

# Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC)

## Leitlinie

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](mailto:info@dgho.de)  
[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.onkopedia.com](http://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

<b>1 Zusammenfassung</b>	<b>4</b>
<b>2 Grundlagen</b>	<b>5</b>
2.1 Definition und Basisinformationen	5
2.2 Epidemiologie	5
2.3 Pathogenese	7
2.4 Risikofaktoren	7
<b>3 Vorbeugung und Früherkennung</b>	<b>8</b>
3.1 Vorbeugung	8
3.2 Früherkennung	8
3.2.1 Bevölkerung (Screening)	8
3.2.2 Risikogruppen	9
<b>4 Klinisches Bild</b>	<b>9</b>
<b>5 Diagnose</b>	<b>10</b>
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 Stadium IIIA nach Robinson	13
5.3.2 Histologie	14
5.3.3 Molekularbiologie	14
5.3.4 Immunhistologie	15
5.6 Allgemeinzustand und Komorbidität	15
5.6.1 Klinische und funktionelle Operabilität	15
5.6.2 Geriatrisches Assessment	16
<b>6 Therapie</b>	<b>16</b>
6.1 Therapiestruktur	16
6.1.1 Stadium IA	17
6.1.2 Stadium IB	17
6.1.3 Stadium IIA und IIB	18
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	19
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	21

6.1.6.1 Stadium IV mit solitären Nebennieren-, ZNS oder pulmonalen Metastasen	22
6.1.6.2 Stadium IV mit multiplen Metastasen	23
6.1.6.2.1 EGFR-Mutationen	25
6.1.6.2.1.1 Exon 19 Deletion (del19)	26
6.1.6.2.1.2 L858R Mutation	26
6.1.6.2.1.3 T790M Mutation (UC II)	27
6.1.6.2.1.4 Andere TKI-sensitive EGFR-Mutationen (UC I)	27
6.1.6.2.1.5 Andere TKI-resistente EGFR Mutationen (UC III)	27
6.1.6.2.2 ALK-Translokationen	27
6.1.6.2.2.1 Erstlinientherapie (ALK-Translokationen)	27
6.1.6.2.2.2 Zweitlinientherapie (ALK-Translokationen)	28
6.1.6.2.3 ROS1-Translokationen	29
6.1.6.2.4 BRAF V600-Mutationen	29
6.1.6.2.5 Andere genetische Aberrationen mit Optionen für zielgerichtete Therapie	29
6.1.6.2.6 Nicht-kleinzellige Lungenkarzinome ohne aktivierende EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen	30
6.1.6.2.6.1 Erstlinientherapie (ohne aktivierende EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen)	30
6.1.6.2.6.2 Zweitlinientherapie (ohne aktivierende EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen)	31
6.2 Therapieoptionen	32
6.2.1 Operation	32
6.2.1.1 Primärtumor	32
6.2.1.2 Lymphknoten	32
6.2.2 Strahlentherapie	33
6.2.2.1 Alleinige Strahlentherapie	33
6.2.2.2 Kombinierte Strahlenchemotherapie	33
6.2.3 Medikamentöse Therapie	34
6.2.3.1 Adjuvante Chemotherapie	34
6.2.3.2 Primäre Chemotherapie bei kurativer Intention (Induktionstherapie)	34
6.2.3.3 Substanzen (in alphabetischer Reihenfolge)	35
6.2.3.3.1 Afatinib	35
6.2.3.3.2 Alectinib	36
6.2.3.3.3 Atezolizumab	36
6.2.3.3.4 Bevacizumab	37
6.2.3.3.5 Carboplatin	37
6.2.3.3.6 Ceritinib	37
6.2.3.3.7 Cisplatin	37

6.2.3.3.8 Crizotinib .....	38
6.2.3.3.9 Dabrafenib .....	38
6.2.3.3.10 Docetaxel.....	39
6.2.3.3.11 Durvalumab .....	39
6.2.3.3.12 Erlotinib .....	39
6.2.3.3.13 Etoposid.....	40
6.2.3.3.14 Gefitinib .....	40
6.2.3.3.15 Gemcitabin .....	40
6.2.3.3.16 Nintedanib .....	40
6.2.3.3.17 Nivolumab.....	41
6.2.3.3.18 Osimertinib .....	41
6.2.3.3.19 Paclitaxel / nab-Paclitaxel .....	42
6.2.3.3.20 Pembrolizumab .....	42
6.2.3.3.21 Pemetrexed.....	43
6.2.3.3.22 Ramucirumab .....	43
6.2.3.3.23 Trametinib.....	43
6.2.3.3.24 Vinorelbin / Vinca-Alkaloide.....	43
6.3 Besondere Situationen.....	44
6.3.1 Bronchus- und Trachealstenose .....	44
6.3.2 Maligner Pleuraerguss .....	44
6.3.3 Knochenmetastasen .....	44
6.3.4 Hirnmetastasen .....	45
6.3.5 Isolierte Lebermetastasen .....	45
6.3.6 Isolierte Nebennierenmetastasen .....	45
<b>7 Rehabilitation.....</b>	<b>45</b>
<b>8 Nachsorge.....</b>	<b>45</b>
<b>9 Literatur .....</b>	<b>46</b>
<b>11 Therapieprotokolle .....</b>	<b>49</b>
<b>12 Studienergebnisse.....</b>	<b>49</b>
<b>13 Zulassungsstatus .....</b>	<b>49</b>
<b>14 Links.....</b>	<b>49</b>
<b>15 Anschriften der Autoren.....</b>	<b>49</b>
<b>16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten.....</b>	<b>51</b>

# Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC)

**ICD-10:** C34.-

**Stand:** November 2018

## Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

**Autoren:** Frank Griesinger, Wilfried Eberhardt, Martin Früh, Oliver Gautschi, Wolfgang Hilbe, Hans Hoffmann, Rudolf Maria Huber, Robert Pirker, Christoph Pöttgen, Ron Pritzkeleit, Martin Reck, Niels Reinmuth, Martin Sebastian, Dieter Ukena, Cornelius Waller, Jürgen Wolf, Martin Wolf, Bernhard Wörmann

In Kooperation mit der AIO

**Vorherige Autoren:** Jan Stöhlmacher, Michael Thomas

## 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 Rauchen.

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

Das Lungenkarzinom ist ein Paradebeispiel für die Entwicklung der modernen Onkologie. Noch bis vor kurzem in zwei wesentlichen Diagnosen (kleinzelliges und nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) zusammengefasst, wird das Lungenkarzinom heute in mindestens zwei Dutzend biologisch unterschiedlicher Entitäten mit individualisierten Behandlungskonzepten eingeteilt. Die Prognose der Patienten wird vom Stadium, dem Genotyp, der Histologie, dem Geschlecht, dem Allgemeinzustand und der Komorbidität bestimmt.

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 ist die Therapie nicht kurativ. In den letzten Jahren hat die Integration von Immuncheckpoint- und Kinase-Inhibitoren im Zusammenhang mit prädiktiven Biomarkern die Prognose vieler Patienten deutlich verbessert. Weiterhin stehen Zytostatika, Angiogenese-Inhibitoren und unterstützende Maßnahmen zur Verfügung.

Die Behandlung von Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom ist Gegenstand von [Onkopedia Kleinzelliges Lungenkarzinom](#).

## 2 Grundlagen

### 2.1 Definition und Basisinformationen

Lungenkarzinome sind primär in der Lunge entstandene, epitheliale Malignome. In Therapieorientierten Leitlinien wird zwischen klein- und nicht-kleinzelligen Karzinomen, bei den nicht-kleinzelligen Karzinomen weiter nach histologischen, genetischen und immunhistochemischen 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)).

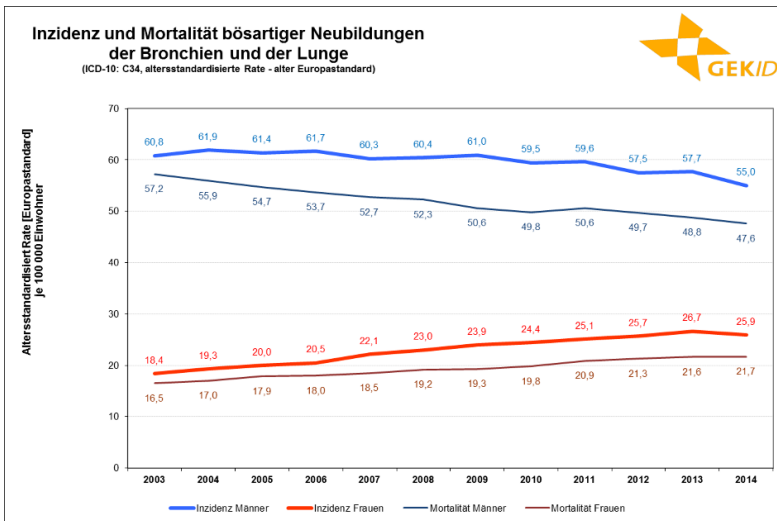
### 2.2 Epidemiologie

Jährlich werden derzeit ungefähr 33.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 17.000 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert [1]. In der Schweiz erkrankten zwischen 2010 – 2014 pro Jahr im Durchschnitt 2.562 Männern und 1.612 Frauen an Lungenkrebs [3]. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei Männern bei 13%, bei Frauen etwas höher bei 18%. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate, die die Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung berücksichtigt, liegt bei Männern bei 15% und bei Frauen bei 20%. Die relative 10-Jahres-Überlebensrate wird mit 11% (Männer) bzw. 16% (Frauen) angegeben [1].

Die altersstandardisierten Erkrankungsraten, ebenso wie die altersstandardisierten Sterberaten, zeigen seit Jahren einen gleichgerichteten Verlauf, der sich zwischen den Geschlechtern deutlich unterscheiden, siehe [Abbildung 1](#). Bei Männern sehen wir einen rückläufigen, bei Frauen hingegen einen steigenden Trend. Die altersstandardisierten Inzidenzraten der Männer sind in den letzten 10 Jahren um durchschnittlich 1,2% pro Jahr gesunken – die Sterberaten sogar um durchschnittlich 1,4% pro Jahr. Gleichzeitig stiegen die Inzidenzraten der Frauen in den letzten 10 Jahren um durchschnittlich 3,3% pro Jahr an – die Sterberaten um durchschnittlich 2,4% pro Jahr. Trotz dieses seit Jahren gegenläufigen Trends ist das Erkrankungs- bzw. Sterberisiko der Männer immer noch um mehr als das Doppelte höher als das der Frauen.

Üblicherweise werden epidemiologische Angaben zum Lungenkrebs zusammengefasst mit den Angaben bösartiger Neubildungen der Trachea. Dabei entfällt auf die Tumoren der Trachea weniger als 1%. Insofern kann man die verfügbaren Daten der Schweiz [2] und Österreichs [3] mit den o.g. Angaben vergleichen, auch wenn die Diagnosecodes nicht vollständig übereinstimmen. In beiden Ländern zeigen sich äquivalente Verläufe.

**Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität des Lungenkarzinoms in Deutschland (altersstandardisierte Rate) [1]**

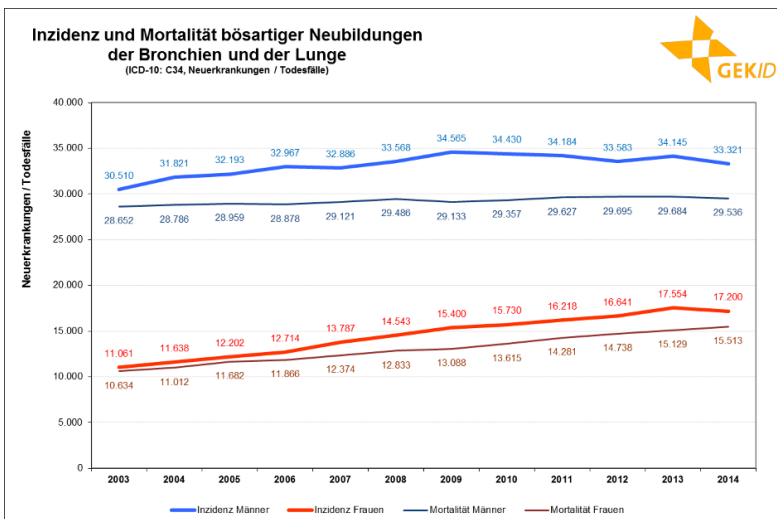


Legende:

Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung

Trotz sinkendem Erkrankungs- und Sterberisiko bei Männern steigen die Fallzahlen geringfügig an. Durchschnittlich nimmt die Zahl der Neuerkrankungen um 0,5% pro Jahr zu, die der Sterbefälle um 0,3% pro Jahr. Diese Diskrepanz beruht auf der Veränderung des Bevölkerungsaufbaus mit einer Zunahme von Personen im höheren Alter. Da es mehr Personen im erkrankungsrelevanten Alter gibt, nimmt die Anzahl diagnostizierter Erkrankungen zu. Bei den Frauen addiert sich dieser demografische Effekt zu dem ohnehin steigenden Erkrankungs- und Sterberisiko. Die Zahl jährlicher Neuerkrankungen nimmt über die letzten 10 Jahre um durchschnittliche 4,2% jährlich zu. Das bedeutet, dass die Zahl von ca. 11.000 Neuerkrankungen bei Frauen im Jahr 2003 auf aktuell über 17.000 Neuerkrankungen gestiegen ist. Bei den Sterbefällen ist es eine Zunahme von durchschnittlich 3,4% pro Jahr, siehe [Abbildung 2](#).

**Abbildung 2: Inzidenz und Mortalität des Lungenkarzinoms in Deutschland (Neuerkrankungen/ Todesfälle) [1]**



Legende:

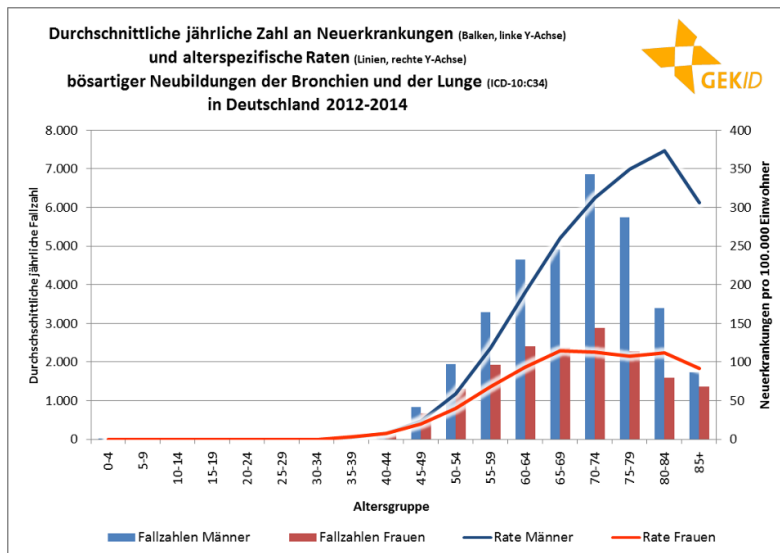
Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung

Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter beträgt bei Diagnose bei Männern 71 Jahre, bei Frauen 69 Jahre und liegt damit 1 Jahr (Männer) über dem mittleren Erkrankungsalter für Krebs insgesamt bzw. entspricht gerade diesem (Frauen). Das mediane Sterbealter liegt bei 72 Jahren (Männer) bzw. 71 Jahren (Frauen). Die meisten Erkrankungsfälle treten bei beiden Geschlechtern in der Altersgruppe 70 bis unter 75 Jahren, siehe [Abbildung 3](#) (Balken). Die Anzahl an Neuerkrankungen pro Altersgruppe hängt einerseits vom altersspezifischen Erkrankungsrisiko



ab, andererseits aber auch von der Altersstruktur der Bevölkerung. Dadurch treten scheinbare Diskrepanzen zwischen Erkrankungsrisiko und Erkrankungszahl auf. Das höchste Erkrankungsrisiko, siehe [Abbildung 3](#) (Linien), findet sich erst bei 10 Jahre älteren Männern, also in der Altersgruppe 80 und 85 Jahre. Bei Frauen steigt das Erkrankungsrisiko [Abbildung 3](#) (Linien) bis etwa zum 70. Lebensjahr an und bleibt dann weitgehend auf diesem Niveau. Fallzahlen und Inzidenzraten der Männer liegen in allen Altersgruppen über denen der Frauen.

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



Legende:

Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung

Eine Projektion der Erkrankungszahlen ist schwierig. Legt man die aktuelle Erkrankungshäufigkeit und die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (V1) zugrunde, dann kann in den nächsten 25 Jahren, allein aufgrund der Verschiebung der Altersstrukturen in der Bevölkerung, mit einem Anwachsen der Fallzahlen um fast 25% von heute (2014) rund 50.000 auf etwa 63.000 Neuerkrankungsfälle (2040) gerechnet werden.

## 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, d. h. einer hohen Mutationslast. 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 Treibermutationen stehen inzwischen zielgerichtete Arzneimittel 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  $\beta$ -Carotin, verschiedene Formen der Retinoide, Vitamin E, Folsäure, Tee-Extrakte, Selen, 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 Lokaltherapie 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].

Im deutschsprachigen europäischen Raum gibt es mit Ausnahme einer Empfehlung der SUVA (Schweizerische Unfallversicherungsanstalt) für Personen mit Asbestkontakt keine empfohlenen Maßnahmen zur Früherkennung. Frühere Ansätze zum Einsatz von Röntgenaufnahmen des Thorax oder der Sputumzytologie hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Senkung der Mortalität, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#). Die Früherkennung mittels Niedrig-Dosis-

Computertomographie (CT) des Thorax steigert die Detektionsrate von Lungenkarzinomen. Im National Lung Cancer Screening Trial (NLST) der USA hat die CT-basierte Früherkennung die krebsspezifische Mortalität und die Gesamtmortalität in einer randomisierten Studie an 53.454 starken Rauchern bzw. Exrauchern im Alter von 55-74 Jahren signifikant gesenkt [9]. Bestätigt wurden diese Daten aktuell durch den NELSON-Trial aus den Niederlanden und Belgien. Insbesondere bei Frauen zeigte sich eine deutliche Senkung der Lungenkrebs-spezifischen Mortalität nach 9 Jahren (Hazard Ratio 0,47), aber auch bei Männern war der Unterschied deutlich und statistisch signifikant (Hazard Ratio 0,76). Risiken sind die hohe Rate falsch positiver Befunde, Komplikationen invasiver Diagnostik und Überdiagnostik von Karzinomen mit geringer Progredienz [10]. Die Ergebnisse weiterer randomisierter Studien zum CT-Screening, auch aus Europa, stehen aus.

In die aktuelle S3 Leitlinie der AWMF wurden folgende Empfehlungen aufgenommen [6]:

- Asymptomatische Risikopersonen im Alter zwischen 55 und 74 Jahren kann eine jährliche Lungenkarzinom-Früherkennung mittels Low-Dose-CT angeboten werden bei Vorliegen dieser Risikofaktoren:
1. Alter zwischen 55 und 74 Jahren, und Raucheranamnese von  $\geq 30$  Packungsjahren bzw. weniger als 15 Jahren Nikotinkarenz

oder

1. Alter  $\geq 50$  Jahre, Raucheranamnese von  $\geq 20$  Packungsjahren, und mindestens ein zusätzlicher Risikofaktor: Z. n. Lungenkarzinom, positive Familienanamnese für ein Lungenkarzinom, Z. n. HNO - Malignom oder anderer Rauchen-assoziiertes Malignom, Z. n. Lymphom - Erkrankung, Asbestexposition, COPD, Lungenfibrose

Die erste Empfehlung basiert auf den Daten des NLST und von NELSON, die zweite Empfehlung ist ein Analogie-Schluss für Risikopersonen. m Voraussetzung für ein Low-Dose-CT-Screening ist die qualitätsgesicherte Durchführung und Auswertung [6].

### 3.2.2 Risikogruppen

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.

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

Ursache	Symptom
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dyspnoe</li> <li>• Thoraxschmerzen</li> <li>• Hämoptysen</li> <li>• blutig tingiertes Sputum beim Husten</li> <li>• obere Einflusstauung (Vena cava superior Syndrom)</li> <li>• Dysphagie</li> <li>• Stridor</li> <li>• Heiserkeit (Stimmbandparese bei Infiltration des N. recurrens)</li> <li>• Armschwäche (Infiltration des Plexus brachialis)</li> <li>• Horner Syndrom (Infiltration des Ganglion stellatum)</li> </ul>
metastasenbedingt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerzen, z. B. Knochen- oder Kopfschmerzen</li> <li>• Schwindel, Kopfschmerzen, neurologische Ausfälle, Verwirrtheit, Krampfanfälle</li> <li>• Lymphknotenschwellung (supraklavikulär)</li> <li>• Ikterus</li> </ul>
allgemein	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gewichtsverlust</li> <li>• Schwäche</li> <li>• Fieber</li> <li>• Nachtschweiß</li> <li>• paraneoplastische Syndrome* <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ autoimmun (Kollagenosen)</li> <li>◦ endokrin</li> <li>◦ hämatologisch einschl. Gerinnung</li> <li>◦ kutan, z. B. Dermatomyositis</li> <li>◦ metabolisch, z. B. SIADH (Schwartz-Bartter-Syndrom) mit Hyponatriämie</li> <li>◦ neurologisch, z. B. Lambert-Eaton Syndrom, Anti-Hu-Syndrom</li> <li>◦ ossär, z. B. hypertrophe Osteoarthropathie (Pierre-Marie-Bamberger Syndrom)</li> <li>◦ renal</li> </ul> </li> </ul>

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, siehe [Tabelle 2](#).

**Tabelle 2: Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen [12]**

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

Legende:

<sup>1</sup> CT - Computertomographie; <sup>2</sup> PET-CT - Positronenemissionstomographie mit Computertomographie, in Österreich möglich; <sup>3</sup> MRT - Magnetresonanztomographie; <sup>4</sup> 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 <sup>1</sup>	bei kurativem Therapiekonzept
EUS / EBUS <sup>2</sup> mit Biopsie	bei V. a. mediastinalen Lymphknotenbefall
Mediastinoskopie	Alternative zu EUS / EBUS <sup>2</sup>
MRT <sup>4</sup> Schädel	Methode der ersten Wahl zur Diagnostik zerebraler Metastasen
CT <sup>3</sup> Schädel	falls MRT <sup>4</sup> Schädel nicht durchführbar
Knochenszintigraphie	falls PET-CT <sup>1</sup> nicht durchführbar
CT <sup>3</sup> Abdomen (einschl. Nebennieren und unterer Leberrand)	falls PET-CT <sup>2</sup> nicht durchführbar
MRT <sup>4</sup> Ganzkörper	Alternative, falls PET-CT nicht möglich; bei fehlendem kurativen Therapieanspruch nicht indiziert
Pleurapunktion	bei Pleuraerguss, ggf. Pleurabiopsie und Thorakoskopie

Legende:

<sup>1</sup> PET-CT - Positronenemissionstomographie mit Computertomographie; <sup>2</sup> EUS/EBUS - endobronchialer oder endoösophagealer Ultraschall mit Feinnadelbiopsie; <sup>3</sup> CT - Computertomographie; <sup>4</sup> MRT - Magnetresonanztomographie;

## 5.3 Klassifikation

### 5.3.1 Stadien

Die Klassifikation erfolgte bis zum 31. 12. 2016 auf der Basis der TNM und der UICC7 Kriterien [13]. Seit dem 1. 1. 2017 ist die neue Stadieneinteilung nach IASLC/UICC8 gültig, siehe Kapitel 5.3.1.2

#### 5.3.1.1 TNM, UICC7, Stadium IIIA N2 nach Robinson

Die vorherige Klassifikation UICC7 ist aufgrund der Daten von fast 100.000 Patienten überarbeitet worden und formal am 1. 1. 2017 unter der Mitarbeit von IASLC/AJCC und UICC in Kraft getreten. Die aktuelle Stadieneinteilung erfolgt auf der Basis der TNM und der UICC8 Kriterien [15, 16, 17, 18, 19], siehe Tabelle 4 und Tabelle 5.

**Tabelle 4: Beschreibung der TNM Stadien nach IASLC Lung Cancer Staging Project [15, 16, 17]**

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
T (Tumor)	Tis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Carcinoma in situ</li> </ul>

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
	T1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• größter Durchmesser &lt;3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt</li> </ul>
	• T1a(mi)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimal invasives Adenokarzinom (solitäres Adenokarzinom mit überwiegend lepidischem Wachstumsmuster, &lt;3 cm in der größten Gesamt-Ausdehnung mit einem invasivem (in der CT solidem) Anteil &lt;5 mm</li> </ul>
	• T1a	<ul style="list-style-type: none"> <li>• größter Durchmesser ≤1cm</li> </ul>
	• T1b	<ul style="list-style-type: none"> <li>• größter Durchmesser &gt;1 und ≤ 2 cm</li> </ul>
	• T1c	<ul style="list-style-type: none"> <li>• größter Durchmesser &gt;2 und ≤ 3 cm</li> </ul>
	T2 • T2a	<ul style="list-style-type: none"> <li>• größter Durchmesser &gt;3 und ≤4 cm <u>oder</u></li> <li>• Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Karina, aber ohne direkte Invasion der Karina</li> <li>• Infiltration der viszeralen Pleura <u>oder</u></li> <li>• tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen</li> </ul>
	• T2b	<ul style="list-style-type: none"> <li>• größter Durchmesser &gt;4 und ≤5 cm</li> </ul>
	T3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• größter Durchmesser &gt;5 aber ≤7 cm <u>oder</u></li> <li>• Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus, parietales Perikard <u>oder</u></li> <li>• zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor</li> </ul>
T4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• größter Durchmesser &gt;7cm <u>oder</u> mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen (V. cava, Aorta, Pulmonalarterie, Pulmonalvene intraperikardial), Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Karina <u>oder</u></li> <li>• zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen</li> </ul>	
N (Lymphknoten)	N0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Lymphknotenmetastasen</li> </ul>
	N1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und / oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und / oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten</li> </ul>
	N2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metastase in ipsilateralen mediastinalen und / oder subkarinalen Lymphknoten</li> </ul>
	N3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraclaviculären Lymphknoten</li> </ul>
M (Metastase)	M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Fernmetastasen</li> </ul>
	M1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fernmetastasen</li> </ul>
	• M1a	<ul style="list-style-type: none"> <li>• separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen</li> <li>• Pleura mit knotigem Befall</li> <li>• maligner Pleuraerguss</li> <li>• maligner Perikarderguss</li> </ul>
	• M1b	<ul style="list-style-type: none"> <li>• isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ</li> </ul>

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
	• M1c	• mehrere Fernmetastasen (>1) in einem oder mehreren Organen

**Tabelle 5: 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
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

### 5.3.1.2 Stadium IIIA nach Robinson

Aufgrund der therapeutischen Relevanz wird das sehr heterogene Stadium IIIA zusätzlich nach Robinson eingeteilt [14], siehe [Tabelle 6](#).

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

Stadium	Beschreibung
IIIA <sub>1</sub>	inzidentelle Lymphknotenmetastasen nach postoperativer Aufarbeitung im Präparat
IIIA <sub>2</sub>	intraoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation
IIIA <sub>3</sub> *	präoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer oder mehreren Lymphknotenstationen (PET, Mediastinoskopie, Biopsie)
IIIA <sub>4</sub>	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

### 5.3.2 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 mit <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.

### 5.3.3 Molekularbiologie

Die Erhebung von Therapie-relevanten Mutationen soll bei allen Patienten im Stadium IV vor Beginn einer medikamentösen Erstlinientherapie erfolgen. Sie umfasst:

- EGFR Exon 18-21 Mutationen
- ALK Translokationen
- ROS1 Translokationen
- BRAF V600 Mutationen

Für zahlreiche weitere Alterationen werden spezifische Therapiekonzepte geprüft [21], siehe Kapitel [6. 1. 6. 2. 4](#)

Dazu gehören:

- *BRAF*-NonV600-Mutationen
- *HER2*-Amplifikationen
- *KRAS*-Mutationen



- *c-MET*-Alterationen mit *c-MET* Exon 14 skipping Mutationen, Amplifikation und Fusionen
- *NRG*-Fusionen
- *NTRK* Fusionen
- *RET* Translokationen u. a.

### 5.3.4 Immunhistologie

Die immunhistochemische Bestimmung von PD-L1 auf den Tumorzellen nach dem Tumor Proportion Score (TPS) soll bei allen Patienten im Stadium III nach definitiver Strahlenchemotherapie und bei allen Patienten im Stadium IV vor Beginn einer medikamentösen Erstlinientherapie erfolgen, wenn sich daraus therapeutische Konsequenzen ergeben.

## 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 7](#)) und das perioperative kardiovaskuläre Risiko zu berücksichtigen (siehe [Tabelle 8](#)). 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 7: Untersuchungen zur Lungenfunktion [12, 22]**

Untersuchung	Anmerkung
Spirometrie: FEV <sub>1</sub> <sup>1</sup> TLCO <sup>2</sup>	Methoden der ersten Wahl
Ganzkörperplethysmographie	
arterielle Blutgase in Ruhe	
Spiroergometrie	bei Patienten mit Einschränkung von FEV <sub>1</sub> und / oder Diffusionskapazität (TLCO), oder anderen limitierenden kardiovaskulären Risiken

Legende:

<sup>1</sup> FEV<sub>1</sub> - forciertes expiratorisches 1-Sekunden-Volumen; <sup>2</sup> TLCO - CO-Transferfaktor (CO-Diffusionskapazität);

**Tabelle 8: Klinische Prädiktoren eines erhöhten, perioperativen, kardiovaskulären Risikos (nach American College of Cardiology (ACC) und American Heart Association (AHA)) [23]**

Risiko	Parameter
<b>hoch</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• instabile koronare Herzkrankheit <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ kürzlicher Myokardinfarkt mit Hinweis auf relevantes Ischämischerisiko, basierend auf klinischen Symptomen oder nicht -invasiven Untersuchungen</li> <li>◦ instabile oder schwere Angina pectoris (Grad 3 oder 4)</li> </ul> </li> <li>• dekompensierte Herzinsuffizienz</li> <li>• signifikante Arrhythmien <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ AV Block II. oder III. Grades</li> <li>◦ symptomatische ventrikuläre Arrhythmien bei Herzinsuffizienz</li> <li>◦ supraventrikuläre Arrhythmien mit nicht kontrollierter Herzfrequenz</li> </ul> </li> <li>• schwere Herzklappenerkrankung</li> </ul>
<b>mittel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• leichte Angina pectoris (Grad 1 oder 2)</li> </ul>

Risiko	Parameter
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vorhergehender Myokardinfarkt, basierend auf der Anamnese oder pathologischen Q Zacken</li> <li>• kompensierte Herzinsuffizienz oder Z. n. dekompensierter Herzinsuffizienz</li> <li>• Diabetes mellitus</li> </ul>
<b>gering</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fortgeschrittenes Alter (&gt; 70 Jahre)</li> <li>• abnormes EKG (linksventrikuläre Hypertrophie, Linksschenkelblock, Kammerendteilveränderungen)</li> <li>• fehlender Sinusrhythmus bei normfrequenter Kammeraktion (z. B. Vorhofflimmern)</li> <li>• geringe Belastbarkeit</li> <li>• Z. n. Apoplex</li> <li>• schlecht eingestellte arterielle Hypertonie</li> </ul>

### 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.

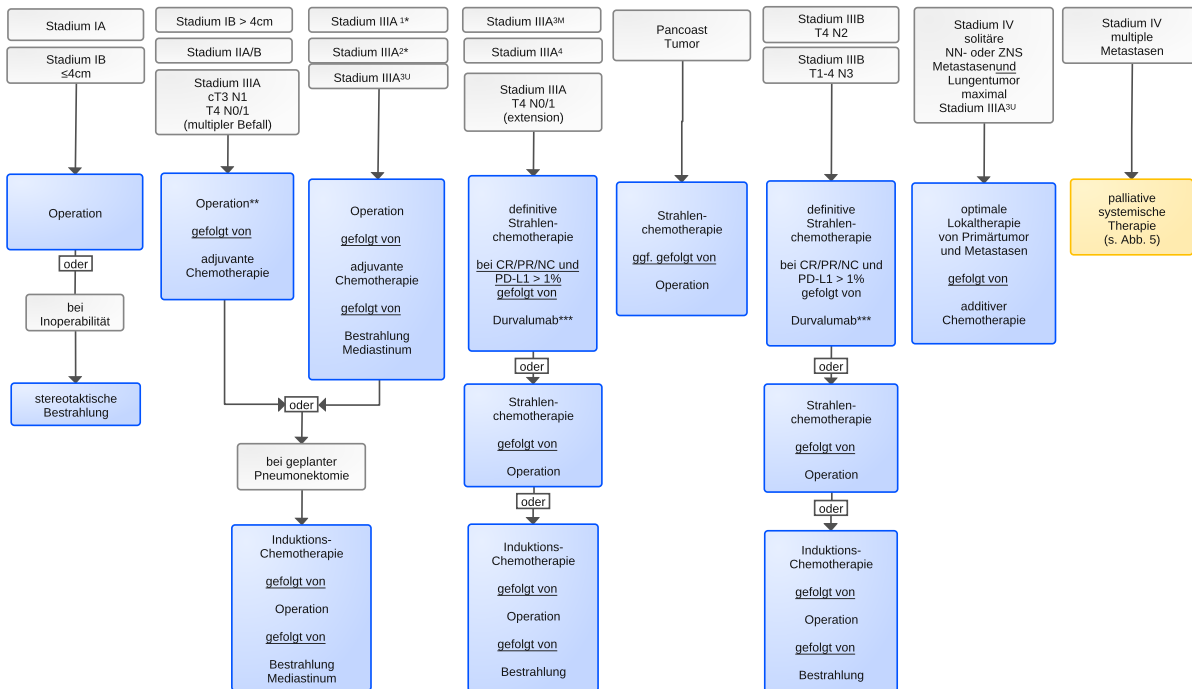
## 6 Therapie

### 6.1 Therapiestruktur

Die Behandlung erfolgt stadienabhängig [6, 24, 25, 26], 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)

\*\*\* siehe Lungenkarzinom Zulassung; Zulassung in der Schweiz unabhängig von vom PD-L1 Status

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% [6, 13, 27]. Eine adjuvante Chemotherapie verbessert die 5-Jahresüberlebensrate nicht [28]. In der postoperativen Situation nach R0 Resektion hat die Strahlentherapie einen negativen Einfluss auf die Prognose und ist nicht indiziert.

Die ablative Strahlentherapie [SABR oder SBRT] ist eine potenzielle Alternative als primäre Therapiemaßnahme, vor allem bei funktionell inoperablen Patienten. In einem Kohortenvergleich der National Cancer Database der USA ist die stereotaktische der konventionell fraktionierten Bestrahlung in Bezug auf das Gesamtüberleben überlegen [30]. Mit stereotaktischen Methoden können lokale Kontrollraten erzielt werden, die denen der Chirurgie vergleichbar sind [31]. Zwei randomisierte Studien (STARS, ROSEL) zum Vergleich von stereotaktischer Strahlentherapie versus chirurgischer Resektion wurden vorzeitig aufgrund langsamer Rekrutierung beendet. Die Ergebnisse wurden in einer gepoolten Analyse zusammengefasst [32]. Die Daten sind nicht ausreichend für den Beleg einer Gleichwertigkeit von Operation und SABR im Hinblick auf das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben, 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 % [6, 13, 27, 28, 29]. In der

Metaanalyse führt die adjuvante Chemotherapie im Stadium IB zu einer Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate um absolut 1,8% [33].

Die aus den Daten abgeleiteten Empfehlungen verschiedener Leitlinien sind nicht einheitlich [6, 13, 24, 26]. Retrospektive Analysen deuten darauf hin, dass möglicherweise Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren (z. B. Tumorgröße  $\geq 4$  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 Tumorgröße  $>4$ 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 6.2.3.1 und in [Lungenkarzinom Therapieprotokolle](#).

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

- Tumorgröße  $>4$  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% [6, 13, 27, 28, 29]. 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 [33]. 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](#).

Der Wert einer adjuvanten Systemtherapie mit molekular-zielgerichteten bzw. immunologisch aktiven bzw. antiangiogenen Arzneimitteln ist im Stadium II nicht gesichert. Ausnahme ist die Phase-III-Studie ADJUVANT / CTONG1104 bei chinesischen Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen im Stadium II/IIIA, in der die adjuvante Therapie mit Gefitinib gegenüber Cisplatin / Vinorelbin zu einer Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens führte (HR 0,60; Median 10,7 Monate). Allerdings führte die adjuvante Therapie bisher nicht zu einer Erhöhung der langfristigen Überlebensrate über 2 Jahre hinaus.

Eine Alternative zur adjuvanten ist die neoadjuvante oder Induktionschemotherapie, siehe Kapitel 6.2.3.1

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 6](#). Die 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium IIIA zwischen 15 und 40%, für das Stadium IIIB zwischen 5 und 10% [6, 13, 27, 28, 29]. 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 6](#). Der Wert einer adjuvanten Systemtherapie mit molekularzielgerichteten bzw. immunologisch aktiven bzw. antiangiogenen Arzneimitteln ist im Stadium III nicht gesichert, siehe auch Kapitel [6.1.3](#)

Eine konzeptionelle Alternative ist die präoperative systemische Therapie (Induktionstherapie) mit hoch wirksamen Arzneimitteln, z. B. beim Vorliegen von Treibermutationen. Hier wird der Einschluss in Studien empfohlen.

### 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, siehe [Tabelle 6](#), 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 lungenchonende Verfahren bevorzugt werden.

Nach einer R0 Resektion wird eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Empfehlungen zur Durchführung der adjuvanten Chemotherapie finden sich in Kapitel [6.2.3.1](#) und in [Therapieprotokolle](#).

Eine Alternative zur adjuvanten ist die neoadjuvante oder Induktionschemotherapie auch bei diesen Patienten, siehe Kapitel [6.2.3.2](#). 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 IIIA<sub>1</sub>, IIIA<sub>2</sub> und IIIA<sub>3</sub> unilevel (III<sub>3u</sub>)

Bei Patienten in den Stadien IIIA<sub>1</sub> und IIIA<sub>2</sub> 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% [33], in der Langzeit-Analyse von mit Cisplatin / Vinorelbin adjuvant behandelten Patienten um 14,7%. In diese Gruppe gehören auch Patienten mit einem Stadium IIIA<sub>3</sub> N2 unilevel (III<sub>3u</sub>), d. h. Lymphknotenbefall an einer ipsilateral mediastinalen Lokalisation. Allerdings

wurden nur wenige Patienten in diesen Stadien in die Studien eingeschlossen. Empfehlungen zur Durchführung der adjuvanten Chemotherapie finden sich in Kapitel [6.2.3.1](#) 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 [6.2.3.2](#)

Die definitive, kurativ intendierte Strahlenchemotherapie ist eine Alternative als primäre Therapiemaßnahme bei inoperablen Patienten, siehe Kapitel [6.2.2.2](#)

#### **6.1.4.3 Stadium IIIA<sub>3</sub> multilevel (IIIA<sub>3m</sub>)**

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, kurativ intendierte Strahlenchemotherapie, gefolgt von Durvalumab als konsolidierende Immuntherapie bei Patienten ohne Krankheitsprogress. Diese definitive Strahlenchemotherapie wird international als Standard angesehen. Der Wert einer konsolidierenden Chemotherapie nach Strahlenchemotherapie wurde bisher nicht belegt, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#). In einer randomisierten Studie bei Patienten im Stadium III mit nicht-resektablem Lungenkarzinom nach definitiver Strahlenchemotherapie führte die konsolidierende Immuntherapie mit dem Anti-PD-L1-Antikörper Durvalumab zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,52; Median 11,2 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (HR; Median). Die Zulassung der EMA ist begrenzt auf Patienten mit einer PD-L1 Expression  $\geq 1\%$ , in der Schweiz gilt diese Begrenzung nicht, siehe [Lungenkarzinom Zulassung](#).
- 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 [34]. Ob eine anschließende Operation, eine Bestrahlung oder eine kombinierte Induktionschemo- und Strahlentherapie die beste Methode zur optimalen lokalen Tumorkontrolle ist, ist nicht abschließend geklärt. Die Entscheidung im Tumorboard 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 IIIA<sub>4</sub>, Stadium IIIB (alle T N3)**

Empfohlen wird eine kombinierte definitive Strahlenchemotherapie, gefolgt von Durvalumab als konsolidierende Immuntherapie, bei Patienten ohne Krankheitsprogress und mit einer PD-L1 Expression  $\geq 1\%$ . In der Schweiz gilt die Zulassung unabhängig vom PD-L1-Status, siehe [Lungenkarzinom Zulassung](#).

Die kombinierte Strahlenchemotherapie 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% [35, 36].

Die Chemotherapie zur Strahlentherapie kann niedrig dosiert, z.B. Cisplatin 30 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich bzw. 6 mg/m<sup>2</sup> 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](#).

Die Inklusion eines operativen Verfahrens im Stadium IIIA<sub>4</sub> und IIIB ist nicht prinzipiell auszuschließen und kann insbesondere bei gutem Ansprechen auf eine Induktionstherapie bei jungen und fitten Patienten erwogen werden.

#### **6.1.5 Pancoast-Tumor**

Pancoast-Tumore (engl. Synonym: Superior Sulcus Tumor) sind eine distinkte Entität [37]. Charakteristische Symptome resultieren aus den Folgen des lokalen Wachstums, ausgehend von der Lungenspitze, mit Infiltration neuraler (Plexus brachialis, Ganglion stellatum) bzw. 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 Induktionsschemo- 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 erfolgt analog zum Einsatz im Stadium III, siehe Kapitel [6.1.4](#) 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 neu definierten Stadium M1b, z. B. mit soli-



tären Nebennieren-, ZNS-, Lungen-, Leber- oder Knochenmetastasen, bei denen ein potenziell 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 IIIA<sub>3</sub>. 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.

Bei Patienten kann als individuelles Konzept die Lokalthherapie der solitären Metastase und 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 Monolevel N2 (IIIA<sub>3</sub>) 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 ablativ Lokalthherapie (Primärtumor und Metastase) auf diejenigen Patienten begrenzt, die auch eine längerfristige Überlebensprognose haben, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#). Als definitive Lokalthherapie 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.

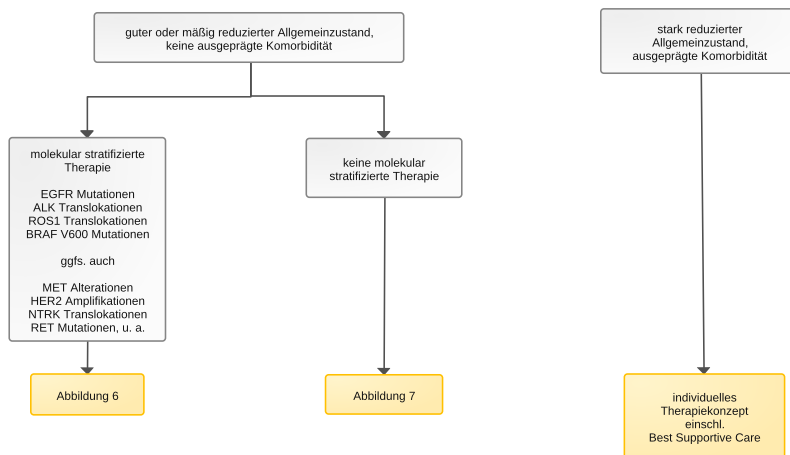


### 6.1.6.2 Stadium IV mit multiplen Metastasen

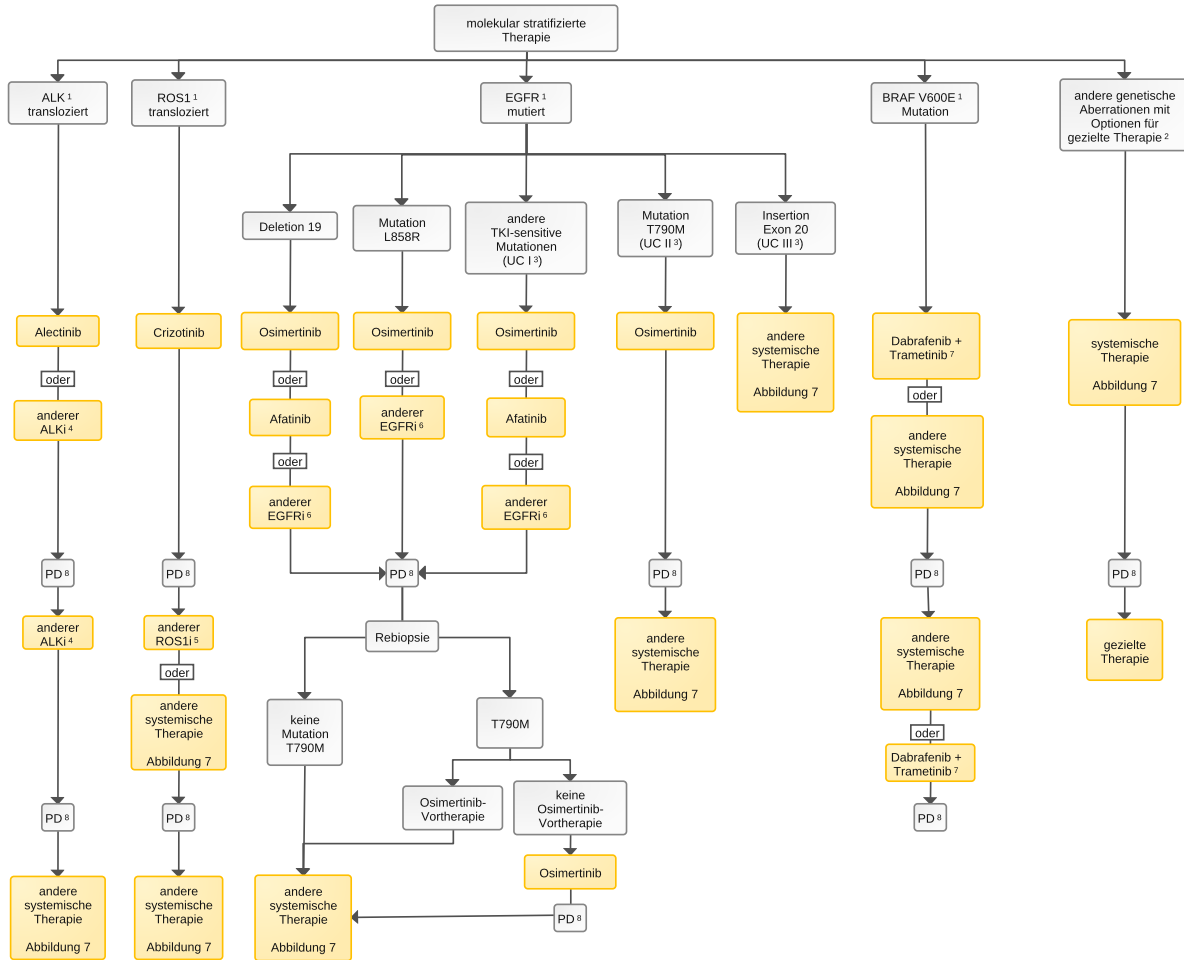
Bei diesen Patienten ist das Therapieziel palliativ [25, 26, 38]. Die mediane Überlebenszeit lag noch vor wenigen Jahren zwischen 8 und 12 Monaten. Bei Patienten mit aktivierenden Exon 19- oder Exon 21- sowie einigen der sog. „seltenen (uncommon)“ *EGFR* Mutationen sowie mit *ALK*-, *ROS1*- und *BRAF V600*- Alterationen unter zielgerichteter Therapie ist sie deutlich länger. Bei *EGFR*-Mutationen oder *ALK*-Translokationen liegen die medianen Überlebenszeiten im Bereich von mehreren Jahren. Palliative Therapie beinhaltet die Behandlung körperlicher und psychischer Beschwerden. Sie erfolgt interdisziplinär. Die Diagnostik erfolgt Symptom- und Therapieorientiert, siehe [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, immun-histochemischen und genetischen Markern. Ein Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in [Abbildung 5](#) dargestellt.

**Abbildung 5: Algorithmus für die medikamentöse Therapie in fortgeschrittenen Stadien - Übersicht**



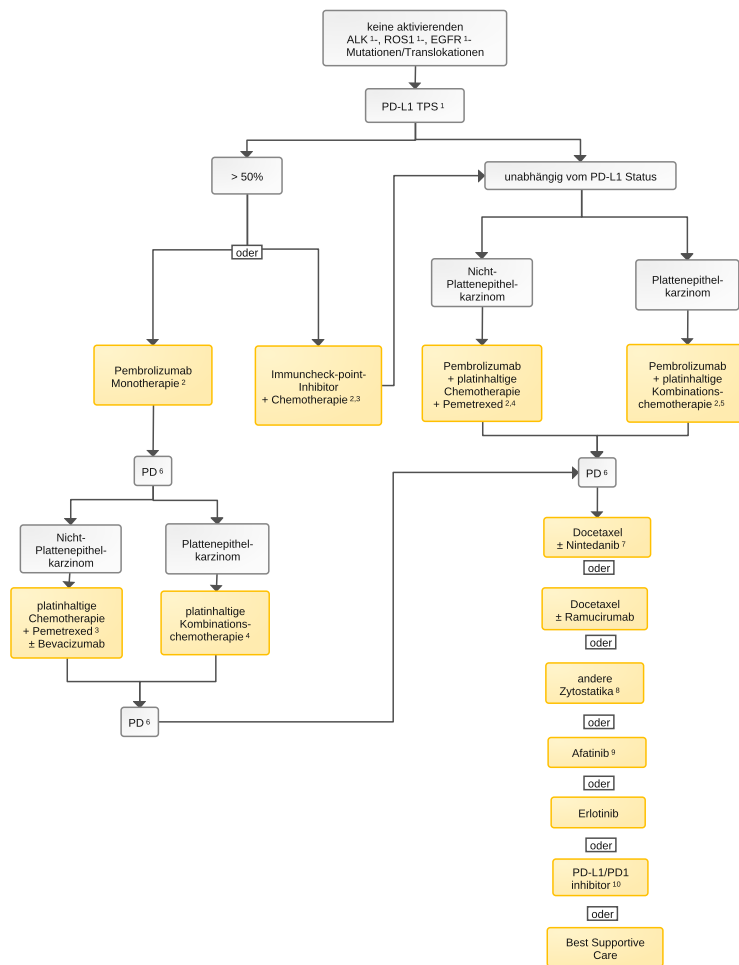
**Abbildung 6: Algorithmus für die molekular stratifizierte Therapie in fortgeschrittenen Stadien**



**Legende:**

<sup>1</sup>ALK - Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase; ROS1 - Gen der Protoonkogen Tyrosinproteinkinase ROS; EGFR - Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; BRAFV600E - Punktmutation im BRAF-Gen; <sup>2</sup>andere genetische Aberrationen - BRAFV600E; c-MET Exon 14 skipping mutation; NTRK Fusionen; <sup>3</sup>UC - uncommon mutations, UC I - Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21, UCII - Mutation T790M im Exon 20 allein oder in Kombination mit anderen Mutationen, UC III - Exon 20 Insertionen; <sup>4</sup>ALKi - ALK-Inhibitor: Alectinib, Ceritinib, Crizotinib; <sup>5</sup>ROSi - ROS1-Inhibitor: Ceritinib, Crizotinib, Cabozantinib (nicht in dieser Indikation zugelassen); <sup>6</sup>EGFR-TKI - Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib; <sup>7</sup>Dabrafenib/Trametinib kann in der Erst- oder der Zweitlinientherapie eingesetzt werden; <sup>8</sup>CR - komplette Remission, PR - partielle Remission, SD - stabile Erkrankung, PD - progrediente Erkrankung

**Abbildung 7: Algorithmus für die nicht-molekular stratifizierte medikamentöse Therapie in fortgeschrittenen Stadien**



**Legende:**

<sup>1</sup>PD-L1 TPS - Expression von PD-L1 auf Tumorzellen, quantifiziert nach dem Tumor Proportion Score (TPS); <sup>2</sup>wenn für Immuntherapie geeignet und keine relevanten Kontraindikationen bestehen; siehe auch Lungenkarzinom Zulassung; <sup>3</sup>Kombination aus einem Anti-PD1 Antikörper und Chemotherapie, differenziert nach der Histologie; <sup>4</sup>Kombination aus Cis- oder Carboplatin mit Pemetrexed; <sup>5</sup>Kombination von Carboplatin mit Paclitaxel oder nabPaclitaxel; <sup>6</sup>CR - komplette Remission, PR - partielle Remission, SD - stabile Erkrankung, PD - progrediente Erkrankung; <sup>7</sup>Nintedanib nur bei Adenokarzinom; <sup>8</sup>Zytostatikum der 3. Generation: Gemcitabin, Pemetrexed, Vinorelbin; Pemetrexed nur bei Nicht-Plattenepithelkarzinom; <sup>9</sup>Afatinib nur bei Plattenepithelkarzinom; <sup>10</sup>PD-1/PD-L1 Inhibitor: Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab; der Nachweis der Wirksamkeit ist nicht geführt bei Patienten, die in der Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorbehandelt sind;

Die Therapieindikation 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, molekularpathologische Alterationen (molekular-stratifizierte Therapie) und den Grad der PD-L1-Expression auf den Tumorzellen. Das Wissen um die therapeutischen Optionen ermöglicht ein optimales Patientenmanagement.

**6.1.6.2.1 EGFR-Mutationen**

Für die Therapie von Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen stehen Daten von Tyrosinkinase-Inhibitoren der ersten Generation (Erlotinib ± Bevacizumab, Gefitinib), der zweiten Generation (Afatinib, Dacomitinib) und der dritten Generation (Osimertinib) zur Verfügung, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#) und [Lungenkarzinom Zulassung](#). TKI sind wirksamer als platinhaltige Chemotherapie und mit weniger Nebenwirkungen belastet. Entscheidend für die

Wirksamkeit sind der TKI selbst und die Art der Mutation. Die Remissionsraten liegen zwischen 50-80%, das mediane progressionsfreie Überleben zwischen 8 und 19 Monaten. Trotz deutlicher Unterschiede gegenüber Chemotherapie und auch untereinander lassen sich in den meisten randomisierten Studien keine Überlebenszeitunterschiede 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) [39], siehe auch [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#).

Neuere Studien deuten auf eine mögliche, weitere Verbesserung der Prognose durch Kombination von TKI mit anderen Formen der Systemtherapie hin. Die Kombination von Erlotinib mit Bevacizumab führt einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#) und [Lungenkarzinom Zulassung](#). In einer japanischen Studie NEJ009 verlängerte die Kombination von Gefitinib mit Chemotherapie (Carboplatin + Pemetrexed) gegenüber der alleinigen Chemotherapie die Gesamtüberlebenszeit.

#### 6.1.6.2.1.1 Exon 19 Deletion (del19)

Exon 19 Deletionen stellen die häufigste, aktivierende *EGFR*-Aberration dar. 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 signifikant verlängert (Hazard Ratio 0,73; Median 0,1 Monat). Gesamtüberlebenszeit und die Rate der Therapieabbrucher waren nicht signifikant unterschiedlich.

In der randomisierten FLAURA-Studie führte Osimertinib gegenüber Erlotinib oder Gefitinib zu einer deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,46; Median 18,9 vs. 10,2 Monate) und zu einer niedrigeren Rate von ZNS-Progressen (6 vs 15%), siehe [Lungenkarzinom Zulassung](#). Die Daten zur Gesamtüberlebenszeit sind noch unreif.

Bei Progress unter TKI und Verdacht auf Resistenz sollte der Resistenzmechanismus durch eine Gewebe-Rebiopsie bzw. durch eine „Liquid Biopsy“ untersucht werden, insbesondere mit der Frage nach einer *EGFR T790M* Resistenzmutation, siehe Kapitel [6.1.6.2.1.3](#) Die Gewebe-Rebiopsie sollte an einer progredienten und für den Patienten relevanten Manifestation durchgeführt werden. Bei negativer Liquid Biopsy sollte eine Gewebeentnahme erfolgen.

#### 6.1.6.2.1.2 L858R Mutation

L858R Mutationen in Exon 21 sind die zweithäufigste, aktivierende *EGFR*-Aberration. 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. In der randomisierten FLAURA-Studie führte Osimertinib gegenüber Erlotinib oder Gefitinib zu einer deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,51; Median 4,9 Monate) und zu einer niedrigeren Rate von ZNS-Progressen (6 vs 15%), siehe [Lungenkarzinom Zulassung](#).

Bei Progress unter TKI und Verdacht auf Resistenz sollte der Resistenzmechanismus durch eine Gewebe-Rebiopsie bzw. durch eine „liquid biopsy“ untersucht werden, insbesondere mit der Frage nach einer *EGFR T790M* Resistenzmutation, siehe Kapitel [6.1.6.2.1.3](#) Die Gewebe-Rebiopsie sollte an einer progredienten und für den Patienten relevanten Manifestation durchgeführt werden.

#### 6.1.6.2.1.3 T790M Mutation (UC II)

Die Mutation *T790M* in *EGFR* Exon 20 tritt in ca. 60% der Fälle von Resistenz unter Erst- oder Zweitgenerations EGFR-TKI Therapie auf. Deshalb wird bei Progress eine Rebiopsie oder eine Liquid Biopsy empfohlen. Bei negativer Liquid Biopsy sollte eine Gewebeentnahme erfolgen. Bei Nachweis einer *T790M*-Mutation wird die Behandlung mit Osimertinib empfohlen. Die Remissionsraten liegen bei 65-70%, das progressionsfreie Überleben bei 9-11 Monaten. Bei Nicht-Ansprechen oder bei Progress unter Drittgenerations-EGFR-TKI ist eine Platin-basierte Chemotherapie die Therapie der Wahl. Daten liegen zur Kombination mit Bevacizumab und Atezolizumab vor.

#### 6.1.6.2.1.4 Andere TKI-sensitive EGFR-Mutationen (UC I)

Bei Patienten mit anderen genetischen *EGFR*-Aberrationen, sogenannten Uncommon Mutations (UC), wird zwischen TKI-sensitiven und -resistenten Mutationen unterschieden. Da diese selten sind und häufig auch komplexe Aberrationen vorliegen, sind Einzelfallentscheidungen erforderlich [Review, Kobayashi 2017]. Zu den sensitiven Mutationen gehören:

- *G719X* Mutation
- *L861Q* Mutation
- *S768I* Mutation
- *A763\_Y764insFQEA* Mutation
- *Exon19* Insertionen
- *Exon 18* Insertionen und Deletionen (indels)

Bei diesen Mutationen werden mit TKI vergleichbar hohe Remissionsraten und progressionsfreie Überlebenszeiten wie bei Mutation L858R erreicht. Die meisten Daten für die Uncommon mutations liegen für Afatinib vor, die FDA hat diesbezüglich die Zulassung von Afatinib erweitert. In einer Phase-II-Studie mit koreanischen Patienten wurde bei Uncommon mutations der Gruppe I mit Osimertinib eine Remissionsrate von 50% erzielt [40].

#### 6.1.6.2.1.5 Andere TKI-resistente EGFR Mutationen (UC III)

Die häufigsten Aberrationen in dieser Gruppe der Uncommon Mutations (UC III) sind Exon 20 Insertionen. Sie werden bei bis zu 12% aller Patienten mit EGFR-Mutationen gefunden. Bisher wurden über 40 verschiedene Mutationen nachgewiesen, bei einigen handelt es sich um interne Duplikationen. Die Ansprechraten auf TKI der ersten und zweiten Generation liegen unter 20%. Bei Patienten mit Exon 20-Insertionen ist die Gabe von EGFR-TKI nicht indiziert, spezifische Inhibitoren befinden sich in der klinischen Prüfung. Wenn ein Studieneinschluss nicht möglich ist, wird eine systemische Therapie wie bei Wildtyp-Patienten empfohlen, siehe Kapitel [6.1.6.2.4](#)

Der seltene Subtyp *D770\_N771insNPG* spricht möglicherweise gut auf Osimertinib oder andere TKI der dritten Generation an.

### 6.1.6.2.2 ALK-Translokationen

#### 6.1.6.2.2.1 Erstlinientherapie (ALK-Translokationen)

Für die Therapie von Patienten mit aktivierenden *ALK*-Translokationen stehen drei zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitoren zur Verfügung, siehe [Studienergebnisse Lungenkarzinom](#).

- Alectinib führt im direkten Vergleich gegenüber Crizotinib zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,50), auch mit einer signifikanten Reduktion des Auftretens von ZNS-Metastasen. Die Überlebenszeit ist bei allerdings noch unreifen Daten gegenüber dem Crizotinib-Arm nicht verlängert. Alectinib ist das Arzneimittel der Wahl in der Erstlinientherapie aufgrund der höheren Wirksamkeit gegenüber Crizotinib im direkten Vergleich und der besseren Verträglichkeit gegenüber Ceritinib im indirekten Vergleich.
- Crizotinib führt gegenüber einer Platin- und Pemetrexed-haltigen Chemotherapie zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,45; Median 3,9 Monate), zu einer Steigerung der Remissionsrate, zur Reduktion krankheitsassoziierter Symptome, zur Verbesserung der Lebensqualität und zu geringeren Nebenwirkungen. Die Gesamtüberlebenszeit wird nicht verlängert, allerdings werden die Daten durch eine hohe Switching- (Crossover-) Rate beeinflusst.
- Ceritinib führt gegenüber Platin-basierter Chemotherapie zu einer Erhöhung der Remissionsrate und zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,55; Median 8 Monate). Der Einfluss von Ceritinib auf die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,056$ ), allerdings werden die Daten durch eine hohe Switching- (Crossover-) Rate beeinflusst.

#### 6.1.6.2.2.2 Zweitlinientherapie (ALK-Translokationen)

Die Wahl der Zweitlinientherapie ist abhängig von der Erstlinientherapie und wird auch durch den Nachweis von Resistenzmutationen im *ALK* Gen beeinflusst. Bei Progress unter einem *ALK*-Inhibitor sollte der Resistenzmechanismus durch eine Gewebe-Rebiopsie bzw. durch eine „liquid biopsy“ untersucht werden. Die Gewebe-Rebiopsie sollte an einer progredienten und für den Patienten relevanten Manifestation durchgeführt werden. Bei negativer Liquid Biopsy sollte eine Gewebeentnahme erfolgen.

- Alectinib führt nach Vorbehandlung mit Crizotinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, zu einer Steigerung der Remissionsrate und zu einer Senkung der Rate schwerer Nebenwirkungen. Alectinib hat eine hohe Wirksamkeit bei ZNS-Metastasen. Die Gesamtüberlebenszeit wird nicht verlängert, allerdings werden die Daten durch eine hohe Switching- (Crossover-) Rate beeinflusst.
- Ceritinib führt nach Vorbehandlung mit Crizotinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und zu einer Besserung der klinischen Symptomatik. Bei der Gesamtüberlebenszeit zeigt sich kein Unterschied gegenüber der Chemotherapie, Die Gesamtüberlebenszeit wird nicht verlängert, allerdings werden die Daten durch eine hohe Switching- (Crossover-) Rate beeinflusst.
- Crizotinib wurde in der Zweitlinientherapie nur nach Vortherapie mit platinhaltiger Chemotherapie untersucht. Dann führt Crizotinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, zu einer Steigerung der Remissionsrate, zur Linderung krankheitsassoziierter Symptome und zu geringeren Nebenwirkungen. Bei der Gesamtüberlebenszeit zeigt sich kein Unterschied gegenüber der Chemotherapie, dieser Endpunkt ist wegen einer hohen Switching- (Crossover-) Rate nur eingeschränkt bewertbar.

Besonderes Augenmerk sollte bei *ALK*+ Lungenkarzinomen auf ZNS-Metastasen gelegt werden. Bei klinischen Symptomen ist eine bildgebende Diagnostik mittels MRT indiziert. Eine struktu-

rierte bildgebende Untersuchung, z. B. alle 3-6 Monate, sollte auch asymptomatischen Patienten angeboten werden.

Die weiteren Therapien orientieren sich an den Empfehlungen für Patienten ohne molekulare Stratifikationsmerkmale, siehe [Abbildung 7](#), Kapitel [6.1.6.2.4](#) und Kapitel [6.1.6.2.5](#)

Weitere wirksame ALK-Inhibitoren sind in klinischer Entwicklung. Der ALK- und EGFR-Inhibitor Brigatinib wurde von der FDA im April 2018 zur Therapie von Patienten mit Progress oder Unverträglichkeit unter Crizotinib auf der Basis einer Phase-II-Studie zugelassen.

#### **6.1.6.2.3 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 medianen progressionsfreien Überleben von 18,3 Monaten. Eine Wirksamkeit beim *ROS-1* translozierten NSCLC haben auch Ceritinib, Cabozantinib und Lorlatinib. Nach Versagen einer zielgerichteten Therapie ist eine Pemetrexed-haltige Chemotherapie empfohlen.

#### **6.1.6.2.4 BRAF V600-Mutationen**

*BRAF*-Mutationen werden bei 1-2% aller Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom nachgewiesen. Bei etwa der Hälfte handelt es sich um V600-Mutationen, davon in der großen Mehrzahl V600E, selten V600G [41]. Bei bisher unbehandelten Patienten führte der BRAF-Inhibitor Dabrafenib in einer einarmigen Phase-II-Studie in Kombination mit dem MEK-Inhibitor Trametinib zu einer Remissionsrate von 64% und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 24,6 Monaten. Bei mit Chemotherapie vorbehandelten Patienten lag die Remissionsrate bei 63%. Im indirekten Vergleich ist die Rate schwerer Nebenwirkungen niedriger als unter Chemotherapie. Daten randomisierter Studien liegen nicht vor. Dabrafenib/Trametinib kann in der Erst- oder Zweitlinientherapie eingesetzt werden.

#### **6.1.6.2.5 Andere genetische Aberrationen mit Optionen für zielgerichtete Therapie**

Beim NSCLC können zahlreiche weitere, genetische Aberrationen nachgewiesen werden. Hier bestehen Optionen für eine zielgerichtete Therapie. Wirksame Inhibitoren stehen in Studien zur Verfügung. Aufgrund der Seltenheit der Aberrationen liegen oft nur Daten aus Phase I/II-Studien, allein oder im Rahmen von Basket-Studien, vor. Es fehlen randomisierte Studien zum Vergleich dieser zielgerichteten Arzneimittel versus moderne Chemo- und/oder Immuntherapie, auch zur Positionierung zielgerichteter Arzneimittel in Erst- oder Zweitlinientherapie.

Ein Beispiel sind *MET* Alterationen: Aberrationen des *MET*-Protoonkogens werden bei sehr unterschiedlichen Malignomen nachgewiesen. Bei NSCLC-Patienten sind *MET* Exon 14 Skipping-Mutationen und *MET* Amplifikationen relevant. *c-MET* Exon 14 skipping Mutationen werden bei bis zu 4% aller Patienten mit Adenokarzinomen der Lunge nachgewiesen. Wirksame Arzneimittel sind Crizotinib und Cabozantinib, beide sind in dieser Indikation nicht zugelassen. Unter Crizotinib wurden Ansprechraten von bis zu 70% bei *MET* Exon 14 Skipping-Mutationen und bis zu 40% bei hoher *MET* Amplifikation berichtet. Registerdaten konnten zeigen, dass Patienten mit *c-met* Exon 14 Skipping Mutationen eine mediane Überlebenszeit von 24 Monaten aufweisen, wenn sie mit einem *MET*-Inhibitor behandelt werden, jedoch nur von 8 Monaten, wenn sie mit Chemotherapie behandelt werden.



Für weitere genetische Aberrationen wie *HER2*-Amplifikationen, *NTRK*-Fusionen, *RET*-Mutationen u. a. liegen Berichte mit kleinen Fallzahlen zur Wirksamkeit von zielgerichteten Arzneimitteln vor, die Datenlage ist aber nicht ausreichend für spezifische Therapieempfehlungen außerhalb von Studien. Die zielgerichtete Therapie ist eine attraktive Option bei definierten genetischen Aberrationen, aber nicht *per se* wirksamer als Chemo- bzw. Immuntherapie.

#### **6.1.6.2.6 Nicht-kleinzellige Lungenkarzinome ohne aktivierende EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen**

Die bisherige prädiktive Bedeutung der histologischen Klassifikation ist weitgehend von biologischen Parametern abgelöst worden. Die histologische Einteilung in Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom bzw. Nicht-Plattenepithelkarzinom ist relevant, wenn diese Klassifikation Basis von Zulassungsstudien war.

##### **6.1.6.2.6.1 Erstlinientherapie (ohne aktivierende EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen)**

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

- Expression des Immunmarkers PD-L1 auf  $\geq 50\%$  der Tumorzellen
  - Die Monotherapie mit dem Anti-PD1-Antikörper Pembrolizumab führt gegenüber platinhaltiger Chemotherapie zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,63; 30,2 vs 14 Monate), zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,50 Median 4,3 Monate) und zu einer Senkung der Rate schwerer Nebenwirkungen, siehe [Studienergebnisse Lungenkarzinom](#). Daten eines Vergleichs von Pembrolizumab Monotherapie gegenüber Pembrolizumab + Kombinationschemotherapie liegen nicht vor.
  - Alternativ Pembrolizumab + Kombinationschemotherapie: siehe nächster Abschnitt
- unabhängig von der PD-L1 Expression auf den Tumorzellen
  - Bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen führt die Kombination von Pembrolizumab mit einer platinhaltigen Chemotherapie und Pemetrexed gegenüber Kombinationschemotherapie zur Verbesserung der Überlebensrate nach 12 Monaten (HR 0,49; ÜLR +19,8%) und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,52; Median 3,9 Monate), siehe [Studienergebnisse Lungenkarzinom](#). Der relative Gewinn durch Pembrolizumab steigt mit dem Grad der PD-L1-Expression, ist aber auch in der Gruppe der PD-L1 negativen Patienten signifikant (HR 0,59).
  - Bei Plattenepithelkarzinomen wird durch die Kombination von Pembrolizumab mit einer platinhaltigen Chemotherapie und Paclitaxel gegenüber Kombinationschemotherapie eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,64; Median 4,6 Monate) und des progressionsfreien Überlebens (HR 0,56; Median 1,6 Monate) erreicht, siehe [Studienergebnisse Lungenkarzinom](#).
- Weitere wirksame Kombinationen von Immuncheckpoint-Inhibitoren und Chemotherapie sind bei
  - Nicht-Plattenepithelkarzinom die Kombination von Atezolizumab mit Carboplatin / Paclitaxel / Bevacizumab (BCP): gegenüber BCP Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,78; Median 5,5 Monate) und des progressionsfreien Überlebens (HR 0,62; Median 1,5 Monate)
  - Platten- oder Nichtplattenepithelkarzinom und hoher Mutationslast die Kombination von Nivolumab / Ipilimumab: gegenüber Chemotherapie Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,58; Median 1,7 Monate). Daten zum Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit liegen noch nicht vor.



- Bei Entscheidung für eine ausschließliche Chemotherapie ist die Kombinationschemotherapie mit zwei Zytostatika wirksamer als Monotherapie in Bezug auf die Remissionsrate, die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit. 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 die beiden Platinderivate äquieffektiv [42]. Die Wahl orientiert 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 führt 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.
- Bei mindestens stabiler Erkrankung kann die Therapie mit Einzelsubstanzen fortgesetzt werden. In einigen randomisierten Studien wurde die Überlebenszeit im Vergleich zu Kontrollen signifikant verlängert. Optionen sind
  - Pemetrexed bei Nicht-Plattenepithelkarzinom
  - TPS  $\geq 50\%$ : Pembrolizumab - Monotherapie alle 3 Wochen; in der Zulassungsstudie wurde Pembrolizumab bis zu 35 Zyklen gegeben
  - TPS  $< 50\%$  und Nicht-Plattenepithelkarzinom: Pembrolizumab + Pemetrexed alle 3 Wochen im Anschluss an die Kombinations-Immunchemotherapie; in der Zulassungsstudie wurde Pembrolizumab bis zu 35 Zyklen gegeben
- Eine Alternative zur Erhaltungskemotherapie 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.

#### 6.1.6.2.6.2 Zweitlinientherapie (ohne aktivierende EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen)

Die Optionen für die Zweitlinientherapie von Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom sind vielfältig. Fast alle wurden gegen Docetaxel- oder Pemetrexed-Monotherapie getestet. Hintergrund dieser Vergleichstherapien 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:

- Die gegen PD-1 bzw. PD-L1 gerichteten Immuncheckpoint-Inhibitoren Atezolizumab, Nivolumab und Pembrolizumab führen im Vergleich zu Docetaxel-Monotherapie zur Verlängerung der Überlebenszeit, in der Mehrzahl der Studien nicht zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist unter Checkpoint-Inhibitoren niedriger als unter Docetaxel. Unklar ist die Wirksamkeit, wenn ein Checkpoint-Inhibitor schon in einer früheren Therapiephase eingesetzt wurde. Deshalb wird die Zweitlinientherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor nach Erstlinientherapie mit einem Arzneimittel aus dieser Substanzklasse derzeit nicht empfohlen.
- Bei Patienten mit Adenokarzinom führte die Kombination von Docetaxel mit dem antiangiogen 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 antiangiogen wirksame Antikörper Ramucirumab führte bei Patienten in der Zweitlinientherapie des NSCLC, unabhängig von der Histologie, 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.

## 6.2 Therapieoptionen

### 6.2.1 Operation

#### 6.2.1.1 Primärtumor

Die Operation ist die Hauptmodalität bei kurativem Anspruch. Standard ist die Lobektomie [6, 24, 26]. 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- bzw. 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 Lymphknotendisektion ist nicht belegt. Auch bei PET - negativem Mediastinum werden abhängig von der Tumorlokalisation und -größe in 10-16% tumorbefallene Lymphknoten bei einer systematischen intraoperativen Lymphknotendisektion 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  $\geq 60$  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 und wird beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom nicht empfohlen, 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 [43]. 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 (Nachsorge). Die funktionelle Einschränkung wird mittels Lungenfunktionstestung einschließlich der 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 [35, 36]. 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](#)

Der Wert einer Ergänzung der Systemtherapie durch Immuncheckpoint-Inhibitoren ist nicht gesichert, diese Kombination wird außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen.

Empfohlene Dosierungen sind unter [Lungenkarzinom Therapieprotokolle](#) zusammengefasst. Mangels vergleichender Studien ist kein allgemeingültiger Standard definiert. Monochemotherapie 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 Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin oder Pemetrexed, siehe auch [Lungenkarzinom Zulassung](#) und [Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle](#).
- Die Kombination der Chemotherapie mit einem Anti-Angiogenese-Inhibitor führt nicht zur Verlängerung der Überlebenszeit bzw. einer Erhöhung der Überlebensrate.
- Daten zum Wert von Immuncheckpoint-Inhibitoren in der adjuvanten Systemtherapie liegen bisher nicht vor.

#### **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 IIIA<sub>3</sub> sowie in speziellen Fällen auch in den Stadien IB-III<sub>A1-2</sub>, 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-zielgerichteten Medikamente ist bei kurativen, perioperativen Therapiekonzepten nicht gesichert.

Eine Induktions-Chemotherapie kann bei Patienten mit primär inoperablen Tumoren aufgrund großen Tumolvolumens mit dem Ziel einer präoperativen Tumorverkleinerung diskutiert werden. Eine Induktionstherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor sollte derzeit nur in klinischen Studien eingesetzt werden.

Effektive Kombinationen medikamentöser Tumorthherapie 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-Tyrosinkinase. 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, siehe [Arzneimittel Bewertung Afatinib EGFR mutiert](#). 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), siehe [Arzneimittel Bewertung Afatinib Plattenepithelkarzinom](#).

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. In der Erstlinientherapie führte Alectinib in einer Dosierung von 1.200 mg/Tag gegenüber Crizotinib zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,50) und zu einer signifikanten Reduktion des Auftretens von ZNS-Metastasen, siehe [Arzneimittel Bewertung Alectinib Erstlinientherapie](#). Die Ergebnisse einer zweiten, nur in Japan durchgeführten Studie mit einer Dosierung von 600 mg/Tag bestätigen die Daten. In der Zweitlinientherapie führte Alectinib 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, siehe [Arzneimittel Bewertung Alectinib Zweitlinientherapie](#). Schwere Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 betreffen vor allem erhöhte Laborwerte (Daten aus der Zweitlinientherapie): 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%). Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3-5 traten in der Erstlinientherapie bei 41% der Patienten unter Alectinib auf. Nebenwirkungen, die unter Alectinib häufiger als unter Crizotinib auftraten waren Anämie, Myalgie, erhöhtes Bilirubin, Gewichtszunahme, muskuloskelettale Schmerzen und Photosensibilität.

#### **6.2.3.3.3 Atezolizumab**

Atezolizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-L1 Antikörper und gehört zur Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Atezolizumab führte in der Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC in der Zulassungsstudie und einer weiteren randomisierten Studie gegenüber Docetaxel zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (OAK: HR 0,73; Median 4,2 Monate; POPLAR: HR 0,73; Median 2,9 Monate), unabhängig vom Nachweis einer PD-L1-Expression auf den Tumorzellen, siehe [Arzneimittel Bewertung Atezolizumab bei NSCLC](#). Atezolizumab führte nicht zur Steigerung der Remissionsraten und nicht zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Die Rate schwerer Nebenwirkungen unter Atezolizumab ist niedriger als unter Docetaxel. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten mit insgesamt 37% unter Atezolizumab deutlich seltener als unter Docetaxel mit 54% auf. Fatigue (14%), Übelkeit (95), Appetitlosigkeit (9%) und Asthenie (8%) waren die häufigsten aller Nebenwirkungen unter Atezolizumab.



#### 6.2.3.3.4 Bevacizumab

Bevacizumab ist ein monoklonaler, antiangiogen wirksamer Antikörper. In der Erstlinientherapie von Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinomen führt Bevacizumab in Kombination mit Platinhaltiger Kombinationschemotherapie zu einer Steigerung der Remissionsraten und zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard 0,79; Median 2 Monate], siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#). Nachdem in einer frühen Phase II Studie schwere Hämoptysen bei Plattenepithelkarzinomen auftraten, wurden diese Patienten von den Zulassungsstudien ausgeschlossen. In einer neuen Studie zur Erstlinientherapie von Nicht-Plattenepithelkarzinomen verlängert die Kombination von Atezolizumab mit Carboplatin / Paclitaxel / Bevacizumab (ABCP) gegenüber BCP die Gesamtüberlebenszeit (HR 0,78; Median 5,5 Monate) und das progressionsfreie Überleben (HR 0,62; Median 1,5 Monate). Schwere Nebenwirkungen im CTCAE 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.

#### 6.2.3.3.5 Carboplatin

Carboplatin ist ein Platinderivat. Es hat ein günstigeres Nebenwirkungsspektrum als Cisplatin, ist allerdings auch etwas weniger effektiv. Die Remissionsraten sind signifikant niedriger, die Überlebenszeiten sind vergleichbar, siehe [Studienergebnisse Lungenkarzinom](#). Spezifische schwere Nebenwirkungen sind Hämatotoxizität (Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie), Übelkeit und Erbrechen, Neurotoxizität. Die Entscheidung der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im Einzelfall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren, siehe auch [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3289/2018-04-10\\_AM-RL-VI-SN\\_Carboplatin-NSCLC-Aktualisierung.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3289/2018-04-10_AM-RL-VI-SN_Carboplatin-NSCLC-Aktualisierung.pdf).

#### 6.2.3.3.6 Ceritinib

Ceritinib ist ein Zweitgenerations-ALK Inhibitor mit einer höheren Spezifität für die ALK-Kinase als Crizotinib. Ceritinib führt in der Erstlinientherapie gegenüber Platin-basierter Chemotherapie zu einer Erhöhung der Remissionsrate (72,5 vs 26,7%) und zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,55; Median 8 Monate). Der Einfluss von Ceritinib auf die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,056$ ), aber aufgrund einer hohen Switching-(Crossover-)Rate aus dem Chemotherapie- in den Ceritinib-Arm nur eingeschränkt bewertbar, siehe [Arzneimittel Bewertung Ceritinib Erstlinientherapie](#). In der Zweitlinientherapie führt Ceritinib 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 [Arzneimittel Bewertung Ceritinib Erstlinientherapie](#). Schwere Nebenwirkungen von Ceritinib sind Hepatotoxizität, gastrointestinale Toxizität, Verlängerung der QT-Zeit und Bradykardie. Weitere Nebenwirkungen sind Diarrhoe, Übelkeit/Erbrechen, Fatigue, erhöhte Transaminasen, abdominelle Schmerzen und Appetitlosigkeit.

#### 6.2.3.3.7 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 Strahlenthera-

pie. 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, Hämatoxizität, Elektrolytverschiebungen, Kardiotoxizität und Diarrhoe. Die Entscheidung der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im Einzelfall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren, siehe auch [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3289/2018-04-10\\_AM-RL-VI-SN\\_Carboplatin-NSCLC-Aktualisierung.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3289/2018-04-10_AM-RL-VI-SN_Carboplatin-NSCLC-Aktualisierung.pdf).

#### **6.2.3.3.8 Crizotinib**

Crizotinib ist ein oraler Inhibitor der Phosphorylierung von Tyrosinkinasen wie ALK, MET und ROS1. In der Erstlinientherapie bei Patienten mit *ALK* Mutationen führt 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 vs 45%), zur Reduktion krankheitsassoziierter Symptome 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, siehe [Arzneimittel Bewertung Crizotinib Erstlinientherapie](#). In einer direkt vergleichenden Studie zur Erstlinientherapie führt Alectinib gegenüber Crizotinib zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, nicht der Gesamtüberlebenszeit.

In der Zulassungsstudie bei Patienten mit *ALK* Mutationen in der Zweitlinientherapie führte Crizotinib zu höherer Ansprechrates, besserer Symptomkontrolle, längerem progressionsfreiem Überleben und besserer Lebensqualität als die Kontrollgruppe unter Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed, siehe [Arzneimittel Bewertung Crizotinib Zweitlinientherapie](#). 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, siehe [Arzneimittel Bewertung Crizotinib ROS1](#).

#### **6.2.3.3.9 Dabrafenib**

Dabrafenib ist ein BRAF-Inhibitor. Dabrafenib führt in Kombination mit Trametinib in der Erstlinientherapie bei Patienten mit BRAFV600 Mutation in einer einarmigen Phase-II-Studie zu einer Remissionsrate von 64% und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 24,6 Monaten, in der Zweitlinientherapie zu einer Remissionsrate von 63% und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 18,2 Monaten, siehe [Arzneimittel Bewertung Dabrafenib NSCLC, + Trametinib](#). Im indirekten Vergleich ist die Rate schwerer Nebenwirkungen niedriger als unter Chemotherapie. Daten randomisierter Studien liegen nicht vor. Nebenwirkungen, die unter Dabrafenib+Trametinib bei mehr als 5% der Patienten im CTCAE-Grad 3/4 auftraten, waren Neutropenie (5%), Hyponatriämie (7%) und Anämie (5%). Häufigste Nebenwirkung war Fieber (16%). Ein Plattenepithelkarzinom der Haut trat bei 2 Patienten (4%) auf. Schwere Nebenwirkungen traten bei 56% der Patienten auf.



### 6.2.3.3.10 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 anderen Kombinationen, z. B. mit Gemcitabin, eingesetzt werden, siehe [Lungenkarzinom Therapieprotokolle](#). Für die Zweitlinienmonotherapie ist Docetaxel effektiver als Vinorelbin oder Ifosfamid. In der ECOG Studie zum Vergleich von vier Platin-haltigen Kombinationstherapien traten folgende schwere 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.

### 6.2.3.3.11 Durvalumab

Durvalumab ist ein monoklonaler Anti-PD-L1 Antikörper und gehört zur Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. In einer randomisierten Studie bei Patienten im Stadium III eines nicht-resektablen NSCLC nach definitiver Strahlenchemotherapie führt die konsolidierende Immuntherapie mit dem Anti-PD-L1-Antikörper Durvalumab zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,52; Median 11,2 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (HR; Median). Informationen zur Zulassung finden sich unter [Lungenkarzinom Zulassungsstatus](#). Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die häufiger im Durvalumab-Arm als im Kontrollarm auftraten, waren Pneumonie (4,4 vs 3,8%) und Pneumonitis (3,4 vs 2,6%).

### 6.2.3.3.12 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 Kauasiern 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. In einer direkt vergleichenden Studie zur Erstlinientherapie führt Osimertinib gegenüber Erlotinib oder Gefitinib zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, nicht der Gesamtüberlebenszeit.

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 Hausausschlag (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.

### 6.2.3.3.13 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%).

### 6.2.3.3.14 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. In einer direkt vergleichenden Studie zur Erstlinientherapie führt Osimertinib gegenüber Erlotinib oder Gefitinib zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, nicht der Gesamtüberlebenszeit.

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%).

### 6.2.3.3.15 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 [Lungenkarzinom Therapieprotokolle](#). 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%).

### 6.2.3.3.16 Nintedanib

Nintedanib ist ein oraler VEGFR und FGFR Inhibitor. In einer Phase III Studie wurde die Kombination von Docetaxel + Nintedanib versus einer Monochemotherapie 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%).

#### **6.2.3.3.17 Nivolumab**

Nivolumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1 Antikörper und gehört zur Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. In einer randomisierten Studie zur Zweitlinientherapie führte Nivolumab bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom 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, siehe [Arzneimittel Bewertung Nivolumab NSCLC Plattenepithelkarzinom](#). Bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom führte er im randomisierten Vergleich mit einer Docetaxel-Monotherapie ebenfalls zu einer signifikanten Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,73; Median 2,8 Monate), einer Steigerung der Remissionsrate, nicht zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, siehe [Arzneimittel Bewertung Nivolumab NSCLC Nicht-Plattenepithelkarzinom](#).

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%).

In der Erstlinientherapie führt die Kombination von Nivolumab mit niedrig dosiertem Ipilimumab bei Patienten mit hoher Mutationslast gegenüber Chemotherapie zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,58; Median 1,7 Monate). Daten zum Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit liegen noch nicht vor. Nivolumab und Ipilimumab sind in dieser Indikation nicht zugelassen.

#### **6.2.3.3.18 Osimertinib**

Osimertinib ist ein oraler EGFR Tyrosinkinase-Inhibitor der dritten Generation. Zuerst wurde er zugelassen wegen seiner hohen Wirksamkeit bei Patienten mit einer Mutation T790M. Bei diesen Patienten führt Osimertinib gegenüber einer Kombinationstherapie mit Cis- oder Carboplatin/Pemetrexed zur Steigerung der Remissionsrate (71 vs 31%) und der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,37; Median 5,7 Monate). Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist nicht signifikant, aber aufgrund einer hohen Switching-(Crossover--Rate von 67% aus dem Chemotherapie- in den Osimertinib-Arm nur eingeschränkt bewertbar, siehe [Arzneimittel Osimertinib Zweitlinie](#). 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%).

In der Erstlinientherapie führt Osimertinib gegenüber Erlotinib oder Gefitinib (FLAURA Studie) zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,43; Median 10,4 Monate), Daten zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit stehen aus. Osimertinib ist in der Erstlinientherapie des EGFR mutierten Lungenkarzinoms zugelassen.

### 6.2.3.3.19 Paclitaxel / nab-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 anderen 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.

Eine Alternative zum Lösungsmittel-basierten Paclitaxel (solvent based, sbPaclitaxel) ist Albumin-gebundenes Paclitaxel (nabPaclitaxel). Bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC führte nabPaclitaxel in Kombination mit Carboplatin gegenüber sbPaclitaxel/Carboplatin zu einer signifikanten Steigerung der Ansprechrate (33 vs 25%). Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die häufiger unter nabPaclitaxel/Carboplatin auftraten waren Thrombozytopenie (47%) und Anämie (27%). Seltener als unter sbPaclitaxel traten Neuropathie und Neutropenie auf.

### 6.2.3.3.20 Pembrolizumab

Pembrolizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1 Antikörper und gehört zur Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. In der Erstlinientherapie führt Pembrolizumab als Monotherapie bei Patienten mit einer PD-L1 Expression  $\geq 50\%$  gegenüber platinhaltiger Chemotherapie zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,63; Median 16 Monate), zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,50 Median 4,3 Monate;) und einer Senkung der Rate schwerer Nebenwirkungen, siehe [Arzneimittel Bewertung Pembrolizumab NSCLC Erstlinie](#).

Bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom (Keynote 189) führt die Kombination von Pembrolizumab mit einer platinhaltigen Chemotherapie, unabhängig von der PD-L1-Expression, gegenüber Kombinationschemotherapie zur Verbesserung der Überlebensrate nach 12 Monaten (HR 0,49; ÜLR +19,8%) und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,52; Median 3,9 Monate;) siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#). Der relative Gewinn durch Pembrolizumab steigt mit dem Grad der PD-L1-Expression, ist aber auch in der Gruppe der PD-L1 negativen Patienten signifikant (HR 0,59). Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom führt die Kombination von Pembrolizumab mit einer platinhaltigen Chemotherapie und Paclitaxel gegenüber Kombinationschemotherapie (Keynote 407) zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,64; Median 4,6 Monate) und des progressionsfreien Überlebens (HR 0,56; Median 1,6 Monate).

In der Zweitlinientherapie führt Pembrolizumab Monotherapie gegenüber Docetaxel zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (HR 0,71; median 1,9 Monate), zu 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.

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 unter Pembrolizumab sind 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%).

### **6.2.3.3.21 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 alternierende (switch maintenance) und eine kontinuierliche (continuous maintenance) Erhaltungstherapie mit Pemetrexed zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit. 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 %).

### **6.2.3.3.22 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 nicht-kleinzelligen 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%).

### **6.2.3.3.23 Trametinib**

Siehe Kapitel [6. 2. 3. 3. 8](#)

### **6.2.3.3.24 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, endoluminale Kleinraumbestrahlung 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 [44]. 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 [45].

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 Lokaltherapie des Lungentumors, siehe [Abbildung 4](#) und Kapitel [6.1.6.1](#)

### **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 [6.1.6.1](#) 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 Tumorthherapie 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 [\[46\]](#). 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 9](#) zusammengefasst.



**Tabelle 9: Strukturierte Nachsorge nach kurativer Therapie**

Untersuchung	Monate 3	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese, körperliche Untersuchung	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 [43].

Bei Patienten in der palliativen Situation besteht in der Nachsorge nach medikamentöser Erstlinientherapie die Möglichkeit der frühzeitigen Einleitung einer Zweitlinientherapie bei Krankheitsprogress. Die S3 Leitlinie empfiehlt im Expertenkonsens die Verkürzung der dreimonatigen auf kürzere, 6-8 wöchige Intervalle [6]. Daten prospektiver Studien zum optimalen Nachsorgeintervall bei Einsatz der aktuellen Therapieoptionen liegen bisher nicht vor.

## 9 Literatur

1. Robert Koch-Institut [Hrsg.] und die Gesellschaft der 4epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [Hrsg.] Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe, Berlin 2015. [www.gekid.de](http://www.gekid.de)
2. Statistik Austria; [http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/luftroehre\\_bronchien\\_lunge/index.html](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, 2018, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.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](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. <http://dx.doi.org/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:10.1097/JTO.0000000000000067
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
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
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
20. Travis WD: Pathology of Lung Cancer. *Clin Chest Med* 32:669-692, 2011. DOI:10.1016/j.ccm.2011.08.005
21. Michels S, Wolf J: Stratified treatment in lung cancer. *Oncol Res Treat* 39:760-766, 2016. DOI:10.1159/000453406
22. 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
23. 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
24. Postmus PE, Kerr KM, Outkerk M et al.: Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28 Suppl 4:iv1-iv21, 2017. DOI:10.1093/annonc/mdx222
25. 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
26. Non-small lung cancer, Version 6.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2018. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)
27. Mountain CF: Revisions in the International system for staging lung cancer. *Chest* 111:1710-1717, 1997. PMID:9187198

28. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. *Lancet* 375:1267-1277, 2010. [PMID:20338627](#)
29. 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](#)
30. Haque W, Verma V, Polamraju P et al.: Stereotactic body radiation therapy versus conventionally fractionated radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* Jul 18, 2018: [DOI:10.1016/j.radonc.2018.07.008](#)
31. Yahya S, Ghafoor Q, Stevenson R et al.: Evolution of Stereotactic Ablative Radiotherapy in Lung Cancer and Birmingham's (UK) Experience. *Medicines* 5: pii:E77, 2018. [DOI:10.3390/medicines5030077](#)
32. Chang JY, Senan S, Paul MA et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol* 16:630-637, 2015. [DOI:10.1016/S1470-2045\(15\)70168-3](#)
33. 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](#)
34. 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](#)
35. 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](#)
36. 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](#)
37. Rusch V: Management of Pancoast tumours. *Lancet Oncol* 7:995-1005, 2006. [PMID:17138221](#)
38. 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](#)
39. The Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP) and Network Genomic Medicine (NGM): A genomics-based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med* 30:209ra153, 2013. [DOI:10.1126/scitranslmed.3006802](#)
40. Ahn MJ, Cho JH, Sun JM et al.: An open-label, multicenter, phase II single arm trial of osimertinib in non-small cell lung cancer patients with uncommon EGFR mutation (KCSG-LU15-09). *ASCO Annual Meeting*, Abstract 9050, 2018. [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.9050](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9050)
41. Paik PK, Arcila ME, Fara M et al.: Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* 29:2046-2051, 2011. [DOI:10.1200/JCO.2010.33.1280](#)
42. 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](#).
43. Williams JP: Assessment of radiation-induced lung disease. *Clin Adv Hematol Oncol* 9:160-162, 2011. [PMID:22173607](#)
44. Shaw PHS, Agharwal R: Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004, Issue 1. [DOI:10.1002/14651858.CD002916.pub2](#)

45. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen 032-054OL, 2016, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/032-054OL.html>
46. 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 Tumortherapie](#)
- [Lungenkarzinom - medikamentöse Tumortherapie](#)

## 12 Studienergebnisse

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

## 13 Zulassungsstatus

- [Lungenkarzinom - Zulassungsstatus von Arzneimitteln](#)
- [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  
[frank.griesinger@pius-hospital.de](mailto:frank.griesinger@pius-hospital.de)

### **Dr. med. Wilfried Eberhardt**

Universitätsklinikum Essen  
Westdeutsches Tumorzentrum  
Innere Klinik und Poliklinik  
Hufelandstr. 55  
45147 Essen  
[Wilfried.Eberhardt@uk-essen.de](mailto:Wilfried.Eberhardt@uk-essen.de)

### **Dr. med. Martin Früh**

Kantonsspital St. Gallen  
Departement Innere Medizin  
Fachbereich Onkologie/Hämatologie  
CH-9007 St. Gallen  
[martin.frueh@kssg.ch](mailto:martin.frueh@kssg.ch)

**PD Dr. med. Oliver Gautschi**

Luzerner Kantonsspital  
Medizinische Onkologie  
CH-6000 Luzern  
[oliver.gautschi@luks.ch](mailto: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  
[wolfgang.hilbe@wienkav.at](mailto:wolfgang.hilbe@wienkav.at)

**Prof. Dr. med. Hans Hoffmann**

Thoraxklinik am  
Universitätsklinikum Heidelberg  
Chirurgische Abteilung  
Amalienstr. 5  
69126 Heidelberg  
[hans.hoffmann@med.uni-heidelberg.de](mailto:hans.hoffmann@med.uni-heidelberg.de)

**Prof. Dr. med. Rudolf Maria Huber**

Klinikum der Universität München-Innenstadt  
Pneumologie  
Ziemssenstr. 1  
80336 München  
[huber@med.uni-muenchen.de](mailto:huber@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  
[robert.pirker@meduniwien.ac.at](mailto:robert.pirker@meduniwien.ac.at)

**PD Dr. med. Christoph Pöttgen**

Universitätsklinikum Essen  
Westdeutsches Tumorzentrum  
Klinik für Strahlentherapie  
Hufelandstr. 55  
45147 Essen  
[Christoph.Poettgen@uk-essen.de](mailto:Christoph.Poettgen@uk-essen.de)

**Dr. Ron Pritzkeleit**

Institut für Krebs epidemiologie  
Krebsregister Schleswig-Holstein  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck  
[ron.pritzkeleit@krebsregister-sh.de](mailto:ron.pritzkeleit@krebsregister-sh.de)

**Prof. Dr. med. Martin Reck**

LungenClinic Grosshansdorf GmbH  
Onkologischer Schwerpunkt  
Wöhrendamm 80  
22927 Großhansdorf  
[m.reck@lungenclinic.de](mailto:m.reck@lungenclinic.de)

**PD Dr. med. Niels Reinmuth**

Asklepios Fachkliniken München-Gauting  
Thorakale Onkologie

Robert-Koch-Allee 2  
82131 München-Gauting  
[n.reinmuth@asklepios.com](mailto:n.reinmuth@asklepios.com)

**Dr. med. Martin Sebastian**

Universitätsklinik Frankfurt  
Medizinische Klinik II  
Bereich Hämatologie/Onkologie  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt / Main  
[martin.sebastian@kgu.de](mailto:martin.sebastian@kgu.de)

**Prof. Dr. med. Dieter Ukena**

Klinikum Bremen-Ost gGmbH  
Klinik für Pneumologie und Beatmungsmedizin  
Interdisziplinäres Lungenzentrum  
Züricher Str. 40  
28235 Bremen  
[dieter.ukena@klinikum-bremen-ost.de](mailto:dieter.ukena@klinikum-bremen-ost.de)

**Prof. Dr. med. Cornelius Waller**

Medizinische Universitätsklinik Freiburg  
Abteilung Hämatologie/Onkologie  
Hugstetter Str. 55  
79106 Freiburg  
[cornelius.waller@uniklinik-freiburg.de](mailto:cornelius.waller@uniklinik-freiburg.de)

**Prof. Dr. med. Jürgen Wolf**

Universitätsklinik Köln  
Centrum für Integrierte Onkologie  
Kerpener Str. 62  
50937 Köln  
[juergen.wolf@uk-koeln.de](mailto:juergen.wolf@uk-koeln.de)

**Prof. Dr. med. Martin Wolf**

Klinikum Kassel  
Medizinische Klinik IV  
Hämatologie/Onkologie/Immunologie  
Mönchebergstr. 41-43  
34125 Kassel  
[mwolf@klinikum-kassel.de](mailto: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  
[bernhard.woermann@charite.de](mailto:bernhard.woermann@charite.de)

## **16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten**

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).