

Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC)

Leitlinie

ICD10: C34.-

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie
hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Michael Hallek

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	4
2 Grundlagen	4
2.1 Definition und Basisinformationen	4
2.2 Epidemiologie	5
2.3 Pathogenese	7
2.4 Risikofaktoren	7
3 Vorbeugung und Früherkennung	7
3.1 Vorbeugung	7
3.2 Früherkennung	8
3.2.1 Bevölkerung (Screening)	8
3.2.2 Risikogruppen	9
3.2.2.1 Raucher	9
4 Klinisches Bild	9
5 Diagnose	10
5.2 Diagnostik	10
5.2.1 Erstdiagnose	10
5.3 Klassifikation	11
5.3.1 Stadien	11
5.3.1.1 TNM, UICC7, Stadium IIIA N2 nach Robinson	11
5.3.1.2 IASLC / UICC8, gültig ab 1. 1. 2017	13
5.3.2 Histologie	15
5.6 Allgemeinzustand und Komorbidität	16
5.6.1 Klinische und funktionelle Operabilität	16
5.6.2 Geriatrisches Assessment	17
6 Therapie	17
6.1 Therapiestruktur	17
6.1.1 Stadium IA	18
6.1.2 Stadium IB	18
6.1.3 Stadium IIA und IIB	19
6.1.4 Stadium III - Übersicht	19
6.1.4.1 Operable Stadien IIIA: Stadium IIIA (T3 N1, T4N0, T4 N1)	19
6.1.4.2 Operable Stadien IIIA: Stadien IIIA	20
6.1.4.3 Stadium IIIA	20
6.1.4.4 Stadium IIIA	21
6.1.5 Pancoast-Tumor	21

6.1.6 Stadium IV	22
6.1.6.1 Stadium IV mit solitären Nebennieren-, ZNS oder pulmonalen Meta- stasen	22
6.1.6.2 Stadium IV mit multiplen Metastasen	23
6.1.6.2.1 ALK-Translokationen	25
6.1.6.2.1.1 Erstlinientherapie	25
6.1.6.2.1.2 Zweitlinientherapie	25
6.1.6.2.2 ROS1-Translokationen	25
6.1.6.2.3 EGFR Mutationen	26
6.1.6.2.3.1 Erstlinientherapie	26
6.1.6.2.3.2 Zweitlinientherapie	26
6.1.6.2.4 Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne aktivierende EGFR-, ROS1- oder ALK- Aberrationen	27
6.1.6.2.4.1 Erstlinientherapie	27
6.1.6.2.4.2 Zweitlinientherapie	28
6.1.6.2.5 Plattenepithelkarzinom ohne aktivierende EGFR-, ROS1- oder ALK- Aberrationen	29
6.1.6.2.5.1 Erstlinientherapie	29
6.1.6.2.5.2 Zweitlinientherapie	29
6.1.6.2.6 Weitere genetische Aberrationen	30
6.2 Therapieoptionen	30
6.2.1 Operation	30
6.2.1.1 Primärtumor	30
6.2.1.2 Lymphknoten	31
6.2.2 Strahlentherapie	31
6.2.2.1 Alleinige Strahlentherapie	31
6.2.2.2 Kombinierte Strahlenchemotherapie	32
6.2.3 Medikamentöse Therapie	32
6.2.3.1 Adjuvante Chemotherapie	32
6.2.3.2 Primäre Chemotherapie bei kurativer Intention (Induktionschemo- therapie)	33
6.2.3.3 Substanzen (in alphabetischer Reihenfolge)	34
6.2.3.3.1 Afatinib	34
6.2.3.3.2 Alectinib	34
6.2.3.3.3 Bevacizumab	34
6.2.3.3.4 Carboplatin	35
6.2.3.3.5 Ceritinib	35
6.2.3.3.6 Cisplatin	35
6.2.3.3.7 Crizotinib	35

6.2.3.3.8 Docetaxel.....	36
6.2.3.3.9 Erlotinib	36
6.2.3.3.10 Etoposid.....	37
6.2.3.3.11 Gefitinib	37
6.2.3.3.12 Gemcitabin	37
6.2.3.3.13 Necitumumab	37
6.2.3.3.14 Nintedanib	38
6.2.3.3.15 Nivolumab	38
6.2.3.3.16 Osimertinib	38
6.2.3.3.17 Paclitaxel.....	39
6.2.3.3.18 Pembrolizumab	39
6.2.3.3.19 Pemetrexed.....	39
6.2.3.3.20 Ramucirumab	40
6.2.3.3.21 Vinorelbin / Vinca-Alkaloide.....	40
6.3 Besondere Situationen.....	40
6.3.1 Bronchus- und Trachealstenose	40
6.3.2 Maligner Pleuraerguss	41
6.3.3 Knochenmetastasen	41
6.3.4 Hirnmetastasen	41
6.3.5 Isolierte Lebermetastasen	41
6.3.6 Isolierte Nebennierenmetastasen	42
7 Rehabilitation.....	42
8 Nachsorge.....	42
9 Literatur	43
11 Therapieprotokolle	45
12 Studienergebnisse.....	45
13 Zulassungsstatus	45
14 Links.....	45
15 Anschriften der Autoren.....	46
16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten.....	49

Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC)

ICD10: C34.-

Stand: April 2017

Autoren: Frank Griesinger, Wilfried Eberhardt, Martin Früh, Oliver Gautschi, Wolfgang Hilbe, Hans Hoffmann, Rudolf Maria Huber, Robert Pirker, Christoph Pöttgen, Ron Pritzkeleit, Martin Sebastian, Michael Thomas, Dieter Ukena, Jürgen Wolf, Martin Wolf, Bernhard Wörmann
Autoren früherer Versionen: Jan Stöhlmacher

1 Zusammenfassung

Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren. Hauptrisikofaktor ist das Rauchen.

Screening asymptomatischer Risikopersonen mittels einer Computertomographie kann Lungenkarzinome in frühen Stadien erkennen und die Mortalität senken, ist aber nicht als Früherkennungsprogramm implementiert.

Die Prognose der Patienten wird vom Stadium, dem Genotyp, der Histologie, dem Geschlecht, dem Allgemeinzustand und der Komorbidität bestimmt. Therapieempfehlungen für Patienten mit nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen unterscheiden sich denen für Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom.

Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom haben in frühen und in einem Teil der lokal fortgeschrittenen Stadien einen kurativen Therapieanspruch. Therapieoptionen sind Operation, Bestrahlung, primäre (neoadjuvante) und adjuvante Chemotherapie, meist kombiniert als multimodale Therapie. Für die große Mehrzahl von Patienten im Stadium IIIB/IV hat die Therapie einen palliativen Anspruch mit dem Ziel der Linderung von Symptomen und Verlängerung der Überlebenszeit. Prädiktive Parameter sind Histologie und genetische Aberrationen. Zur Behandlung stehen Zytostatika, monoklonale Antikörper, Kinase-Inhibitoren und unterstützende Maßnahmen zur Verfügung.

Trotz der Fortschritte der letzten 10 Jahre ist die krebsspezifische Mortalität mit 80% sehr hoch.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Lungenkarzinome sind primär in der Lunge entstandene, epitheliale Malignome. In Therapieorientierten Leitlinien wird zwischen klein- und nichtkleinzelligen Karzinomen, bei den nichtkleinzelligen Karzinomen weiter nach histologischen und genetischen Parametern differenziert.

Die Lunge ist Prädilektionsstelle für Metastasen zahlreicher Malignome. Diese müssen anamnestisch und ggf. auch pathohistologisch ausgeschlossen werden.

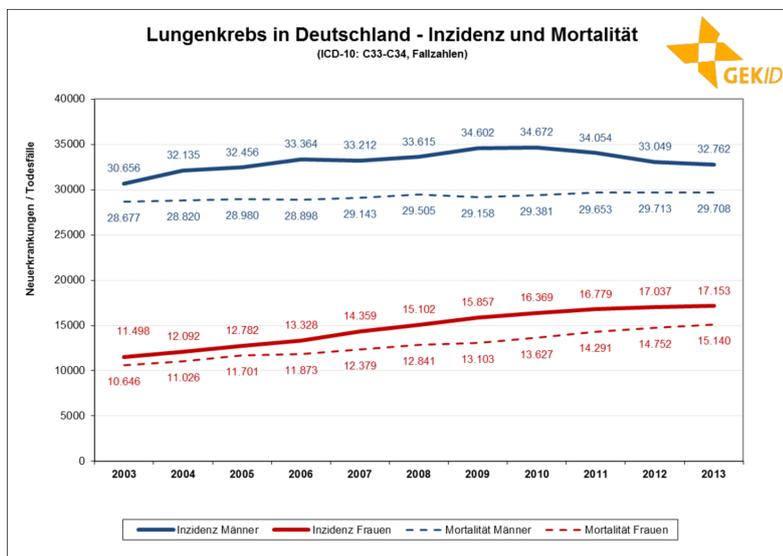
Die folgenden Aussagen zur Epidemiologie, zu Risikofaktoren, zur Vorbeugung und zur Früherkennung beziehen sich auf alle Formen des Lungenkarzinoms. Thema der weiteren Abschnitte

dieser Leitlinie sind die primären, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome (engl.: Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)).

2.2 Epidemiologie

Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2016 auf insgesamt 55.300 geschätzt [1], siehe [Abbildung 1](#). Lungenkrebs liegt damit bei Frauen an dritter Stelle, bei Männern an zweiter Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. In Österreich erkrankten 2012 2.835 Männer und 1.738 Frauen an bösartigen Lungentumoren. Lungenkrebs ist damit ebenfalls die zweithäufigste Krebserkrankung der Männer und die dritthäufigste Krebserkrankung der Frauen [2]. In der Schweiz erkrankten zwischen 2008 - 2012 pro Jahr im Durchschnitt 2.463 Männern und 1.509 Frauen an Lungenkrebs [3].

Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität des Lungenkarzinoms in Deutschland (Neuerkrankungen/ Todesfälle) [1]

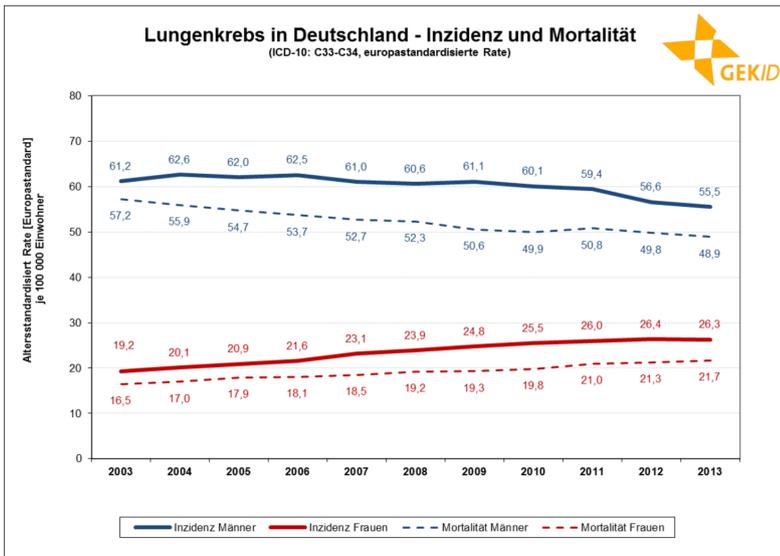


Legende:

Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Datenlieferung: März 2016, Lübeck, 2016. Verfügbar über: <http://www.gekid.de>

Den Rauchgewohnheiten folgend, steigen die altersstandardisierten Erkrankungsrate bei den Frauen kontinuierlich, in Deutschland seit dem Ende der 1990er um 30%. Bei den Männern sind sie im gleichen Zeitraum um 20% gesunken, siehe [Abbildung 2](#). Die insgesamt steigenden Neuerkrankungszahlen bei Männern sind auf demografische Veränderungen zurückzuführen. Die zugehörige altersstandardisierte Neuerkrankungsrate sinkt über den Zeitraum deutlich ab. Trotz des gesunkenen Erkrankungsrisikos hat die Zahl der Personen im Erkrankungsalter zugenommen.

Abbildung 2: Inzidenz und Mortalität des Lungenkarzinoms in Deutschland (europastandardisierte Rate) [1]

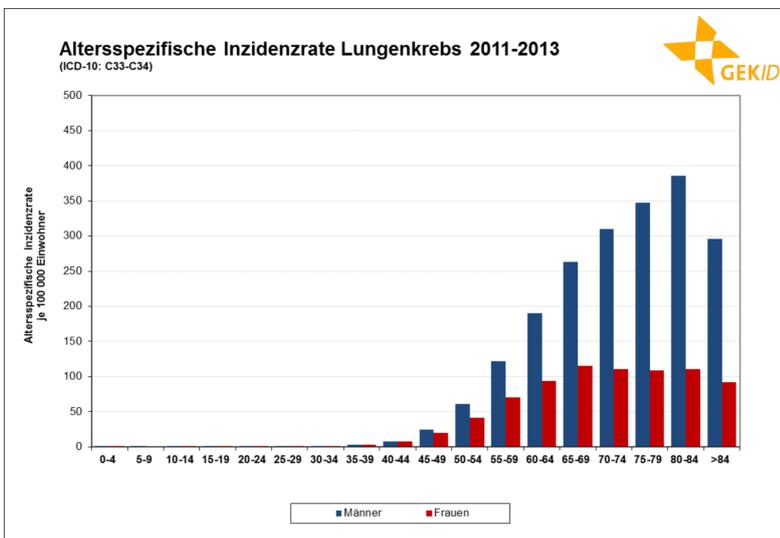


Legende:

Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Datenlieferung: März 2016, Lübeck, 2016. Verfügbar über: <http://www.gekid.de>

Das mediane Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 68, für Männer bei 70 Jahren, siehe [Abbildung 3](#).

Abbildung 3: Altersspezifische Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland (Frauen/Männer)



Legende:

Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Datenlieferung: März 2016, Lübeck, 2016. Verfügbar über: <http://www.gekid.de>

Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 16% [1]. Bei Männern ist das Lungenkarzinom für 25% aller krebsbedingten Todesfälle verantwortlich und liegt damit mit weitem Abstand an erster Stelle der krebspezifischen Mortalität.

2.3 Pathogenese

Lungenkarzinome entstehen in einem komplexen, stufenförmigen Prozess durch die Akkumulation veränderter Moleküle und die Deregulation von Signalübertragungswegen auf der Basis genetischer Aberrationen. Das Lungenkarzinom gehört zu den bösartigen Erkrankungen mit der höchsten Zahl an genetischen Veränderungen. Genom-basierte Klassifikationen führen zunehmend zu einer Diversifikation der bisher histologisch geprägten Unterteilungen. Sie zeigen unterschiedliche pathogenetische Wege, z. B. zwischen Rauchern und Nichtrauchern, aber auch innerhalb der histologischen Subgruppen. Für einige der zentralen onkogenen Mutationen stehen inzwischen gezielte Medikamente zur Verfügung.

2.4 Risikofaktoren

Das Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken, wird durch folgende Faktoren erhöht:

- erworben, exogen
 - Rauchen, auch Passivrauchen
 - ionisierende Strahlen (hohe Radonbelastung, medizinische Strahlenexposition)
 - Feinstaub
 - Dieselmotorabgase
 - Asbest
 - Quarzstäube
 - berufliche Exposition (nach deutscher Berufskrankheiten-Verordnung: Arsen, Beryllium, Cadmium, Chrom, Kokerei-Rohgase, Nickel, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK), Siliziumdioxid [4])
- genetisch, endogen
 - Personen mit einer positiven Lungenkrebs-Anamnese bei einem oder mehreren Verwandten ersten Grades haben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko

Insgesamt ist Rauchen, insbesondere in aktiver Form, bei weitem der wichtigste Risikofaktor. Die Interaktion von Rauchen mit anderen exogenen oder endogenen Risikofaktoren ist nicht abschließend geklärt.

3 Vorbeugung und Früherkennung

3.1 Vorbeugung

Die allgemeinen Empfehlungen zur Vorbeugung beziehen sich auf die bisher identifizierten Risikofaktoren und den privaten Lebensstil:

- nicht rauchen als die mit Abstand wichtigste Maßnahme
- Passivrauchen vermeiden
- berufliche Exposition gegenüber Risikostoffen vermeiden
- körperliche Aktivität
- erhöhter Konsum von Obst und Gemüse
- bauliche Maßnahmen zur Reduktion der Radonbelastung in Risikogebieten

Das Vermeiden von Rauchen ist die entscheidende Präventionsmaßnahme (WHO Framework Convention on Tobacco Control) [5]. Der erhöhte Konsum von Obst und Gemüse reduziert das Risiko für Lungenkrebs, besonders bei Rauchern [6].

Randomisierte Studien bei Risikopersonen für Lungenkrebs haben keinen positiven, präventiven Effekt für die Einnahme von β -Carotin, verschiedene Formen der Retinoide, Vitamin E, Folsäure, Tee-Extrakte, N-Acetylcystein, Acetylsalicylsäure, Metformin, Celecoxib, inhalierte Steroide und andere Substanzen gezeigt [7]. Spezifische Formen der Nahrungsergänzung oder Medikamente zur Prävention von Lungenkarzinom werden nicht empfohlen.

3.2 Früherkennung

3.2.1 Bevölkerung (Screening)

Da die Prognose des Lungenkarzinoms stadienabhängig und in den Frühstadien eine kurative Lokalthherapie möglich ist, ist grundsätzlich die Rationale für eine Früherkennung gegeben. Die Berechnungen der medianen Zeitspanne zwischen ersten, bildgebend nachweisbaren Veränderungen und der klinischen Diagnose eines Lungenkarzinoms (sojourn time) variieren stark und liegen für die Computertomographie zwischen 1,38 und 3,86 Jahren [8]. Auf der Basis von mit konventionellen Röntgenaufnahmen erhobenen Daten wurde eine mediane Zeitspanne (sojourn time) zwischen 0,5 und 3,35 Jahren errechnet mit der kürzesten Zeitspanne für kleinzellige Karzinome. Es ist anzunehmen, dass die verschiedenen biologischen Entitäten des Lungenkarzinoms auch unterschiedlich schnell wachsen.

Im deutschsprachigen europäischen Raum gibt es mit Ausnahme einer Empfehlung für Versicherte der SUVA (Schweizerische Unfallversicherungsanstalt) für Personen mit Asbestkontakt kein Früherkennungsprogramm für asymptomatische Personen (Screening). Die großen randomisierten Studien haben sich auf das Risikokollektiv der intensiven Raucher und Exraucher konzentriert.

Die große - und bisher ungelöste - Problematik beim Screening für Lungenkrebs mittels Computertomographie (CT-Screening) ist die hohe Rate an falsch positiven Befunden. Bei 1000 CT-Untersuchungen wird in 300 Fällen ein Lungenrundherd diagnostiziert, der möglicherweise Lungenkrebs, in über 95% jedoch ein gutartiger und unbedenklicher Befund ist. Der "National Lung Cancer Screening Trial" (NLST) - die große randomisiert-kontrollierte Studie an 53.454 Rauchern im Alter von 55 bis 74 Jahren - konnte erstmals eine Senkung der Sterblichkeit an Lungenkrebs durch Früherkennung mittels Low-dose CT zeigen [9]. In der CT-Gruppe starben 18 von 1000 Teilnehmern an Lungenkrebs, 3 weniger als in der Kontrollgruppe (21 von 1000). Dies entspricht einer Senkung der Sterblichkeit um 20%. Demgegenüber erlitten 2 von 1000 Teilnehmern eine ernste Komplikation im Rahmen der Abklärung gutartiger Befunde und bei 5 von 1000 Teilnehmern wurde ein Lungenkarzinom diagnostiziert und behandelt, das keine Bedeutung für das Leben des Patienten gehabt hätte und als "Überdiagnose" gewertet werden muss [10]. Diese Problematik ist bei Risikopersonen für Lungenkrebs, d.h. langjährigen Rauchern im Alter von 55 bis 74 Jahren aufgrund der signifikanten kardio-pulmonalen Komorbidität besonders relevant, mehr als dies z.B. bei Früherkennung für Darmkrebs oder Brustkrebs der Fall ist.

Aktuell wird ein flächendeckendes Screening mittels CT für das Lungenkarzinom in Deutschland noch nicht empfohlen [11]. Zunächst sollen die für Ende 2016 erwarteten Ergebnisse der derzeit laufenden Europäischen Studien, insbesondere "NELSON" in den Niederlanden und "LUSI" in Deutschland, abgewartet werden.

3.2.2 Risikogruppen

3.2.2.1 Raucher

Rauchen ist der dominierende Risikofaktor für Lungenkarzinome. Das individuelle Risiko korreliert mit der Intensität des täglichen Rauchens und der Dauer in Jahren. Studien zur Früherkennung wurden bei intensiven Rauchern und Exrauchern durchgeführt. Die Einschlusskriterien variierten in Bezug auf die Zahl der Packyears, der Altersgruppen und dem Anteil von Frauen.

Frühere Ansätze zum Einsatz von Röntgenaufnahmen des Thorax oder der Sputumzytologie hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität. Die Früherkennung mittels niedrigzeiliger Computertomographie des Thorax steigert die Detektionsrate von Lungenkarzinomen, siehe Kapitel 1.

Erkenntnisse zu weiteren Risikofaktoren können die Hochrisikogruppe für Lungenkarzinom möglicherweise weiter begrenzen.

Eine ausführlichere Darstellung von Chancen und Risiken der Früherkennung beim Lungenkarzinom findet sich in der [Wissensdatenbank Lungenkarzinom](#), eine Auflistung der Ergebnisse randomisierter Studien unter [Studienergebnisse Lungenkarzinom](#).

4 Klinisches Bild

Charakteristische Symptome sind in [Tabelle 1](#) zusammengefasst. Im frühen Stadium ist das Lungenkarzinom oft asymptomatisch. Symptome wie Schmerzen sind oft Ausdruck fortgeschrittener Stadien.

Tabelle 1: Symptome bei Patienten mit Lungenkarzinom

Ursache	Symptom
lokal tumorbedingt	Husten Dyspnoe Thoraxschmerzen Hämoptysen blutig tingiertes Sputum beim Husten obere Einflusstauung (Vena cava superior Syndrom) Dysphagie Stridor Heiserkeit (Stimmbandparese bei Infiltration des N. recurrens) Armschwäche (Infiltration des Plexus brachialis) Horner Syndrom (Infiltration des Ganglion stellatum)
metastasenbedingt	Schmerzen, z. B. Knochen- oder Kopfschmerzen Schwindel, Kopfschmerzen, neurologische Ausfälle, Verwirrtheit, Krampfanfälle Lymphknotenschwellung (supraklavikulär) Ikterus
allgemein	Gewichtsverlust Schwäche Fieber Nachtschweiß paraneoplastische Syndrome* autoimmun (Kollagenosen) endokrin hämatologisch einschl. Gerinnung kutan, z. B. Dermatomyositis metabolisch, z. B. SIADH (Schwartz-Bartter-Syndrom) mit Hyponatriämie neurologisch, z. B. Lambert-Eaton Syndrom, Anti-Hu-Syndrom ossär, z. B. hypertrophe Osteoarthropathie (Pierre-Marie-Bamberger Syndrom) renal

Legende:

* paraneoplastische Syndrome treten häufiger bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom auf, siehe [Lungenkarzinom, kleinzellig \(SCLC\), Tabelle 1](#)

Bei einem Teil der Patienten wird das Lungenkarzinom zufällig im Rahmen bildgebender Thoraxdiagnostik aus anderer Indikation entdeckt.

5 Diagnose

5.2 Diagnostik

5.2.1 Erstdiagnose

Der erste Schritt ist die Bestätigung der klinischen und / oder bildgebenden Verdachtsdiagnose, s. [Tabelle 2](#).

Tabelle 2: Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen [12]

Untersuchung	Empfehlung
Labor	Blutbild, Elektrolyte, Nierenparameter, Leberparameter, LDH, Gerinnung
CT ¹ Thorax / Oberbauch mit Kontrastmittel, oder PET-CT ²	Methode der ersten Wahl
MRT ³ Thorax / Oberbauch mit Kontrastmittel	Alternative zu CT ¹ , falls CT nicht durchführbar
Bronchoskopie mit Biopsie ⁴	bei bildgebendem Verdacht und zugänglicher Raumforderung
transthorakale Biopsie	bei bildgebendem Verdacht und peripherem Rundherd

Legende:

¹ CT - Computertomographie;

² PET-CT - Positronenemissionstomographie mit Computertomographie, in Österreich möglich;

³ MRT - Magnetresonanztomographie;

⁴ Alternative bei peripheren Raumforderungen: Bürste, Nadel o. a.

Nach Sicherung und Differenzierung eines primären Lungenkarzinoms durch die Pathologie ist eine gezielte Ausbreitungsdiagnostik (Staging) unter Berücksichtigung klinischer Symptome ([Tabelle 3](#)) indiziert. Metastasen können beim Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom in fast allen Regionen des Körpers auftreten. Die häufigsten Lokalisationen sind Lymphknoten, ipsi- oder kontralaterale Lunge, Skelett, Leber, Nebennieren und ZNS.

Tabelle 3: Ausbreitungsdiagnostik

Untersuchung	Anmerkung
Sonographie Oberbauch	
PET-CT ¹	bei kurativem Therapiekonzept
EUS / EBUS ² mit Biopsie	bei V. a. mediastinalen Lymphknotenbefall
Mediastinoskopie	Alternative zu EUS / EBUS ²
MRT ⁴ Schädel	Methode der ersten Wahl zur Diagnostik zerebraler Metastasen
CT ³ Schädel	falls MRT ⁴ Schädel nicht durchführbar
Knochenszintigraphie	falls PET-CT ¹ nicht durchführbar

Untersuchung	Anmerkung
CT ³ Abdomen (einschl. Nebennieren und unterer Leberrand)	falls PET-CT ² nicht durchführbar
MRT ⁴ Ganzkörper	Alternative, falls PET-CT nicht möglich; bei fehlendem kurativen Therapieanspruch nicht indiziert
Pleurapunktion	bei Pleuraerguss, ggf. Pleurabiopsie und Thorakoskopie

Legende:

¹ PET-CT – Positronenemissionstomographie mit Computertomographie;

² EUS/EBUS – endobronchialer oder endoösophagealer Ultraschall mit Feinnadelbiopsie;

³ CT – Computertomographie;

⁴ MRT – Magnetresonanztomographie

5.3 Klassifikation

5.3.1 Stadien

Die Klassifikation erfolgt bis zum 31. 12. 2016 auf der Basis der TNM und der UICC7 Kriterien [13], siehe Kapitel Kapitel 1. Ab dem 1. 1. 2017 ist die neue Stadieneinteilung nach IASLC/ UICC8 gültig, siehe Kapitel Kapitel 2.

5.3.1.1 TNM, UICC7, Stadium IIIA N2 nach Robinson

Die Einteilung nach TNM ist in [Tabelle 4](#), nach UICC7 in [Tabelle 5](#), für das Stadium IIIA N2 zusätzlich nach Robinson in [Tabelle 6](#) [14] zusammengefasst.

Tabelle 4: Beschreibung der TNM Stadien nach IASLC Lung Cancer Staging Project

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
T (Tumor)	Tis	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma in situ
	T1	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser < 3cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
	T1a	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser < 2cm
	T1b	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser > 2 < 3 cm
	T2	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser > 3 < 7 cm <u>oder</u> • Infiltration des Hauptbronchus <u>oder</u> • Infiltration der viszeralen Pleura <u>oder</u> • tumorbedingte partielle Atelektase
	T2a	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser > 3 < 5 cm
	T2b	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser > 5 < 7 cm
	T3	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser > 7 cm <u>oder</u> • Infiltration von Zwerchfell, N. phrenicus, mediastinaler Pleura <u>oder</u> parietalem Perikard • Tumor im Hauptbronchus < 2 cm distal der Karina, aber ohne Beteiligung der Karina • Tumor-assoziierte komplette Atelektase oder obstruktive Pneumonie • zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
	T4	<ul style="list-style-type: none"> Tumor jeder Größe mit Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Karina zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
N (Lymphknoten)	N0	keine Lymphknotenmetastasen
	N1	Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und / oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und / oder intrapulmonalen Lymphknoten
	N2	Metastase in ipsilateralen mediastinalen und / oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten
M (Metastase)	M0	keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen
	M1a	<ul style="list-style-type: none"> separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen Pleura mit knotigem Befall maligner Pleuraerguss maligner Perikarderguss
	M1b	Fernmetastasen

Tabelle 5: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 7

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA	T1a/b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T1a/b	N1	M0
	T2a	N1	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a/b	N2	M0
	T2 a/b	N2	M0
	T3	N1/2	M0
	T4	N0/1	M0
IIIB	T4	N2	M0
	jedes T	N3	M0
IV	jedes T	jedes N	M1a

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
	jedes T	jedes N	M1b

Tabelle 6: Subklassifikation des Stadiums IIIA N2 (nach Robinson)[14]

Stadium	Beschreibung
IIIA ₁	inzidentelle Lymphknotenmetastasen nach postoperativer Aufarbeitung im Präparat
IIIA ₂	intraoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation
IIIA ₃ *	präoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer oder mehreren Lymphknotenstationen (PET, Mediastinoskopie, Biopsie)
IIIA ₄	ausgedehnte („bulky“) oder fixierte N2-Metastasen oder Metastasen in mehreren Lymphknotenstationen (mediastinale Lymphknoten > 2 - 3 cm) mit extrakapsulärer Infiltration; Befall mehrerer N2-Lymphknotenpositionen; Gruppen multipler befallener kleinerer (1 - 2 cm) Lymphknoten

Legende:

* klinisch ist in diesem Stadium eine weitere Unterteilung in unilevel (U) und multilevel (M) sinnvoll

5.3.1.2 IASLC / UICC8, gültig ab 1. 1. 2017

Die Klassifikation ist aktuell erneut aufgrund von Daten von fast 100.000 Patienten überarbeitet worden, die Ende 2015/Anfang 2016 in insgesamt fünf Publikationen vorgestellt wurden und die formal am 1. 1. 2017 unter der Mitarbeit von IASLC/AJCC und UICC in Kraft treten wird. Die überarbeitete Stadieneinteilung erfolgt auf der Basis der TNM und der UICC 8 Kriterien [13, 15, 16, 17, 18, 19], siehe Tabellen 7 und 8. Ein minimaler Unterschied zwischen der Stadieneinteilung beim SCLC und NSCLC ist aufgrund der Analysen der IASLC zu konstatieren: so wird aktuell beim SCLC noch die alte Einteilung aus UICC 7 in M1a und M1b beibehalten. Für eine bereits jetzt durchzuführende Unterscheidung in IVA und IVB waren die Daten aufgrund zu kleiner Patientenzahlen in den Subgruppen noch nicht aussagekräftig genug [17].

Tabelle 7: Beschreibung der TNM Stadien nach IASLC Lung Cancer Staging Project [15, 16, 17]

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
T (Tumor)	Tis	• Carcinoma in situ
	T1	• größter Durchmesser < 3cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
	T1a(mi)	• Minimal invasives Adenokarzinom
	T1a	• größter Durchmesser < oder = 1cm
	T1b	• größter Durchmesser > 1 oder < oder = 2 cm
	T1c	• größter Durchmesser > 2 oder < oder = 3 cm
	T2	• größter Durchmesser > 3 aber < oder = 5 cm <u>oder</u> • Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina aber ohne direkte Invasion der Carina • Infiltration der viszeralen Pleura <u>oder</u> • tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
	T2a	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser > 3 < oder = 4 cm
	T2b	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser > 4 < oder = 5 cm
	T3	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser > 5 aber < oder = 7 cm • Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus, <u>oder</u> parietales Perikard • zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
	T4	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser > 7cm oder <u>mit</u> direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Karina • zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
N (Lymphknoten)	N0	<ul style="list-style-type: none"> • keine Lymphknotenmetastasen
	N1	<ul style="list-style-type: none"> • Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und / oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und / oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
	N2	<ul style="list-style-type: none"> • Metastase in ipsilateralen mediastinalen und / oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	<ul style="list-style-type: none"> • Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten
M (Metastase)	M0	<ul style="list-style-type: none"> • keine Fernmetastasen
	M1	<ul style="list-style-type: none"> • Fernmetastasen
	M1a	<ul style="list-style-type: none"> • separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen • Pleura mit knotigem Befall • maligner Pleuraerguss • maligner Perikarderguss
	M1b	<ul style="list-style-type: none"> • isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ
	M1c	<ul style="list-style-type: none"> • mehrere Fernmetastasen (>1) in einem oder mehreren Organen

Tabelle 8: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 8 [19]

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi) T1a	N0 N0	M0 M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
IIB	T1a-c T2a T2b T3	N1 N1 N1 N0	M0 M0 M0 M0
IIIA	T1a-c T2a-b T3 T4 T4	N2 N2 N1 N0 N1	M0 M0 M0 M0 M0
IIIB	T1a-b T2 a-b T3 T4	N3 N3 N2 N2	M0 M0 M0 M0
IIIC	T3 T4	N3 N3	M0 M0
IVA	jedes T jedes T	jedes N jedes N	M1a M1b
IVB	jedes T	jedes N	M1c

5.3.2 Histologie

Die aktuelle histologische Klassifikation nach WHO / IARC unterteilt die Karzinome in

- Plattenepithelkarzinom
 - verhornend
 - nicht verhornend (p40+, TTF1-)
 - basaloid (p40+/TTF1-)
- Adenokarzinom
 - präinvasiv
 - minimal invasiv (<3cm with <5mm Invasion ≈3%)
 - invasiv
 - G1: lepidisch (≈3%)
 - G2: azinär, papillär
 - G3: mikropapillär, solide
 - Varianten
- großzelliges Karzinom
- neuroendokrine Tumore
 - Karzinoid
 - typisches Karzinoid
 - atypisches Karzinoid
 - kleinzelliges Karzinom (SCLC)
 - großzelliges neuroendokrines Karzinom (LCNEC)

Innerhalb dieser Gruppen werden z. T. weitere Varianten differenziert [20]. Neu ist die Aufnahme der neuroendokrinen Tumore (NET) der Lunge. Deren Spektrum ist breit und reicht von den relativ indolenten Karzinoiden zu den aggressiven kleinzelligen Lungenkarzinomen

(SCLC). Letztere werden in der Onkopedia Leitlinie [Lungenkarzinom, kleinzellig \(SCLC\)](#) behandelt.

5.6 Allgemeinzustand und Komorbidität

Die Therapieoptionen werden bei Patienten mit Lungenkarzinom oft durch reduzierten Allgemeinzustand sowie kardiovaskuläre, pulmonale oder andere, auch altersbedingte Komorbidität eingeschränkt. Dies betrifft sowohl die kurative als auch die palliative Therapie.

5.6.1 Klinische und funktionelle Operabilität

Wenn keine primären Kontraindikationen gegen eine Operation bestehen, sind vor allem die zu erwartende postoperative Lungenfunktion (siehe [Tabelle 9](#)) und das perioperative kardiovaskuläre Risiko zu berücksichtigen (siehe [Tabelle 10](#)). Ein differenzierter Algorithmus zur prätherapeutischen Fitness von Patienten mit Lungenkarzinom wurde von der European Respiratory Society (ERS) und der European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) erarbeitet [21].

Tabelle 9: Untersuchungen zur Lungenfunktion [12, 21]

Untersuchung	Anmerkung
Spirometrie: FEV ₁ ¹ , TLCO ²	Methode der ersten Wahl
Ganzkörperplethysmographie	bei Patienten mit erhöhtem funktionellen Risiko
arterielle Blutgase in Ruhe	bei Patienten mit erhöhtem funktionellen Risiko
Spiroergometrie	bei Patienten mit Einschränkung von FEV ₁ und / oder Diffusionskapazität (TLCO)

Legende:

¹ FEV₁ – forciertes expiratorisches 1-Sekunden-Volumen;

² TLCO – CO-Transferfaktor (CO-Diffusionskapazität)

Tabelle 10: Klinische Prädiktoren eines erhöhten, perioperativen, kardiovaskulären Risikos (nach American College of Cardiology (ACC) und American Heart Association (AHA)) [22]

Risiko	Parameter
hoch	instabile koronare Herzkrankheit kürzlicher Myokardinfarkt mit Hinweis auf relevantes Ischämierisiko, basierend auf klinischen Symptomen oder nicht-invasiven Untersuchungen instabile oder schwere Angina pectoris (Grad 3 oder 4) dekompensierte Herzinsuffizienz signifikante Arrhythmien AV Block II. oder III. Grades symptomatische ventrikuläre Arrhythmien bei Herzinsuffizienz supraventrikuläre Arrhythmien mit nicht kontrollierter Herzfrequenz schwere Herzklappenerkrankung
mittel	leichte Angina pectoris (Grad 1 oder 2) vorhergehender Myokardinfarkt, basierend auf der Anamnese oder pathologischen Q Zacken kompensierte Herzinsuffizienz oder Z. n. dekompensierter Herzinsuffizienz Diabetes mellitus
gering	fortgeschrittenes Alter (> 70 Jahre) abnormes EKG (linksventrikuläre Hypertrophie, Linksschenkelblock, Kammerendteilveränderungen) fehlender Sinusrhythmus bei normfrequenter Kammeraktion (z. B. Vorhofflimmern) geringe Belastbarkeit Z. n. Apoplex schlecht eingestellte arterielle Hypertonie

5.6.2 Geriatrisches Assessment

Zur objektiven Erfassung des Allgemeinzustands wird die Verwendung von Instrumenten des Geriatrischen Assessment empfohlen, siehe Wissensdatenbank [Geriatrisches Assessment](#). Besonders geeignet sind Tests zur Objektivierung von Mobilität und Komorbidität. Die Indikation zur Durchführung weiterer Tests orientiert sich am klinischen Eindruck und an der geplanten Behandlung.

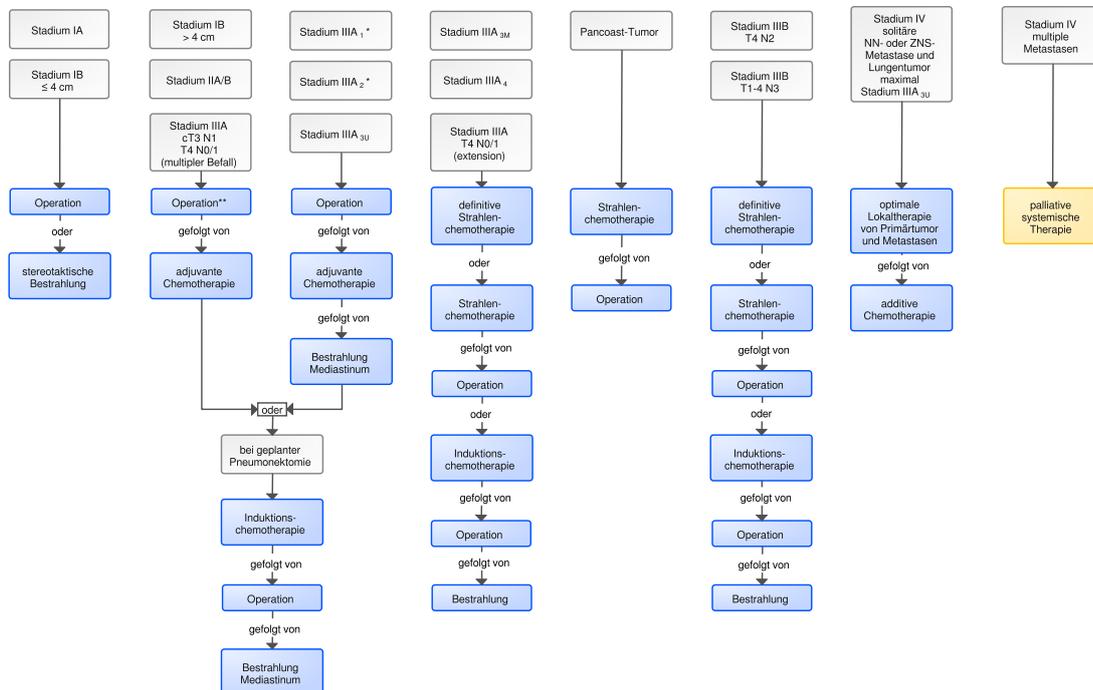
6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Die Behandlung erfolgt stadienabhängig [6, 23, 24, 25], siehe [Abbildung 4](#). Basis der ersten Therapieentscheidung ist die klinische Stadieneinteilung unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der lungenfunktionellen Reserve und Komorbiditäten. Nach einer Operation wird die weitere Therapie durch die Ergebnisse der pathologischen Untersuchungen und des Lymphknotenstatus bestimmt.

Aufgabe interdisziplinärer Tumorkonferenzen ist die kritische Abwägung der differenzialtherapeutischen Optionen als Basis der ärztlichen Empfehlung. Die umfassende Information des Patienten ist Voraussetzung für seine autonome Entscheidung. Ein Algorithmus für die Primärtherapie ist in [Abbildung 4](#) dargestellt. Wenn immer möglich, sollen Patienten im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.

Abbildung 4: Therapiestruktur für das Nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC)



Legende:

— kurative Intention; — palliative Intention;

* klinische Stadien;

** individuelle Konzepte bei den Stadien IIIA cT3N1 und T4N0/1 in Abhängigkeit von den benachbarten, infiltrierten Strukturen (z. B. Wirbelkörper, Mediastinum, große Gefäße)

Die Empfehlungen für die lokale Therapie mit kurativem Anspruch gelten für die gesamte Gruppe der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome. Bei der palliativen systemischen Therapie werden die Empfehlungen nach histologischen und genetischen Markern differenziert.

6.1.1 Stadium IA

Die Operation ist die Therapie der Wahl, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Die postoperativen 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium IA bei 75-80% [13, 26]. Eine adjuvante Chemotherapie verbessert die 5-Jahresüberlebensrate nicht [18]. In der postoperativen Situation nach R0 Resektion hat die Strahlentherapie einen negativen Einfluss auf die Prognose und ist nicht indiziert.

Die ablativ Strahlentherapie ist eine Alternative als primäre Therapiemaßnahme, vor allem bei funktionell inoperablen Patienten. Mit stereotaktischen Methoden werden lokale Kontrollraten erzielt, die denen der Chirurgie gleichwertig sind. In einer neuen Übersicht an 176 Patienten im Stadium I und schwerer COPD GOLD III-IV lag die 3-Jahres-Überlebensrate nach stereotaktischer Bestrahlung (SABR) bei 43-70%. Ergebnisse prospektiv randomisierter Studien sind nur schwer zu generieren. Zwei Studien (STARS, ROSEL) wurden vorzeitig aufgrund langsamer Rekrutierung beendet worden. Die Ergebnisse wurden in einer gepoolten Analyse zusammengefasst und bestätigen, dass die SABR im Hinblick auf das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben der Operation vergleichbare Ergebnisse erzielt, siehe [Lungenkarzinom – Studienergebnisse](#).

6.1.2 Stadium IB

Die Operation ist die Therapie der Wahl, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Die postoperativen 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium bei 55 - 60 % [13, 26, 27, 28]. In der Metaanalyse führt die adjuvante Chemotherapie im Stadium IB zu einer Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate um absolut 1,8% [29].

Die aus den Daten abgeleiteten Empfehlungen verschiedener Leitlinien sind nicht einheitlich [6, 23, 27, 30]. Retrospektive Analysen deuten darauf hin, dass möglicherweise Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren (z. B. Tumorgöße ≥ 4 cm, mikropapilläre oder solide Subtypisierung der Adenokarzinome) in stärkerem Maße von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren. Diese zusätzlichen Parameter sind nicht prospektiv validiert.

Als individuelles Konzept kann Patienten im Stadium IB mit einer Tumorgöße > 4 cm eine adjuvante Chemotherapie angeboten werden. In diesem Zusammenhang ist besonders auf potentielle Kontraindikationen und Komorbiditäten zu achten. Empfehlungen zur Durchführung der adjuvanten Chemotherapie finden sich in Kapitel . und in [Lungenkarzinom Therapieprotokolle](#).

Eine Alternative zur adjuvanten ist die neoadjuvante Chemotherapie oder Induktionschemotherapie bei Patienten mit folgenden Kriterien:

- Tumorgöße > 4 cm
- Kandidaten für eine adjuvante Chemotherapie
- Pneumonektomie geplant, siehe Kapitel [6.2.3.2](#).

Eine adjuvante Bestrahlung ist nur indiziert nach inkompletter Resektion, wenn eine Nachresektion nicht möglich ist. In der postoperativen Situation nach R0 Resektion hat sie einen negativen Einfluss auf die Prognose und ist nicht indiziert. Die Strahlentherapie ist eine Alternative als primäre Therapiemaßnahme bei inoperablen Patienten.

6.1.3 Stadium IIA und IIB

Die Operation ist die Therapie der Wahl, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Die postoperativen 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium IIA zwischen 45 und 55%, für das Stadium IIB zwischen 35 und 45% [13, 26, 27, 28]. Nach einer R0 Resektion wird eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Sie führte in einer Metaanalyse von 34 Studien mit unterschiedlichen Chemotherapie-Protokollen zu einer Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate um 5% absolut [29]. In der Langzeit-Metaanalyse von mit Cisplatin / Vinorelbin behandelten Patienten der LACE Studie lag die 5-Jahresüberlebensrate um 11,6% höher als in der Kontrollgruppe, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#).

Eine Alternative zur adjuvanten ist die neoadjuvante oder Induktionschemotherapie, siehe Kapitel .

In der postoperativen Situation nach R0 Resektion hat die Strahlentherapie einen negativen Einfluss auf die Prognose und ist nicht indiziert. Die Strahlentherapie ist eine Alternative als primäre Therapiemaßnahme bei inoperablen Patienten. Sie kann auch indiziert sein in einer R1 oder R2 Situation, wenn eine erneute Operation nicht möglich ist.

6.1.4 Stadium III - Übersicht

Das Stadium III umfasst eine sehr heterogene Gruppe von Patienten, siehe [Tabelle 4](#). Die 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium IIIA zwischen 15 und 40%, für das Stadium IIIB zwischen 5 und 10% [13, 26, 27, 28]. Vor allem Ausmaß und Lokalisation der Lymphknotenmetastasen sind prognostisch relevant. Beim Lymphknotenstatus N2 des Stadiums IIIA ermöglicht die Subklassifikation nach Robinson eine Therapie in Abhängigkeit vom mediastinalen Lymphknotenbefall, siehe [Tabelle 5](#). Bezüglich der Änderungen in der Stadieneinteilung im Stadium III nach IASLC/UICC 8 ab 1.1.2017 und den Vergleich zur bisherigen Klassifikation verweisen wir auf Kapitel [Kapitel 2](#).

6.1.4.1 Operable Stadien IIIA: Stadium IIIA (T3 N1, T4N0, T4 N1)

Die Therapieempfehlungen für Patienten im klinischen Stadium T3 N1, T4 N0 und T4 N0/1 entsprechen im Wesentlichen denen für das Stadium IIB. Die Operation ist die lokale Therapie der Wahl, wenn keine Kontraindikationen oder Tumorlokalisierung aufgrund von Komorbiditäten vorliegen. In der Regel sollten Patienten mit Infiltration von Thoraxwand (T3), Wirbelkörper, Pulmonalarterie, Mediastinum, Trachea oder Bifurkation (T4 extension (T4 Ext)) zur Evaluation der potentiellen Resektabilität einem erfahrenen Thoraxchirurgen vorgestellt werden. Bei Infiltration von Aorta oder Ösophagus (T4 extension (T4 Ext)) sind operative Verfahren wegen der hoch komplexen Eingriffe mit hoher Mortalität eher zurückhaltend zu bewerten. Es wird dringend empfohlen, die Vorgehensweise in einer interdisziplinären Tumorkonferenz zu besprechen. Bei einem durch Befall mehrerer ipsilateraler Lungenlappen bedingtem T4-Stadium sollte die Integration einer Operation erwogen werden. Hierbei sollten lungenschonende Verfahren bevorzugt werden.

Nach einer R0 Resektion wird eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Empfehlungen zur Durchführung der adjuvanten Chemotherapie finden sich in Kapitel . und in [Therapieprotokolle](#).

Eine Alternative zur adjuvanten ist die neoadjuvante oder Induktionschemotherapie auch bei diesen Patienten, siehe Kapitel . Die günstigsten Ergebnisse aus zwei abgeschlossenen Phase-III

Studien sind mit einer Cisplatin/Taxan Kombination als Induktionschemotherapie berichtet worden, siehe [Studienergebnisse Lungenkarzinom](#).

Wenn basierend auf einer interdisziplinären kritischen Bewertung eine relevante Unsicherheit über die Erreichbarkeit einer R0 Resektion in der primären Operation besteht, stellt die präoperative Strahlenchemotherapie für selektionierte Patienten eine effektive Alternative dar, siehe [Studienergebnisse Lungenkarzinom](#).

6.1.4.2 Operable Stadien IIIA: Stadien IIIA₁, IIIA₂ und IIIA₃ unilevel (IIIA_{3u})

Bei Patienten in den Stadien IIIA₁ und IIIA₂ ist das Stadium N2 definitionsgemäß erst intraoperativ bzw. in der histologischen Aufarbeitung diagnostiziert worden. Bei diesen Patienten ist postoperativ eine adjuvante Chemotherapie indiziert. Sie führt in der Metaanalyse von unterschiedlich behandelten Patienten im Stadium IIIA zu einer Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate um 5% [29], in der Langzeit-Analyse von mit Cisplatin / Vinorelbin adjuvant behandelten Patienten um 14,7%. In diese Gruppe gehören auch Patienten mit einem Stadium IIIA₃ N2 unilevel, d. h. Lymphknotenbefall an einer ipsilateral mediastinalen Lokalisation. Nach einer R0 Resektion wird eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Empfehlungen zur Durchführung der adjuvanten Chemotherapie finden sich in Kapitel 1. und in [Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle](#). Kritisch muss bei jeder Entscheidung zur adjuvanten Chemotherapie das Komorbiditätsprofil der Patienten Berücksichtigung finden.

Die mögliche Rolle einer zusätzlichen postoperativen Strahlentherapie des Mediastinums ist nicht abschließend geklärt. Sie reduziert das lokale Rezidivrisiko. Ein signifikanter Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist bisher nicht nachgewiesen. In der Regel wird die konsolidierende Strahlentherapie bei N2 Situation im Anschluss an die adjuvante Chemotherapie bei Patienten unter 65 Jahren in gutem Allgemeinzustand angeboten. Nach einer R1-Resektion - ohne die Option einer Nachresektion - kann die Strahlentherapie auch als primäre adjuvante Therapie indiziert sein. Zusätzliche Entscheidungsfaktoren für die interdisziplinäre Tumorkonferenz sind die lokale Situation und der N-Status.

Eine Alternative zur adjuvanten ist die neoadjuvante oder Induktionschemotherapie, siehe Kapitel 2.

Die definitive, kurativ intendierte Strahlenchemotherapie ist eine Alternative als primäre Therapiemaßnahme bei inoperablen Patienten, siehe Kapitel 2.

6.1.4.3 Stadium IIIA₃ multilevel (IIIA_{3m})

Das optimale therapeutische Konzept bei diesen Patienten wird kontrovers diskutiert. Entscheidend ist die Frage, ob beim individuellen Patienten ein kurativer Therapieanspruch besteht. Das Vorgehen wird prätherapeutisch im Rahmen interdisziplinärer Tumorkonferenzen festgelegt. Optionen sind

- definitive, kurative intendierte Strahlenchemotherapie. Diese Therapiemodalität wird international als Standard angesehen. Der Wert einer konsolidierenden Chemotherapie nach Strahlenchemotherapie wurde bisher nicht belegt, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#).

- primäre (neoadjuvante) Chemotherapie, gefolgt von Operation oder Bestrahlung. Die präoperative Chemotherapie führte in der Metaanalyse von 7 Studien zu einer Steigerung der 5-Jahresüberlebensrate um 6-7% absolut gegenüber einer alleinigen Operation [30]. Ob eine anschließende Operation, eine Bestrahlung oder eine kombinierte Induktionschemo- und Strahlentherapie die beste Methode zur optimalen lokalen Tumorkontrolle ist, ist nicht abschließend geklärt. Diese Entscheidung wird wesentlich von der funktionellen Operabilität, dem Allgemeinzustand des Patienten und den vorhandenen Komorbiditäten bestimmt. Falls eine Operation durchgeführt wird, sollte sie präferentiell als Lobektomie erfolgen. Komplexe Eingriffe wie zum Beispiel die Pneumonektomie nach Induktionstherapie sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert und setzen voraus, dass das lokale interdisziplinäre Team ausreichend Erfahrung mit einer solchen Maßnahme hat.

6.1.4.4 Stadium IIIA₄, Stadium IIIB (alle T N3)

Empfohlen wird eine kombinierte definitive Strahlenchemotherapie. Sie führte in der Metaanalyse von 9 Studien zu einer Steigerung der 2-Jahresüberlebensrate um 8% absolut gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie. Bei der Strahlenchemotherapie ist die simultane Komponente der Behandlung einer alleinigen sequenziellen Applikation überlegen. In Metaanalysen steigert sie die 2-Jahresüberlebensrate um 10%, die 5-Jahresüberlebensrate um 4,5% [31, 32].

Die Chemotherapie zur Strahlentherapie kann niedrig dosiert, z.B. Cisplatin 30 mg/m² wöchentlich bzw. 6 mg/m² täglich, oder volldosiert appliziert werden, siehe [Medikamentöse Tumorthherapie – Protokolle](#). Häufig eingesetzte Kombinationen sind Cisplatin / Vinorelbin und Cisplatin / Etoposid. Die Entscheidung sollte vom Allgemeinzustand sowie von der Größe des Strahlenfeldes abhängig gemacht werden. In einer kürzlich publizierten Studie bei japanischen Patienten > 70Jahre führte die kombinierte Strahlenchemotherapie mit niedrigdosiertem Carboplatin zu einer Verlängerung der Überlebenszeit. Diese Daten stehen allerdings im Widerspruch zu älteren, eindeutig negativen Studienergebnissen zum Einsatz von Carboplatin als Strahlensensitizer, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#).

Der Wert einer konsolidierenden Chemotherapie nach effektiver Strahlenchemotherapie ist umstritten. In einer großen randomisierten Phase-III-Studie waren die Langzeitüberlebensdaten mit 34% nach 5 Jahren am günstigsten bei Inklusion einer Induktionschemotherapie mit drei Zyklen Cisplatin und Paclitaxel. Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#).

Die Inklusion eines operativen Verfahrens im Stadium IIIA₄ und IIIB ist nicht prinzipiell auszuschließen und kann insbesondere bei gutem Ansprechen auf eine Induktionstherapie bei junge und fitten Patienten erwogen werden.

6.1.5 Pancoast-Tumor

Pancoast-Tumore (engl. Synonym: Superior Sulcus Tumor) sind eine distinkte Entität [33]. Charakteristisches Merkmal sind die Folgen des lokalen Wachstums, ausgehend von der Lungenspitze, mit Infiltration neuraler (Plexus brachialis, Ganglion stellatum) und / oder ossärer Strukturen (Rippen, Wirbelkörper). Entscheidend für die Therapieplanung ist die optimale lokale Bildgebung mittels MRT Thorax. Sie ist die Basis zur Beurteilung der Operabilität, insbesondere die Beziehung zum Plexus brachialis, ggf. zu den Neuroforamina oder den Wirbelkörpern.

Prospektiv randomisierte Studien zur Therapie von Pancoast-Tumoren fehlen. Die besten Ergebnisse werden durch eine primäre Induktionschemo- und Strahlentherapie erzielt, gefolgt von

einer Operation in kurativer Intention. Die Prognose wird wesentlich vom primären Lymphknotenstatus und vom Erreichen einer R0 Resektion bestimmt.

Die Strahlentherapie wird mit 40 – 50 Gy, konventionell dosiert oder hyperfraktioniert akzele-riert, durchgeführt. Die Chemotherapie enthält Cisplatin plus Etoposid. Eine enge Abstimmung zwischen den konservativen Disziplinen und den operativen Disziplinen (Thoraxchirurgie und ggf. Neurochirurgie) ist entscheidend insbesondere zur Frage der Operabilität nach Induktions-Radio-Chemotherapie.

6.1.6 Stadium IV

35 – 40 % der Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom werden im Stadium IV diagnostiziert. Bei der Mehrzahl der Patienten ist der Therapieanspruch palliativ [6, 13, 26, 27, 28, 34]. Ausnahme sind Patienten im Stadium M1b, z. B. mit solitären Nebennieren-, ZNS-, Lungen-, Leber- oder Knochenmetastasen, bei denen ein kurativer Therapieansatz in Frage kommt.

6.1.6.1 Stadium IV mit solitären Nebennieren-, ZNS oder pulmonalen Metastasen

Besonders Patienten mit einer solitären Nebennierenmetastase oder bis zu 3 solitären ZNS Metastasen, kann ein Therapiekonzept mit einem potentiell kurativen Ansatz angeboten werden. Voraussetzung hierzu ist eine lokal kurativ/ablativ zu behandelnde Erkrankung, d.h. eine lokale Tumorausdehnung bis maximal IIIA₃. Die Diagnostik soll mit einer adäquaten Bildgebung zum Ausschluss weiterer Metastasen aber auch einer adäquaten Diagnostik des mediastinalen Befalles erfolgen, siehe [Tabelle 3](#). Die Patienten sollten einer optimalen lokalen ablativen Therapie der solitären Metastasen zugeführt werden. Das bedeutet

- solitäre Nebennierenmetastase: Operation; alternativ: stereotaktische Radiotherapie
- solitäre ZNS Metastasen: Operation + Tumorbettstrahlung oder isolierte Radiochirurgie; eine Ganzhirnbestrahlung wird heute bei diesen Patienten eher kritisch bewertet
- Primärtumor: Operation oder alternativ definitive, kurativ intendierte simultane Chemoradiotherapie

Inwieweit solitäre Metastasen in Knochen, Lunge oder Leber eine ähnliche Biologie aufweisen wie isolierte Nebennieren- oder ZNS-Metastasen, ist derzeit durch größere Fallserien nicht gesichert. Die neuen Staging-Daten im Stadium M1b sprechen aber dafür, dass auch diese Patienten eine vergleichbar günstige Prognose haben wie solche mit isolierten Hirnmetastasen, Nebennierenmetastasen und Lebermetastasen.

Patienten kann als individuelles Konzept mit optimaler Lokalthherapie der solitären Metastase und optimaler Lokalthherapie des Primärtumors in Kombination mit einer Systemtherapie angeboten werden. Diese Patienten sollten im Rahmen klinischer Studien behandelt werden. Die bisher vorliegenden Daten sprechen dafür, dass diese Konzepte in der Regel bis maximal Mono-level N2 (IIIA₃) angeboten werden sollten.

Die Applikation einer möglichst effektiven systemischen Therapie in diesem Behandlungskonzept scheint Voraussetzung für eine langfristige Heilung zu sein, die Sequenz ist allerdings nicht randomisiert geprüft. Empfehlenswert ist die Applikation der systemischen Therapie vor Operation/Lokalthherapie des Lungentumors zur Evaluation des Ansprechens des Primärtumors, zur günstigeren Compliance der Systemtherapie und zur Schaffung eines überbrückenden Zeitfensters zwischen den operativen/lokaltherapeutischen Maßnahmen. In diesem Zeitintervall kann

auch überprüft werden, ob der Patient kurzfristig neue Metastasen entwickelt. Hierdurch wird die definitive ablative Lokaltherapie (Primärtumor und Metastase) auf diejenigen Patienten begrenzt, die auch eine längerfristige Überlebensprognose haben, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#). Als definitive Lokaltherapie für isolierte Metastasen in unterschiedlichen Lokalisationen hat sich die Stereotaxie als konkurrierendes Verfahren zum operativen, resezierenden Eingriff entwickelt.

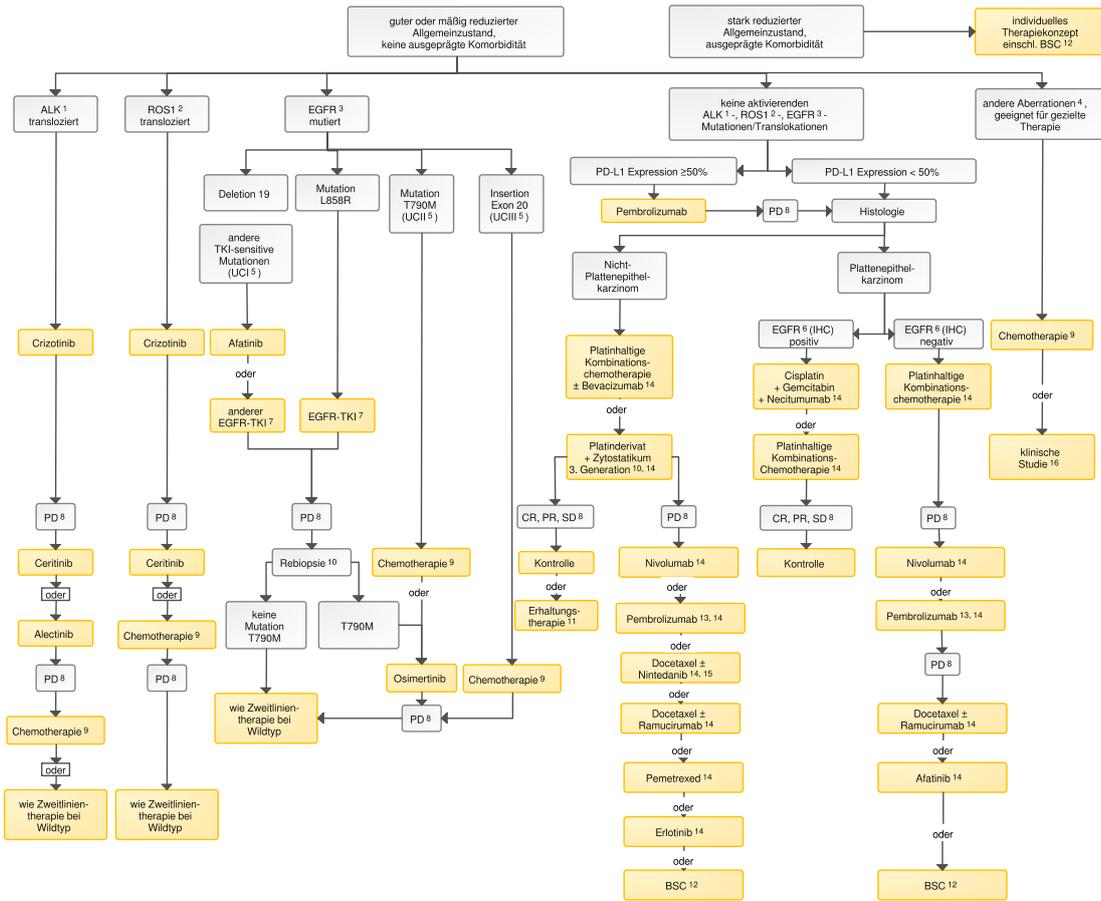
Bei isolierter pulmonaler (kontralateraler) Metastasierung sollte eine histologische Sicherung zum Ausschluss eines Zweitkarzinoms erfolgen, ggf. ergänzt durch molekulargenetische Untersuchungen. In der Situation eines synchronen Zweittumors bzw. einer solitären kontralateralen Metastase ist ebenfalls ein potentiell kuratives Konzept möglich.

6.1.6.2 Stadium IV mit multiplen Metastasen

Bei diesen Patienten ist das Therapieziel palliativ. Die mediane Überlebenszeit liegt zwischen 8 und 12 Monaten. Bei Patienten mit aktivierenden Exon 19- oder Exon 21- sowie einigen der sog. „seltenen (uncommon)“ *EGFR* Mutationen sowie mit *ALK*- und *ROS1*-Translokationen unter gezielter Therapie ist sie mit >30 Monaten deutlich länger. Palliative Therapie beinhaltet die Behandlung körperlicher und psychischer Beschwerden. Sie erfolgt interdisziplinär. Die Diagnostik erfolgt Symptom- und Therapie-orientiert, s. [Tabelle 2](#).

Über viele Jahre wurde die systemische Therapie bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ausschließlich nach klinischen Kriterien wie Komorbidität und Allgemeinzustand durchgeführt. Die aktuellen Empfehlungen basieren auf prädiktiven histologischen, immunhistochemischen und genetischen Markern. Ein Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in [Abbildung 5](#) dargestellt.

Abbildung 5: Algorithmus für die medikamentöse Erstlinientherapie in fortgeschrittenen Stadien



Legende:

- ¹ALK - Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase;
- ²ROS1 - Gen der Protoonkogen Tyrosinproteinkinase ROS;
- ³EGFR - Gen des Epidermal Growth Factor Receptor;
- ⁴andere genetische Aberrationen - BRAF, RET, MET, HER2;
- ⁵UC - uncomon mutations, UC I - Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21, UC II - Mutation T790M im Exon 20 allein oder in Kombination mit anderen Mutationen, UC III - Exon 20 Insertionen;
- ⁶EGFR - Expression mittels Immunhistochemie (IHC);
- ⁷EGFR-TKI - Afatinib, Erlotinib, Gefitinib;
- ⁸CR - komplette Remission, PR - partielle Remission, SD - stabile Erkrankung, PD - progrediente Erkrankung;
- ⁹Chemotherapie - wie bei Patienten ohne aktivierende ALK1, ROS1 oder EGFR-Mutationen;
- ¹⁰Zytostatikum 3. Generation - Gemcitabin, Pemetrexed, Taxane, Vinorelbin;
- ¹¹Erhaltungstherapie - Bevacizumab bei Nicht-Plattenepithelkarzinom und nach Vorbehandlung mit Bevacizumab; Pemetrexed bei Adenokarzinom und nach Vorbehandlung mit Pemetrexed;
- ¹²BSC - Best Supportive Care;
- ¹³bei Nachweis einer PD-L1 Expression auf mindestens 1% der Tumorzellen;
- ¹⁴der formale Nachweis der Wirksamkeit ist nicht geführt bei Patienten, die in der Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorbehandelt sind;
- ¹⁵Nintedanib bei Adenokarzinom;
- ¹⁶klinische Studie - die Teilnahme an klinischen Studien wird in allen Behandlungssituationen empfohlen; hier bestehen aktuell eine besonders große Unsicherheit und ein ungedeckter medizinischer Bedarf;

Die Therapie richtet sich nach dem Allgemeinzustand, der Vorbehandlung, der Symptomatik, spezifischer Komorbidität und der Patientenpräferenz. Die Auswahl der Substanzen wird bestimmt durch die histologische Klassifikation des Tumors sowie durch molekularpathologische Alterationen (molekular-stratifizierte Therapie) und den Grad der PD-L1-Expression auf den Tumorzellen. Die Erhebung des EGFR-Mutationsstatus, des ALK- und des ROS1-Translokationsstatus soll möglichst bei allen Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom unabhängig vom Raucherstatus sowie bei Nie- oder Leichtrauchern (<10 Packyear und >15 Jahre Rauchstopp)

mit Plattenepithelkarzinom vor Beginn der medikamentösen Erstlinientherapie erfolgen. Das Wissen um die therapeutischen Optionen ermöglicht ein optimales Patientenmanagement.

6.1.6.2.1 ALK-Translokationen

6.1.6.2.1.1 Erstlinientherapie

Bei Patienten mit aktivierenden *ALK*-Translokationen führte die Therapie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Crizotinib gegenüber einer Platin- und Pemetrexed-haltigen Chemotherapie zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, zu einer Steigerung der Remissionsrate, zur Reduktion krankheitsassoziierter Symptome, zur Verbesserung der Lebensqualität und zu geringeren Nebenwirkungen, siehe [Studienergebnisse Lungenkarzinom](#). Als weiterer ALK-Inhibitor wird Alectinib getestet. In einer japanischen Phase-III-Studie war das progressionsfreie Überleben gegenüber Crizotinib signifikant länger (Hazard Ratio 0,34). Die Ergebnisse der globalen Studie stehen aus, siehe [Studienergebnisse Lungenkarzinom](#).

6.1.6.2.1.2 Zweitlinientherapie

Besonderes Augenmerk sollte bei ALK+ Lungenkarzinomen auf ZNS-Metastasen gelegt werden. Bei klinischen Symptomen ist eine bildgebende Diagnostik mittels MRT indiziert. Eine strukturierte bildgebende Untersuchung, z. B. alle 3-6 Monate, sollte auch asymptomatischen Patienten angeboten werden.

Auch in der Zweitlinientherapie führte die Therapie mit Crizotinib zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, verglichen mit Docetaxel oder Pemetrexed, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#). Crizotinib sollte in dieser Situation einer Chemotherapie vorgezogen werden, falls es nicht schon in der Erstlinientherapie zur Anwendung kam.

Nach Therapie mit Crizotinib führte der Zweitgenerations-ALK Inhibitor Ceritinib in einer Phase I- und einer Phase II-Studie zu einer Ansprechrate von 56,4% bzw. 37,1% und einer Dauer des Ansprechens von 8,3 bzw. 9,2 Monaten, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#) und [Lungenkarzinom Zulassung](#). Weitere wirksame ALK-Inhibitoren in der klinischen Prüfung sind Alectinib, Brigatinib und Lorlatinib.

Ein weiterer, zugelassener ALK-Inhibitor ist Alectinib. In zwei Phase-II-Studien mit insgesamt 225 Patienten erzielte Alectinib eine Ansprechrate von 51,3% und progressionsfreie Überlebensraten von 8,2 bzw. 8,9 Monaten. Bei Einleitung einer Chemotherapie wird eine Pemetrexed-haltige Kombination in der ersten Linie nach Versagen eines ALK-Inhibitors empfohlen. Die weiteren Therapien orientieren sich an den Empfehlungen für Wildtyp-Patienten, siehe Kapitel [2.4](#) und .

6.1.6.2.2 ROS1-Translokationen

Bei Patienten mit den seltenen, aktivierenden *ROS1*-Translokationen führte Crizotinib in einer Studie mit 50 Patienten zu einer Remissionsrate von 66% und einem progressionsfreien Überleben von 18,3 Monaten. Nach Versagen einer Crizotinib-Therapie ist eine Pemetrexed-haltige Chemotherapie empfohlen. In weiteren Linien können Studientherapien mit neuen ROS1 Inhibitoren (z. B. Lorlatinib) erwogen werden, weshalb Patienten mit ROS1-NSCLC an Zentren behandelt werden sollten.

6.1.6.2.3 EGFR Mutationen

6.1.6.2.3.1 Erstlinientherapie

Bei Patienten mit EGFR-aktivierenden Mutationen führen die Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Afatinib, Erlotinib oder Gefitinib zu Remissionsraten von 50-75% und einem progressionsfreien Überleben von 9-13 Monaten. Trotz der überlegenen Wirksamkeit von EGFR-TKIs gegenüber Chemotherapie lassen sich in den meisten randomisierten Studien keine Überlebensunterschiede nachweisen. Ein Grund dafür sind Crossover-Effekte, wenn Patienten im Chemotherapie-Arm bei Progress eine TKI-Therapie erhalten. Allerdings zeigen Registerdaten zunehmend, dass Patienten mit EGFR-Mutation unter EGFR-TKI Therapie länger leben als unter Chemotherapie. In einer Auswertung des Netzwerks Genomische Medizin betrug das mediane Überleben unter Therapie mit EGFR-TKI 31,5 Monate gegenüber 9,6 Monaten unter Chemotherapie (HR 0.169) [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4006630/>], siehe auch Lungenkarzinom Studienergebnisse. TKI sind wirksamer als platinhaltige Chemotherapie und mit weniger Nebenwirkungen belastet. Entscheidend für die Wirksamkeit der TKI ist die Art der Mutation:

- Patienten mit del19 haben die längste Remissionsdauer und die längste Überlebenszeit. Afatinib führte in der Zulassungsstudie gegenüber platinhaltiger Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,55, median 12 Monate). In der Subgruppenanalyse einer randomisierten Phase-II-Studie zum Vergleich von Afatinib versus Gefitinib war das progressionsfreie Überleben unter Afatinib signifikant länger als unter Gefitinib (Hazard Ratio 0,73; mittleres PFS 0,1 Monat). Gesamtüberlebenszeit und die Rate der Therapieabbrecher waren nicht signifikant unterschiedlich.
- Bei Patienten mit Mutation L858R führen TKI zu Remissionsraten von 40-70% und zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber platinhaltiger Chemotherapie. Afatinib führte in dieser Subgruppe der Zulassungsstudie nicht zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.
- Zur zusätzlichen Wirksamkeit von Bevacizumab bei Patienten mit den sogenannten 'common mutations' del19 oder L858R liegen die Ergebnisse einer randomisierten Phase-II-Studie aus Japan vor. Die Kombination von Erlotinib + Bevacizumab führte gegenüber Erlotinib zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,73). Diese Studie war Basis der Zulassung durch die EMA. Europäische Daten aus zwei kleineren Studien zeigen eine vergleichbare Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist unklar.
- Bei Patienten mit anderen genetischen *EGFR*-Aberrationen, sogenannten uncommon mutations, liegen Ergebnisse von Metaanalysen großer multizentrischer Studien vor. Die aktuellen Empfehlungen sind:
 - Bei Patienten mit den Mutationen Gly719Xaa, Leu861Gln, und Ser768Ile werden mit Afatinib eine vergleichbar hohe Remissionsrate und Dauer des progressionsfreien Überlebens wie bei Mutation L858R erreicht.
 - Bei Patienten mit Mutation T790M liegen die Remissionsraten unter 20%. Nach Vorbehandlung mit TKI wird Osimertinib empfohlen, siehe Kapitel 2. 3. 2. Der Einsatz von Osimertinib ist auch in der Erstlinientherapie möglich, hier liegen nur Daten von wenigen Patienten vor.
 - Bei Patienten mit Exon20-Insertionen ist die Gabe von TKI nicht indiziert, hier wird eine platinhaltige Chemotherapie wie bei Wildtyp-Patienten empfohlen, siehe Kapitel 2. 4.

6.1.6.2.3.2 Zweitlinientherapie

Patienten mit aktivierenden *EGFR*-Mutationen sollten bei einer erworbenen Resistenz gegen Tyrosinkinase-Inhibitoren und systemischem, symptomatischem Progress rebiopsiert werden mit der Frage nach einer *EGFR T790M* Resistenzmutation. Die Rebiopsie sollte an einer progredienten und für den Patienten relevanten Manifestation durchgeführt werden. Alternativ, insbesondere wenn die Rebiopsie nicht vertretbar ist, sollte eine Liquid Biopsy, d. h. die Analyse zellfreier und zirkulierender Tumor-DNS, aus dem peripheren Blut mit der Frage nach einer *EGFR T790M* Resistenzmutation und ggf. weiteren Resistenzalterationen durchgeführt werden.

Bei Krankheitsprogress und Nachweis einer *EGFR T790M* Mutation wird die Therapie mit Osimertinib empfohlen. Die Remissionsrate bei TKI-vorbehandelten Patienten unter Osimertinib liegen bei 65-70%, das progressionsfreie Überleben bei 9-11 Monaten.

Die Wirksamkeit der Behandlung mit einem anderen TKI der ersten oder zweiten Generation (Afatinib, Erlotinib, Gefitinib) ist nicht gesichert, der Wechsel wird nicht empfohlen.

Bei Progress unter einem TKI wird eine systemische Therapie wie bei Wildtyp-Patienten empfohlen.

6.1.6.2.4 Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne aktivierende EGFR-, ROS1- oder ALK-Aberrationen

6.1.6.2.4.1 Erstlinientherapie

Bei Patienten ohne genetische Aberrationen, für die gezielte Arzneimittel zugelassen sind, gelten folgende Empfehlungen:

- Bei Patienten mit einer Expression des Immunmarkers PD-L1 auf den Tumorzellen $\geq 50\%$ führt der Anti-PD1-Antikörper Pembrolizumab gegenüber platinhaltiger Chemotherapie zu einer Verbesserung der Überlebensrate nach 6 Monaten (+7,8%; Hazard Ratio 0,61) und zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Median 4,3 Monate; Hazard Ratio 0,50) siehe [Studienergebnisse Lungenkarzinom](#).
- Kombinationschemotherapie mit zwei Zytostatika ist wirksamer als Monotherapie in Bezug auf die Remissionsrate, die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit. Die Remissionsraten liegen zwischen 15 und 30 %, die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit zwischen 3 und 5 Monaten. Kombinationen sind mit einer höheren Therapie-assoziierten Toxizität belastet.
- Die meisten Erfahrungen liegen mit platinhaltigen Kombinationen vor. Mit Cisplatin werden signifikant höhere Remissionsraten als mit Carboplatin erreicht. In Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit sind Cisplatin und Carboplatin in den Kombinationstherapien äquieffektiv [35]. Die Wahl des jeweiligen Platinderivates richtet sich vor allem an der beim individuellen Patienten zu erwartenden Toxizität.
- Nicht-platinhaltige Kombinationen haben niedrigere Remissionsraten als platinhaltige Kombinationen.
- Bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom führte die Kombination von Bevacizumab mit Carboplatin/Paclitaxel, Cisplatin/Gemcitabin oder einer anderen platinhaltigen Zweierkombination im Vergleich mit der alleinigen Chemotherapie zu einer Steigerung der Remissionsrate und zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, allerdings auch zu einer Steigerung der Nebenwirkungsrate. Die Kombination Paclitaxel/Carboplatin/Bevacizumab führte auch zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.

- Bei stabiler Erkrankung (Stable Disease) sollte die platinhaltige Erstlinientherapie nach 4 Zyklen beendet werden.
- Bei Ansprechen sollten Kombinationstherapien nach 4-6 Zyklen beendet werden.
- Nach Erstlinientherapie kann unmittelbar anschließend eine Erhaltungstherapie mit Einzelsubstanzen durchgeführt werden. In einigen randomisierten Studien wurde die Überlebenszeit im Vergleich zu Kontrollen signifikant verlängert. Optionen sind
 - Switch Erhaltungstherapie (Switch Maintenance) mit Pemetrexed
 - kontinuierliche Gabe (Continuous Maintenance) mit Pemetrexed oder Bevacizumab. Eine Doppel-Erhaltungstherapie, z. B. mit Pemetrexed und Bevacizumab ist derzeit kein Standard und wird nicht empfohlen.
- Eine Alternative ist die Einleitung einer Zweitlinientherapie bei Progress. Notwendig ist eine engmaschige Kontrolle, z. B. in 6-8 wöchigen Abständen, um frühzeitig einen Progress zu diagnostizieren. Allerdings werden in diesem Konzept nur etwa 60% der Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten, mit einer Zweitlinientherapie behandelt.
- Bei älteren Patienten in gutem Allgemeinzustand sind die Ergebnisse einer Kombinationstherapie denen jüngerer Patienten gleich. Bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand werden eine Monotherapie, eine gut verträgliche Zweierkombination oder eine rein Symptom-orientierte Therapie empfohlen.

6.1.6.2.4.2 Zweitlinientherapie

Die Optionen für die Zweitlinientherapie von Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom erweitern sich aktuell durch eine Vielzahl von neuen Arzneimitteln. Fast alle wurden gegen Docetaxel- oder Pemetrexed-Monotherapie getestet. Hintergrund dieser Vergleiche ist, dass eine Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber Best Supportive Care für Docetaxel, Erlotinib sowie Pemetrexed gezeigt worden war. Daten aus direkt vergleichenden Studien oder aus Studien zu Sequenztherapien mit den neuen Substanzen liegen noch nicht vor. Die aktuellen Ergebnisse können so zusammengefasst werden:

- Bei Patienten mit Adenokarzinom führte die Kombination von Docetaxel mit dem antiangiogenetisch wirksamen Inhibitor Nintedanib zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,83; median 2,3 Monate). Der Einfluss von Nintedanib auf die klinische Symptomatik ist gering.
- Der antiangiogenetisch wirksame Antikörper Ramucirumab führte bei Patienten in der Zweitlinientherapie des NSCLC, unabhängig von der Histologie, ebenfalls zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,86; median 1,2 Monate). Symptomatik und Lebensqualität werden nicht signifikant beeinflusst.
- Der immunologisch wirksame Anti-PD-1 Antikörper Nivolumab führte im Vergleich mit Docetaxel Monotherapie zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,73; median 2,8 Monate), einer Steigerung der Remissionsrate, nicht zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. In Post-Hoc-Analysen erwies sich, im Unterschied zum Plattenepithelkarzinom, die PD-L1-Expression als prädiktiver Marker. Bei Patienten mit einer Expression von mindestens 1% war der Überlebensvorteil signifikant. Damit ergeben sich Ansätze für eine Differenzialtherapie zwischen Immun- und Antiangiogenesetherapie auf der Basis der PD-L1-Expression.
- Auch der immunologisch wirksame Anti-PD-1 Antikörper Pembrolizumab führte bei Patienten mit einer PD-L1 Expression von $\geq 1\%$ in einer Dosierung von 2mg/kg KG oder mit 10mg/kg KG im Vergleich zur Docetaxel-Monotherapie zu einer statistisch signifikanten

Verlängerung der Überlebenszeit (2mg/kg: Hazard Ratio 0,71; median 1,9 Monate; 10mg/kg: Hazard Ratio 0,61; median 4,2 Monate), aber nicht zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens.

6.1.6.2.5 Plattenepithelkarzinom ohne aktivierende EGFR-, ROS1- oder ALK-Aberrationen

6.1.6.2.5.1 Erstlinientherapie

Die allgemeinen Regeln zur Chemotherapie entsprechen denen beim Nicht-Plattenepithelkarzinom, siehe Kapitel 2. 4. Nur für Patienten mit Plattenepithelkarzinom gilt:

- Bei immunhistochemischem Nachweis von EGF-Rezeptoren auf der Tumorzelle kann der Anti-EGFR-Antikörper Necitumumab in Kombination mit Cisplatin/Gemcitabin eingesetzt werden. Die Kombination führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,84; median 1,6 Monate) und des progressionsfreien Überlebens (HR 0,84; Median 0,2 Monate), nicht zur Erhöhung der Remissionsrate, siehe Lungenkarzinom Studienergebnisse.
- Bevacizumab und Pemetrexed sind beim Plattenepithelkarzinom nicht zugelassen und nicht indiziert.

6.1.6.2.5.2 Zweitlinientherapie

Auch für Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom erweitern sich die Therapieoptionen aktuell durch eine Vielzahl von neuen Arzneimitteln. Fast alle wurden gegen Docetaxel-Monotherapie getestet, für die in der Vergangenheit eine Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber Best Supportive Care gezeigt worden war. Daten aus direkt vergleichenden Studien oder aus Studien zu Sequenztherapien mit den neuen Substanzen liegen noch nicht vor. Die aktuellen Ergebnisse können so zusammengefasst werden:

- Der immunologisch wirksame Anti-PD-1 Antikörper Nivolumab führte im Vergleich mit Docetaxel Monotherapie zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,59; median 3,2 Monate), einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, einer Steigerung der Remissionsrate, einer Verbesserung krankheitsassoziierter Symptome wie Fatigue und zu einer Reduktion schwerer Nebenwirkungen. Im Unterschied zum Nicht-Plattenepithelkarzinom ist die PD-L1 Expression im Tumorgewebe kein prädiktiver Marker. Die hohe Wirksamkeit und die gute Verträglichkeit machen Nivolumab zum Medikament der ersten Wahl in der Zweitlinientherapie bei plattenepithelialer Histologie.
- Auch der immunologisch wirksame Anti-PD-1 Antikörper Pembrolizumab führte in einer Dosierung von 2mg/kg KG oder mit 10mg/kg KG im Vergleich mit Docetaxel Monotherapie zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (2mg/kg: Hazard Ratio 0,71; median 1,9 Monate; 10mg/kg: Hazard Ratio 0,61; median 4,2 Monate), aber nicht zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens.
- Der antiangiogenetisch wirksame Antikörper Ramucirumab führte ebenfalls zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,86; median 1,2 Monate). Symptomatik und Lebensqualität werden nicht signifikant beeinflusst.

- Afatinib und Erlotinib sind, unabhängig vom EGFR-Mutationsstatus, zugelassen für Patienten mit Plattenepithelkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen Chemotherapie. In einer randomisierten Studie wurde Afatinib versus Erlotinib getestet, siehe Studienergebnisse Lungenkarzinom. Afatinib führte zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,82; median 1,1 Monate) und des progressionsfreien Überlebens, nicht der Remissionsrate. Diarrhoe und Stomatitis im CTCAE Grad $\geq 3/4$ traten häufiger unter Afatinib, Exanthem (Rash) häufiger unter Erlotinib auf.

6.1.6.2.6 Weitere genetische Aberrationen

Bei vielen Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom werden bei der genetischen Analyse des Tumorgewebes Aberrationen gefunden, für die es wirksame, aber beim Lungenkarzinom nicht zugelassene Arzneimittel gibt. Deshalb sollte bei allen Patienten mit Wildtyp-Konfiguration für *EGFR*, *ALK* und *ROS1* nach bereits erfolgter Platin-haltiger Erstlinientherapie, vor Entscheidung über eine Zweitlinientherapie, eine Testung auf weitere bekannte Treibermutationen vorgenommen werden. Hierzu gehören vor allem BRAF V600E-, RET- und HER2-Mutationen, die Überexpression von HER2 und MET sowie Fusionen in RET- und den NTRK-Genen. Diese Patienten sollten in Studien eingeschlossen werden.

6.2 Therapieoptionen

6.2.1 Operation

6.2.1.1 Primärtumor

Die Operation ist die Hauptmodalität bei kurativem Anspruch. Standard ist die Lobektomie [6, 23, 25]. Eine Alternative zur offenen Lobektomie bei T1 und T2 Tumoren ist die minimal-invasive, videoassistierte thorakoskopische Operation (VATS). Sie ist potentiell mit geringeren pulmonalen Komplikationen assoziiert. Langzeitdaten vergleichender randomisierter Studien zum onkologischen Ergebnis der beiden Methoden stehen aus.

Weniger ausgedehnte Resektionen als eine Lobektomie wirken sich positiv auf die postoperative Lungenfunktion auf, sind aber mit einem erhöhten Rezidivrisiko belastet [6]. Sie werden im Stadium I bei Patienten mit Kontraindikationen gegen eine Lobektomie empfohlen.

Bei zentraler Tumorlokalisation ist, selten, eine Pneumonektomie indiziert. Die Letalität nach Pneumonektomie ist zwei- bis dreifach höher als nach Lobektomie aufgrund des größeren Lungenparenchymverlustes und einer immanenten Rechtsherzbelastung. Eine Möglichkeit, auch bei zentralem Tumorwachstum eine radikale Resektion zu erzielen und die Pneumonektomie zu vermeiden, ist die Lobektomie mit Bronchus- und/oder Gefäßmanschettenresektion. Das operative Risiko entspricht in etwa dem einer einfachen Lobektomie.

6.2.1.2 Lymphknoten

Ziel einer Lymphknotenentfernung im Rahmen der Tumoroperation ist die Verbesserung der Prognose durch exakte Bestimmung des Tumorstadiums (N-Status) als Grundlage der stadienadaptierten postoperativen Therapie. Je nach Ausmaß der Lymphknotenentfernung wird unterschieden:

- Systematische Lymphknotendissektion: Dabei werden in vordefinierten Kompartimenten (interlobär, hilär und mediastinal) alle Lymphknotenstationen und die dort vorhandenen Lymphknoten komplett entfernt. Dieses Verfahren hat die höchste Sensitivität zur Diagnose eines vorhandenen Lymphknotenbefalls. Es wird als Standard empfohlen [6].
- Systematisches Lymphknotensampling: Hierbei werden aus den vordefinierten Lymphknotenstationen einzelne Lymphknoten entfernt.
- Punktueller Lymphknotensampling: Entfernung einzelner auffälliger Lymphknoten.

Eine Erhöhung der postoperativen Morbidität oder Letalität in Zusammenhang mit der Lymphknotendissektion ist nicht belegt. Auch bei PET - negativem Mediastinum werden abhängig von der Tumorlokalisation und -größe in 10-16% tumorbefallene Lymphknoten bei einer systematischen intraoperativen Lymphknotendissektion detektiert.

6.2.2 Strahlentherapie

6.2.2.1 Alleinige Strahlentherapie

Bestrahlung ist eine effektive Therapie beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom. Sie ist indiziert bei nicht-operablen Patienten in den Stadien I und II, und bei selektionierten Patienten im Stadium III. Optionen sind

- hyperfraktioniert (CHART)
- konventionell fraktioniert mit ≥ 60 Gy
- stereotaktisch

Beim operierten Patienten ist eine Bestrahlung indiziert nach inkompletter Resektion. In der postoperativen Situation nach R0 Resektion bei N0 oder N1 Status hat sie einen ungünstigen Einfluss auf die Prognose und ist nicht indiziert, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#). Bei N2 oder N3 Situation führt die postoperative Strahlentherapie zu einer Verbesserung der lokalen Kontrolle.

Die prophylaktische Schädelbestrahlung von Patienten im Stadium III reduziert die Inzidenz von Hirnmetastasen, hat aber keinen Einfluss auf die krankheitsfreie und die Gesamtüberlebensrate nach 1 Jahr, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#).

Eine kritische Nebenwirkung ist die Strahlenpneumonitis. Symptomatisch wird sie bei 5-15% der Patienten. Zeitpunkt des Auftretens und Schweregrad sind abhängig von der Gesamtdosis, dem Volumen des Bestrahlungsfeldes, der Fraktionierung, zeitgleich gegebener Chemotherapie und weiteren individuellen Faktoren [36]. Krankheitszeichen reichen von Hustenreiz bis zu respiratorischer Insuffizienz. Der akuten Pneumonitis folgt oft der Übergang in eine pulmonale Fibrose. Sie kann innerhalb von 6-24 Monaten nach Ende der Bestrahlung auftreten. Zur Diagnostik der Strahlenpneumonitis ist das Thorax CT geeignet, siehe Kapitel 8. Die funktio-

nelle Einschränkung wird mittels Lungenfunktionstestung einschl. Diffusionskapazität erfasst und quantifiziert.

6.2.2.2 Kombinierte Strahlenchemotherapie

Die Kombination von Strahlentherapie mit der medikamentösen Tumorthherapie ist effektiver als die Strahlentherapie allein und bei Patienten im Stadium III indiziert [31, 32]. Effektive Medikamente und Kombinationen für die Radiochemotherapie sind

- Cisplatin / Etoposid
- Cisplatin / Vinorelbin
- Cisplatin Monotherapie
- Carboplatin Monotherapie bei älteren Patienten
- Carboplatin / Paclitaxel
- Cisplatin / Pemetrexed bei Nicht-Plattenepithelkarzinom, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#) und [Lungenkarzinom Zulassung](#)

Empfohlene Dosierungen sind unter [Medikamentöse Tumorthherapie – Protokolle](#) zusammengefasst. Mangels vergleichender Studien ist kein allgemeingültiger Standard definiert. Monotherapie oder niedrigere Dosierungen reduzieren die Wirksamkeit. Die Wahl der Medikamente richtet sich nach der Komorbidität der Patienten. Taxan-haltige Kombinationen sind mit einer erhöhten Toxizität assoziiert.

6.2.3 Medikamentöse Therapie

6.2.3.1 Adjuvante Chemotherapie

Zahlreiche randomisierte Studien wurden in den vergangenen 35 Jahren zur Verbesserung der Überlebensraten nach chirurgischer Resektion durchgeführt. Einschlusskriterien, Zusammensetzung der Patientenkollektive, Therapieschemata und Nachbeobachtungszeiten variieren, siehe [Studienergebnisse Lungenkarzinom](#). Aus den Ergebnissen der einzelnen Studien, aus Metaanalysen und aus Subgruppenanalysen können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

- Adjuvante Chemotherapie führt zu einer signifikanten Steigerung der 5-Jahresüberlebensraten bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom der Stadien II – III nach einer R0 Resektion, sowie im Stadium IB bei Tumoren > 4 cm.
- Der Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie ist nicht auf bestimmte Altersgruppen beschränkt. Es liegen jedoch keine ausreichenden Daten für Patienten > 75 Jahre vor.
- Die adjuvante Chemotherapie sollte 4 – 8 Wochen nach der Operation beginnen. Ein Vorteil ist nur belegt, wenn die Chemotherapie innerhalb von 60 Tagen nach der Operation begonnen wird.
- Die adjuvante Chemotherapie sollte aus einer Cisplatin-haltigen Kombination bestehen. Der Wert von Carboplatin ist nicht ausreichend belegt.
- Die meisten Daten liegen für die Kombination von Cisplatin und Vinorelbin vor, gegeben über 4 Behandlungskurse. Abhängig von Komorbidität, Nebenwirkungen und Zulassungsstatus können andere Cisplatin-haltige Kombinationen gewählt werden, z. B. mit Doce-

taxel, Etoposid, Gemcitabin oder Pemetrexed, siehe auch [Lungenkarzinom Zulassung](#) und [Medikamentöse Tumortherapie - Protokolle](#).

6.2.3.2 Primäre Chemotherapie bei kurativer Intention (Induktionschemotherapie)

Zwei randomisierte, im Jahr 1994 publizierte Studien suggerierten einen Überlebensvorteil für präoperative Chemotherapie bei Patienten im Stadium IIIA. Die Mehrzahl der nachfolgenden Studien mit größeren Patientenzahlen und auch in den klinischen Stadien I und II konnte den Effekt eines Downstaging, nicht aber den Überlebensvorteil bestätigen. Auch in Abwägung der zwischenzeitlich generierten Daten zur postoperativen Chemotherapie ist die präoperative Chemotherapie eine Option im Stadium IIIA₃ sowie in speziellen Fällen auch in den Stadien IB-III_A₁₋₂, siehe [Abbildung 4](#). Bei Patienten in kurativ operablen Stadien, für die eine Pneumonektomie als kurative Maßnahme in der interdisziplinären prätherapeutischen Konferenz geplant wird, kann alternativ eine Induktions- anstelle einer postoperativ adjuvanten Chemotherapie erwogen werden. Argumente für die Induktionschemotherapie sind:

- Randomisierte Studien und Metaanalysen zeigen keinen Unterschied zwischen der prä- der postoperativen Chemotherapie, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#).
- Die Therapieadhärenz ist präoperativ möglicherweise höher als postoperativ.
- Die postoperative Chemotherapie nach Pneumonektomie ist mit einer deutlich niedrigeren Therapieadhärenz assoziiert, und weist eine deutlich höhere Morbiditätsrate auf als nach Lobektomie.
- Der Stellenwert der molekular-gezielten Medikamente ist bei kurativen, perioperativen Therapiekonzepten nicht gesichert.

Daher kann eine Induktions-Chemotherapie als Alternative insbesondere bei Patienten mit großem Tumolvolumen und dem Ziel einer präoperativen Tumorverkleinerung angeboten werden.

Effektive Kombinationen medikamentöser Tumortherapie für die Induktionsmodalität sind

- Cisplatin / Docetaxel
- Cisplatin / Gemcitabin
- Cisplatin / Pemetrexed
- Cisplatin / Vinorelbin
- Carboplatin / Paclitaxel

Empfohlene Dosierungen sind unter [Lungenkarzinom Therapieprotokolle](#) zusammengefasst. Die Wahl der Medikamente richtet sich nach der Komorbidität der Patienten. In der Regel werden 3 Zyklen der Induktions-Chemotherapie appliziert und die Operation etwa 4 Wochen nach Tag 1 des 3. Zyklus der Chemotherapie geplant. Molekular-gezielte Therapien (Kinase-Inhibitoren und Antikörper) ersetzen zum heutigen Zeitpunkt die peri-operative Chemotherapie bei Patienten mit kurativem Therapieansatz nicht. Solche Therapieansätze sollten innerhalb von klinischen Studien zur Anwendung kommen.

6.2.3.3 Substanzen (in alphabetischer Reihenfolge)

Medikamentöse Tumorthherapie wird beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom eingesetzt in der primären (neoadjuvanten) und der adjuvanten Situation, in Kombination mit Strahlentherapie und in der Palliation, siehe [Abbildungen 4](#) und [5](#). Weitere Informationen finden sich im Anhang [Lungenkarzinom Zulassungsstatus](#).

6.2.3.3.1 Afatinib

Afatinib ist ein irreversibler Inhibitor der EGFR-Tyrosinkinasen. In der Zulassungsstudie bei Patienten mit Adenokarzinom und aktivierenden EGFR-Mutationen in der Erstlinientherapie führte Afatinib zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate, zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zu besserer Verträglichkeit im Vergleich zur Chemotherapie mit Cisplatin/Pemetrexed. Dieselben Ergebnisse wurden auch im Vergleich mit Cisplatin/Gemcitabin erzielt, siehe Lungenkarzinom Studienergebnisse. In den LUX-Lung 3- und LUX-Lung 6- Studien wurde bei Patienten mit del19 ein Überlebensvorteil von etwa 12 Monaten für Afatinib im Vergleich zu einer Chemotherapie (Pemetrexed und Cisplatin in der LUX-Lung 3, Gemcitabin und Cisplatin in der LUX-Lung 6) erreicht, bei Patienten mit Mutation L8585R war die Gesamtüberlebenszeit nicht verlängert. In einer randomisierten Studie von Afatinib gegenüber Gefitinib waren das progressionsfreie Überleben länger und die Remissionsrate höher im Afatinib-Arm, die Rate der Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen war gleich.

Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom und Progress nach oder unter einer platinhaltigen Erstlinientherapie führt Afatinib im Vergleich mit Erlotinib zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,81; median 1,1 Monate) und des progressionsfreien Überlebens (HR 0,82; median 0,5 Monate).

Die Nebenwirkungen von Afatinib sind Substanzklasseneffekte. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten auftreten, sind Diarrhoe (5-14%), Hautexanthem/Akne (6-16%), und Stomatitis/Mukositis (4-11%).

6.2.3.3.2 Alectinib

Alectinib ist ein Zweitgenerations-ALK Inhibitor mit einer höheren Spezifität für die ALK-Kinase als Crizotinib. Alectinib führte in zwei nicht-randomisierten Phase-II-Studien mit insgesamt 225 Patienten zu einer Ansprechrate von 51,3% und zu progressionsfreien Überlebenszeiten von 8,2 bzw. 8,9 Monaten. Publierte Daten randomisierter Studien liegen nicht vor. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 betreffen vor allem erhöhte Laborwerte: Creatinkinase (CK) (8%), GPT (6%) und GOT (5%). Häufigste Nebenwirkungen im CTCAE Grad 1/2 sind Obstipation (33-36%), Fatigue (26-33%), periphere Ödeme (23-25%) und Myalgie (24%).

6.2.3.3.3 Bevacizumab

Bevacizumab ist ein monoklonaler, antiangiogenetisch wirksamer Antikörper. In der Erstlinientherapie von Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinomen führt Bevacizumab in Kombination mit Platin-haltiger Kombinationschemotherapie zu einer Steigerung der Remissionsraten und zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Die Überlebenszeit wurde in einer Studie mit Carboplatin und Paclitaxel statistisch signifikant um 2 Monate verlängert, siehe

[Studienergebnisse Lungenkarzinom](#). Nachdem in einer frühen Phase II Studie schwere Hämoptysen bei Plattenepithelkarzinomen auftraten, wurden diese Patienten von den Zulassungsstudien ausgeschlossen. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) in den Zulassungsstudien waren: Blutung (4 %), Hypertonie (5 - 9 %), Asthenie (15 - 17 %), Fatigue (5 %), Proteinurie (1 - 4 %) und Neutropenie in Kombination mit Chemotherapie.

6.2.3.3.4 Carboplatin

Carboplatin ist ein Platinderivat. Es hat ein günstigeres Nebenwirkungsspektrum als Cisplatin, ist allerdings auch weniger effektiv. Die Remissionsraten sind signifikant niedriger, die Überlebenszeit in einigen Studien ebenfalls, aber nicht durchgehend, siehe [Studienergebnisse Lungenkarzinom](#). Spezifische schwere Nebenwirkungen sind Hämatotoxizität (Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie), Übelkeit und Erbrechen, Neurotoxizität.

6.2.3.3.5 Ceritinib

Ceritinib ist ein Zweitgenerations-ALK Inhibitor mit einer höheren Spezifität für die ALK-Kinase als Crizotinib. Ceritinib führt gegenüber Chemotherapie zur Erhöhung der Remissionsrate von 6,9% auf 39,1% und zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,49; median 3,8 Monate). Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht verlängert, siehe [Studienergebnisse Lungenkarzinom](#). Schwere Nebenwirkungen von Ceritinib sind Hepatotoxizität, gastrointestinale Toxizität, Verlängerung der QT-Zeit und Bradykardie. Weitere Nebenwirkungen sind Diarrhoe, Übelkeit/Erbrechen, Fatigue, erhöhte Transaminasen, abdominale Schmerzen und Appetitlosigkeit.

6.2.3.3.6 Cisplatin

Platinderivate gehören zu den wirksamsten Einzelsubstanzen. In Kombination mit anderen Zytostatika ist Cisplatin Bestandteil des medikamentösen Standards in der primären (neoadjuvanten), adjuvanten und in der palliativen Therapie sowie in Kombination mit Strahlentherapie. In der palliativen Therapie erreicht Cisplatin in Kombination mit Taxanen, Gemcitabin, Vinorelbin oder Pemetrexed Remissionsraten von 15 - 30 % und eine mittlere progressionsfreie Überlebenszeit von 3 - 5 Monaten. Spezifische schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) sind Übelkeit und Erbrechen, Nephrotoxizität, Polyneuropathie, Ototoxizität, Hämatotoxizität, Elektrolytverschiebungen, Kardiotoxizität und Diarrhoe.

6.2.3.3.7 Crizotinib

Crizotinib ist ein oraler Inhibitor der Phosphorylierung von Tyrosinkinase wie ALK, MET oder ROS1. In der Erstlinientherapie führte Crizotinib gegenüber einer platinhaltigen Chemotherapie + Pemetrexed zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,454; median 3,9 Monate), zu einer Steigerung der Remissionsrate (74%) und zu einer Reduktion der Nebenwirkungen. Die Überlebenszeit war in den beiden Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich, allerdings fand bei 70,2% der Patienten im Chemotherapie-Arm ein Switching zu Crizotinib statt. In der Zulassungsstudie bei Patienten mit ALK Mutationen in der Zweitlinientherapie führte Crizotinib zu höherer Ansprechrate, besserer Symptomkontrolle,

längerem progressionsfreiem Überleben und besserer Lebensqualität als die Kontrollgruppe unter Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der mit Crizotinib behandelten Patienten auftreten, sind Transaminasenanstieg (14 - 16%), Neutropenie (11-13%) und Lungenembolie (5%). Charakteristische Nebenwirkungen von Crizotinib sind Sehstörungen und Geschmacksveränderungen.

Crizotinib ist auch bei Patienten mit *ROS1*-Translokation aktiv und führt bei über 90% der Patienten zur Krankheitskontrolle.

6.2.3.3.8 Docetaxel

Docetaxel gehört zu den Taxanen. Taxane sind wirksame Kombinationspartner der Platinderivate in der primären (neoadjuvanten), adjuvanten und in der palliativen Therapie sowie in Kombination mit Strahlentherapie. Sie können aber auch in nicht Platin-haltigen Kombinationen, z. B. mit Gemcitabin, eingesetzt werden, siehe [Therapieprotokolle](#). Für die Zweitlinienmonotherapie ist Docetaxel effektiver als Vinorelbin oder Ifosfamid. In der ECOG Studie zum Vergleich von vier Platin-haltigen Kombinationstherapien traten die folgenden schweren Nebenwirkungen (CTCAE Grad 3/4) bei Cisplatin/Docetaxel auf: Neutropenie (69%), febrile Neutropenie (11%), Anämie (15%), Thrombozytopenie (3%), Erbrechen (21%), Diarrhoe (10%), Nephrotoxizität (3%) und Neuropathie (5%) und Fatigue (16%). Weitere Nebenwirkungen sind Odeme, Alopezie, Onychodystrophie und allergische Reaktionen.

6.2.3.3.9 Erlotinib

Erlotinib ist ein oraler Inhibitor der Tyrosinkinase-Aktivität des EGF-Rezeptors (EGFR). Vor allem Patienten mit aktivierenden Deletionen in Exon 19, mit L858R Mutation oder anderen spezifischen Mutationen des EGF Rezeptors profitieren. Die Remissionsraten liegen für Patienten mit einer EGFR Mutation bei bis zu 70%. Im randomisierten Vergleich bei Kaukasiern mit aktivierenden *EGFR*-Mutationen waren Remissionsraten und progressionsfreies Überleben signifikant besser als im Chemotherapie-Arm. Erlotinib ist über alle Therapielinien bei Vorliegen aktivierender *EGFR* Mutationen wirksam, aber nicht nach Vorbehandlung mit einem anderen TKI. Ergebnisse großer randomisierter Studien zum direkten Vergleich von Erlotinib vs Gefitinib oder Afatinib liegen nicht vor.

Erlotinib ist auch wirksam in der Erhaltung nach Erstlinientherapie von Patienten ohne aktivierende EGFR-Mutationen. Im Vergleich mit Placebo führt es zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (median 1 Monat) und des progressionsfreien Überlebens (median 0,3 Monate).

Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom ist Erlotinib in der Zweitlinientherapie einer Therapie mit Afatinib in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit und das progressionsfreie Überleben unterlegen.

Charakteristische Nebenwirkung ist ein Akne-artiger Hautausschlag (Rash). Er tritt bei 60% der Patienten auf, im Schweregrad 3/4 bei 9%. Weitere schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die in großen randomisierten Studien auftraten, waren Diarrhoe (4 %), Anorexie (1-9 %) und Fatigue.

6.2.3.3.10 Etoposid

Etoposid ist ein Topoisomerase II Inhibitor. Etoposid ist ein wirksamer, früher häufig eingesetzter Kombinationspartner von Cisplatin in der primären (neoadjuvanten), adjuvanten und in der palliativen Therapie, auch in der Strahlenchemotherapie. In den Studien zur adjuvanten Chemotherapie war es einer der am häufigsten gewählten Kombinationspartner von Cisplatin. In der palliativen Erstlinientherapie traten die folgenden schweren Nebenwirkungen (Grad 3/4) bei Cisplatin/Etoposid auf: Neutropenie (76%), Anämie (11%), Thrombozytopenie (8%) und Erbrechen (12%).

6.2.3.3.11 Gefitinib

Gefitinib ist ein oraler Inhibitor der Tyrosinkinase-Aktivität des EGF-Rezeptors (EGFR). Vor allem Patienten mit aktivierenden Deletionen in Exon 19, der L858R Mutation im Exon 21 oder anderen spezifischen Mutationen des EGF Rezeptors profitieren. Die Remissionsraten liegen für Patienten mit einer EGFR Mutation bei bis zu 70%. Gefitinib ist über alle Therapielinien bei Vorliegen aktivierender *EGFR* Mutationen wirksam, aber nicht nach Vorbehandlung mit einem anderen TKI. In einer randomisierten Studie von Afatinib gegenüber Gefitinib waren das progressionsfreie Überleben kürzer und die Remissionsrate niedriger bei Patienten mit Deletion 19 und L858R im Gefitinib-Arm, die Rate der Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen war gleich. Charakteristische Nebenwirkung ist ein Akne-artiger Hautausschlag (Rash). Er tritt bei 66 % der Patienten auf, im Schweregrad 3/4 bei 3 %. Weitere schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die in großen randomisierten Studien auftraten, waren Diarrhoe (4%), Anorexie (1-5%) und Anämie (2%).

6.2.3.3.12 Gemcitabin

Gemcitabin ist ein Pyrimidin-Analogon und gehört mit den Taxanen, Vinorelbin, Irinotecan und Pemetrexed zu den sogenannten Drittgenerationszytostatika. Gemcitabin ist ein wirksamer Kombinationspartner der Platinderivate in der primären (neoadjuvanten), adjuvanten und in der palliativen Therapie. In der palliativen Platin-haltigen Kombinationstherapie ist es äquieffektiv zu den Taxanen, kann aber auch in nicht Platin-haltiger Therapie eingesetzt werden, siehe [Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle](#). In der ECOG Studie zum Vergleich von vier Platin-haltigen Kombinationstherapien traten die folgenden schweren Nebenwirkungen (Grad 3/4) bei Cisplatin/Gemcitabin auf: Neutropenie (63%), febrile Neutropenie (4%), Anämie (28%), Thrombozytopenie (50%), Erbrechen (35%), Nephrotoxizität (9%), Neuropathie (9%) und Fatigue (17%). In einer aktuellen Metaanalyse ergaben sich Hinweise auf vermehrte, schwere Hämorrhagien bei Einsatz von Gemcitabin in der palliativen Therapie (Hu, 2013).

6.2.3.3.13 Necitumumab

Necitumumab ist ein monoklonaler Anti-EGFR-Antikörper der zweiten Generation, der mit hoher Affinität und kompetitiv mit den natürlichen Liganden an den Rezeptor bindet. In einer randomisierten Studie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom und immunhistochemischem Nachweis von EGF-Rezeptoren führte die Kombination Necitumumab/Cisplatin/Gemcitabin im Vergleich mit Cisplatin/Gemcitabin zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,79; median 1,7 Monate) und des progressionsfreien Überlebens (HR 0,84;

Median 0,2 Monate), nicht zur Erhöhung der Remissionsrate, siehe Lungenkarzinom Studienergebnisse. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die häufiger im Necitumumab-Arm auftraten, waren Hypomagnesiämie (9%) und Exanthem (Rash) (4%).

6.2.3.3.14 Nintedanib

Nintedanib ist ein oraler VEGFR und FGFR Inhibitor. In einer Phase III Studie wurde die Kombination von Docetaxel + Nintedanib versus einer Monotherapie mit Docetaxel in der Zweitlinie des NSCLC untersucht. Die Subgruppe von Patienten mit Adenokarzinom hatte eine höhere Ansprechrate, eine Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens und eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens um 2,3 Monate, siehe [Studienergebnisse Lungenkarzinom](#). Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten in der Kombination Nintedanib auftraten, waren Diarrhoe (6,6%) und reversible Erhöhungen der Transaminasen (7,8%).

6.2.3.3.15 Nivolumab

Nivolumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1 Antikörper. In einer randomisierten Studie führte er bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom in der Zweitlinientherapie gegenüber Docetaxel zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (HR 0,59; median 3,2 Monate), des progressionsfreien Überlebens (HR 0,62; median 0,7 Monate), zu einer Steigerung der Remissionsrate und zu einer Reduktion der Therapienebenwirkungen. Bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom führte er im randomisierten Vergleich mit einer Docetaxel-Monotherapie ebenfalls zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,73; median 2,8 Monate), einer Steigerung der Remissionsrate, nicht zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. In Post-Hoc-Analysen erwies sich, im Unterschied zum Plattenepithelkarzinom, die PD-L1-Expression als prädiktiver Marker. Bei Patienten mit einer Expression von mindestens 1% war der Überlebensvorteil signifikant. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 unter Nivolumab waren Fatigue (1%), Übelkeit (1%), Appetitlosigkeit (1%), Diarrhoe (1%) und Leukozytopenie (1%). Fatigue war auch die häufigste aller Nebenwirkungen (16%) unter Nivolumab, gefolgt von Appetitlosigkeit (10-11%), Asthenie (10%), Übelkeit (9-12%) und Diarrhoe (8%).

6.2.3.3.16 Osimertinib

Osimertinib ist ein oraler irreversibler EGFR Tyrosinkinase-Inhibitor, mit selektiver Wirksamkeit auch bei Patienten mit einer Mutation T790M. In zwei einarmigen Studien mit insgesamt 411 Patienten wurden eine Remissionsrate von 66% und ein medianes progressionsfreies Überleben von 9,7 Monaten erreicht. Ergebnisse einer randomisierten Studie zum Vergleich von Osimertinib vs platinhaltiger Chemotherapie stehen aus. Osimertinib-assoziierte Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei mehr als 13% der Patienten auf. Die häufigsten Nebenwirkungen unter Osimertinib sind Diarrhoe (42%), Exanthem (24%), Übelkeit (17%) und Appetitlosigkeit (16%) und Obstipation (15%).

6.2.3.3.17 Paclitaxel

Paclitaxel gehört zu den Taxanen. Taxane sind wirksame Kombinationspartner der Platinderivate in der primären (neoadjuvanten), adjuvanten und in der palliativen Therapie sowie in Kombination mit Strahlentherapie. Sie können aber auch in nicht Platin-haltigen Kombinationen, z. B. mit Gemcitabin, eingesetzt werden, siehe [Medikamentöse Tumortherapie - Protokolle](#). In der ECOG Studie zum Vergleich von vier Platin-haltigen Kombinationstherapien traten die folgenden schweren Nebenwirkungen (Grad 3 / 4) bei Cisplatin/Paclitaxel auf: Neutropenie (65%), febrile Neutropenie (16%), Anämie (13%), Thrombozytopenie (6%), Erbrechen (24%), Diarrhoe (7%), Nephrotoxizität (3%), Neuropathie (5%) und Fatigue (14%). Weitere Nebenwirkungen sind Ödeme, Alopezie, Onychodystrophie und allergische Reaktionen.

6.2.3.3.18 Pembrolizumab

Pembrolizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1 Antikörper. In einer randomisierten Studie bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom ab der Zweitlinientherapie führte er in einer Dosierung von 2mg/kg KG gegenüber Docetaxel zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (HR 0,71; median 1,9 Monate), einer Steigerung der Remissionsrate und zu einer Reduktion schwerer Therapienebenwirkungen. Das progressionsfreie Überleben wurde nicht signifikant verlängert. Pembrolizumab ist in der Zweitlinientherapie nur zugelassen bei Patienten mit immunhistochemischem Nachweis einer PD-L1-Expression bei mindestens 1% der Tumorzellen.

In der Erstlinientherapie bei Patienten mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ führt Pembrolizumab gegenüber einer platinhaltigen Chemotherapie zu einer Erhöhung der Remissionsrate von 28 auf 45%, zur Verlängerung der progressionsfreien (Hazard Ratio 0,50; median 4,3 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,60), bei gleichzeitiger Reduktion der Rate schwerer Nebenwirkungen auf die Hälfte, siehe [Lungenkarzinom Zulassung](#).

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 unter Pembrolizumab waren Appetitlosigkeit (1%), Fatigue (1%), Diarrhoe (1%), Anämie (1%), Übelkeit (<1%), Hautausschlag (<1%) und Asthenie (<1%). Appetitlosigkeit und Fatigue waren auch die häufigsten aller Nebenwirkungen (jeweils 14%) unter Pembrolizumab, gefolgt von Übelkeit (11%), Hautausschlag (9%) und Diarrhoe (7%).

6.2.3.3.19 Pemetrexed

Pemetrexed ist ein Inhibitor verschiedener Folsäure-abhängiger Enzyme. In der Erstlinientherapie von Patienten mit Adenokarzinom oder mit großzelligem Karzinom ist es ein wirksamerer Kombinationspartner von Cisplatin als Gemcitabin, siehe [Studienergebnisse Lungenkarzinom](#). Bei Patienten mit Adenokarzinom, die unter einer Platin-haltigen Erstlinientherapie nicht progredient waren, führte eine intermittierende (switch maintenance) und eine kontinuierliche (continuous maintenance) Erhaltungstherapie mit Pemetrexed zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit. Nachdem in der Zulassungsstudie zu Crizotinib der Kontrollarm mit Pemetrexed eine höhere Effektivität als mit Docetaxel zeigte, ist Pemetrexed das bevorzugte Zytostatikum bei der Behandlung von ALK+ Tumoren in der Erstlinientherapie. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die in den Zulassungsstudien auftraten, waren: Fatigue (5

%), Neutropenie (3-5 %), Anämie (2-4 %), Infektionen / febrile Neutropenie (2 %), Thrombozytopenie (2 %) und Anorexie (2 %).

6.2.3.3.20 Ramucirumab

Ramucirumab ist ein humaner IgG1-Antikörper, der spezifisch und mit hoher Affinität an die extrazelluläre Domäne des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptor-2 (VEGFR2) bindet. Seit Januar 2016 ist es für die Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms zugelassen, unabhängig von der Histologie. Bei Patienten im Progress nach oder unter einer platinhaltigen Erstlinientherapie führte Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel gegenüber einer Docetaxel-Monotherapie zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,86; median 1,4 Monate), des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,76; median 1,5 Monate) und der Remissionsrate von 14 auf 23%. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten in der Kombination von Docetaxel + Ramucirumab und häufiger als im Kontrollarm auftraten, waren Neutropenie (49%), febrile Neutropenie (16%), Fatigue (14%) und Hypertonie (6%).

6.2.3.3.21 Vinorelbin / Vinca-Alkaloide

Vinorelbin ist ein semisynthetisches Derivat des Vinca-Alkaloids Vinblastin. Vinca-Alkaloide sind wirksame Kombinationspartner der Platinderivate in der primären (neoadjuvanten), adjuvanten und in der palliativen Therapie sowie in Kombination mit Strahlentherapie. In der palliativen Monotherapie erreicht es Remissionsraten von 10%, siehe [Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle](#). Vinorelbin kann oral oder intravenös appliziert werden. In den Studien zur adjuvanten Chemotherapie war es einer der am häufigsten gewählten Kombinationspartner von Cisplatin. In der LACE Studie zur Effektivität adjuvanter Chemotherapie traten die folgenden schweren Nebenwirkungen (Grad 3 / 4) bei Cisplatin/Vinorelbin auf: Neutropenie (80%), febrile Neutropenie (9%), Thrombozytopenie (3%), Übelkeit/Erbrechen (20%), Obstipation (4%), Nephrotoxizität (1%) und Neuropathie (3%).

6.3 Besondere Situationen

6.3.1 Bronchus- und Trachealstenose

Endoluminales Tumorwachstum oder externe Kompression können in der Trachea und den zentralen Bronchien zu Blutungen, Dyspnoe und / oder Retentionssymptomen führen. Je nach Befund sind tumorabtragende Methoden wie die Nd-YAG-Laser, Argon-Beamer- oder Kryotherapie, oder prothetische Methoden (endoluminale Stents) zur kurzfristigen Symptomlinderung geeignet.

Die Implantation eines endoluminalen Stents ist zur kurzfristigen Symptomlinderung geeignet.

Die Stentimplantation kann mit anderen physikalischen Verfahren wie der endoskopischen Lasertherapie oder der endoluminalen Brachytherapie kombiniert werden. Ziel ist die Verlängerung der Zeit bis zum Symptomrezidiv.

Ergebnisse randomisierter Studien zum Vergleich der lokalen Therapieverfahren liegen nicht vor.

6.3.2 Maligner Pleuraerguss

Ein- oder beidseitiger maligner Pleuraerguss ist eine häufige Komplikation bei Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom. Voraussetzungen für eine lokale Therapie sind

- symptomatischer, maligner Erguss und
- expansionsfähige Lunge und
- Nicht-Ansprechen auf eine systemische medikamentöse Therapie oder
- Kontraindikationen gegen eine systemische medikamentöse Therapie.

Basierend auf einer Metaanalyse von 36 randomisierten Studien mit insgesamt 1499 Patienten hat sich die thorakoskopische Talkumpleurodese als Standard etabliert [37]. Aktuellere Studien zeigen, dass auch andere Konzepte wie die Talkumapplikation über einen Katheter, die Instillation anderer chemischer Substanzen wie Iodverbindungen oder die langfristige Insertion getunnelter Pleuradrainagen (Indwelling Pleural Catheter) vergleichbare Resultate in der Symptomlinderung erzielen können. Ergebnisse großer randomisierter Studien zur Etablierung eines neuen Standards stehen aus.

6.3.3 Knochenmetastasen

Zur Therapie von Patienten mit Knochenmetastasen stehen lokale und systemische Maßnahmen zur Verfügung. Bei Schmerzsymptomatik oder Frakturgefährdung ist die Bestrahlung die Therapie der Wahl. Sie kann hypofraktioniert unter fortlaufender Systemtherapie erfolgen. Eine zusätzliche Option ist die operative Versorgung bei pathologischen Frakturen, instabilen Wirbelkörperfrakturen oder als Entlastung bei spinaler Kompression.

Systemische Maßnahmen sind die kausale Therapie und die Gabe von Knochen-modifizierenden Substanzen (Bisphosphonate, RANKL Antikörper). Knochen-modifizierende Substanzen können das Risiko von Skelett-Komplikationen bei ossärer Metastasierung solider Tumore reduzieren. In der Subgruppenanalyse einer multizentrischen Studie zum Vergleich von Zoledronat und Denosumab bei soliden Tumoren zeigten Patienten mit NSCLC unter Denosumab keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf Skelett-bezogene Ereignisse, aber eine signifikant längere Überlebenszeit [38].

Bisphosphonate sind zusätzlich indiziert bei Hyperkalzämie.

6.3.4 Hirnmetastasen

Erste Maßnahme bei symptomatischer Metastasierung ist die Gabe von Steroiden zur Reduktion des perifokalen Ödems. Bei isolierten, resektablen Hirnmetastasen werden die lokale chirurgische Therapie oder die gezielte lokale Bestrahlung (Gamma-Knife, Cyber-Knife, stereotaktische Bestrahlung) empfohlen. Bei Patienten mit solitären Hirnmetastasen besteht ein kurativer Therapieansatz in Kombination mit einer optimalen Lokalthherapie des Lungentumors, siehe [Abbildung 4](#) und Kapitel .

6.3.5 Isolierte Lebermetastasen

Isolierte Lebermetastasen sind bei NSCLC-Patienten selten. Deshalb steht die systemische Therapie im Vordergrund. Der Nutzen einer lokoregionalen Therapie von Lebermetastasen ist bei Lungenkarzinom-Patienten nicht nachgewiesen.

6.3.6 Isolierte Nebennierenmetastasen

Patienten mit isolierten Nebennierenmetastasen sind eine distinkte Gruppe. Mit Resektion der Nebennierenmetastase sowie optimaler lokaler Therapie des Primärtumors besteht ein kurativer Ansatz, siehe [Abbildung 4](#) und Kapitel . Der Nutzen einer lokoregionalen Therapie von Nebennierenmetastasen ist bei Lungenkarzinom-Patienten in retrospektiven Analysen nachgewiesen, Ergebnisse prospektiver Studien liegen nicht vor.

7 Rehabilitation

Operation, Strahlentherapie, medikamentöse Tumortherapie und Komorbidität können bei Patienten mit Nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom zu Therapiefolgestörungen unterschiedlichen Schweregrades führen. Sie können durch gezielte rehabilitative Maßnahmen im somatischen und psychosozialen Bereich gelindert werden.

Die Patienten sollen über die Möglichkeiten ambulanter und stationärer Rehabilitationsmaßnahmen sowie weiterer Ansprüche, die sich aus dem Sozialrecht ergeben, frühzeitig informiert werden. Hinsichtlich der Rehabilitationsklinik sollen die Wünsche der Patienten berücksichtigt werden (§9 SGB IX). Dennoch sollte eine Empfehlung für eine Klinik mit onkologischem Schwerpunkt abgegeben werden, um einen optimalen Rehabilitationserfolg zu gewährleisten.

8 Nachsorge

Ziele der Nachsorge sind die frühzeitige Diagnose eines Rezidivs mit dem Ziel der Verlängerung der Überlebenszeit / Erhöhung der Heilungschance, die Erkennung von Nebenwirkungen der Therapie und Vorsorge. Bei Patienten mit Lungenkarzinom ist der Wert einer intensiven, strukturierten Nachsorge in Bezug auf eine Verlängerung der Überlebenszeit nicht gesichert. Nach kurativer Therapie ist Ziel der Nachsorge auch die frühzeitige Diagnostik eines Zweittumors. Bei einigen Patienten mit Rezidiv oder einem Zweitkarzinom besteht ein kuratives Potenzial [39]. Bei diesen Patienten kann das Nachsorgeintervall auf 6-8 Wochen verkürzt werden [6]. Daten randomisierter Studien zum optimalen, risikoadaptierten Nachsorgeintervall stehen aus.

Empfehlungen für eine strukturierte Nachsorge nach Therapie in kurativer Intention sind in [Tabelle 11](#) zusammengefasst.

Tabelle 11: Strukturierte Nachsorge nach kurativer Therapie

Untersuchung	Monate 3	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese, körperliche Unter- suchung	X	X	X	X	X	X	X	X
CT Thorax	X	X	X	X	X	X	X	X
Lungenfunktion	X	X	(X)	(X)	(X)			

Legende:
(X) nach Strahlentherapie

Bei Patienten nach alleiniger Strahlentherapie oder nach Strahlenchemotherapie soll die Überprüfung der Lungenfunktion bis zum Ende des Pneumonitis-Risikos fortgeführt werden [35].

Bei Patienten in der palliativen Situation besteht in der Nachsorge nach medikamentöser Erstlinientherapie die Möglichkeit der frühzeitigen Einleitung einer Zweitlinientherapie bei Krank-

heitsprogress. Die S3 Leitlinie empfiehlt im Expertenkonsens die Verkürzung der dreimonatigen auf kürzere, 6-8 wöchige Intervalle [30]. Daten prospektiver Studien zum optimalen Nachsorge-Intervall bei Einsatz der aktuellen Therapieoptionen liegen bisher nicht vor.

9 Literatur

1. Robert Koch-Institut [Hrsg.] und die Gesellschaft der 4 epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [Hrsg.] Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe, Berlin 2015. www.gekid.de
2. Statistik Austria; http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/luftroehre_bronchien_lunge/index.html
3. <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/14/02/05/key/02/03.html>
4. <http://www.gesetze-im-internet.de/bkv/BJNR262300997.html>
5. <http://www.who.int/fctc/en/>
6. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2010, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007.html>
7. Szabo E, Mao JT, Lam S et al.: Chemoprevention of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 143(5 Suppl):e40S-60S. DOI:10.1378/chest.12-2348
8. Aberle DR, Adams AM, Berg CD et al.: Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 365:395-409, 2011. DOI:10.1056/NEJMoa1102873
9. Patz EF, Pinsky P, Gatsonis C et al. for the NLST Overdiagnosis Manuscript Writing Team. Overdiagnosis in Low-Dose Computed Tomography Screening for Lung Cancer. JAMA Intern Med 174:269-274, 2014. DOI:10.1001/jamainternmed.2013.12738
10. Herth FJF, Hoffmann H, Heussel CP et al.: Lungenkrebs-Screening – Update 2014. Pneumologie 68: 781-783, 2014. DOI:10.1055/s-0034-1390899
11. Eberhardt W, Geißler M, Hoffmann H, Thomas M: Lungenkarzinom, in: Krebsfrüherkennung in Deutschland 2014 Evidenz – aktueller Stand – Perspektiven, Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO, Band 4:28-40, 2014. https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/140507-Krebsfrueerkennung_in_Deutschland_2014-WEB-FINAL.pdf
12. Spiro SG, Gould MK, Colice GL: Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. ACCP Evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 143:149S-160S, 2007. DOI:10.1378/chest.07-1358
13. Travis TD, Brambilla B, Nicholson AG et al.: The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. J Thor Oncol 10:1243-1260, 2015. DOI:10.1097/JTO.0000000000000630
14. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner Jr H et al.: Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA. Chest 132:243S-265S, 2007. DOI:10.1378/chest.07-1379
15. Rami-Porta R et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2015 Jul;10(7):990-1003. DOI:10.1097/JTO.0000000000000559

16. Asamura H, Chansky K, Crowley J et al.: The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 10: 1675-1684, 2015. [DOI:10.1016/j.jtho.2016.09.121](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.09.121)
17. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J et al.: The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 10: 1515-1522. [DOI:10.1097/JTO.0000000000000673](https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000673)
18. Nicholson A, Chansky K, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 11:300-311, 2016. [DOI:10.1016/j.jtho.2015.10.008](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.10.008)
19. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al.: The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (Eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thor Oncol* 11:39-51, 2016. [DOI:10.1016/j.jtho.2015.09.009](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009)
20. Travis WD: Pathology of Lung Cancer. *Clin Chest Med* 32:669-692, 2011. [DOI:10.1016/j.ccm.2011.08.005](https://doi.org/10.1016/j.ccm.2011.08.005)
21. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT et al.: ERS/ESTS guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 34:17-41, 2009. [DOI:10.1183/09031936.00184308](https://doi.org/10.1183/09031936.00184308)
22. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM et al.: Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 100:1043-1049, 1999. [PMID:10477528](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10477528/)
23. Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt WE et al.: Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 24 Suppl 6:vi89-98, 2013. [DOI:10.1093/annonc/mdt241](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt241)
24. Reck M, Popat S, Reinmuth N et al.: Metastatic non-small-cell lung cancer NSCLC: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 25 Suppl3:iii27-39, 2014. [DOI:10.1093/annonc/mdu199](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu199)
25. Ettinger DS, Wood DE et al.: Non-small lung cancer, 5.2015, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2015. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
26. Mountain CF: Revisions in the International system for staging lung cancer. *Chest* 111:1710-1717, 1997. [PMID:9187198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9187198/)
27. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. *Lancet* 375:1267-1277, 2010. [PMID:20338627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20338627/)
28. Goldstraw P, Ball D, Jett JR et al.: Non-small-cell lung cancer. *Lancet* 378:1727-1740, 2011. [DOI:10.1016/S0140-6736\(10\)62101-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62101-0)
29. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D et al.: Cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer. Subgroup analysis of the lung adjuvant cisplatin evaluation. *J Thorac Oncol* 5:220-228, 2010. [PMID:20027124](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20027124/)
30. Burdett S, Stewart L, Rydzewska L: Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, Issue 3. [DOI:10.1002/14651858.CD006157.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006157.pub2)

31. O'Rourke N, Roqué i Figuls M, Farré Bernadó N et al.: Concomitant chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010, Issue 6. DOI:10.1002/14651858.CD002140.pub3
32. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E et al.: Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 28: 2181-2190, 2010. DOI:10.1200/JCO.2009.26.2543
33. Rusch V: Management of Pancoast tumours. Lancet Oncol 7:995-1005, 2006. PMID: 17138221
34. Masters GA, Temin S, Azzoli CG et al.: Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 33:3488-3515, 2015. DOI:10.1200/JCO.2015.62.1342
35. De Castria TB, da Silva EM, Gois AF, Riera R: Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Aug 16;8:CD009256. DOI:10.1002/14651858.CD009256.pub2.
36. Williams JP: Assessment of radiation-induced lung disease. Clin Adv Hematol Oncol 9:160-162, 2011. PMID:22173607
37. Shaw PHS, Agharwal R: Pleurodesis for malignant pleural effusions. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2004, Issue 1. DOI:10.1002/14651858.CD002916.pub2
38. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen 032-054OL, 2016, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/032-054OL.html>
39. Colt HG, Murgu SD, Korst RJ et al.: Follow-up and surveillance of the patient with lung cancer after curative-intent therapy: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 143(5 Suppl):e437S-454S, 2013. DOI:10.1378/chest.12-2365

11 Therapieprotokolle

- [Lungenkarzinom - medikamentöse Tumorthherapie](#)

12 Studienergebnisse

- [Lungenkarzinom - Studienergebnisse \(randomisierte Phase II Studien, Phase III Studien, Metaanalysen\)](#)

13 Zulassungsstatus

- [Lungenkarzinom - Zulassungsstatus von Arzneimitteln](#)

14 Links

Berufliche Exposition <http://www.thieme-connect.de/ejournals/html/10.1055/s-0029-1243897>

15 Anschriften der Autoren

Prof. Dr. med. Frank Griesinger

Pius Hospital Oldenburg
Universitätsklinik Innere Medizin-Onkologie
Klinik für Hämatologie und Onkologie
Georgenstr. 12
26121 Oldenburg
Tel: 0441 2291611
Fax: 0441 2291607
frank.griesinger@pius-hospital.de

Dr. med. Wilfried Eberhardt

Universitätsklinikum Essen
Westdeutsches Tumorzentrum
Innere Klinik und Poliklinik
Hufelandstr. 55
45147 Essen
Tel: 0201 723-2168
Fax: 0201 723-2168
wilfried.eberhardt@uni-due.de

Dr. med. Martin Früh

Kantonsspital St. Gallen
Departement Innere Medizin
Fachbereich Onkologie/Hämatologie
CH-9007 St. Gallen
Tel: 0041 71 4941068
martin.frueh@kssg.ch

PD Dr. med. Oliver Gautschi

Luzerner Kantonsspital
Medizinische Onkologie
CH-6000 Luzern
Tel: 0041 41 2055860
oliver.gautschi@luks.ch

Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Hilbe

Wilhelminenspital Wien
1. Medizinische Abteilung
Zentrum für Onkologie und Hämatologie und Palliativstation
Montleartstr. 37
A-1160 Wien
Tel: 0043 1 49150-2101
Fax: 0043 1 49150-2109
wolfgang.hilbe@wienkav.at

Prof. Dr. med. Hans Hoffmann

Thoraxklinik am
Universitätsklinikum Heidelberg
Chirurgische Abteilung
Amalienstr. 5
69126 Heidelberg
Tel: 06221 396-1104
hans.hoffmann@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Rudolf Maria Huber

Klinikum der Universität München-Innenstadt
Pneumologie
Ziemssenstr. 1
80336 München
Tel: 089 5160-2590
Fax: 089 5160-4905
pneumologie@med.uni-muenchen.de

Univ.-Prof. Dr. Robert Pirker

Medizinische Universität Wien
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Klinische Abteilung für Onkologie
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
Tel: 0043 1 40400 4428
robert.pirker@meduniwien.ac.at

PD Dr. med. Christoph Pöttgen

Universitätsklinikum Essen
Westdeutsches Tumorzentrum
Klinik für Strahlentherapie
Hufelandstr. 55
45147 Essen
Tel: 0201 723-2056
Christoph.Poettgen@uk-essen.de

Dr. Ron Pritzkeleit

Institut für Krebsepidemiologie
Krebsregister Schleswig-Holstein
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
Tel: 0451 500-5446
ron.pritzkeleit@krebsregister-sh.de

Dr. med. Martin Sebastian

Universitätsklinik Frankfurt
Medizinische Klinik II
Bereich Hämatologie/Onkologie
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt / Main
Tel: 069 63016-217
Fax: 069 63016-089
martin.sebastian@kgu.de

Prof. Dr. med. Michael Thomas

Thoraxklinik-Heidelberg gGmbH
Röntgenstr. 1
69126 Heidelberg
Tel: 06221 396-1301
Fax: 06221 396-1302
michael.thomas@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Dieter Ukena

Klinikum Bremen-Ost gGmbH
Klinik für Pneumologie und Beatmungsmedizin
Interdisziplinäres Lungenzentrum
Züricher Str. 40
28235 Bremen
Tel: 0421 4081800
Fax: 0421 4082801
dieter.ukena@klinikum-bremen-ost.de

Prof. Dr. med. Jürgen Wolf

Universitätsklinik Köln
Centrum für Integrierte Onkologie
Kerpener Str. 62
50937 Köln
Tel: 0221 478-89050
Fax: 0221 478-89051
juergen.wolf@uk-koeln.de

Prof. Dr. med. Martin Wolf

Klinikum Kassel
Medizinische Klinik IV
Hämatologie/Onkologie/Immunologie
Mönchebergstr. 41-43
34125 Kassel
Tel: 0561 980-3046
Fax: 0561 980-6984
mwolf@klinikum-kassel.de

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Amb. Gesundheitszentrum der Charité
Campus Virchow-Klinikum
Med. Klinik m.S. Hämatologie & Onkologie
Augustenburger Platz 1
13344 Berlin
Tel: 030 450553219
bernhard.woermann@charite.de

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) sowie internationalen Empfehlungen