



KLUG ENTSCHEIDEN

... in der Hämatologie und Medizinischen Onkologie

Die Onkologie entwickelt sich rasant. Umso wichtiger sind gut begründete und rationale Empfehlungen für Diagnostik und Therapie.

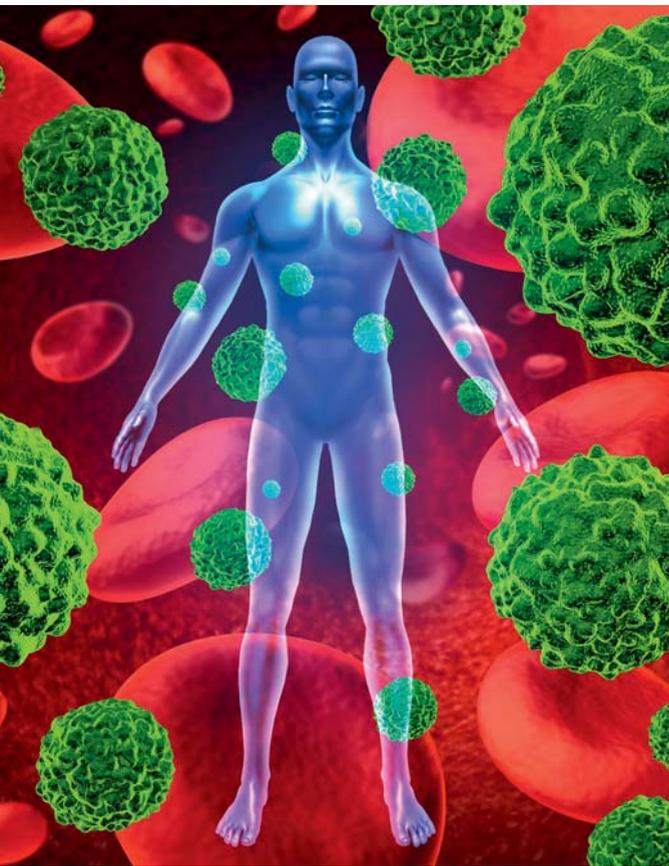


Foto: Fotolia/freshideas

Positiv-Empfehlungen

1. Patienten mit malignen Erkrankungen in palliativer Therapiesituation sollen Zugang zu einer spezifischen palliativmedizinischen Versorgung haben, wenn diese benötigt wird. Der Kontakt mit der Palliativmedizin soll rechtzeitig hergestellt werden, gegebenenfalls auch parallel zur tumorspezifischen Therapie.

Trotz aller medizinischen Fortschritte verstirbt etwa die Hälfte der Krebspatienten an den Folgen ihrer Erkrankung. In der letzten Lebensphase stehen die Linderung von Beschwerden und das subjektive Wohlbefinden ganz im Vordergrund der Therapie. Für viele Patienten können diese Ziele besser erreicht werden, wenn ein spezialisiertes Palliativteam in der ambulanten oder stationären Versorgung an der Behandlung beteiligt wird (1). Ein Hinweis dafür, einem Patienten die Mitbetreuung durch die Palliativmedizin anzubieten, kann zum Beispiel sein, wenn die „surprise question“ verneint wird („wären Sie überrascht, wenn Ihr Patient innerhalb der nächsten 6 Monate versterben würde?“). Der Nutzen einer frühzeitigen palliativmedizinischen Intervention wurde in einer Studie bei Patienten mit fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen publiziert (2). Dies wurde für andere Diagnosen nicht gleichermaßen gezeigt (3, 4). Eine palliativmedizinische Mitbetreuung bedeutet dabei nicht regelhaft den Verzicht auf eine antineoplastische Tumorthherapie. Die Gewichtung tumorspezifischer und symptomorientierter Therapiemaßnahmen soll entsprechend den Zielen des Patienten und in en-

ger Absprache zwischen den Fachdisziplinen erfolgen.

2. Bei Patienten mit malignen Erkrankungen soll der Bedarf für eine psychoonkologische Mitbetreuung evaluiert und gegebenenfalls eine solche Mitbetreuung in die Wege geleitet werden.

Eine allgemeine hohe psychische Belastung (Distress), Ängste und Depressivität treten bei einem großen Teil der Krebspatienten auf, in einem niedrigeren Prozentsatz findet man psychische Störungen, die die Kriterien einer Nebendiagnose gemäß ICD-10/DSM-IV erfüllen (5). Die Erfassung der psychosozialen Belastung und der individuellen psychoonkologischen Behandlungsbedürftigkeit sollte frühzeitig und dann wiederholt im Krankheitsverlauf erfolgen. Hierfür sollten validierte Screening-Instrumente eingesetzt werden. Psychoonkologische Interventionen sollten entsprechend dem individuellen Bedarf in allen Sektoren der Versorgung sowie in allen Phasen der Erkrankung sowohl Krebspatienten als auch ihren Angehörigen qualitätsgesichert und möglichst wohnortnah angeboten werden (6, 7, 8). Ergänzend sollte bei entsprechenden Diagnosen eine Psychopharmakotherapie erfolgen. Die Wirksamkeit dieser Maßnahmen im Hinblick auf die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten ist nachgewiesen (9).

3. Tumorschmerzen sollen konsequent nach dem WHO-Stufenschema behandelt werden. Hierzu gehören Schmerzananamnese, individuell titrierte Dauertherapie, Bedarfsmedikation sowie die Behandlung Morphin-induzierter Nebenwirkungen. ▶

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) beteiligt sich an der Initiative „Klug entscheiden“ der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (*Kasten*). Dazu hat die DGHO eine Arbeitsgruppe „Klug entscheiden“ gegründet, die in Abstimmung mit dem Vorstand auf Basis aktueller Evidenz Empfehlungen vorgelegt hat. Die DGHO-Mitglieder wurden in einer Umfrage, auf die 492 Antworten eingegangen sind, in die Entwicklung der Empfehlungen einbezogen.

Starke oder mittelstarke Tumorschmerzen treten bei 70 bis 80 % der Tumorpatienten im fortgeschrittenen Stadium auf. Bei den meisten können diese mit einer adäquaten Schmerztherapie deutlich gelindert werden (1, 10, 11). Daher sollen alle Ärzte, die mit der Versorgung onkologischer Patienten befasst sind, die entsprechenden Kenntnisse erwerben und in der täglichen Praxis konsequent anwenden. Hierzu gehört der Umgang mit Betäubungsmittelrezepten und den entsprechenden Regularien. Für Patienten, bei denen eine ausreichende Symptomkontrolle mit dem WHO-Stufenschema nicht gelingt, sollte ein spezialisierter Schmerztherapeut oder Palliativmediziner zugezogen werden.

4. Die Chancen und Risiken der Therapie müssen dem Patienten verständlich gemacht werden. Die Therapiestrategie soll unter Berücksichtigung der individuellen Präferenzen festgelegt werden.

Es scheint selbstverständlich, dass der Arzt die Erkenntnisse der Evidenz-basierten Medizin zurate zieht und die medizinisch sinnvollen Optionen im Sinne eines „informed consent“ mit den individuellen Vorstellungen und Präferenzen des Patienten abgleicht. Bei diesem Prozess sollte dem Patienten der mögliche Nutzen und der mögliche Schaden der Therapieoptionen realistisch vermittelt werden. In der Praxis ist dies nicht immer einfach umzusetzen, weil unterschiedliche Wertvorstellungen und Erwartungen von Arzt und Patient sowie Zeitknappheit der Ärzte den Entscheidungsprozess erschweren können (12, 13). Dies ist besonders ungünstig, wenn aus einer unrealistischen Hoffnung heraus Therapien begonnen oder fortgeführt werden, deren Nebenwirkungen den Nutzen überwiegen; oder wenn das Thema der Therapiebegrenzung nicht angesprochen wird, was zu belastenden (und kostenträchtigen) Maßnahmen in der letzten Lebensphase führen kann (14). Es ist deshalb ärztliche Aufgabe, den Patienten möglichst umfassend zu beraten und ihm gegebenenfalls zusätzliche palliativmedizinische oder psychoonkologische Betreuung anzubieten (s. a. Empfehlungen I1, I2 und II2).

5. Eine molekulare Tumordiagnostik soll bei allen Patienten durchgeführt werden, bei denen diese eine relevante therapeutische Konsequenz hat.

In den letzten Jahren wurden einige Erkrankungen oder Subgruppen von Erkrankungen definiert, bei denen aufgrund molekularer Veränderungen spezifisch wirksame Medikamente eingesetzt werden können (15, 16, 17). Ein bekanntes Beispiel ist die Bestimmung des BCR-ABL-Rearrangement bei der chronischen myeloischen Leukämie (und der zielgerichteten Therapie mit spezifischen Kinaseinhibitoren). Zum zweiten wurden molekulare Marker definiert, die eine Voraussage zur Prognose erlauben (18, 19) oder über die die Resterkrankung unter Therapie quantifiziert werden kann, was dann wiederum die weiteren Therapieschritte beeinflusst. Wenn für solche molekularen Untersuchungen in Studien gezeigt werden konnte, dass sich aus den Resultaten patientenrelevante therapeutische Konsequenzen ergeben, sind die entsprechenden Untersuchungen auch in der klinischen Routine einzusetzen, um dem Patienten eine möglichst effektive Therapie anzubieten (s. a. Empfehlungen II4).



Negativ-Empfehlungen

1. Computertomographische (CT)-Untersuchungen und/oder Positronenemissionstomographien (PET) bei Patienten mit aggressivem Lymphom und Hodgkin-Lymphom ohne Symptome sollen in der Nachsorge nach Therapieende nicht routinemäßig durchgeführt werden. Routine-CT sind verzichtbar bei asymptomatischen Patienten mit CLL.

Untersuchungen mittels CT sind unverzichtbar für die Therapieplanung und für die Beurteilung des Behandlungserfolgs maligner Lymphome. Diese Untersuchungen sind jedoch mit einem (geringen) kumulativen Risiko verbunden, selbst maligne Erkrankungen auszulösen. Sie bergen gleichzeitig das Risiko, irrelevante Zufallsbefunde zu detektieren, deren weitere Abklärung

KLUG ENTSCHEIDEN

„Klug entscheiden“ ist eine Initiative der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), die sich gegen Über- und Unterversorgung wendet. Zwölf Fachgesellschaften nehmen an der Initiative unter dem Dach der DGIM teil und haben praktische Empfehlungen erstellt.

Das Deutsche Ärzteblatt veröffentlicht eine Serie zum Thema mit Artikeln aus allen teilnehmenden Fachgesellschaften. Alle bisher erschienenen Beiträge sowie ein Übersichtsartikel über die DGIM-Initiative sind unter www.aerzteblatt.de/klugentscheiden abrufbar.

die Patienten beeinträchtigen kann; sie sind zeitaufwendig und verursachen Kosten. Diese Untersuchungen sollten deshalb nur dann eingesetzt werden, wenn sich aus den Befunden voraussichtlich eine therapeutische Konsequenz ergibt.

CT-Untersuchungen in der Nachsorge asymptomatischer Patienten nach Behandlung eines aggressiven Lymphoms oder eines Hodgkin-Lymphoms führen nur selten zur Diagnose eines Rezidives. Der viel größere Teil wird durch Symptome zwischen den Nachsorgeterminen bemerkt (20–26). Es gibt keine Hinweise dafür, dass eine etwas frühere Entdeckung von Rezidiven mittels CT bei asymptomatischen Patienten die Prognose verbessert.

Viele Patienten mit CLL werden in einem asymptomatischen Stadium diagnostiziert. Die empfohlene Strategie für die Betroffenen ist die aktive Beobachtung, da es keine Belege dafür gibt, dass eine frühe Therapieeinleitung die Prognose verbessert. Indikationen für eine Therapieeinleitung ergeben sich aus klinischen Symptomen oder aus einer Verschlechterung des Blutbildes. Gemäß der klinischen Situation ist eine Bildgebung vor Therapieeinleitung und zur Kontrolle der Remission zu erwägen. Für den Nutzen einer CT in der asymptomatischen Phase oder in der Nachsorge gibt es keine Belege (27, 28, 29).

2. Eine spezifische Therapie bei Patienten mit soliden Tumoren soll nicht durchgeführt werden, wenn alle der folgenden Kriterien vorliegen: a) schlechter Allgemeinzustand

meinzustand (WHO/ECOG > 2), b) kein Ansprechen bei vorherigen evidenzbasierten Tumorthera-pien, c) keine harte Evidenz, die den klinischen Nutzen weiter Tumorthherapie unterstützt.

In einer solchen Situation ist mit großer Sicherheit zu erwarten, dass Patienten objektiv nicht von einer weiteren systemischen Tumorthera-pie profitieren werden. Deren Indikation ist auch dann kritisch zu prü-fen, wenn nur ein oder zwei der Kriterien vorliegen. Trotzdem wird oft gegen diese Regel verstoßen, weil Patient und/oder Arzt unrealistische Hoffnungen in eine weitere Tumorthherapie legen (12, 13).

Dies führt dazu, dass ein erheblicher Anteil an Patienten mit fortge-schrittener Krebserkrankung bis kurz vor dem Lebensende mit Che-motherapie behandelt wird, obwohl sich dadurch die Lebenserwartung nicht verbessern lässt und die Le-bensqualität aufgrund der Neben-wirkungen verschlechtert werden kann. Zudem besteht eine Korrelati-on zwischen einer bis ans Lebensende fortgesetzten Tumorthherapie und weiteren intensiven Maßnahmen am Lebensende (14, 30). In dieser Si-tuation sollte der Wechsel zu einer symptomorientierten Versorgung vollzogen werden (31–34). Dieser Perspektivwechsel kann für Ärzte und Patienten eine große Herausfor-derung darstellen und erfordert Zeit für die notwendigen Gespräche (s. a. Empfehlungen I1 und I4).

3. Eine antiemetische Behandlung unter Einschluss von NK1-Rezep-tor-Antagonisten, welche für hochemetogene Chemotherapie ein-schließlich Carboplatin vorge-sehen ist, soll unterlassen werden bei Patienten, welche eine Chemo-therapie mit niedrigem oder modera-tem Risiko für Übelkeit und Er-brechen erhalten.

Eine ausreichende Antiemese ist ein wesentlicher Bestandteil einer wirksamen zytostatischen Therapie. NK1-Rezeptor-Antagonisten helfen, dieses Ziel für Patienten unter hoch emetogenen Chemotherapien zu erreichen. Dabei wird eine Kombinati-on von Cyclophosphamid mit Anthrazyklinen insbesondere für Frau-

en zu den hoch emetogenen Chemo-therapien gerechnet. Weiterhin ist der Einsatz von NK1-Rezeptor-Antagonisten auch bei moderat emeto-genen Chemotherapien indiziert, wenn besondere Risikofaktoren vor-liegen. Andererseits verursachen die NK1-Rezeptor-Antagonisten zusätz-liche Nebenwirkungen und Kosten, so dass sie nicht unselektiert bei mo-derat emetogenen und insbesondere niedrig emetogenen Chemotherapien eingesetzt werden sollten (35, 36).

4. Eine gezielte Tumorthherapie (Targeted Therapy) soll nur ge-geben werden, wenn die Tumorzellen des Patienten den spezifischen Bio-marker aufweisen, der ein Anspre-chen auf diese Substanz mit hoher Wahrscheinlichkeit erwarten lässt.

Gezielte Therapien sollen in den Tumorzellen genau an den Stellen angreifen, die für die maligne Trans-formation ursächlich notwendig sind. Im günstigsten Fall haben sol-che Substanzen dadurch weniger Nebenwirkungen bei höherer antitu-moröser Effektivität. Eine Wirkung ist aber nur bei solchen Neoplasien zu erwarten, welche genau die ent-sprechende Genveränderung tragen, die das Ziel des Therapeutikums dar-stellt (16, 17, 37). Dies ist in der Regel nur eine Subgruppe einer histo-logisch definierten Tumorentität. Andere Mutationen können in Tu-morzellen die Wirksamkeit von spe-zifischen Therapien aufheben; sie müssen daher vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden (18). Ohne entsprechend vorangestellte molekulare Diagnostik sollen solche Thera-pien daher nicht eingesetzt werden (s. a. Empfehlung I5)

5. Auf die Anwendung von G-CSF im Kontext einer Chemo-therapie-induzierten Neutropenie soll in Situationen ohne belegten klinischen Nutzen verzichtet werden. Dies gilt insbesondere bei manifester Neutropenie (außer bei Infekt mit zusätzlichen Risi-kofaktoren) und prophylaktisch bei niedrigem Risiko einer febrilen Neutropenie (< 20 %).

G-CSF und Derivate können die Neutropenie-Phase nach Chemo-therapie verkürzen, verursachen

aber spezifische Nebenwirkungen (insbesondere Knochenschmerzen) und Kosten. Sie sollten deshalb nur zum Einsatz kommen, wenn ein klinisch relevanter Nutzen belegt ist. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn die Medikamente geplant prophylaktisch kurz nach Ende der Chemotherapie gegeben werden, denn dann kann die Infektrate in der Neutropenie verringert werden. Die Leitlinien empfehlen die Gabe von Wachstumsfaktoren für Zytostati-ka-Regime, bei denen die Wahr-scheinlichkeit einer febrilen Neu-tropenie bei über 20 % liegt (38). Bei Patienten mit höherem indivi-duellem Risiko für Infektkomplika-tionen kann ihr Einsatz auch bei et-was weniger intensiven Regimen erwogen werden. Treten Infektio-nen bei manifester Neutropenie län-gere Zeit nach Chemotherapie auf, sollten Wachstumsfaktoren für sol-che Patienten erwogen werden, bei denen zusätzlich besondere Risiko-faktoren für einen schweren Verlauf vorliegen. Es gibt keine Belege da-für, dass die Gabe von G-CSF bei bereits manifester Neutropenie ohne Infekt einen klinischen Nutzen erbringt (39).

 **Diskussion**

In der Zusammenschau lassen sich die von der DGHO vorgelegten Empfehlungen als ein Votum für die „sprechende Medizin“ und für einen bewussten und evidenzbasierten Umgang mit „technischen“ Maß-nahmen interpretieren. Die Auswahl und Gewichtung der Empfehlungen beruht zum großen Teil auf der sub-jektiven Erfahrung der Autoren und der DGHO-Mitglieder. Es wäre wünschenswert, die Wissensbasis durch gezielte Versorgungsforschung zu verbreitern.

*Prof. Dr. med. Stefan W. Krause
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie (DGHO)*

Co-Autoren: Michael Oldenburg, Ulf Seifart, Michael Hallek, Andreas Neubauer

 **Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit3816
oder über QR-Code.**



KLUG ENTSCHEIDEN

... in der Hämatologie und Onkologie

LITERATUR

1. S3-Leitlinie: Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. Langversion 1.1 – Mai 2015. AWMF-Registernummer: 128/0010L.
2. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, et al.: Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 733–42.
3. Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, Hannon B, Leighl N, et al.: Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 383: 1721–30.
4. Gaertner J, Wolf J, Voltz R: Early palliative care for patients with metastatic cancer. *Curr Opin Oncol* 2012; 24: 357–62.
5. Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S: The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology* 2001; 10: 19–28.
6. Schumacher A: Stellenwert der Psychoonkologie im neuen deutschen Gesundheitssystem. *Der Onkologe* 2004; 10: 98–102.
7. Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R, Herausgeber. *Psycho-Oncology*. New York: Oxford University Press; 2010.
8. S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, Langversion 1. Januar 2014, AWMF-Registriernummer: 032/0510L.
9. Faller H, Schuler M, Richard M, Heckl U, Weis J, Küffner R: Effects of psychooncological interventions on emotional distress and quality of life in adult cancer patients: systematic review and meta-analysis. *JCO* 2013; 31: 782–93.
10. Ventafridda V, et al.: A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer* 1987; 59: 850–6.
11. Zeppetella G, Davies AN: Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10: CD004311.
12. Weeks JC, Catalano PJ, Cronin A, Finkelman MD, Mack JW, Keating NL, Schrag D: Patients' expectations about effects of chemotherapy for advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 1616–25.
13. Glare P, Virik K, Jones M, Hudson M, Eychmuller S, Simes J, Christakis N: A systematic review of physicians' survival predictions in terminally ill cancer patients. *BMJ* 2003; 327: 195–8.
14. Earle CC, Neville BA, Landrum MB, Ayani an JZ, Block SD, Weeks JC: Trends in the aggressiveness of cancer care near the end of life. *J Clin Oncol* 2004; 22: 315–21.
15. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, et al.: European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: *Blood* 2013; 122: 872–84.
16. Shaw A, Kim D, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, et al.: Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 20; 368: 2385–94.
17. Chapman P, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al.: BRIM-3 Study Group: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364: 2507–16.
18. Allegra C, Jessup J, Somerfield M, Hamilton SR, Hammond EH, et al.: American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2091–6.
19. Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, Bartlett N, Byrd JC, Czuczman MS, Fayad LE, Fisher RI, Glenn MJ, Habermann TM, Harris NL, Hoppe RT, Horwitz SM, Kelsey CR, Kim YH, Krivacic S, LaCasce AS, Nademane A, Porcu P, Press O, Rabinovitch R, Reddy N, Reid E, Saad AA, Sokol L, Swinnen LJ, Tsien C, Vose JM, Wilson L, Yahalom J, Zafar N, Dwyer M, Sundar H; National comprehensive cancer network. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13: 326–62.
20. Dührsen U, Michael A, Fridrik MA, Schmitz N: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. Leitlinie der DGHO, 2014; www.onkopedi.com/de/onkopedia/guidelines/.
21. Zelenetz AD, Wierda WG, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, et al.: National Comprehensive Cancer Network. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: non-Hodgkin's lymphomas: Version 1.2013. Fort Washington (PA): NCCN.2013.
22. Hodgkin Lymphom. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten. Version 1.0, Februar 2013. AWMF Registernummer: 018/0290L.
23. Shenoy P, Sinha R, Tumeik JW, Lechowicz MJ, Flowers CR: Surveillance computed tomography scans for patients with lymphoma: is the risk worth the benefits? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010; 10: 270–7.
24. Lin TL, Kuo MC, Shih LY, Dunn P, Wang PN, et al.: Value of surveillance computed tomography in the follow-up of diffuse large B-cell and follicular lymphomas. *Ann Hematol* 2012; 91: 1741–5.
25. Guppy AE, Tebbutt NC, Norman A, Cunningham D: The role of surveillance CT scans in patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 123–5.
26. Dryer ET, Jernström H, Tompkins K, Buckstein R, Imrie KR: Follow-up of patients with Hodgkin's disease following curative treatment: the routine CT scan is of little value. *Br J Cancer* 2003; 89: 482–6.
27. Oscier D, Dearden C, Eren E, Fegan C, Follows G, et al.: British Committee for Standards in Haematology: Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2012; 159: 541–64.
28. Scarfo L, Zibellini S, Tedeschi A, Maura F, Neri A, et al.: Impact of B cell count and imaging screening in cMBL: any need to revise the current guidelines? *Leukemia* 2012; 26: 1703–7.
29. Eichhorst BF, Fischer K, Fink AM, Elter T, Wendtner CM, et al.: Limited clinical relevance of imaging techniques in the follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia: results of a meta-analysis. *Blood* 2011; 117: 1817–21.
30. Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, Paulk ME, LeBlanc TW, et al.: Chemotherapy Use, Performance Status, and Quality of Life at the End of Life. *JAMA Oncol* 2015; 1: 778–84.
31. Azzoli CG, Temin S, Aliff T, et al.: 2011 focused update of 2009 American Society of Oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3825–31.
32. Ettinger DS, Akerley W, Bepler G, et al.: Non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8: 740–801.
33. Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, et al.: Breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7: 122–92.
34. Engstrom PF, Benson AB 3rd, Chen YJ, et al.: Colon cancer clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2005; 3: 468–91.

35. Hesketh PJ, Bohlke K, Lyman GH, Basch E, Chesney M, et al.: Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update. *J Clin Oncol* 2016; 34: 381–6.
36. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, et al.: American Society of Clinical Oncology: Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4189–98.
37. Le Tourneau C, Delord JP, Gonçalves A, Gavaille C, Dubot C, et al.: SHIVA investigators: Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1324–34.
38. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, et al.: American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2015, 33: 3199–212.
39. Hartmann LC, Tschetter LK, Habermann TM, Ebbert LP, Johnson PS, et al.: Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced afebrile neutropenia. *N Engl J Med* 1997, 336: 1776–80.