis comparing selected patients receiving aggressive chemoradiation versus lobectomy and adjuvant therapy in stage I and II disease, large differences in overall survival were observed favouring the surgery group. Even in node positive patients, an association between receipt of surgery and longer survival was observed. These results reinforce the need for randomized studies, but also suggest that trimodality therapy may have an important role to play in the aggressive treatment of early SCLC.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: US-amerikanische retrospektive Kohortenstudie unter Einschluss und Matching von 2x507 sonst gesunden stark selektierten Patienten (Alter<85 Jahre, Charlson Score =0) mit SCLC im Stadium I und II und einer Diagnose in den Jahren 2004 bis 2013. Es wurden 507 Patienten, welche eine trimodale Therapie (Lobektomie +adjuvante CT+RT bei positivem Lymphknotenbefund) mit 507 vergleichbaren Patienten gematcht, welche eine multiagent CT und konkurrente thorakale Strahlentherapie von mindestens 40 Gy erhielten. Die Vergleichbarkeit bezog sich auf bekannte Risikofaktoren zur operativen Behandlung (demografische Informationen: Alter, Race, Einkommen, Versicherung, Wohnort, Bildung), den Deyo-Score, Versorgungsstufe, das Jahr der Diagnose, histologische Informationen (Stadium, Typ) und das klinische Stadium. Es konnte ein deutlicher Vorteil der Operation im Vergleich zur Strahlentherapie gezeigt werden. Komorbiditäten und der Gesamtzustand des Patienten wurden über den Charlson-Deyo-Score berücksichtigt, ein Selektionsbias auf Grundlage nicht gemessener Konfounder (Lungenfunktion, Rauchen, funktioneller Status oder Ausmaß des Lymphknotenbefalls), welche Entscheidung zur Operation beeinflussen, kann nicht ausgeschlossen werden. Es liegen keine Informationen zum Zeitpunkt (vor oder nach OP) und Methode (Nadelbiopsie) der pathologischen Diagnose vor und es ist unklar, inwieweit eine zentrale pathologische Begutachtung erfolgte.</p>						
Yang 2017 (7) Diagnoses 2003 to 2011 National Cancer database (NCDB) database, US	Retrospective study with confounder adjustment and propensity- score matching Comparison of surgery with adjuvant CT vs. concurrent CRT for patients with cT1-3N1M0 SCLC	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> •diagnosed with clinical T1–3 N1M0 •underwent either concurrent CRT or surgery and adjuvant therapy •initially diagnosed with a single malignancy of SCLC Exclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> •patients who received CT or RT before surgery •patients for whom the extent of resection was not 	surgery (n=96: lobectomy: 58%, wedge resection: 30 %, pneumonectomy <10 %, bronchial sleeve resection < 10 %) with adjuvant chemotherapy with (54.2 %) or without radiation (47.8 %) vs.	Primary outcome: Overall survival With confounder- adjustment for age, sex, race, CDCC score, clinical T status, year of diagnosis, median household income, education status, insurance type, facility type, hospital volume, and distance from facility	Pathological results: cN1 to pN2 upstaging: 11.5 vs. <1 % cN1 to pN0 downstaging: 10.4 vs. <1 % Overall survival: Better survival with surgery: <ul style="list-style-type: none"> •median: 33.3 (95 %-CI 26.6-49.6) vs. 23.2 (95 %-CI 21.7-25.4) months •5-year OS: 31.6 (95%-CI 21.2-42.7) vs. 27.9 (95%-CI 24.8-31.1) % •HR 0.74; 94 %CI 0.56 to 0.98; p=0.04 •Subgroup analysis for patients with no comorbidities (p=0.17): median: 33.3 vs. 25.7 months 5-year OS: 32.9 % vs. 29.4 % Propensity-score analysis states these results (p= 0.03): median: 33.3 vs. 21.1 months	2b- Abwertung aufgrund von Studienlimitatio- nen

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<ul style="list-style-type: none"> recorded, and patients who were coded as having received palliative-intent treatment n=1041 age: 64.9±9.9 vs. 63.4±9.7 yrs males: 54.2 vs. 46.2 % whites: 95.8 vs. 92.4 % patients in the surgery vs. concurrent CRT: more frequent at academic/research facilities (38.5 vs. 22.1 %), less CDCC scores of 0 (53.1 vs. 66.0 %) had a CDCC score of 1 (38.5 vs. 24.1 %), a lower T status (T1: 51 vs. 32.5 %), more combined SCLC (18.8 vs. 1.3 %), lower tumour size (3.4±6.2 vs. 4.3±4.2 cm), more lymph nodes examined (80.2 vs. 0.6 %)	concurrent chemoradiation (n=945)	and Propensity-score matching for the same covariates median follow-up 22 (IQR 12-43) months	5-year OS: 31.4 % vs. 26.3 % <ul style="list-style-type: none"> HR 0.44; 94 %CI 0.23 to 0.85; p=0.03 Subgroup analysis for patients with T1N1 states these results (p= 0.09): median: 33.3 vs. 17.8 months 5-year OS: 28.7 % vs. 20.6 %	
Zusammenfassende Beurteilung						
Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In conclusion, in an analysis of a population-based data set, surgery with adjuvant chemotherapy with or without radiation therapy was associated with better survival than concurrent chemoradiation for T1–3 N1 M0 SCLC. Because of the limitations of the NCDB, this study does not demonstrate that surgery						

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p>is superior to concurrent chemoradiation for T1–3 N1 M0 SCLC, but it does show that selected patients who undergo surgery for N1 SCLC have reasonable long-term outcomes. These results support the re-evaluation of the role of surgery in multimodality therapy for N1 SCLC in a clinical trial setting.</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: US-amerikanische retrospektive Kohortenstudie unter Einschluss von 1041 SCLC-Patienten mit positivem Lymphknotenbefund im Stadium T1-3 N1 M0 und einer Diagnose in den Jahren 2003 bis 2011. Es werden konfounderadjustierte Ergebnisse zum Gesamtüberleben von 96 Patienten, welche mit Operation, adjuvanter Chemotherapie und teilweiser Strahlentherapie behandelt wurden mit den Ergebnissen von 945 nichtoperativ behandelten Patienten verglichen. Dabei wurden Konfounder wie demografische Informationen (Alter, Geschlecht, Race, Einkommen, Versicherung, Wohnort, Bildung), der Deyo-Score, Versorgungsstufe, das Jahr der Diagnose und das klinische T-Stadium des Tumours berücksichtigt. Es konnte sowohl nach der Konfounderadjustierung als auch nach einer Propensity-Score Matching und auch für die Subgruppen der Patienten ohne Komorbiditäten und im Stadium T1N1 ein Vorteil der Operation im Vergleich zur Strahlentherapie gezeigt werden. Bei operierten Patienten ist der Grund der Operation nicht klar, da die Standardbehandlung einer Chemoradiotherapie war. Die Autoren vermuten, dass die Diagnose des SCLC häufig nicht preoperativ gestellt wurde. Komorbiditäten und der Gesamtzustand des Patienten wurden über den Charlson-Deyo-Score berücksichtigt. Ein Selektionsbias auf Grundlage nicht gemessener Konfounder (Lungenfunktion, Rauchen, funktioneller Status oder Ausmaß des Lymphknotenbefalls), welche Entscheidung zur Operation beeinflussen, kann nicht ausgeschlossen werden. Nicht berücksichtigt wurden detaillierte Daten zur Chemotherapie und Stagingmethode).</p>						
<p>Yang 2018 (8) Diagnoses 2003 to 2011</p> <p>National Cancer database (NCDB) database, US</p>	<p>Retrospective study with confounder adjustment and propensity- score matching</p> <p>Comparison of surgery with adjuvant CT vs. concurrent CRT for patients with cT1-2 N0M0 SCLC</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> patients diagnosed with clinical T1-2N0M0 SCLC (tumor histology codes of 8041/3, 8042/3, 8043/3, 8044/3, 8045/3) underwent either concurrent CRT (CT within 4 weeks after initial diagnosis, RT within 10 wks) or surgery within 30 days of diagnosis followed by adjuvant CT initially diagnosed with a single malignancy of SCLC and who were diagnosed and treated at the reporting facility 	<p>Surgery (n=681: lobectomy: 67 %, wedge resection: 26 %, pneumectomy: 3.2 %, segmentectomy : 3.2 %) with adjuvant CT (90.3% multiagent, 2.5 single agent, other: unknown) ±RT (61 % without, 39 % with RT) vs. Concurrent CRT (n=1620)</p>	<p><u>Primary outcome:</u> Overall survival</p> <p>With confounder- adjustment for age, sex, race, CDCC score, clinical T status, tumor size, tumor location, year of diagnosis, median household income, education status, insurance type, facility type, hospital volume, and distance from facility</p> <p>and Propensity- score matching for</p>	<p><u>Overall survival:</u> surgery was associated with improved survival vs. concurrent CRT: median: 54.9 (95 %-CI 46.1-64.1) vs. 25.9 (95 %-CI 24.0-28.2) months 5-year OS:48.1 (95%-CI 43.5-52.5) vs.28.3 (95%-CI 25.8-30.6) %; (HR 0.61; 95%-CI 0.53–0.71; p≤ 0.01)</p> <p>Propensity-score analysis states these results (p≤ 0.01): median: 54.4 vs. 30.5 months 5-year OS: 47.6% vs. 29.8%</p> <p>Subgroup analysis for patients with no comorbidity states these results (p≤ 0.01): median: 56.8 vs. 32.5 months 5-year OS: 40.2% vs. 32.5% with best results for lobectomy</p>	<p>2b</p>

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •patients who received induction CT or RT •patients for whom the extent of resection was not recorded, •and patients who received palliative-intent treatment <p>n=2301 age: 65.8±8.3 vs. 65.7±9.9 yrs males: 42.9 vs. 43.8 % whites: 92.4 vs. 89.9 % surgery vs. CRT patients had: more comorbidities (Charlson/Deyo score (0/1/2+): 44.8/39.8/15.4 vs. 64.9/24.7/10.4 %), lower clinical T status (T1: 75.6 vs. 59.9 %), more tumours in the right upper lobe (32.6 vs. 25.1 %), smaller tumour size 2.5±1.8 vs. 4.1±5.1 cm</p> <p>Propensity-score matching of 2x501 patients and 2x246 patients with no comorbidities</p>	<p>With median follow-up of 30.4 vs. 22.4 months</p>	<p>for the same covariates</p>		

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In this national analysis, surgery with adjuvant chemotherapy was used in the minority of patients for early stage SCLC. Patients who, however, underwent surgery with adjuvant chemotherapy for node-negative SCLC had improved outcomes when compared to concurrent chemoradiation. These results support current guidelines recommending surgery with adjuvant chemotherapy as first-line therapy for cT1-2N0M0 SCLC. In addition, these results suggest a significant underuse of surgery among patients with early stage SCLC and support an increased role of surgery in multimodality therapy for cT1-2N0M0 SCLC."</p>						
<p>Schlussfolgerung der Begutachterin: US-amerikanische retrospektive Kohortenstudie unter Einschluss von 2301 SCLC-Patienten mit negativem Lymphknotenbefund im Stadium T1-2N0M0 und einer Diagnose in den Jahren 2003 bis 2011. Es werden konfounderadjustierte Ergebnisse zum Gesamtüberleben von 681 Patienten, welche mit Operation, adjuvanter Chemotherapie und teilweiser Strahlentherapie behandelt wurden mit den Ergebnissen von 1620 nichtoperativ behandelten Patienten verglichen. Dabei wurden Konfounder wie demografische Informationen (Alter, Geschlecht, Race, Einkommen, Versicherung, Wohnort, Bildung), der Deyo-Score, Versorgungsstufe, das Jahr der Diagnose, die Lokalisation, Größe und das klinische T-Stadium des Tumors berücksichtigt. Es konnte sowohl nach der Konfounderadjustierung als auch nach einer Propensity-Score Matching und auch für die Subgruppe der Patienten ohne Komorbiditäten ein deutlicher Vorteil der Operation im Vergleich zur Strahlentherapie gezeigt werden. Komorbiditäten und der Gesamtzustand des Patienten wurden über den Charlson-Deyo-Score berücksichtigt, ein Selektionsbias auf Grundlage nicht gemessener Konfounder (Lungenfunktion, Rauchen, funktioneller Status oder Ausmaß des Lymphknotenbefalls), welche Entscheidung zur Operation beeinflussen, kann nicht ausgeschlossen werden. Nicht berücksichtigt wurden detaillierte Daten zur Chemotherapie und Stagingmethode).</p>						
<p>AE: Adverse event; CG: Control group; CDCC: Charlson-Deyo comorbidity condition; CI: Confidence interval; CRT: Chemo-radiotherapy; CT: Chemotherapy; d: Tag; EBRT: External beam radiation therapy; ; HR: Hazard ratio; IG: Intervention group; n: Number of participants; NSDB: National Cancer database; NR: not reached; OR: Odds Ratio; OS: overall survival; RR: Relative Risk; RT: Radiotherapy; SBRT: Stereotactic body radiation therapy; SCLC: Small cell lung cancer; SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results; wks: weeks; yrs: years</p>						

Vergleich einer Therapie mit und ohne Operation

Studiencharakteristika

Zusätzlich zur vorgegebenen Fragestellung wurden Informationen aus einer systematische Übersicht (Liu 2018) (9) und drei retrospektive Kohortenstudien mit konfounderadjustierten Analysen (Li 2019, Weksler 2012, Xu 2019) (9-11) zur Wirksamkeit einer Operation bei Patienten in frühen Stadien eines SCLC identifiziert (siehe Tabelle 4).

Insgesamt zwei der in die systematische Übersicht eingeschlossenen Studien (Lad 1994, Liao 1995) mit insgesamt 186 Patienten wurden randomisiert durchgeführt, während 13 Studien mit insgesamt 41 297 Patienten retrospektiv durchgeführt wurden. Alle größeren Studien mit mehr als 1000 Studienteilnehmern wurden nach 2010 veröffentlicht. Es wurden Patienten mit SCLC der Stadien I bis III eingeschlossen. Für die 7175 Patienten des Stadium I, von denen 34 % operiert wurden, und 4163 Patienten des Stadium II, von denen 15 % operiert wurden, werden getrennte Ergebnisse berichtet.

In den die drei eingeschlossenen Kohortenstudien wurden Ergebnisse aus konfounderadjustierten Analysen berichtet, welche einen Selektionsbias beim Vergleich der mit und ohne Operation behandelten Patienten verringern. Alle Analysen erfolgten auf Grundlage von Daten der US-amerikanischen populationsbasierten SEER Datenbank und schließen Patienten mit SCLC ein, bei denen die Diagnose in den Jahren 1988 bis 2007 (Weksler 2012), 1998 bis 2013 (Liu 2019) und 2010 bis 2015 (Xu 2019) erfolgte. Dabei wurden in die Studie von Xu 2019 insgesamt 983 ältere Patienten im Stadium I eingeschlossen, von denen 24 % operiert wurden. In Weksler 2012 wurden 3566 Patienten der Stadien I und II eingeschlossen, von denen 25 % operiert wurden. In Xu 2019 werden getrennte Ergebnisse für 547, 265, 113 und 599 SCLC-Patienten der Stadien IA, IB, IIA und IIB berichtet, von denen 30 %, 30 %, 10 % und 14 % operiert wurden. Aufgrund der sich überschneidenden Zeiträume wurden Informationen bestimmter Patienten mehrfach berücksichtigt.

Alle Studien vergleichen Ergebnisse zum Gesamtüberleben bei Patienten, welche operativ behandelt wurden mit den Ergebnissen von Patienten, welche eine Bestrahlung erhielten. Eine Studie (Li 2019) berichtet Ergebnisse zum lungenkrebspezifischen Überleben.

Bewertung der Evidenz

Der Evidenzgrad wurde für die systematische Übersicht mit 2a und für die retrospektiven Kohortenstudien mit 2b- bewertet. Die Abwertung der Evidenz der systematischen Übersicht erfolgte aufgrund der Limitationen der Originalstudien, welche zum größten Teil als retrospektive (ohne berichtete Informationen zur Adjustierung) Kohortenstudien durchgeführt wurden und die nichterklärten Inkonsistenzen der Ergebnisse der Einzelstudien. Die Abwertung der Evidenz der retrospektiven Kohortenstudien basiert auf Studienlimitationen, da ein Selektionsbias aufgrund des Allgemeinzustand des Patienten und der Komorbiditäten in keiner der Studien berücksichtigt wurde (siehe Tabelle 4, Spalte Evidenzgrad und Schlussfolgerung der Gutachterin).

Wirksamkeit und Sicherheit

Die systematische Übersicht konnte sowohl in der gemeinsamen Auswertung aller Studien als auch in der Subgruppe der retrospektiven Kohortenstudien und für die Stadien I und II einen Vorteil einer operativen im Vergleich zur nichtoperativen Behandlung zeigen. Keine Überlegenheit konnte in den zwei randomisierten Studien mit einer insgesamt geringen Fallzahl und daraus folgenden geringen Präzision der Ergebnisse, in der Zusammenfassung der vor 2004 publizierten Studien und für den alleinigen Einsatz einer Operation (ohne zusätzliche Chemo- und Strahlentherapie), obwohl auch hier eine geringere Mortalität in der Gruppe der operierten Patienten beobachtet wurde.

Auch die einzelnen Kohortenstudien bestätigen diesen Überlebensvorteil. Er bleibt unklar für die sehr alten Patienten im Stadium I in Li 2019 (siehe Tabelle 4, Spalte Hauptergebnisse).

Zu beachten ist, dass in 2 Studien Angaben zum Einsatz der Strahlentherapie vorliegen und in Wechsler 2012 22% der operierten und 59 % der nicht-operierten Patienten eine Strahlentherapie erhielten. Xu 2019

Xu 2019 berichtet vergleichbare Häufigkeiten einer Strahlentherapie bei operierten und nichtoperierten Patienten für die Stadien IA (45 vs. 47 %) und IB (44 vs. 44 %) und IIB (47 vs. 50 %), jedoch große Unterschiede im Stadium IIA (0 vs. 49 %), so dass der berichtete große Effekt beim Vergleich von operierten und nicht-operierten Patienten im Stadium IIA durch die Wirkung der Bestrahlung nicht verringert wird.

Tabelle 4: Evidenztabelle zur Wirksamkeit einer Operation bei Patienten mit SCLC im Stadium I/II

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p>Li 2019 (10) Diagnoses 1998 to 2013</p> <p>SEER database, US</p>	<p>Retrospective study with confounder adjustment</p> <p>Efficacy surgery in elderly patients in stage I SCLC patients</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Elderly patients (≥ 75 yrs) with histological diagnosed stage I SCLC (codes 8041/3, 8042/3,8043/3,8044/3 and 8045/3) •clinically or pathologically in accordance with the AJCC Staging systems (3rd system code 10 for patients diagnosed from 1998 to 2003, derived 6th system codes IA and IB for patients diagnosed 2004–2013). <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •patients diagnosed by autopsy/ •death certificate, without sufficient survival data (survival months unknown, survival months flag incomplete or not calculated) and surgery unknown <p>n=983</p>	<p>surgery (n=236, 24 %) vs. non-surgical treatment (n=458, 46.6 %) vs. no treatment (n=289, 29.4 %)</p>	<p>Overall survival Lung-cancer specific survival (LCSS)</p> <p>multivariate hazard model adjusted for age, sex, race, primary site, grade, year of diagnosis</p>	<p><u>Overall survival:</u> Benefit for patients with surgery:</p> <ul style="list-style-type: none"> • surgery: median OS of 25 (95% CI 18.5–31.5) months and 5-year OS of 31 % vs. • non-surgical treatment: median OS of 13 (95% CI 11.7–14.3) months and 5-year OS of 12 % vs. • no treatment: median OS of 6 (95% CI 4.6–7.4) months and 5-year OS of 6 % (p<0.0001) <p>OS was better with</p> <ul style="list-style-type: none"> • surgery (vs. no treatment): HR 0.35 (95 %CI 0.28-0.43; p<0.0001) • non-surgical treatment (vs. no treatment):HR 0.63 (95 % CI 0.54-0.74; p<0.0001) and • diagnosis after 2009. <p><u>Subgroups for age:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • age≥75 yrs: surgery better than no treatment (HR 0.31; 95%CI 0.23-0.41) and better than non-surgical treatment (HR 0.51; 95 %CI 0.39 -0.66) • age≥80 yrs: surgery better than no treatment (HR 0.36; 95%CI 0.25-0.52) and better than non-surgical treatment (HR 0.54; 95 %CI 0.39 -0.76) • age≥85 yrs: surgery better than no treatment (HR 0.42; 95%CI 0.23-0.75), but no benefit was shown vs. non-surgical treatment (HR 0.92; 95 %CI 0.51 -1.65) <p><u>Lung-cancer specific survival:</u> 5-year LCSS: 59 vs. 33 vs. 25 % (p<0.0001) LCSS was better with:</p> <ul style="list-style-type: none"> • surgery (vs. no treatment): HR 0.29 (95 %CI 0.22-0.39; p<0.0001) • non-surgical treatment (vs. no treatment):HR 0.62 (95 % CI 0.50-0.77; p<0.0001) and 	<p>2b- Abwertung aufgrund von Studienlimitati onen</p>

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		age (75-79/80-84/≥85): 51.4/35.6/13.0 % males: 50.7 % White: 87 % most common locations of the primary tumor site: upper lobe (51.7%), lower lobe (33.5%), other (8.2%) and middle lobe (6.6%) Grade I-II: 1.6 % Poorly differentiated (III): 17.6 % IV: 29.6 % Unknown: 51.2 % Reasons for no surgery: Not recommended: 82 % Other contradiction: 7 % Unknown: 9.0 % Patient refused: 2.0 %			<ul style="list-style-type: none"> diagnosis after 2009. <u>Subgroups for age:</u> <ul style="list-style-type: none"> age≥75 yrs: surgery better than no treatment (HR 0.27; 95%CI 0.18-0.41) and better than non-surgical treatment (HR 0.45; 95 %CI 0.31-0.66) 80-84 yrs: surgery better than no treatment (HR 0.32; 95%CI 0.19-0.54) and better than non-surgical treatment (HR 0.45; 95 %CI 0.28 -0.73) age≥85 yrs: surgery better than no treatment (HR 0.26; 95%CI 0.11-0.64), but no benefit was shown vs. non-surgical treatment (HR 0.65; 95 %CI 0.27 -1.61) 	
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “ In summary, stage I SCLC patients aged 75–84 years appeared to benefit from surgical resection, with a 5-year OS rate of 30.4% and 5-year LCSS rate of 57.7%, and the performance of surgical resection might be one promising treatment for elder patients with stage I SCLC in future. “ Schlussfolgerung der Begutachterin: US-amerikanische retrospektive Kohortenstudie unter Einschluss aller 983 ältere Patienten ab 75 Jahren mit SCLC im Stadium I und einer Diagnose in den Jahren 1998 bis 2013. Primäres Ziel der Studie war es, den Vorteil einer operativen Therapie in dieser Patientengruppe hinsichtlich des Überlebens zu zeigen. Es wurden zusätzlich Ergebnisse zum lungenkrebspezifischen Überleben berichtet. Insgesamt 24 % der Patienten wurden operiert. Eine Konfounderadjustierung erfolgte für die im Register enthaltenen demografische Informationen (Alter, Race, Geschlecht), Informationen zur Krebserkrankung (primäre Lage, Grade) und das Jahr der Diagnose. Es konnte für alle Altersgruppen ein Vorteil der Operation im Vergleich zu keiner Behandlung gezeigt werden. Für die über 85-jährigen bleibt unklar, ob diese im Vergleich zu (nicht näher beschriebenen) nichtoperativen Verfahren profitieren. Komorbiditäten, der Gesamtzustand des Patienten und detaillierte Informationen zu RT und CT waren in der Datenbank nicht enthalten und konnten nicht berücksichtigt werden, so dass von einem Selektionsbias ausgegangen werden kann (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen).						
Liu 2018 (9)	Systematic review Efficacy of surgical-based	<u>Inclusion Criteria:</u> • RCT, prospective or retrospective cohort study	Surgical resection (n=4970) vs.	Overall survival	<u>Overall survival:</u> • Lower mortality with surgery (N=13 retrospective studies with 41,297 patients (HR 0.56, 95% CI 0.49–0.64, p < 0.001) with substantial heterogeneity between studies (I ² =63 %)	2a Abwertung aufgrund von Studienlimitati

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Search until 10/2018 in 5 databases	treatment vs. RT,CT or CRT for stage I to III SCLC	<ul style="list-style-type: none"> participants with a cytological or histopathological diagnosis of SCLC stage I to III comparison of surgical resection alone vs. non-surgical treatment in combination with any other therapy (RT, CT, or a combination of both) reported overall survival (OS). <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> letters, editorials, case reports, and reviews survival data could not be extracted from the literature N=15 studies: 2 RCTs, published 1994 and 1995 with 186 patients 13 retrospective studies, published 1991-2018 with 41 297 patients	Non-surgical treatment in combination with any other therapy (RT, CT, or a combination of both) (n=36 513)		<ul style="list-style-type: none"> No difference was shown in RCTs (N=2, HR 0.77, 95% CI 0.32–1.84, p = 0.55) (I²=70 %) <u>Subgroup analyses</u> stated benefit of surgical resection: : <ul style="list-style-type: none"> stage I (N=6, n=2429 vs. 4746): HR 0.56, 95% CI 0.49–0.64, p < 0.001 with moderate heterogeneity between studies (I²=54 %) stage II (N=8; n=613 vs. 3550): HR 0.75, 95% CI 0.57–0.99, p = 0.04; with substantial heterogeneity between studies (I²=64 %) Except for the studies published before 2004 (HR = 0.70, 95% CI: 0.36–1.35, p = 0.29; I²=0 %) and surgery alone (HR = 0.87, 95% CI: 0.71–1.06, p = 0.16; I²=70 %), all subgroup analyses for different sample size, publication date after 2004, Surgical resection +non-surgical treatment and clinical stage stated benefit in mortality 	onen und Inkonsistenzen

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “Surgery-based multi-modality treatment seems to be associated with a favorable survival advantage in stage I and selected stage II to III SCLC. Lobectomy is likely to provide superior OS when compared to sublobar resection. Further prospective randomized controlled trials are needed to confirm these findings.”

Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht mit hoher Einschränkung der Qualität (keine Registrierung eines Protokolls, keine Angaben zu Screening und Qualitätsbeurteilung durch 2 Personen), basiert auf 15 Studien unter Einschluss von 41 483 Patienten (2 randomisierte Studien mit 186 Patienten mit Veröffentlichung in den Jahren 1994/1995) mit hohem Verzerrungspotential in RCTs und Selektionsbias in retrospektiven Studien. Die Autoren berichten Imbalancen der klinischen Faktoren zwischen

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p>den Interventionsgruppen und Unterschiede in der verabreichten Strahlen- und Chemotherapie und PCI, welche die Heterogenität der Ergebnisse verursachen könnten. Desweiteren wurden häufig ungenaue Stagingmethoden (keine PET-CT oder Mediastinoscope) in den Studien verwendet. In RCTs konnte (evtl. aufgrund geringer Präzision) kein Vorteil einer operativen Behandlung nachgewiesen werden, während die retrospektiven Studien einen Vorteil einer operativen Behandlung zeigen konnten. Dieser war im Stage I am und bei kombinierter Behandlung mit operativen und nicht-operativen Verfahren am höchsten. Limitationen ergeben sich aus der teilweise substantiellen Heterogenität der Ergebnisse der einzelnen Studien (daher Abwertung aufgrund von Inkonsistenzen) und den Einschränkungen der Originalstudien (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen).</p>						
Weksler 2012 (12) Diagnoses 1988 to 2007 SEER database, US	Retrospective study with confounder adjustment Comparison of treatment strategies (especially surgery) for stage I/II SCLC	<u>Inclusion Criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Patients with a stage I/II SCLC (codes 8041, 8043, and 8044, and morphology site "lung and bronchus") • Pathologic staging was used whenever available. • Patients treated without a surgical procedure and who did not have surgical staging of the mediastinum were staged clinically n=3566 mean age: 68.3±9.8 yrs males: 48.6 % White: 87 % Stage I/II: 75/25 % RT: 49.6 %	Surgery (n=893, lobectomy: 66.9 %, wedge resection: 28.0 %, pneumonectomy: 4.2 %, non-specified: 0.8 %) vs. no surgery (n=2666)	Overall survival multivariate hazard model adjusted for age at diagnosis, sex, race, stage, lymph node staging, resection, RT, type of surgery	<u>Overall survival:</u> All patients: 34.0 (95 %CI 29 to 39) vs. 16.0 (95 % CI 15.3 to 16.7) months Stage I SCLC: 38.0 (95 %CI 30.1 to 45.9) vs. 16.0 (95 % CI 15.1 to 16.9) months Stage II SCLC: 25.0 (95 %CI 19.7 to 30.3) vs. 14.0 (95 % CI 12.9 to 15.1) months <ul style="list-style-type: none"> • Longer survival for all patients with resection vs. no resection (HR 0.447; 95 % CI 0.389-0.513; p<0.001) • Longer survival for all patients with lobectomy vs. wedge resection (HR 0.799; 95 % CI 0.646-0.988; p=0.038) • female sex, younger age, stage I SCLC, treatment with radiotherapy, lymph node staging, and lung resection were significantly associated with survival. 	2b- Abwertung aufgrund von Studienlimitationen
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In conclusion, patients with stage I or II SCLC appear to benefit from surgical resection. Surgical therapy should not be withheld when a solitary pulmonary nodule is found to be SCLC and proper staging confirms an early-stage neoplasia. In patients who can tolerate lobectomy, we suggest that this should be the operation of choice. However, in patients who cannot tolerate a lobectomy, a lung-sparing procedure, such as wedge resection, also appears to offer survival benefit. Although						

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p>not addressed in this report, chemotherapy is an important component in the treatment of SCLC, and all patients should be considered for chemotherapy. Surgeons should not shy away from offering surgical therapy to patients with early-stage SCLC.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: US-amerikanische retrospektive Kohortenstudie unter Einschluss aller 3566 Patienten mit SCLC im Stadium I/II und einer Diagnose in den Jahren 1988 bis 2007. Primäres Ziel der Studie war es, den Vorteil einer operativen Therapie zu zeigen. Es wurden zusätzlich Ergebnisse zum Überleben für Patienten mit und ohne Strahlentherapie verglichen. Insgesamt 11 % der Patienten mit Strahlentherapie wurden zusätzlich operiert. Eine Konfounderadjustierung erfolgte für die im Register enthaltenen Informationen: demografische Informationen (Alter, Race, Geschlecht), Informationen zur Krebserkrankung (Stage, Lymphknotenstaging) und die Behandlung (Operation, Art der Operation, Strahlentherapie). Es konnte ein Vorteil der Operation gezeigt werden. Komorbiditäten, der Gesamtzustand des Patienten und eine systemische Behandlung waren in der Datenbank nicht enthalten und konnten nicht berücksichtigt werden, so dass von einem Selektionsbias ausgegangen werden kann (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen). Bei nicht-operierten Patienten ist eine Unterschätzung des Stadiums möglich, da hier häufig ein klinisches und kein pathologisches Staging erfolgte.</p>						
<p>Xu 2019 (11) Diagnoses 2010 to 2015</p> <p>SEER database, US</p>	<p>Retrospective study with confounder adjustment</p> <p>Comparison of treatment strategies (especially surgery) for SCLC with subgroup analyses for stages IA to IV</p>	<p><u>Inclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Adult patients (>18 yrs) with primary SCLC only (codes 8002 and 8041-8045 and morphology site “lung and bronchus”) •TNM stage were reclassified according to the 8th edition of the TNM classification <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •unknown survival time, unidentified surgery status •cases without a positive pathological diagnosis, •multiple primary cancer, • TNM stage unable to be reclassified <p>n=26 659 mean age: 67.0±10 yrs males: 50.3 %</p>	<p>surgery (n=627, lobectomy in stage IA/IB/IIA/IIB: 62.0/70.0/72.7/80.7 %) vs. no surgery (n=26 032)</p>	<p>Overall survival multivariate hazard model adjusted for age, sex, race, TNM stage, histologic type, primary site, radiation, and chemotherapy</p>	<p><u>Overall survival:</u> surgery is generally associated with improved OS (HR 0.573; 95% CI 0.512–0.643; p<.001), Surgery was associated higher OS in</p> <ul style="list-style-type: none"> •stage IA with medians of 45.0 (95% CI 28.5–61.5) vs 20.0 (95% CI 17.6–22.3 months), 3-year OS of 59.7 vs. 27.1 % and HR 0.41 (95 %CI 0.298-0.564; p<0.001) •stage IB with medians of 47.0 (95% CI 8.1–85.9) vs. 19.0 (95% CI 14.1–23.9) months, 3-year OS of 52.4 vs. 33.0 % and HR 0.548 (95 %CI 0.340-0.884; p=0.014) •stage IIA with medians of 16.0 (95% CI 11.4–20.6) months vs. NR, 3-year OS of 75.0 vs. 20.5 % and HR 0.069 (95 %CI 0.015-0.325; p=0.001) •stage IIB: with medians of 20.0 (95 %CI 16.4-23.6) vs. 18.0 (95 %CI 15.9-20.1); 3-year OS of 35.7 vs. 29.3 % and HR 0.670 (95 % CI 0.462-0.973; p=0.035) •longer OS was also shown for stages III and IV 	<p>2b- Abwertung aufgrund von Studienlimitati onen</p>

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		White: 86.4 % Primary site: main bronchus: 11.1 % Upper/middle/lower lobe: 45.8/3.7/19.3 % stage (IA/IB/IIA/IIB/III/IV): 2.1/1.0/0.4/2.2%/23.6%/ 70.7% surgery of the primary site (stage IA/IB/IIA/IIB/III/IV): 29.8/30.2/9.7/13.9/2.3/ 0.8% Radiation: 45.4 % CT: 69.8 %				
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In summary, surgery has been used in the minority of patients with SCLC in the real world and has shown the benefits of survival. These results support an increased role of surgery in multimodal therapy for SCLC. "</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: US-amerikanische retrospektive Kohortenstudie unter Einschluss aller 26 659 Patienten mit SCLC (davon 1524 in den Stadien IA,IB, IIA und IIB) und einer Diagnose in den Jahren 2010 bis 2015, von denen 2,35% (627) operativ behandelt wurden. Eine Konfounderadjustierung erfolgte für die im Register enthaltenen Informationen: demografische Informationen (Alter, Race, Geschlecht), Informationen zur Krebserkrankung (TNM Stage, histologischer Typ, primäres Auftreten) und die Behandlung (Strahlen- und Chemotherapie). Es konnte für alle Stadien (IA-IV) ein Vorteil der Operation auf das Überleben gezeigt werden. Komorbiditäten, der Gesamtzustand des Patienten, eine genauere Beschreibung der systemischen Behandlung und der Ursachen für die operative Behandlung waren in der Datenbank nicht enthalten und konnten nicht berücksichtigt werden, so dass von einem Selektionsbias ausgegangen werden kann (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen).</p> <p>CG: Control group; CI: Confidence interval; CT: Chemotherapy; CRT: Chemoradiotherapy; HR: Hazard ratio; IG: Intervention group; LCSS: Lung-cancer specific survival; n: Number of participants; NR: not reached; OR: Odds Ratio; OS: overall survival; PCI: Prophylactic cranial irradiation; RR: Relative Risk; RT: Radiotherapy; SBRT: Stereotactic body radiation therapy; SBRT: Stereotactic body radiation therapy; SCLC: Small cell lung cancer; SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results; wks: weeks; yrs: years</p>						

Vergleich einer Therapie mit und ohne Strahlentherapie

Studiencharakteristika

Es wurden insgesamt zwei retrospektive Kohortenstudien mit konfounderadjustierten Analysen (Verma 2017, Weksler 2012) (12, 13) eingeschlossen (siehe Tabelle 5). Die Adjustierung verringert einen Selektionsbias beim Vergleich der mit und ohne Strahlentherapie behandelten Patienten und basiert auf in den Datenbanken gespeicherten Informationen (Tabelle 5, Spalte Zielgrößen). Alle Analysen erfolgten auf den Daten US-amerikanischer populationsbasierter Datenbanken: der SEER Datenbank (Weksler 2012) und einer multizentrischen Datenbank verschiedener Kliniken zur Behandlung von Patienten mit einer stereotaktischen Strahlentherapie (SBRT) (Verma 2017). Bei insgesamt 3566 Patienten wurde in den Jahren 1988 bis 2007 ein kleinzelliges Lungenkarzinom in den Stadien I (Weksler 2012) diagnostiziert, von denen 49.6 % strahlentherapeutisch behandelt wurden. In der SBRT-Datenbank wurden Ergebnisse von 74 SCLC-Patienten im Stadium I (T1-2 N0) Patienten identifiziert, welche in den 24 beteiligten akademischen Kliniken Jahren 2005 bis 2015 mit einer SBRT behandelt wurden (Verma 2017).

Aus der Zusammenfassung der Ergebnisse der Vergleichsgruppen aus Verma 2017 sind Aussagen zur Wirksamkeit der zuvor erfolgten SBRT (mediane Dosis und Fraktionierung: 50Gy/5 Fraktionen) möglich, während in Weksler 2012 zusätzlich zu den primären Untersuchungen zur Wirksamkeit einer Operation (siehe Tabelle 4) ein Vergleich der Ergebnisse der mit und ohne Strahlentherapie behandelten Patienten erfolgte.

Bewertung der Evidenz

Der Evidenzgrad wurde für Weksler 2012 aufgrund der Durchführung als retrospektive Kohortenstudie mit 2b- bewertet. Die Abwertung der Evidenz erfolgte aufgrund von Studienlimitationen, da ein Selektionsbias in der Behandlung durch Komorbiditäten, den Gesamtzustand des Patienten und eine systemische Behandlung nicht berücksichtigt wurde und eine entsprechende Adjustierung ausschließlich für die in der Datenbank gespeicherten und erhobenen Informationen möglich war.

In Verma 2017 wird die Ergebnisse der Querschnittsstudie aller mit einer SBRT behandelten Patienten bewertet. Die Studie schließt alle so behandelten Patienten ein und ist somit repräsentativ, basiert aber auf Daten US-amerikanischer Patienten der Jahre 2005-2015 und hat das primäre Ziel, die Behandlungen nach Abschluss der SBRT zu vergleichen. Daher wurde die Evidenz mit 2- bewertet (siehe Tabelle 5 Spalte Evidenzgrad und Schlussfolgerung der Gutachterin).

Wirksamkeit und Sicherheit

Die Ergebnisse aus Weksler 2012 beschreiben das Überleben ab Diagnose und einen Vorteil für die Patienten, welche strahlentherapeutisch behandelt wurden. Aus den Ergebnissen kann Verma 2017 kann das Überleben der Patienten nach Abschluss einer SBRT bei 2 zusätzlichen Therapieoptionen (Chemotherapie oder prophylaktische postkraniale Bestrahlung) abgeleitet werden (siehe Tabelle 5, Hauptergebnisse).

Tabelle 5: Evidenztabelle zum Einsatz einer primären Strahlentherapie bei Patienten mit SCLC im Stadium I/II

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Verma 2017 (13) Diagnoses 2005-2015 Multicentre institutiona l SBRT databases, US	Retrospective study with confounder adjustment Efficacy of Stereotactic body (SBRT) radiotherapy with or without CT and PCU	<u>Inclusion Criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> • T1-T2N0M0 • primary stage I, biopsy-proven SCLC treated with SBRT • staged using positron emission tomography (PET) (90%) and/or pathologic nodal sampling (25%). <u>Exclusion Criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> • prior history of SCLC • except one patient with history of limited-stage SCLC without evidence of disease for 12 years prior to developing a solitary contralateral lung lesion histologically confirmed as SCLC n=74 with 76 lesions median age: 71 (44-104) yrs males: 48.4 % White: 89.6 % <u>Indication for SBRT:</u> Medically inoperable: 88.3 % Other active cancer: 5.4 % Refused surgery: 4 % Location:	SBRT (Median dose / fractionation: 50 Gy/5 fractions) and CT (56 %) vs. no CT PCI (23 %) vs. no PCI	Performance status Overall survival (OS) Disease-free survival Beginnend mit dem Abschluss der SBRT Toxicity Pattern of failure Median follow-up: 18 (0.1-62.3) months	Overall survival: Median (CT vs. no CT): 31.4 vs. 14.3 months (HR 0.41, 95% CI 0.21–0.80, p=0.01) No differences shown for PCI (p=0.071) Disease-free survival: Median (CT vs. no CT): 61.3 vs. 9.0 months (HR 0.37, 95% CI 0.17–0.82, p=0.01) No differences shown for PCI (p=0.10) Toxicity: Uncommon (5.2% experienced grade ≥2 pneumonitis) Patterns of failure: <ul style="list-style-type: none"> • 32/ 74 (43.2%) patients experienced a total of 46 recurrences: • 16/48 (33.3%) in patients receiving CT vs. 16/26 (61.5%) patients not receiving CT (p=0.03) • Distant recurrences were most common in both groups, followed by nodal failures. • Local recurrences were uncommon in both groups • 4/53 (7.5%) patients (three of which had CT) who did not undergo PCI developed brain metastases vs. 0/17 patients (0%) who received PCI developed brain metastases (p=0.57) • times to failure appeared numerically longer in patients receiving CT: <ul style="list-style-type: none"> ○ distant failure (9.8 months with CT vs. 3.6 months without, p=0.08), ○ nodal failure (6.3 vs. 4.0 months, p=0.29), ○ lung failure (16.6 vs. 6.4 months, p=0.09) ○ any failure (7.0 vs. 3.6 months, p=0.03). 	2- Abwertung aufgrund von Indirektheit

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		right/left upper: 28.3/27 % right/left lower: 20.2/16.2 % right middle: 8.1 % peripheral/central: 84/16 % lesion size: 2.2 (0.7 to 7.2 cm mediastinal nodal sampling performed: 25 % ECOG 0/1/2/3/unknown: 21/49/20/<1 %				
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “Whereas T1–2 N0 NSCLC can be managed with SBRT alone, this management is often extrapolated for T1–2 N0 SCLC. Based on this multicenter experience of SBRT for T1–2N0 SCLC cases, these cases must be treated as limited-stage SCLC, and thus chemotherapy is necessary. PCI was not shown to influence outcomes, albeit with few intracerebral events“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: US-amerikanische prospektive multizentrische Kohortenstudie unter Einschluss aller 76 Patienten mit SCLC (T1-T2 N0M0), welche mit SBRT (ohne Vergleichsgruppe) in den USA in den Jahren 2005 bis 2015 behandelt wurden und zusätzlich eine Chemotherapie oder eine intracraniale Bestrahlung erhielten. Dieser Vergleich entsprachen nicht der Fragestellung, daher wird die Evidenz der zugrundeliegenden Querschnittsstudie bewertet für eine Behandlung mit SBRT bewertet. Auf Grundlage der Ergebnisse sind Aussagen zum Überleben, krankheitsfreien Überleben, Toxizität und Behandlungsversagen der Patienten verfügbar. Es erfolgte eine Abwertung aufgrund von Indirektheit, da die Patienten in den USA über 10 Jahre rekrutiert wurden und die Studie als Kohortenstudie geplant.</p>						
Weksler 2012 (12) Diagnoses 1988 to 2007 SEER database, US	Retrospective study with confounder adjustment Comparison of treatment strategies (especially surgery) for stage I/II SCLC	<u>Inclusion Criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> •Patients with a stage I/II SCLC (codes 8041, 8043, and 8044, and morphology site “lung and bronchus“) •Pathologic staging was used whenever available. •Patients treated without a surgical 	radiotherapy (49.6 %, 202 with surgery, 1567 without surgery) vs. no RT (n=1797)	Overall survival from diagnosis multivariate hazard model adjusted for age at diagnosis, sex, race, stage, lymph node staging,	<u>Overall survival:</u> Median: 18.0 (95%CI 17.2 – 18.8) months <ul style="list-style-type: none"> • Longer survival for all patients with RT vs. no RT (HR 0.58; 95 % CI 0.54-0.64; p<0.001) • female sex, younger age, stage I SCLC, treatment with radiotherapy, lymph node staging, and lung resection were significantly associated with survival. 	2b- Abwertung aufgrund von Studienlimitati onen

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<p>procedure and who did not have surgical staging of the mediastinum were staged clinically</p> <p>n=3566 mean age: 68.3±9.8 yrs males: 48.6 % White: 87 %</p>		resection, RT, type of surgery		
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In conclusion, patients with stage I or II SCLC appear to benefit from surgical resection. Surgical therapy should not be withheld when a solitary pulmonary nodule is found to be SCLC and proper staging confirms an early-stage neoplasia. In patients who can tolerate lobectomy, we suggest that this should be the operation of choice. However, in patients who cannot tolerate a lobectomy, a lung-sparing procedure, such as wedge resection, also appears to offer survival benefit. Although not addressed in this report, chemotherapy is an important component in the treatment of SCLC, and all patients should be considered for chemotherapy. Surgeons should not shy away from offering surgical therapy to patients with early-stage SCLC.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: US-amerikanische retrospektive Kohortenstudie unter Einschluss aller 3566 Patienten mit SCLC im Stadium I/II und einer Diagnose in den Jahren 1988 bis 2007. Primäres Ziel der Studie war es, den Vorteil einer operativen Therapie zu zeigen. Es wurden zusätzlich Ergebnisse zum Überleben für Patienten mit und ohne Strahlentherapie verglichen. Insgesamt 11 % der Patienten mit Strahlentherapie wurden zusätzlich operiert. Eine Konfounderadjustierung erfolgte für die im Register enthaltenen Informationen: demografische Informationen (Alter, Race, Geschlecht), Informationen zur Krebserkrankung (Stage, Lymphknotenstaging) und die Behandlung (Operation, Art der Operation, Strahlentherapie). Es konnte ein Vorteil der Strahlentherapie gezeigt werden. Komorbiditäten, der Gesamtzustand des Patienten und eine systemische Behandlung waren in der Datenbank nicht enthalten und konnten nicht berücksichtigt werden, so dass von einem Selektionsbias ausgegangen werden kann (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen). Bei nicht-operierten Patienten ist eine Unterschätzung des Stadiums möglich, da hier häufig ein klinisches und kein pathologisches Staging erfolgte.</p> <p>CG: Control group; CI: Confidence interval; CT: Chemotherapy; HR: Hazard ratio; IG: Intervention group; n: Number of participants; NR: not reached; OR: Odds Ratio; OS: overall survival; PCI: Prophylactic cranial irradiation; RR: Relative Risk; RT: Radiotherapy; SBRT: Stereotactic body radiation therapy; SCLC: Small cell lung cancer; SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results; wks: weeks; yrs: years</p>						

Referenzen

1. Medicine OCfE-b. Levels of Evidence 2009 [Available from: <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>] (assessed 26 February 2021).
2. Medicine. OCfE-B. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". <https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>; 2011 [
3. Jin K, Zhang K, Zhou F, Dai J, Zhang P, Jiang G. Selection of candidates for surgery as local therapy among early-stage small cell lung cancer patients: a population-based analysis. *Cancer Commun (Lond)*. 2018;38(1):5.
4. Paximadis P, Beebe-Dimmer JL, George J, Schwartz AG, Wozniak A, Gadgeel S. Comparing Treatment Strategies for Stage I Small-cell lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2018;19(5):e559-e65.
5. Varlotto JM, Recht A, Flickinger JC, Medford-Davis LN, Dyer AM, DeCamp MM. Lobectomy leads to optimal survival in early-stage small cell lung cancer: a retrospective analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142(3):538-46.
6. Wakeam E, Acuna SA, Leighl NB, Giuliani ME, Finlayson SRG, Varghese TK, et al. Surgery Versus Chemotherapy and Radiotherapy For Early and Locally Advanced Small Cell Lung Cancer: A Propensity-Matched Analysis of Survival. *Lung Cancer*. 2017;109:78-88.
7. Yang CJ, Chan DY, Speicher PJ, Gulack BC, Tong BC, Hartwig MG, et al. Surgery Versus Optimal Medical Management for N1 Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2017;103(6):1767-72.
8. Yang CJ, Chan DY, Shah SA, Yerokun BA, Wang XF, D'Amico TA, et al. Long-term Survival After Surgery Compared With Concurrent Chemoradiation for Node-negative Small Cell Lung Cancer. *Ann Surg*. 2018;268(6):1105-12.
9. Liu T, Chen Z, Dang J, Li G. The role of surgery in stage I to III small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2018;13(12):e0210001.
10. Li Y, Hu S, Xie J, Zhang X, Zong Y, Xu B, et al. Effects of surgery on survival of elderly patients with stage I small-cell lung cancer: analysis of the SEER database. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(9):2397-404.
11. Xu L, Zhang G, Song S, Zheng Z. Surgery for small cell lung cancer: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Survey from 2010 to 2015. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(40):e17214.
12. Weksler B, Nason KS, Shende M, Landreneau RJ, Pennathur A. Surgical resection should be considered for stage I and II small cell carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(3):889-93.
13. Verma V, Simone CB, 2nd, Allen PK, Lin SH. Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for T1-T2N0 Small Cell Carcinoma According to Addition of Chemotherapy and Prophylactic Cranial Irradiation: A Multicenter Analysis. *Clin Lung Cancer*. 2017;18(6):675-81.e1.

Anhang

Anhang 1: Suchstrategien für elektronische Datenbanken

Medline (Ovid)

Tabelle 6: Suche in Medline

Nr.	Suchbegriffe (25.1.2021)	Treffer
1	exp Small Cell Lung Carcinoma/	4229
2	Exp pneumonectomy/	
3	((Lung or pulmonary or wedge or sublobular) adj3 (resection or surgery)).ti,ab	
4	(lobectomy or segmentectomy or pneumonectomy).ti,ab	
5	(surgery adj12 lung).ti	
6	Exp Radiotherapy/	
7	(radiotherapy or chemoradiation or irradiation).ti,ab	
8	OR/2-7	100 517
9	1 and 8	488
10	(animals not (humans and animals)).sh.	
11	9 not 10	487
12	limit 11 to yr="2010 -Current"	447

CENTRAL

Tabelle 7: Suche in Cochrane Library

Nr.	Suchbegriffe (25.1.2021) - CENTRAL	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Small Cell Lung Carcinoma] explode all trees	391
#2	surgery or resection or lobectomy or segmentectomy or pneumonectomy	249 618
#3	radiotherapy or chemoradiation or irradiation	39361
#4	#1 and (#2 or #3)	121
	3 Cochrane Reviews exportiert, 118 Trials identifiziert (ab 2010)	121

Anhang 2: Liste der eingeschlossenen Studien

Eingeschlossene Studien zum direkten Vergleich der zwei lokalen Therapiemaßnahmen Operation und Strahlentherapie

Jin 2018

Jin K, Zhang K, Zhou F, Dai J, Zhang P, Jiang G. Selection of candidates for surgery as local therapy among early-stage small cell lung cancer patients: a population-based analysis. *Cancer Commun (Lond)*. 2018;38(1):5.

Paximadis 2018

Paximadis P, Beebe-Dimmer JL, George J, Schwartz AG, Wozniak A, Gadgeel S. Comparing Treatment Strategies for Stage I Small-cell lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2018;19(5):e559-e65.

Varlotto 2011

Varlotto JM, Recht A, Flickinger JC, Medford-Davis LN, Dyer AM, DeCamp MM. Lobectomy leads to optimal survival in early-stage small cell lung cancer: a retrospective analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142(3):538-46.

Wakeam 2017

Wakeam E, Acuna SA, Leighl NB, Giuliani ME, Finlayson SRG, Varghese TK, et al. Surgery Versus Chemotherapy and Radiotherapy For Early and Locally Advanced Small Cell Lung Cancer: A Propensity-Matched Analysis of Survival. *Lung Cancer*. 2017;109:78-88.

Yang 2018

Yang CJ, Chan DY, Shah SA, Yerokun BA, Wang XF, D'Amico TA, et al. Long-term Survival After Surgery Compared With Concurrent Chemoradiation for Node-negative Small Cell Lung Cancer. *Ann Surg*. 2018;268(6):1105-12.

Yang 2017

Yang CJ, Chan DY, Speicher PJ, Gulack BC, Tong BC, Hartwig MG, et al. Surgery Versus Optimal Medical Management for N1 Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2017;103(6):1767-72.

Eingeschlossene Studien zum Vergleich einer Therapie mit und ohne Operation

Li 2019

Li Y, Hu S, Xie J, Zhang X, Zong Y, Xu B, et al. Effects of surgery on survival of elderly patients with stage I small-cell lung cancer: analysis of the SEER database. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(9):2397-404.

Liu 2018

Liu T, Chen Z, Dang J, Li G. The role of surgery in stage I to III small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2018;13(12):e0210001.

Eingeschlossene Studien:

Lad T, Piantadosi S, Thomas P, Payne D, Ruckdeschel J, Giaccone G. A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest*. 1994; 106: 320S–23S

Wakeam E, Acuna SA, Leighl NB, Giuliani ME, Finlayson SRG, Varghese TK, et al. Surgery Versus Chemotherapy and Radiotherapy For Early and Locally Advanced Small Cell Lung Cancer: A Propensity-Matched Analysis of Survival. *Lung Cancer*. 2017; 109: 78–88.

Ahmed Z, Kujtan L, Kennedy KF, Davis JR, Subramanian J. Disparities in the Management of Patients With Stage I Small Cell Lung Carcinoma (SCLC): A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Analysis. *Clin Lung Cancer*. 2017; 18: e315–e325.

Schreiber D, Rineer J, Weedon J, Vongtama D, Wortham A, Kim A, et al. Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated? *Cancer*. 2010; 116: 1350–57.

Combs SE, Hancock JG, Boffa DJ, Decker RH, Detterbeck FC, Kim AW. Bolstering the case for lobectomy in stages I, II, and IIIA small-cell lung cancer using the National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol*. 2015; 10: 316–23.

Zhu H, Zhou Z, Xue Q, Zhang X, He J, Wang L. Treatment modality selection and prognosis of early stage small cell lung cancer: retrospective analysis from a single cancer institute. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2013; 22: 789–96.

Badzio A, Kurowski K, Karnicka-Mlodkowska H, Jassem J. A retrospective comparative study of surgery followed by chemotherapy vs. non-surgical management in limited-disease small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004; 26: 183–88.

Zhang J, Li S, Chen X, Han J, Nie J, Dai L, et al. Retrospective study of surgery versus non-surgical management in limited-disease small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2014; 5: 405–10.

Hou SZ, Cheng ZM, Wu YB, Sun Y, Liu B, Yuan MX, et al. Evaluation of short-term and long-term efficacy of surgical and non-surgical treatment in patients with early-stage small cell lung cancer: A comparative study. *Cancer Biomark*. 2017; 19: 249–56.

Takenaka T, Takenoyama M, Inamasu E, Yoshida T, Toyokawa G, Nosaki K, et al. Role of surgical resection for patients with limited disease-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2015; 88: 52–6.

Yin K, Song D, Zhang H, Cai F, Chen J, Dang J. Efficacy of surgery and prophylactic cranial irradiation in stage II and III small cell lung cancer. *J Cancer*. 2018; 9: 3500–06.

Che K, Shen H, Qu X, Pang Z, Jiang Y, Liu S, et al. Survival Outcomes for Patients with Surgical and Non-Surgical Treatments in Stages I-III Small-Cell Lung Cancer. *J Cancer*. 2018; 9: 1421–29.

Liao M, Zhao J, Zhou Y. Multimodality therapy of late stage lung cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 1995; 17: 384–86. [In Chinese]

Ichinose Y, Hara N, Ohta M, Takamori S, Kawasaki M, Hata K. Comparison between resected and irradiated small cell lung cancer in patients in stages I through IIIa. *Ann Thorac Surg*. 1992; 53: 95–100.

Hara N, Ohta M, Ichinose Y, Motohiro A, Kuda T, Asoh H, et al. Influence of surgical resection before and after chemotherapy on survival in small cell lung cancer. *J Surg Oncol*. 1991; 47: 53–61.

Weksler 2012

Weksler B, Nason KS, Shende M, Landreneau RJ, Pennathur A. Surgical resection should be considered for stage I and II small cell carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(3):889-93.

Xu 2019

Xu L, Zhang G, Song S, Zheng Z. Surgery for small cell lung cancer: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Survey from 2010 to 2015. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(40):e17214.

[Eingeschlossene Studien zum Vergleich einer Therapie mit und ohne Strahlentherapie](#)

Verma 2017

Verma V, Simone CB, 2nd, Allen PK, Lin SH. Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for T1-T2N0 Small Cell Carcinoma According to Addition of Chemotherapy and Prophylactic Cranial Irradiation: A Multicenter Analysis. *Clin Lung Cancer*. 2017;18(6):675-81.e1.

Weksler 2012

Weksler B, Nason KS, Shende M, Landreneau RJ, Pennathur A. Surgical resection should be considered for stage I and II small cell carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg.* 2012;94(3):889-93.

Anhang 3: Liste der ausgeschlossenen Studien (mit Gründen)

Andere Patienten (18 Veröffentlichungen)

1. Chen MY, Hu X, Xu YJ, Chen M. The impact of prophylactic cranial irradiation for post-operative patients with limited stage small cell lung cancer. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(44):e13029.
2. Herrmann MK, Bloch E, Overbeck T, Koerber W, Wolff HA, Hille A, et al. Mediastinal radiotherapy after multidrug chemotherapy and prophylactic cranial irradiation in patients with SCLC-treatment results after long-term follow-up and literature overview. *Cancer Radiother.* 2011;15(2):81-8.
3. Kim SK, Manzerova J, Christos P, Wernicke AG, Parashar B. Impact of Radiation Therapy in Surgically Resected Limited-Stage Small Cell Lung Carcinoma. *Lung.* 2017;195(3):341-6.
4. Kim TG, Pyo H, Ahn YC, Noh JM, Oh D. Role of prophylactic cranial irradiation for elderly patients with limited-disease small-cell lung cancer: inverse probability of treatment weighting using propensity score. *J Radiat Res (Tokyo).* 2019;60(5):630-8.
5. Kou P, Wang H, Yang D, Zhang Y, Yu J. Application of prophylactic cranial irradiation in limited-stage small-cell lung cancer: which patients could benefit? *Fut Oncol.* 2019;15(1):3237-45.
6. Liu Y, Shan L, Shen J, Liu L, Wang J, He J, et al. Choice of surgical procedure - lobectomy, segmentectomy, or wedge resection - for patients with stage T1-2N0M0 small cell lung cancer: A population-based study. *Thorac Cancer.* 2019;10(4):593-600.
7. Luchtenborg M, Riaz SP, Lim E, Page R, Baldwin DR, Jakobsen E, et al. Survival of patients with small cell lung cancer undergoing lung resection in England, 1998-2009. *Thorax.* 2014;69(3):269-73.
8. Pezzi TA, Fang P, Gjyshi O, Feng L, Liu S, Komaki R, et al. Rates of Overall Survival and Intracranial Control in the Magnetic Resonance Imaging Era for Patients With Limited-Stage Small Cell Lung Cancer With and Without Prophylactic Cranial Irradiation. *JAMA netw.* 2020;3(4):e201929.
9. Rule WG, Foster NR, Meyers JP, Ashman JB, Vora SA, Kozelsky TF, et al. Prophylactic cranial irradiation in elderly patients with small cell lung cancer: findings from a North Central Cancer Treatment Group pooled analysis. *J Geriatr Oncol.* 2015;6(2):119-26.
10. Sun A, Durocher-Allen LD, Ellis PM, Ung YC, Goffin JR, Ramchandrar K, et al. Initial management of small-cell lung cancer (limited- and extensive-stage) and the role of thoracic radiotherapy and first-line chemotherapy: a systematic review. *Curr.* 2019;26(3):e372-e84.
11. Tai P, Assouline A, Joseph K, Stitt L, Yu E. Prophylactic cranial irradiation for patients with limited-stage small-cell lung cancer with response to chemoradiation. *Clin Lung Cancer.* 2013;14(1):40-4.
12. Viani GA, Boin AC, Ikeda VY, Vianna BS, Silva RS, Santanella F. Thirty years of prophylactic cranial irradiation in patients with small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Bras Pneumol.* 2012;38(3):372-81.
13. Wei S, Wei B, Tian J, Song X, Wu B, Hu P. Propensity Score Matching Analysis for the Role of Surgery in Small Cell Lung Cancer. *Oncol Res Treat.* 2020;43(6):276-88.
14. Wong AT, Rineer J, Schwartz D, Schreiber D. Assessing the Impact of Postoperative Radiation Therapy for Completely Resected Limited-Stage Small Cell Lung Cancer Using the National Cancer Database. *J Thorac Oncol.* 2016;11(2):242-8.

15. Xu J, Yang H, Fu X, Jin B, Lou Y, Zhang Y, et al. Prophylactic Cranial Irradiation for Patients with Surgically Resected Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2017;12(2):347-53.
16. Yin X, Yan D, Qiu M, Huang L, Yan SX. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2019;19(1):95.
17. Zhang W, Jiang W, Luan L, Wang L, Zheng X, Wang G. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer.* 2014;14:793.
18. Zhu H, Guo H, Shi F, Zhu K, Luo J, Liu X, et al. Prophylactic cranial irradiation improved the overall survival of patients with surgically resected small cell lung cancer, but not for stage I disease. *Lung Cancer.* 2014;86(3):334-8.

Anderer Vergleich (1 Veröffentlichung)

1. Wakeam E, Byrne JP, Darling GE, Varghese TK, Jr. Surgical Treatment for Early Small Cell Lung Cancer: Variability in Practice and Impact on Survival. *Ann Thorac Surg.* 2017;104(6):1872-80.

Anderes Design (4 Veröffentlichungen)

1. Barnes H, See K, Barnett S, Manser R. Surgery for limited-stage small-cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4:CD011917.
2. Farris MK, Wheless WH, Hughes RT, Soike MH, Masters AH, Helis CA, et al. Limited-Stage Small Cell Lung Cancer: Is Prophylactic Cranial Irradiation Necessary? *Pract Radiat Oncol.* 2019;9(6):e599-e607.
3. Stish BJ, Hallemeier CL, Olivier KR, Harmsen WS, Allen MS, Garces YI. Long-Term Outcomes and Patterns of Failure After Surgical Resection of Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* 2015;16(5):e67-73.
4. Yu JB, Decker RH, Detterbeck FC, Wilson LD. Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010;5(2):215-9.

In extrahierte systematische Übersicht eingeschlossen (5 Veröffentlichungen)

1. Combs SE, Hancock JG, Boffa DJ, Decker RH, Detterbeck FC, Kim AW. Bolstering the case for lobectomy in stages I, II, and IIIA small-cell lung cancer using the National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol.* 2015;10(2):316-23.
2. Jones CD, Cummings IG, Shipolini AR, McCormack DJ. Does surgery improve prognosis in patients with small-cell lung carcinoma? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;16(3):375-80.
3. Schild SE, Foster NR, Meyers JP, Ross HJ, Stella PJ, Garces YI, et al. Prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: findings from a North Central Cancer Treatment Group Pooled Analysis. *Ann Oncol.* 2012;23(11):2919-24.
4. Schreiber D, Rineer J, Weedon J, Vongtama D, Wortham A, Kim A, et al. Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated? *Cancer.* 2010;116(5):1350-7.
5. Takenaka T, Takenoyama M, Inamasu E, Yoshida T, Toyokawa G, Nosaki K, et al. Role of surgical resection for patients with limited disease-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2015;88(1):52-6.