

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.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

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

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

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

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	5
2 Grundlagen	6
2.1 Definition und Basisinformationen	6
2.2 Epidemiologie	6
2.3 Pathogenese	8
2.4 Risikofaktoren	9
3 Vorbeugung und Früherkennung	9
3.1 Vorbeugung	9
3.2 Früherkennung	10
4 Klinisches Bild	11
5 Diagnose	11
5.2 Diagnostik	11
5.2.1 Erstdiagnose	11
5.3 Klassifikation	13
5.3.1 Stadien	13
5.3.1.1 TNM und IASLC / UICC8	13
5.3.1.2 Stadium IIIA N2 nach Robinson	15
5.3.2 Histologie	16
5.3.3 Molekularbiologie	16
5.3.3.1 Operable Stadien	16
5.3.3.2 Stadium IV	17
5.3.4 Immunhistologie	17
5.6 Allgemeinzustand und Komorbidität	17
5.6.1 Klinische und funktionelle Operabilität	17
5.6.2 Geriatrisches Assessment	18
5.6.3 Ernährungszustand	18
6 Therapie	19
6.1 Therapiestruktur	19
6.1.1 Stadium IA	20
6.1.2 Stadium IB	20
6.1.3 Stadium IIA und IIB	21
6.1.4 Stadium III - Übersicht	22
6.1.4.1 Stadium IIIA T3 N1, T4 N0, T4 N1	22
6.1.4.2 Stadium IIIA	23
6.1.4.3 Stadium IIIA	24
6.1.4.4 Stadium IIIA	26
6.1.4.5 Stadium IIIC	26

6.1.5	Pancoast-Tumor.....	26
6.1.6	Stadium IV	27
6.1.6.1	Stadium IVA mit oligometastatischer Erkrankung.....	27
6.1.6.2	Stadium IVB mit multiplen Metastasen.....	28
6.1.6.2.1	ALK-Translokationen	32
6.1.6.2.1.1	Erstlinientherapie bei ALK-Translokationen	32
6.1.6.2.1.2	Zweit- und Drittlinientherapie.....	33
6.1.6.2.2	BRAF V600-Mutationen	34
6.1.6.2.3	EGFR-Mutationen	34
6.1.6.2.3.1	Exon 19 Deletion (del19)	35
6.1.6.2.3.2	L858R Mutation.....	35
6.1.6.2.3.3	Atypische / Uncommon Mutations (UC)	36
6.1.6.2.4	HER2-Amplifikationen und -Mutationen	38
6.1.6.2.5	KRAS-Mutationen	38
6.1.6.2.6	c-MET-Alterationen.....	38
6.1.6.2.7	NTRK-Mutationen	39
6.1.6.2.8	RET-Translokationen	39
6.1.6.2.9	ROS1-Translokationen	40
6.1.6.2.10	Weitere, prädiktive, genetische Marker für eine gezielte Therapie.....	41
6.1.6.2.11	Nicht-kleinzellige Lungenkarzinom ohne aktivierende EGFR-, ROS1- ..	41
	oder ALK- Aberrationen	
6.1.6.2.11.1	Erstlinientherapie bei NSCLC ohne aktivierende EGFR-, ROS1- oder ..	41
	ALK-Aberrationen	
6.1.6.2.11.2	Zweitlinientherapie	44
6.2	Therapieoptionen.....	44
6.2.1	Operation.....	44
6.2.1.1	Primärtumor.....	44
6.2.1.2	Lymphknoten	45
6.2.2	Strahlentherapie	45
6.2.2.1	Alleinige Strahlentherapie	45
6.2.2.2	Kombinierte Radiochemotherapie.....	46
6.2.3	Medikamentöse Therapie.....	47
6.2.3.1	Adjuvante Systemtherapie.....	47
6.2.3.2	Induktionschemotherapie	47
6.2.3.3	Substanzen (nach Substanzklasse und in alphabetischer Reihen- ..	48
	folge)	
6.2.3.3.1	Zytostatika.....	48
6.2.3.3.1.1	Carboplatin	48
6.2.3.3.1.2	Cisplatin.....	48
6.2.3.3.1.3	Docetaxel.....	49

6.2.3.3.1.4 Gemcitabin	49
6.2.3.3.1.5 Paclitaxel / nab-Paclitaxel	49
6.2.3.3.1.6 Vinorelbin / Vinca-Alkaloide.....	49
6.2.3.3.2 Immuntherapie	50
6.2.3.3.2.1 Atezolizumab	50
6.2.3.3.2.2 Durvalumab	50
6.2.3.3.2.3 Ipilimumab.....	50
6.2.3.3.2.4 Nivolumab.....	51
6.2.3.3.2.5 Pembrolizumab	51
6.2.3.3.3 Molekular zielgerichtete Therapie.....	52
6.2.3.3.3.1 Afatinib	52
6.2.3.3.3.2 Alectinib.....	53
6.2.3.3.3.3 Amivantamab	53
6.2.3.3.3.4 Brigatinib	53
6.2.3.3.3.5 Capmatinib	53
6.2.3.3.3.6 Ceritinib	54
6.2.3.3.3.7 Crizotinib	54
6.2.3.3.3.8 Dabrafenib	54
6.2.3.3.3.9 Dacomitinib	55
6.2.3.3.3.10 Entrectinib	55
6.2.3.3.3.11 Erlotinib	55
6.2.3.3.3.12 Gefitinib	56
6.2.3.3.3.13 Larotrectinib	56
6.2.3.3.3.14 Lorlatinib.....	56
6.2.3.3.3.15 Osimertinib	57
6.2.3.3.3.16 Pralsetinib.....	57
6.2.3.3.3.17 Selpercatinib.....	57
6.2.3.3.3.18 Sotorasib.....	58
6.2.3.3.3.19 Tepotinib	58
6.2.3.3.3.20 Trametinib.....	58
6.2.3.3.3.21 Trastuzumab Deruxtecan.....	58
6.2.3.3.4 Angiogenese-Inhibitoren.....	59
6.2.3.3.4.1 Bevacizumab	59
6.2.3.3.4.2 Nintedanib	59
6.2.3.3.4.3 Ramucirumab	59
6.3 Besondere Situationen.....	60
6.3.1 Bronchus- und Trachealstenose	60
6.3.2 Maligner Pleuraerguss	60
6.3.3 Knochenmetastasen	60
6.3.4 Hirnmetastasen	61

6.3.5 Isolierte Lebermetastasen	61
6.3.6 Isolierte Nebennierenmetastasen	61
6.3.7 HIV-assoziierte Lungenkarzinome	61
7 Rehabilitation.....	62
8 Nachsorge und Kontrolluntersuchungen	62
8.1 Kurative Therapie	62
8.2 Palliative Maßnahmen.....	62
9 Literatur	63
11 Therapieprotokolle	72
12 Studienergebnisse.....	72
13 Zulassungsstatus	72
14 Links.....	72
15 Anschriften der Autoren.....	73
16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte.....	75

Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC)

ICD-10: C34.-

Stand: November 2022

Erstellung der Leitlinie:

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

Autoren: Frank Griesinger, Gudrun Absenger, Annalen Bleckmann, Wilfried Eberhardt, Martin Eichhorn, Martin Früh, Oliver Gautschi, Wolfgang Hilbe, Hans Hoffmann, Rudolf Maria Huber, Klaus Kraywinkel, Sonja Loges, Christoph Pöttgen, Martin Reck, Niels Reinmuth, Martin Sebastian, Jan Michael Siehl, Cornelius Waller, Jürgen Wolf, Bernhard Wörmann

In Kooperation mit der AIO

Vorherige Autoren: Robert Pirker, Ron Pritzkeleit, Jan Stöhlmacher, Michael Thomas, Dieter Ukena, Martin Wolf

In Kooperation mit der AIO

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 Niedrigdosis-Computertomographie kann Lungenkarzinome in frühen Stadien erkennen und die Lungenkrebsmortalität bei Rauchern und in noch größerem Ausmaß bei Raucherinnen senken, ist aber in den deutschsprachigen Ländern bisher noch 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 zahlreiche, biologisch unterschiedliche Entitäten mit eigenen Behandlungskonzepten eingeteilt. Die Prognose der Pat. wird u. a. vom Stadium, dem molekularen Subtyp, der Histologie, dem Geschlecht, dem Allgemeinzustand und der Komorbidität bestimmt.

Therapieoptionen sind Operation, Bestrahlung und systemische Therapie, häufig kombiniert als multimodales Konzept. Patientinnen und Patienten (Pat.) mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) haben in frühen und in einem Teil der fortgeschrittenen Stadien einen kurativen Therapieanspruch. Für die große Mehrzahl von Pat. im Stadium IIIB/C und 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 Pat. deutlich verbessert. Darüber hinaus stehen Zytostatika, Angiogenese-Inhibitoren, lokale endoskopische und perkutane interventionelle Therapien sowie unterstützende Maßnahmen zur Verfügung.

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

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Lungenkarzinome sind primär in der Lunge entstandene, epitheliale Malignome. In Therapie-orientierten 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, weitere pulmonale Tumoren und benigne Raumforderungen 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

Die folgenden Ergebnisse basieren auf den Daten der Krebsregister aus den einzelnen deutschen Bundesländern, die für bundesweite Auswertungen beim Zentrum für Krebsregisterdaten zusammengeführt werden [137].

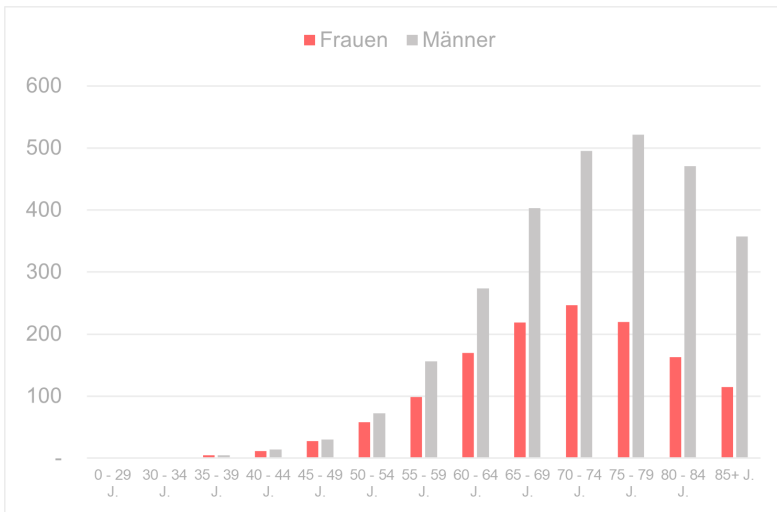
Im Zeitraum 2017 - 2019 machten NSCLC etwa 79% aller Lungenkrebsfälle aus, die über Kliniken, Praxen oder Pathologien an die Krebsregister gemeldet wurden. 15% waren SCLC, in etwa 5% der Fälle war aufgrund unspezifischer Angaben zur Histologie keine Zuordnung möglich. Adenokarzinome bildeten mit 54% die größte Gruppe innerhalb der NSCLC, gefolgt von Plattenepithelkarzinomen (28%). Die übrigen Fälle waren großzellige oder undifferenzierte Karzinome (6%), Karzinoide/neuroendokrine Karzinome (5%), oder ließen sich den genannten Subgruppen nicht eindeutig zuordnen (7%, einschließlich 2% adenosquamöse Karzinome).

Der Anteil von Adenokarzinomen war bei Frauen mit 62% höher als bei Männern (49%), bei denen umgekehrt die Plattenepithelkarzinome einen höheren Anteil einnehmen (33% vs. 19%).

Etwa 14.500 Frauen und 25.900 Männer erkrankten in Deutschland jährlich erstmals an einem NSCLC. Da etwa 12% der Fälle nur über Todesbescheinigungen bekannt werden, die in der Regel keine histologische Differenzierung erlauben und daher in die Inzidenz des Lungenkrebses, nicht jedoch in diejenige der beiden Subgruppen eingehen, sind die genannten Zahlen als Mindestangaben zu verstehen.

Die altersspezifische Inzidenz steigt bis in die 8. Lebensdekade mit dem Alter an, der Altersmedian lag zuletzt bei 69 Jahren, nur rund 2 % der Betroffenen erkrankten vor dem 50. Lebensjahr, siehe [Abbildung 1](#).

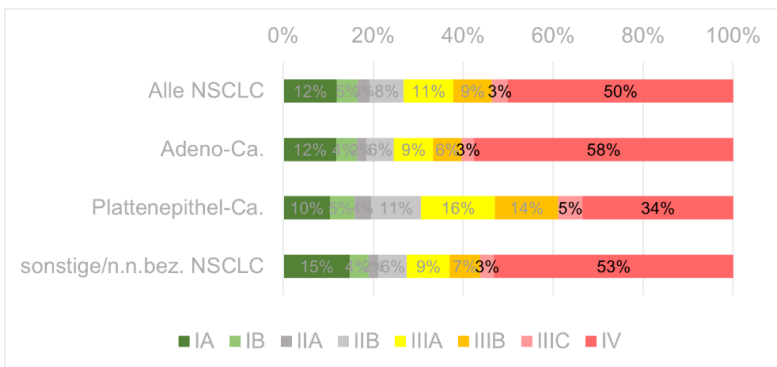
Abbildung 1: Jährliche Inzidenzraten des NSCLC je 100.000 Personen, nach Alter und Geschlecht (Deutschland, 2017-2019)



Die altersspezifischen Erkrankungsrate sind bei Männern in allen Altersgruppen und bei jüngeren Frauen rückläufig, bei Frauen über 60 Jahre noch ansteigend. Diese Entwicklungen spiegeln die geschlechtsspezifischen Trends beim Rauchverhalten mit einer Latenz von mehreren Jahrzehnten wider, mittel- bis langfristig ist daher auch bei den Frauen mit einem Rückgang zu rechnen. Die absolute Zahl der Erkrankungen ist seit etwa 2015 mit insgesamt rund 40.000 Erkrankungen pro Jahr nahezu konstant, nachdem sie in den Jahren zuvor noch kontinuierlich zugenommen hatte.

In 50% der Neuerkrankungen mit ausreichender Dokumentation der Tumorstadien liegen bei Erstdiagnose der NSCLC bereits Fernmetastasen vor, nur 27% der Fälle werden in den frühen Stadien I oder II nach UICC diagnostiziert. Bei den Plattenepithelkarzinomen ist die Verteilung etwas günstiger als bei den Adenokarzinomen, siehe [Abbildung 2](#).

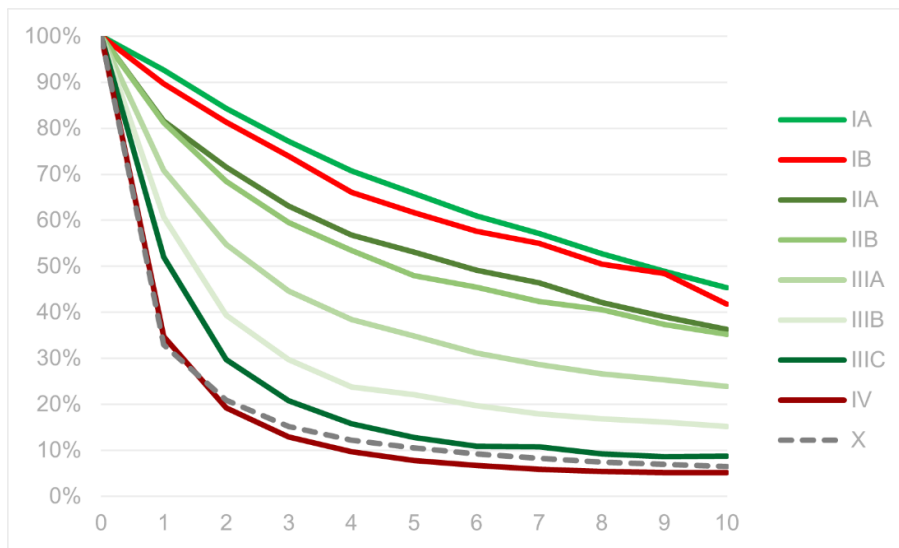
Abbildung 2: Relative Verteilung von Stadien und Histologie bei Erstdiagnose (Deutschland, 2017-2019)



Die relativen 5- Jahres-Überlebensraten als Schätzer für das krankheitsspezifische Überleben liegen für die Periode 2017-2019 für NSCLC mit 21,7% um knapp vier Prozentpunkte höher als 10 Jahre zuvor (17,9%).

[Abbildung 3](#) verdeutlicht die Abhängigkeit der Überlebensprognosen vom Tumorstadium.

Abbildung 3: Relatives Überleben* bis 10 Jahre nach Erstdiagnose eines NSCLC, Periodenanalyse (2017-2019)



Legende:

*relativ zur Überlebenswahrscheinlichkeiten in der Allgemeinbevölkerung mit gleicher Alters- und Geschlechtsverteilung

Auffallend sind hier die erheblichen Unterschiede innerhalb des Stadiums III (IIIA bis IIIC), während die Ergebnisse für Stadium IA und IB bzw. IIA und IIB jeweils nahe beieinanderliegen. Trotz der Unterschiede in der Stadienverteilung sind die Überlebensraten für Plattenepithel- und Adenokarzinome fast identisch, bei gleichem Stadium haben demnach Adenokarzinome meist eine etwas bessere Prognose. Vor allem beim Adenokarzinom liegen die relativen 5-Jahres-Überlebensraten bei Frauen höher als bei Männern (27,4% vs. 21,0%).

In Österreich stand im Jahr 2019 der Lungenkrebs mit 2.061 Fällen (11% aller Krebsneuerkrankungen) bei Frauen und 2.770 Fällen (12%) bei Männern jeweils an zweiter Stelle der Krebsneuerkrankungen. Mit etwa jedem fünften Krebssterbefall nahm Lungenkrebs bei Männern den ersten Rang unter den krebsbedingten Todesursachen ein (21%), bei Frauen stand er an zweiter Stelle (17%) [116]. Auch in der Schweiz ist Lungenkrebs bei Männern die zweithäufigste und bei Frauen die dritthäufigste Krebskrankheit. Der jährliche Mittelwert der Erkrankten lag in den Jahren 2014 – 2018 für Männern bei 2758 und für Frauen bei 1894. Es handelt sich bei den Männern um die häufigste und bei Frauen um die zweithäufigste Krebstodesursache. Die Neuerkrankungsrate und die Sterberate nehmen bei Männern bis zum 84. Altersjahr und bei Frauen bis zum 79. Altersjahr zu. Bei den Männern nehmen die Neuerkrankungs- und Sterberaten seit 1989 ab (-33% resp. -47%), während bei den Frauen beide Raten zunehmen (+82% resp. +62%) [12].

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 Malignomen mit der höchsten Mutationslast, wenngleich dies nicht für alle molekularen Subgruppen gilt. Molekulare Analysen 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 zielgerichtete Arzneimittel zur Verfügung. Relevant für die Ausbreitung der Tumorzellen ist auch die Interaktion mit dem Immunsystem. Hier stehen Arzneimittel zur Verfügung, die zielgerichtet in die Immunregulation eingreifen.

2.4 Risikofaktoren

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

- erworben, exogen
- Rauchen, auch Passivrauchen
- ionisierende Strahlen (hohe Umwelt-Radonbelastung, Uranbergbau, medizinische Strahlenexposition)
- Feinstaub
- Dieselmotorabgase
- Asbest
- Quarzstäube
- chronische Infektionen

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 aber auch als Passivrauchen, bei weitem der wichtigste Risikofaktor. Dazu gehören alle Formen des inhalativen Tabakkonsums, einschl. Wasserpfeifen (Shisha). Die Interaktion von Rauchen mit anderen exogenen oder endogenen Risikofaktoren ist nicht abschließend geklärt, mit Hinweis auf einen überadditiven Effekt, z. B. bei Asbestexposition.

Als Berufskrankheit ist Lungenkrebs in Deutschland bei beruflicher Exposition durch Arsen, Asbest, Beryllium, Cadmium, Chrom, Kokerei-Rohgase, Nickel, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK), Siliziumdioxid [48], und durch Passivrauchen anerkannt. Für einige Substanzen wurde die Intensität der Exposition (Dosis, Dauer) festgelegt. Auf Grundlage der Ergebnisse des National Lung Cancer Screening Trial [1] hat die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung seit 2014 für Risikopersonen ein erweitertes Vorsorgeangebot zur Lungenkrebsfrüherkennung auf Basis einer Niedrigdosis-CT-Untersuchung (LD-HRCT) entwickelt.

3 Vorbeugung und Früherkennung

3.1 Vorbeugung

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

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

Das Vermeiden von Rauchen ist die entscheidende Präventionsmaßnahme (WHO Framework Convention on Tobacco Control) [49, 53]. Der erhöhte Konsum von Obst und Gemüse reduziert das Risiko für Lungenkrebs, besonders bei Rauchern [53].

Randomisierte Studien bei Risikopersonen für Lungenkrebs haben keinen positiven, präventiven Effekt für die Einnahme von β -Carotin, verschiedene Formen der Retinoide, Vitamin E, Folsäure, Tee-Extrakte, Selen, N-Acetylcystein, Acetylsalicylsäure, Metformin, Celecoxib, inhalierte Steroide und andere Substanzen gezeigt [117]. Spezifische Formen der Nahrungsergänzung oder Medikamente zur Prävention von Lungenkarzinom werden nicht empfohlen.

3.2 Früherkennung

Da die Prognose des Lungenkarzinoms stadienabhängig und in den Frühstadien eine kurative Lokalthherapie möglich ist, ist 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 [31].

Im deutschsprachigen europäischen Raum gibt es mit Ausnahme einer Empfehlung der SUVA (Schweizerische Unfallversicherungsanstalt) für Personen mit Asbestkontakt und der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung bei beruflich exponierten Risikopersonen bisher 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. Die Früherkennung mittels Niedrigdosis-Computertomographie (CT) des Thorax steigert in einer Risikopopulation die Detektionsrate von Lungenkarzinomen. Im National Lung Cancer Screening Trial (NLST) der USA hat die CT-basierte Früherkennung die krebspezifische Mortalität und die Gesamtmortalität in einer randomisierten Studie an 53.454 starken Rauchern bzw. Exrauchern im Alter von 55-74 Jahren signifikant gesenkt [1]. Bestätigt wurden diese Daten aktuell durch den NELSON-Trial aus den Niederlanden und Belgien. Hier zeigte sich insbesondere bei Frauen eine deutliche Senkung der Lungenkrebs-spezifischen Mortalität nach 9 Jahren (Hazard Ratio 0,52), aber auch bei Männern war der Unterschied deutlich und statistisch signifikant (Hazard Ratio 0,76) [23]. Hingegen wurde die Gesamtsterblichkeit durch das Lungenkrebs-Screening nicht beeinflusst, so dass das Thema kontrovers bleibt. Auch die Daten einer kleineren deutschen Studie bestätigen den Wert einer Früherkennung mittels Niedrigdosis-Computertomographie bei Risikopersonen [9]. Weitere Studien mit niedrigerer Fallzahl zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Risiken dieser Früherkennung sind die hohe Rate falsch positiver Befunde, Komplikationen invasiver Diagnostik und Überdiagnostik von Karzinomen mit geringer Progredienz [82]. Diese müssen bei einer qualitätsgesicherten Einführung des Screenings berücksichtigt werden.

Raucherentwöhnung zeigt ähnliche Effekte und sollte mit Screening-Programmen kombiniert werden [119].

Ziel der aktuellen Bestrebungen der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften ist die kurzfristige Implementierung eines Früherkennungsprogramms bei asymptomatischen Risikopersonen in Kombination mit einer Raucherentwöhnung. Eine positive Nutzen-Risiko Bewertung des Niedrigdosis-CT-Screenings durch das IQWiG liegt seit Oktober 2020 vor. Das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) kam in seiner im Dezember 2021 veröffentlichten wissenschaftlichen Bewertung ebenfalls zu einer positiven Einschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses, allerdings unter strengen Bedingungen. Diese sind aktuell Gegenstand politischer Diskussionen zwischen dem Gemeinsamen Bundesausschuss und dem BfS. Die erforderliche Genehmigung durch das Bundesministerium für Umweltschutz, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz (BMUV) steht noch aus und wird für Ende 2022 erwartet. Danach hat der G-BA maximal 18 Monate Zeit zur Festlegung der genauen Ausführungsbestimmungen für die Lungenkrebsfrüherkennungsmaßnahme mittels LDCT. Mit dem Beginn eines nationalen Früherkennungsprogramms für das Lungenkarzinom ist daher nicht vor 2024 zu rechnen.

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 Patient*innen mit Lungenkarzinom

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

Legende:

* Paraneoplastische Syndrome treten häufiger bei Patient*innen mit kleinzelligem Lungenkarzinom, siehe [Lungenkarzinom, kleinzellig \(SCLC\)](#), und zu einem geringeren Teil bei Patient*innen mit Adenokarzinomen auf.

Bei einem Teil der Patient*innen 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 [17]

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

Legende:

¹ CT - Computertomographie;

² FDG-PET-CT- Positronenemissionstomographie mit diagnostischem CT, in Österreich möglich;

³ MRT - Magnetresonanztomographie;

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

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

Tabelle 3: Ausbreitungsdiagnostik

Untersuchung	Anmerkung
Sonographie Oberbauch	
FDG-PET-CT ¹	bei kurativem Therapiekonzept
EUS / EBUS ² mit Biopsie	bei V. a. mediastinalen Lymphknotenbefall
Mediastinoskopie (VAM ³ , VAMLA ³), ggf. Video-assistierte Thorakoskopie (VATS ³)	falls kein ausreichendes mediastinales Staging durch endoskopische Untersuchungen erfolgen kann
MRT ⁴ Schädel	Methode der ersten Wahl zur Diagnostik zerebraler Metastasen
CT ⁵ Schädel	falls MRT ⁴ Schädel nicht durchführbar
Knochenszintigraphie	falls FDG-PET-CT ¹ nicht durchführbar
CT ⁵ Abdomen (einschl. Nebennieren, unterer Leberrand und Becken)	falls FDG-PET-CT ¹ nicht durchführbar
MRT ⁴ Ganzkörper	Alternative, falls FDG-PET-CT nicht möglich; bei fehlendem kurativen Therapieanspruch nicht indiziert
Pleurapunktion und ggf. Videothorakoskopie	bei Pleuraerguss, ggf. Pleurabiopsie und Thorakoskopie

Legende:

¹ FDG-PET-CT - Positronenemissionstomographie mit Computertomographie;

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

³ VAM: videoassistierte Mediastinoskopie, VAMLA: videoassistierte mediastinale Lymphadenektomie,

⁴ MRT - Magnetresonanztomographie;

⁵ CT - Computertomographie;

5.3 Klassifikation

5.3.1 Stadien

Die Klassifikation erfolgte bis zum 31. 12. 2016 auf der Basis der TNM und der UICC Kriterien Version 7. Seit dem 1. 1. 2017 ist die neue Stadieneinteilung nach IASLC/UICC8 gültig, siehe Kapitel [5. 3. 1. 2.](#)

5.3.1.1 TNM und IASLC / UICC8

Die vorherige Klassifikation UICC7 ist aufgrund der Daten von fast 100.000 Pat. 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 [[6](#), [32](#), [42](#), [75](#), [91](#)], siehe [Tabellen 4](#) und [Tabelle 5](#).

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

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
T (Tumor)	Tis	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma in situ
	T1	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser <3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
	• T1a(mi)	<ul style="list-style-type: none"> • Minimal invasives Adenokarzinom
	• T1a	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser ≤1 cm
	• T1b	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser >1 und ≤2 cm
	• T1c	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser >2 und ≤3 cm
	T2	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser >3 und ≤4 cm <u>oder</u>
	• T2a	<ul style="list-style-type: none"> • Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Karina, aber ohne direkte Invasion der Karina • Infiltration der viszeralen Pleura <u>oder</u> • tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen und Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
	• T2b	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser >4 und ≤5 cm
	T3	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser >5 aber ≤7 cm <u>oder</u> • Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Sulcus superior), N. phrenicus, parietales Perikard <u>oder</u> • zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
T4	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser >7 cm <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> • zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen 	
N (Lymphknoten)	N0	<ul style="list-style-type: none"> • keine Lymphknotenmetastasen
	N1	<ul style="list-style-type: none"> • Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und / oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und / oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
	N2	<ul style="list-style-type: none"> • Metastase in ipsilateralen mediastinalen und / oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	<ul style="list-style-type: none"> • Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraclaviculären Lymphknoten
M (Metastase)	M0	<ul style="list-style-type: none"> • keine Fernmetastasen
	M1	<ul style="list-style-type: none"> • Fernmetastasen
	• M1a	<ul style="list-style-type: none"> • separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen • Pleura mit knotigem Befall • maligner Pleuraerguss • maligner Perikarderguss
	• M1b	<ul style="list-style-type: none"> • isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ
	• M1c	<ul style="list-style-type: none"> • mehrere Fernmetastasen (>1) in einem oder mehreren Organen

Tabelle 5: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 8 [42, 120]

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-c 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 N2 nach Robinson

Aufgrund der therapeutischen Relevanz wird das sehr heterogene Stadium IIIA mit ipsilateralem, mediastinalem Lymphknotenbefall zusätzlich nach Robinson eingeteilt [95], siehe [Tabelle 6](#).

Tabelle 6: Subklassifikation des Stadiums IIIA (nach Robinson) [95]

Stadium	Beschreibung
IIIA ₁	inzidentelle Lymphknotenmetastasen in einer oder mehreren Lymphknotenstationen nach postoperativer Aufarbeitung im Präparat
IIIA ₂	intraoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer mediastinalen Lymphknotenstation (intraoperativer Schnellschnitt) und ggf. Abbruch des Eingriffs ohne Resektion
IIIA ₃ *	präoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer oder mehreren Lymphknotenstationen (PET, Mediastinoskopie, Biopsie), potentiell resektabel
IIIA ₄	ausgedehnte („bulky“) oder fixierte N2-Metastasen oder Metastasen in mehreren Lymphknotenstationen (mediastinale Lymphknoten > 2 - 3 cm) mit extrakapsulärer Infiltration; nicht resektabel

Legende:

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

In der Regel sollte bei Verdacht auf N2 oder N3-Metastasierung eine zytologische oder histologische Sicherung mittels EBUS/EUS oder - falls dies nicht gelingt - mittels chirurgischer Biopsie, d. h. videoassistierter Mediastinoskopie (VAM), videoassistierter mediastinoskopischer Lymphadenektomie (VAMLA) oder videoassistierter Thorakoskopie (VATS), angestrebt werden. Bei zweifelsfrei ausgedehntem mediastinalem Lymphknotenbefall („bulky disease“) kann im interdisziplinären Konsens auf eine biopsische Sicherung verzichtet werden. Insbesondere bei endobron-

chialen Tumorverschluss mit Retentionspneumonie, bei Karzinomen mit hohem Inflamationsgrad oder bei Sarkoidose liefert die FDG-PET-CT häufig falsch positive Befunde.

5.3.2 Histologie

Die aktuelle histologische Klassifikation nach WHO / IARC ist in [Tabelle 7](#) zusammengefasst.

Tabelle 7: Histologische Klassifikation des NSCLC nach WHO / IARC

Klassifikation	Differenzierung	Charakterisierung/Kriterien
Plattenepithelkarzinom	verhornend	
	nicht verhornend (p40+, TTF1-)	(p40+, TTF1-)
	basaloid	p40+/TTF1-
Adenokarzinom	präinvasiv	<3 cm mit <5 mm Invasion
	minimal invasiv	
	<ul style="list-style-type: none"> • invasiv • G1 lepidisch • G2 azinär, papillär • G3 mikropapillär, solide 	
	Varianten	
Großzelliges Karzinom		
Neuroendokrine Tumore	Karzinoid <ul style="list-style-type: none"> • typisches Karzinoid • atypisches Karzinoid 	
	kleinzelliges Karzinoid (SCLC9)	
	großzelliges neuroendokrines Karzinom (LCNEC)	

Innerhalb dieser Gruppen werden z. T. weitere Varianten differenziert [121]. 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

5.3.3.1 Operable Stadien

Die Diagnostik Therapie-relevanter Mutationen und von Biomarkern soll bei allen Pat. in den operablen Stadien für diese Marker erfolgen:

- *ALK* Translokationen
- *EGFR Exon 18-21* Mutationen

Hintergrund dieser Empfehlung ist, dass der Zulassungsstatus der adjuvanten Immuntherapie mit Atezolizumab Pat. mit *EGFR*- und *ALK*-Alterationen ausschließt. Zur Zulassung von Osimertinib in der adjuvanten Therapie verweisen wir auf Kapitel 6.1. Ein Einfluss der weiteren, o. g. Treibermutationen auf die Wirksamkeit der adjuvanten Immuntherapie ist möglich, aber bisher nicht gesichert.

5.3.3.2 Stadium IV

Die Diagnostik Therapie-relevanter Mutationen soll bei allen Pat. im Stadium IV vor Beginn einer medikamentösen Erstlinientherapie erfolgen. Sie soll diese Aberrationen erfassen (in alphabetischer Reihenfolge):

- *ALK* Translokationen
- *BRAF-V600E* Mutation
- *EGFR Exon 18-21* Mutationen
- *HER2*-Mutationen
- *KRAS-G12C* Mutation
- *c-MET* Exon 14 Skipping Mutationen
- *NTRK* Translokationen
- *RET* Translokationen
- *ROS1* Translokationen

Nicht für alle diese genetischen Aberrationen ist eine zielgerichtete Therapie bereits in der Erstlinie zugelassen. Doch kann der frühe Nachweis ggf. relevant sein für einen Studieneinschluss, für einen notwendigen Therapiewechsel bei Chemo- bzw. Immuntherapieunverträglichkeit oder bei schnellem Progress.

Für weitere Alterationen werden spezifische Therapiekonzepte entwickelt, siehe Kapitel [6.1.6.2.4](#). Dazu gehören u. a.

- *c-MET*-Alterationen mit Amplifikation und Translokationen
- *NRG1-Translokationen*

Die molekularbiologische Diagnostik soll zielgerichtet, umfassend, gewebesparend, integriert, qualitätsgesichert und zeitnah (≤ 10 Arbeitstage) erfolgen.

5.3.4 Immunhistologie

Die immunhistochemische Bestimmung von PD-L1 soll bei allen Pat. in den operablen Stadien II-III, im Stadium III nach definitiver Radiochemotherapie und bei allen Pat. im Stadium IV vor Beginn einer medikamentösen Erstlinientherapie erfolgen. Je nach Zulassungsbestimmung ist die PD-L1-Expression auf den Tumorzellen (Tumor Proportion Score, TPS) bzw. auf den Tumor-infiltrierenden Immunzellen (Tumor-infiltrating Immune cells, IC) relevant.

5.6 Allgemeinzustand und Komorbidität

Die Therapieoptionen werden bei Pat. mit Lungenkarzinom oft durch reduzierten Allgemeinzustand sowie kardiovaskuläre, pulmonale oder andere, auch altersbedingte Komorbiditäten 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 8](#)) und das perioperative kardiovaskuläre Risiko zu berücksichtigen (siehe [Tabelle 9](#)). Ein differenzierter Algorithmus zur prätherapeu-

tischen Fitness von Pat. mit Lungenkarzinom wurde von der European Respiratory Society (ERS) und der European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) erarbeitet [11].

Tabelle 8: Untersuchungen zur Lungenfunktion [11, 53]

Untersuchung	Anmerkung
Spirometrie: FEV ₁ ¹ , TLC _{CO} ²	Methoden der ersten Wahl
Ganzkörperplethysmographie	
arterielle Blutgase in Ruhe	
Spiroergometrie	bei Pat. mit Einschränkung von FEV ₁ und / oder Diffusionskapazität (TLC _{CO}), oder anderen limitierenden kardiovaskulären Risiken

Legende:

¹ FEV₁ – forciertes expiratorisches 1-Sekunden-Volumen;

² TLC_{CO} – CO-Transferfaktor (CO-Diffusionskapazität);

Tabelle 9: Klinische Prädiktoren eines erhöhten, perioperativen, kardiovaskulären Risikos (nach American College of Cardiology (ACC) und American Heart Association (AHA)) [63]

Risiko	Parameter
hoch	<ul style="list-style-type: none"> • instabile koronare Herzkrankheit <ul style="list-style-type: none"> ◦ kürzlicher Myokardinfarkt mit Hinweis auf relevantes Ischämierisiko, basierend auf klinischen Symptomen oder nicht-invasiven Untersuchungen ◦ instabile oder schwere Angina pectoris (Grad 3 oder 4) • dekompensierte Herzinsuffizienz • signifikante Arrhythmien <ul style="list-style-type: none"> ◦ AV Block II. oder III. Grades ◦ symptomatische ventrikuläre Arrhythmien bei Herzinsuffizienz ◦ supraventrikuläre Arrhythmien mit nicht kontrollierter Herzfrequenz • schwere Herzklappenerkrankung
mittel	<ul style="list-style-type: none"> • leichte Angina pectoris (Grad 1 oder 2) • vorhergehender Myokardinfarkt, basierend auf der Anamnese oder pathologischen Q Zacken • kompensierte Herzinsuffizienz oder Z. n. dekompensierter Herzinsuffizienz • Diabetes mellitus
gering	<ul style="list-style-type: none"> • fortgeschrittenes Alter (>70 Jahre) • abnormes EKG (linksventrikuläre Hypertrophie, Linksschenkelblock, Kammerendteilveränderungen) • fehlender Sinusrhythmus bei normfrequenter Kammeraktion (z. B. Vorhofflimmern) • geringe Belastbarkeit • Z. n. Apoplex • schlecht eingestellte arterielle Hypertonie

5.6.2 Geriatrisches Assessment

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

5.6.3 Ernährungszustand

Etwa ein Drittel aller Pat. mit Lungenkarzinom sind mangelernährt [67]. Allen Pat. sollte im Verlauf wiederholt ein Screening auf Mangelernährung mit einem validierten Tool [60] angeboten werden. Bei Risikokonstellation im Screening sollten eine weitergehende Diagnostik und eine

professionelle Ernährungsberatung angeboten werden. Alle Pat. sollten zur Unterstützung der Körperzellmasse zu regelmäßigem Muskeltraining motiviert und angeleitet werden.

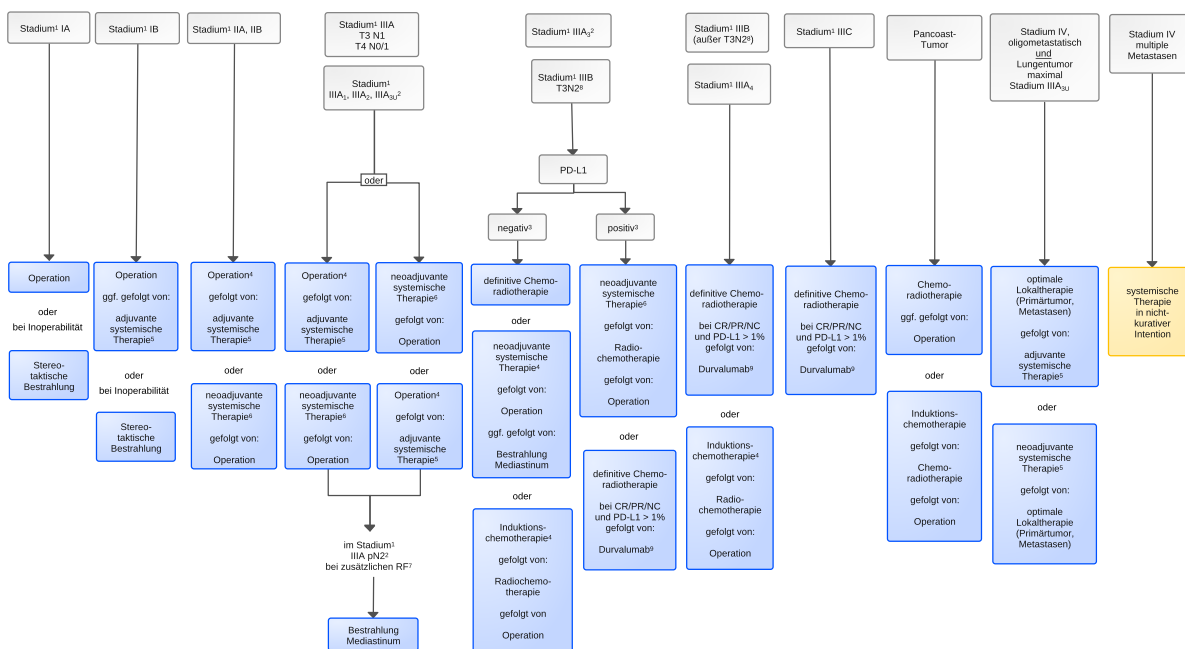
6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Die Behandlung erfolgt stadienabhängig [53, 76], 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 der Pat. ist Voraussetzung für seine autonome Entscheidung. Ein Algorithmus für die Primärtherapie ist in [Abbildung 4](#) dargestellt. Wenn immer möglich, sollen Pat. im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.

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



Legende:

■ kurativ intendierte Therapie; ■ nicht-kurativ intendierte Therapie;

¹ klinische Stadien;

² Die Festlegung der individuellen Therapie soll in einem interdisziplinären Tumorboard unter Beteiligung aller diagnostisch und therapeutisch tätigen Disziplinen erfolgen;

³ negativ: PD-L1 <1%; positiv: PD-L1 ≥1%;

⁴ Operation – Überbegriff für alle Formen der Tumorresektion bzw. -ablation;

⁵ die adjuvante systemische Therapie nach Resektion umfasst

- Platin-haltige Chemotherapie in den Stadien IIA – IIIA und

- bei EGFRmut (del 19, L858R) in den Stadien IB – IIIA: Osimertinib (zur Klassifikationsänderung von UICC 7. Edition bzw. nach UICC 8. Edition siehe Kapitel 6.1.2.) und

- bei PD-L1-Expression auf Tumorzellen ≥50% in den Stadien IIA – IIIA bei EGFR/ALK Wildtyp: Atezolizumab; - oder eine Kombination aus diesen Optionen

⁶ Platin-haltige Kombinationschemotherapie + Nivolumab, für abweichende Zulassungen in den jeweiligen Ländern siehe Arzneimittel Zulassungsstatus.

⁷ zusätzliche Risikofaktoren: multipler N2-Befall und Kapselüberschreitung;

⁸ pT3 Kriterium aufgrund der Tumorgöße, Brustwandinfiltration oder einer Größe zwischen 5 - 7 cm erfüllt;

⁹ siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen; Zulassung in der Schweiz unabhängig vom PD-L1-Status

Die Empfehlungen für die lokale Therapie mit kurativem Anspruch gelten für die gesamte Gruppe der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome. Bei der systemischen Therapie ohne kurativen Anspruch werden die Empfehlungen nach histologischen, immunologischen und genetischen Markern differenziert. Durch die Einführung der systemischen molekular-gezielten Therapie, der Checkpointinhibitoren und der multimodalen, interdisziplinären Therapie können auch Pat. mit metastasierter Erkrankung und insbesondere Pat. im oligometastasierten Tumorstadium Überlebenszeiten über 5 Jahre erreichen.

6.1.1 Stadium IA

Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Operation ist die Therapie der Wahl, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Die postoperativen 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium IA bei 80-93% [42, 53, 100, 132]. Eine adjuvante Chemotherapie verbessert die 5-Jahresüberlebensrate nicht. 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 Pat. In einem Kohortenvergleich der National Cancer Database der USA ist die stereotaktische der konventionell fraktionierten Bestrahlung in Bezug auf das Gesamtüberleben überlegen [45]. Mit stereotaktischen Methoden können lokale Kontrollraten erzielt werden, die denen der Chirurgie vergleichbar sind [131]. Zwei randomisierte Studien (STARS, ROSEL) zum Vergleich von stereotaktischer Strahlentherapie versus chirurgische Resektion wurden vorzeitig aufgrund langsamer Rekrutierung beendet. Die Ergebnisse wurden in einer gepoolten Analyse zusammengefasst [16]. Die Daten sind nicht ausreichend für den Beleg einer Gleichwertigkeit von Operation und SABR im Hinblick auf das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben.

6.1.2 Stadium IB

Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Operation ist die Therapie der Wahl, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Die postoperativen 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium IB in der jetzt gültigen Stadieneinteilung bei 73% [42, 53, 100, 132]. Die Änderung der Klassifikation hat auch das Stadium IB betroffen, Tumoren >4 cm gehören jetzt zum Stadium II.

Bei Pat. im Stadium IB kann eine adjuvante Chemotherapie in Betracht gezogen werden. Die aus den Daten abgeleiteten Empfehlungen verschiedener Leitlinien sind nicht einheitlich [53, 76]. Retrospektive Analysen deuten darauf hin, dass möglicherweise Pat. im Stadium IB (TNM, Version 7) mit zusätzlichen Risikofaktoren wie mikropapilläre oder solide Subtypisierung der Adenokarzinome, Pleurainfiltration, lymphatische (L1) oder vaskuläre (V1) Infiltration auch von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren [122]. Diese zusätzlichen Parameter sind nicht prospektiv validiert. In diesem Zusammenhang ist besonders auf potenzielle Kontraindikationen und Komorbiditäten zu achten. Empfehlungen zur Durchführung der adjuvanten Chemotherapie finden sich in Kapitel 6.2.3.1. und in [Lungenkarzinom Therapieprotokolle](#).

Bei Pat. im Stadium IB und Nachweis einer der *EGFR*-Mutationen *del19* oder *L8585R* kann auch eine adjuvante Therapie mit Osimertinib in Betracht gezogen werden, siehe Kapitel 6.1.3. Zu berücksichtigen ist dabei, dass sich die Einschlusskriterien der Zulassungsstudie ADAURA an den Kriterien nach UICC 7 orientierten. 50 der 106 der im Osimertinib-Arm nach UICC 7 klassifizierten Pat. sind auch nach UICC 8 im Stadium IB [59]. Das muss bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden.

Eine adjuvante Bestrahlung ist nur indiziert nach inkompletter Resektion (R1, R2), 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 [62].

Die Strahlentherapie ist eine Alternative als primäre Therapiemaßnahme bei inoperablen Pat.

6.1.3 Stadium IIA und IIB

Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Operation ist die entscheidende, auf Kuration ausgerichtete Therapiemodalität, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Die postoperativen 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium IIA zwischen 60 und 65%, für das Stadium IIB zwischen 53 und 56% [42, 53, 76, 77, 120, 132]. Im Stadium IIA und IIB sollte eine Systemtherapie, adjuvant oder als Induktionstherapie, durchgeführt werden.

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 [26]. In der Langzeit-Metaanalyse von mit Cisplatin / Vinorelbin behandelten Pat. lag die 5-Jahresüberlebensrate um 11,6% höher als in der Kontrollgruppe.

Der Wert einer adjuvanten Systemtherapie mit molekular-zielgerichteten und Immuncheckpoint-Inhibitoren ist derzeit Gegenstand zahlreicher Studien. Bisher vorliegende, therapierelevante Ergebnisse sind:

- *EGFR*-Mutationen
 - In der ADAURA-Studie führte die adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre bei Pat. mit einer *EGFR* common mutation (*del19, L858R*) in den Stadien IB, II und IIIA (UICC7) nach einer R0 Resektion gegenüber Placebo zur signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (HR 0,17; $p < 0,001$) und zur Reduktion des Risikos einer ZNS-Metastasierung um 90% [130]. 76% der Pat. hatten zusätzlich eine adjuvante Chemotherapie erhalten.
Reife Daten zum Einfluss von adjuvantischem Osimertinib auf die Gesamtüberlebenszeit liegen noch nicht vor. Die Daten von ADAURA bestätigen die Ergebnisse einer Phase-III-Studie bei chinesischen Pat. mit aktivierenden *EGFR*-Mutationen im Stadium II/IIIA, in der die adjuvante Therapie mit Gefitinib gegenüber Cisplatin / Vinorelbin zu einer Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (HR 0,60; Median 10,7 Monate) geführt hat [139]. Allerdings wurde die Gesamtüberlebenszeit durch die Gabe von Gefitinib über 2 Jahre nicht verlängert, was teilweise durch den Einsatz von *EGFR* TKIs bei Progress erklärt werden kann. In einer weiteren, in Japan durchgeführten randomisierten Studie zum Vergleich von Gefitinib vs Cisplatin/Vinorelbin führte Gefitinib zu einer niedrigeren Rate früher Rezidive, in der finalen Auswertung zeigte sich allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen in Bezug auf das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben [118].
- Immuncheckpoint-Inhibitoren
 - In der IMpower 010-Studie bei Pat. mit NSCLC in den Stadien IB-IIIa (TNM 7) nach adjuvanter Chemotherapie führte eine anschließende Immuntherapie mit Atezolizumab über 16 Zyklen zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,81). Die Unterschiede waren deutlicher bei Pat. in den höheren Erkrankungsstadien, und zeigten einen Trend zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bei Expression von PD-L1. Die Zulassung beschränkt die Indikation auf Pat. mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, hohem Rezidivrisiko und Ausschluss einer *EGFR*- bzw. *ALK*-Alteration). Daten zum Einfluss von Atezolizumab auf die Gesamtüberlebenszeit sind noch unreif [35, 134].

Eine Alternative zur adjuvanten Systemtherapie ist die Induktionschemotherapie, auch als präoperative oder neoadjuvante Therapie bezeichnet, siehe auch Kapitel 6.2.3.1. Basis der Induktionschemotherapie beim NSCLC vor Operation waren zwei randomisierte, im Jahr 1994 publizierte Studien zum Vergleich dieser neuen Therapieform versus alleinige Operation. Die Ergeb-

nisse suggerierten einen Überlebensvorteil für die Induktionschemotherapie bei Pat. im Stadium IIIA. Die größte Metaanalyse auf der Basis individueller Daten von 2.385 Pat. schloss die klinischen Stadien IB (nach UICC7, 46% der Pat.), IIB (26%) und IIIA (21%) ein, und zeigte eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und der 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate durch die kombinierte Therapie (HR 0,87; $p = 0,0007$) [78]. Im indirekten Vergleich entsprechen die Daten dieser kombinierten Therapie denen der adjuvanten Chemotherapie. Allerdings sind die Kollektive nicht identisch. Die Einschlusskriterien zur Induktionschemotherapie beruhen auf der klinischen Stadieneinteilung, während die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie auf der pathologischen Klassifikation beruht.

Ergebnisse direkter, randomisierter Studien zum Vergleich der Induktionschemotherapie versus adjuvante Chemotherapie fehlen weitgehend. Nur eine spanische Studie führte einen dreiarmligen Vergleich von alleiniger Operation versus einer neoadjuvanten oder einer adjuvanten Therapie durch, ohne Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit zwischen den Studienarmen [36]. Argument für die Induktionstherapie ist die höhere Therapieadhärenz, bezogen auf die Systemtherapie. Auch ist die Morbidität der postoperativen Chemotherapie nach Pneumonektomie erhöht. Zu weiteren Details der Induktionschemotherapie siehe Kapitel 6.2.3.1.

Aktuell liegen die ersten Daten zur Kombination der neoadjuvanten Chemotherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vor, siehe Kapitel 6.1.4.1. [38]. In die CheckMate 816-Studie wurden auch Pat. im Stadium II aufgenommen, allerdings sind die Daten für eine Auswertung in diesem Krankheitsstadium noch nicht reif.

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 Pat. 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 Pat., siehe Tabelle 5. Grundsätzlich besteht auch hier ein kurativer Therapieanspruch. Die 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium IIIA zwischen 15 und 40%, für das Stadium IIIB zwischen 5 und 10% [42, 53, 76, 77, 120, 132]. 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. Allerdings muss kritisch angemerkt werden, dass die Subklassifikation nach Robinson vor dem breiteren Einsatz sensitiver und spezifischer, bildgebender Verfahren wie der PET entstanden ist. Die Beratung in einem interdisziplinären Tumorboard ist unerlässlich, auch zur klinischen Einordnung der bildgebenden Befunde.

Der Wert einer Induktionstherapie mit immunologisch aktiven Arzneimitteln in Kombination mit Platin-haltiger Chemotherapie wird aktuell neu bewertet. Zur Option der adjuvanten Therapie mit Osimertinib bei Nachweis einer *EGFR-del19* oder einer *L858R*-Mutation, oder zum Einsatz von Atezolizumab verweisen wir auf Kapitel 6. 1. 3.

Eine konzeptionelle Alternative zur adjuvanten Chemotherapie ist die Induktionschemotherapie.

6.1.4.1 Stadium IIIA T3 N1, T4 N0, T4 N1

Die Therapieempfehlungen für Pat. im klinischen Stadium T3 N1, T4 N0 und T4 N1 entsprechen im Wesentlichen denen für das Stadium IIB. Die Operation ist die lokale Therapie der Wahl, wenn keine Kontraindikationen aufgrund der Tumorklassifikation oder von Komorbiditäten vorliegen. In der Regel sollten Pat. mit Infiltration von Thoraxwand (T3), Wirbelkörper, Pulmonalarterie-

rie, Mediastinum, Trachea oder Bifurkation (T4 extension (T4 Ext)) zur Evaluation der potenziellen 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 bedingten T4-Stadium sollte die Integration einer Operation erwogen werden. Hierbei sollten lungenschonende Verfahren bevorzugt werden.

Nach einer R0 Resektion wird eine adjuvante Chemotherapie empfohlen, bei hoher PD-L1-Expression und *EGFR/ALK WT* anschließend eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab. Bei Pat. mit einer common EGFR Mutation sollte nach Durchführung der Chemotherapie die Therapie mit Osimertinib erfolgen. Entsprechend dem Design der Zulassungsstudie wird die Osimertinib-Gabe bis zum Auftreten eines Rezidivs, inakzeptabler Toxizität oder 3 Jahre lang empfohlen. Empfehlungen zur Durchführung der adjuvanten Chemotherapie finden sich in Kapitel [6.2.3.1.](#) und in [Therapieprotokolle](#).

Eine Alternative zur adjuvanten ist die Induktionschemotherapie, siehe Kapitel [6.1.3.](#) und Kapitel [6.2.3.2.](#) Die Metaanalyse von 3 prospektiv randomisierten Studien zeigte, dass die Induktionschemotherapie und die Induktionsradiochemotherapie einen günstigen Einfluss auf das Ansprechen, das mediastinale Downstaging, und die pathologische CR der mediastinalen Lymphknoten haben, ohne die periinterventionelle Mortalität zu beeinflussen. In der Radiochemotherapie-Gruppe erreichten mehr Pat. eine R0 Resektion. Allerdings fanden sich keine langfristigen Unterschiede zwischen Chemo- und Radiochemotherapie hinsichtlich des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens nach 2, 4, und 6 Jahren [[17](#), [88](#)].

Aktuell liegen die ersten Daten zur Kombination der neoadjuvanten Chemotherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vor. In der CheckMate 816-Studie führte die Kombination Platin-haltiger Chemotherapie mit Nivolumab gegenüber der Chemotherapie zu einer Steigerung der Rate pathohistologischer, kompletter Remissionen von 2,2 auf 24,0%, zur Verlängerung der ereignisfreien Überlebenszeit (HR 0,63; $p=0,005$) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,57; $p=0,008$) [[38](#)], allerdings sind die Daten noch unreif. Nivolumab ist in dieser Indikation bisher nicht zugelassen. Der positive Effekt in Bezug auf das ereignisfreie Überleben und die Gesamtüberlebenszeit ist in der aktuellen Auswertung auf Pat. im Stadium IIIA und auf Pat. mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ auf den Tumorzellen beschränkt. 83,2% der Pat. im Immunchemo- und 75,4% der Pat. im Chemotherapiearm wurden einer Operation in kurativer Intention zugeführt. Vorteil der neoadjuvanten Therapie ist, dass potenziell alle Pat. einer solchen, ICI-haltigen Therapie zugeführt werden können. Kritisch ist ein engmaschiges Monitoring, um Nonresponder rechtzeitig zu identifizieren und den Zeitpunkt einer kurativ intendierten Operation nicht zu verpassen.

Grundvoraussetzung der interdisziplinären Diskussion und kritischen Bewertung unter Beisein der Thoraxchirurgen sollte immer die Wahrscheinlichkeit des operativen Erreichens einer kompletten Tumorsektion (R0) sein. Sollte hier das Risiko einer R1 oder R2 Resektion hoch sein, soll für diese Pat. die definitive, simultane Radiochemotherapie in ablativer Intensität als definitive Lokalthherapie gewählt werden (mit der Alternative als definitive oder Induktionsbehandlung).

6.1.4.2 Stadium IIIA₁, IIIA₂, IIIA_{3U}

Bei Pat. in den Stadien IIIA₁ und IIIA₂ ist das Stadium N2 definitionsgemäß erst in der histologischen Aufarbeitung bzw. intraoperativ diagnostiziert worden, diese Pat. sind als N0 oder N1 in die Operation gegangen. Bei diesen Pat. ist postoperativ eine adjuvante Chemotherapie indiziert. Sie führte in der Metaanalyse von unterschiedlich behandelten Pat. im Stadium IIIA zu

einer Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate um 5% [27], in der Langzeit-Analyse von mit Cisplatin / Vinorelbin adjuvant behandelten Pat. um 14,7%. Nach einer R0 Resektion wird eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Bei hoher PD-L1 Expression und *EGFR/ALK WT* sollte anschließend eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab erfolgen [35, 124]. Bei Pat. mit einer *EGFR* common mutation (*del 19, L858R*) sollte sich nach Durchführung der Chemotherapie die Therapie mit Osimertinib anschließen [130]. Entsprechend dem Design der Zulassungsstudie wird die Osimertinib-Gabe bis zum Auftreten eines Rezidivs, inakzeptabler Toxizität oder 3 Jahre lang empfohlen. 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 Pat. Berücksichtigung finden.

Wurde intraoperativ ein N2-Befall per Schnellschnitt-Diagnostik gesichert (IIIA₂) und der Eingriff anschließend ohne Resektion abgebrochen, ist das ursprünglich geplante Therapieregime neu zu bewerten. Interdisziplinär ist zu entscheiden, ob in Kenntnis des neuen Befundes nunmehr ein Protokoll mit Induktionschemotherapie und anschließender chirurgischer Resektion oder eine definitive Radiochemotherapie gewählt wird.

Die zusätzliche postoperative Strahlentherapie des Mediastinums nach R0-Resektion wird nicht generell empfohlen. Die Bestrahlung reduzierte zwar das lokale Rezidivrisiko, führte aber nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [62]. In der Lung Art-Studie wurden 501 Pat. mit N2 Situation und nach Operation eingeschlossen, 249 erhielten keine adjuvante Radiotherapie, 252 Pat. erhielten eine postoperative Radiotherapie (PORT). Weder der primäre Studienendpunkt des krankheitsfreien Überlebens noch das Gesamtüberleben wurden durch die PORT verbessert. Allerdings zeigte sich im PORT-Arm ein erhöhtes Risiko für letale kardiopulmonale Toxizität sowie eine erhöhte Anzahl an Zweittumoren. Bei der Bewertung muss berücksichtigt werden, dass die Rate mediastinaler Rezidive im PORT-Arm um 50% reduziert waren und aktuell präzisere Bestrahlungsmethoden zur Verfügung stehen. Jedoch führte auch diese bisher nicht zu einer Verlängerung der Überlebenszeit. Bestätigt wurde dies durch die in China durchgeführte, randomisierte PORT-C-Studie bei Pat. im Stadium pIIIA N2, die überwiegend eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) erhielten. Auch hier führte die postoperative Radiotherapie nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie in der Gesamtauswertung nicht zur Verlängerung der krankheitsfreien und der Gesamtüberlebenszeit [52].

Im klinischen Alltag hat sich – allerdings ohne harte Evidenzgrundlage – ein pragmatischer Entscheidungsalgorithmus bewährt. Bei Unilevel-N2 wird in der Regel keine PORT empfohlen, bei Multilevel-N2 unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils und auch bei kapselüberschreitenden Lymphknotenmetastasen die postoperative Radiotherapie. Voraussetzung ist, dass eine systematische Lymphknotendisektion mit radikaler Ausräumung der mediastinalen Kompartimente durchgeführt wurde. War dies nicht möglich und musste an einer oder mehreren Lymphknotenstationen Tumor zurückgelassen werden, ist dies lokal als R1 oder R2-Situation zu werten und entsprechend für die weitere Therapieentscheidung zu berücksichtigen.

Nach einer R1-Resektion – ohne die Option einer Nachresektion – kann die Strahlentherapie als primäre adjuvante Therapie indiziert sein. Zusätzliche Entscheidungsfaktoren für die interdisziplinäre Tumorkonferenz sind die lokale Situation und der N-Status.

6.1.4.3 Stadium IIIA₃

Das optimale therapeutische Konzept bei diesen Pat. wird weiterhin kontrovers diskutiert. Entscheidend ist die Frage, ob individuell ein kurativer Therapieanspruch besteht. Tumore mit T3N2 Situation, die unter TNM7 noch dem Stadium IIIA zugeordnet wurden, fallen in der aktuellen Version TNM8 vollständig unter die Therapieempfehlung für das Stadium IIIB. Da in früher begonnenen Studien zu neuen Arzneimitteln wie CheckMate 816 vermutlich etliche Pat.

mit T3N2 eingeschlossen wurden, haben wir diese Subgruppe aus dem Stadium IIIB zusätzlich in dieses Kapitel aufgenommen. Dies ist insbesondere relevant, wenn das T3 Kriterium aufgrund der Tumorgroße, Brustwandinfiltration oder einer Größe zwischen 5 -7 cm erfüllt wird.

Das Vorgehen wird prätherapeutisch im Rahmen interdisziplinärer Tumorkonferenzen festgelegt. Optionen sind:

- primäre Operation bei Unilevel-N2 (IIIA_{3U}), gefolgt von adjuvanter Systemtherapie. Mehrere aktuelle Studien unterstreichen den Zusammenhang zwischen Ausmaß des mediastinalen Lymphknotenbefalls und Prognose mit einer günstigen Gesamtüberlebensrate von $\geq 60\%$ nach 3 Jahren nach primärer OP und adjuvanter CTx [18, 136]. Die adjuvanten Konzepte entsprechen denen in Kapitel 6. 1. 4. 2.
- definitive, kurativ intendierte, simultane Radiochemotherapie, gefolgt von Durvalumab als konsolidierende Immuntherapie bei Pat. mit PD-L1-positiven Tumoren ohne Krankheitsprogress. Diese definitive Radiochemotherapie wird international als Standard angesehen. Der Wert einer konsolidierenden Chemotherapie nach Radiochemotherapie wurde bisher nicht belegt [37]. In einer randomisierten Studie bei Pat. im Stadium III mit nicht-resektablem Lungenkarzinom nach definitiver Radiochemotherapie 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 0,71; Median 18,4 Monate) [3]. Die Zulassung der EMA ist begrenzt auf Pat. mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$, in der Schweiz gilt diese Begrenzung nicht, siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen. Retrospektive Daten zeigen eine schlechtere Wirksamkeit von Durvalumab bei Tumoren mit aktivierender EGFR-Mutation [5]. Ob solche Pat. anstatt von Durvalumab mit Osimertinib behandelt werden sollen, untersucht derzeit die LAURA Studie.
- Induktionschemotherapie, gefolgt von Operation bzw. Bestrahlung. Die Induktionschemotherapie führte in der Metaanalyse von 7 Studien zu einer Steigerung der 5-Jahresüberlebensrate um 6-7% absolut gegenüber einer alleinigen Operation [13]. Eine weitere aktuelle Metaanalyse untersuchte die unterschiedlichen Modalitäten im Stadium III [138]. 18 Studien mit insgesamt 13 unterschiedlichen Behandlungsstrategien wurden eingeschlossen. Betreffs des Endpunkts Gesamtüberleben war die Induktionschemotherapie gefolgt von Operation und ggf. adjuvanter Chemotherapie oder Radiotherapie den anderen Therapiestrategien leicht überlegen (HR 1,14). Die Induktionstherapie gefolgt von Operation und Radiotherapie war der alleinigen Operation mit einer HR von 0,38 überlegen. In der CheckMate 816-Studie führte die Kombination Platin-haltiger Chemotherapie mit Nivolumab gegenüber der Chemotherapie zu einer Steigerung der Rate pathohistologischer, kompletter Remission, sowie bei Pat. im Stadium IIIA und mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ zur Verlängerung der ereignisfreien und der Gesamtüberlebenszeit [38]. Nivolumab ist in dieser Indikation bisher nicht zugelassen.
Induktionschemo-, Immunchemo- oder Radiochemotherapie stellen somit weitere Optionen in den Stadien IIIA dar, siehe [Abbildung 4](#). Ob eine anschließende Operation, eine Bestrahlung oder eine kombinierte Induktionschemo- bzw. Immun- 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, den vorhandenen Komorbiditäten und der lokalen Expertise des multimodalen Behandlungsteams 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.

- Eine weitere Alternative ist die trimodale Therapie mit konsekutiver Anwendung der Induktionschemotherapie, gefolgt von Radiochemotherapie (gleichzeitig) und abschließender Operation [33].

6.1.4.4 Stadium IIIA₄, Stadium IIIB

Zu Besonderheiten des Stadiums IIIB T3N2 verweisen wir auch auf das Kapitel 6.1.4.3. Empfohlen wird eine kombinierte definitive Radiochemotherapie, gefolgt von Durvalumab als konsolidierende Immuntherapie bei Pat. mit PD-L1-positiven Tumoren ohne Krankheitsprogress. Die kombinierte Radiochemotherapie führte in der Metaanalyse von 9 Studien zu einer Steigerung der 2-Jahresüberlebensrate um 8% absolut gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie. Bei der Radiochemotherapie 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% [79]. In der Schweiz gilt die Begrenzung auf PD-L1-positive Tumore nicht.

Die Chemotherapie zur Strahlentherapie ist platinbasiert, siehe [Medikamentöse Tumorthherapie – Protokolle](#). Häufig eingesetzte Kombinationen sind Cisplatin / Vinorelbin und Cisplatin / Etoposid. Die Entscheidung sollte vom Allgemeinzustand sowie von der Größe des strahlentherapeutischen Zielvolumens abhängig gemacht werden. In einer kürzlich publizierten Studie bei japanischen Pat. >70 Jahre führte die kombinierte Radiochemotherapie mit niedrigdosiertem Carboplatin zu einer Verlängerung der Überlebenszeit [8]. Diese Daten stehen allerdings im Widerspruch zu älteren, eindeutig negativen Studienergebnissen zum Einsatz von Carboplatin als Strahlensensitizer [7]. Die japanische Studie zeigte darüber hinaus eine erhebliche hämatologische Toxizität bei den Pat.

Der definitiven Radiochemotherapie folgt Durvalumab als konsolidierende Immuntherapie bei Pat. ohne Krankheitsprogress, ohne Zeichen einer Pneumonitis und mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$, siehe Kapitel 6.1.4.3.

Die Inklusion eines operativen Verfahrens im Stadium IIIA₄ und IIIB ist nicht prinzipiell auszuschließen und kann insbesondere bei gutem Ansprechen auf eine Induktionstherapie bei jungen und fitten Pat. erwogen werden, wenn eine R0-Resektion realistisch erscheint [33].

Bei Pat., die nicht lokal kurativ zu behandeln sind, oder deren Tumore nicht „in ein Strahlenfeld passen“, erfolgt die Therapie in nicht-kurativer Intention.

6.1.4.5 Stadium IIIC

Empfohlen wird eine kombinierte definitive Radiochemotherapie, siehe Kapitel 6.1.4.4. Ihr folgt Durvalumab als konsolidierende Immuntherapie bei Pat. ohne Krankheitsprogress, ohne Zeichen einer Pneumonitis und mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$, siehe Kapitel 6.1.4.4.

Bei Pat., die nicht lokal kurativ zu behandeln sind, oder deren Tumore nicht im Rahmen der Normalgewebe-Toleranz bestrahlbar sind, erfolgt die Therapie in nicht-kurativer Intention.

6.1.5 Pancoast-Tumor

Pancoast-Tumore (Synonym: Superior Sulcus Tumor) sind eine distinkte Entität [96]. 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 Induktionschemo- und Strahlentherapie erzielt, gefolgt von einer Operation in kurativer Intention. Die Prognose wird wesentlich vom initialen 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 simultan, analog zum Einsatz im Stadium III, siehe Kapitel 6.1.4. Eine enge Abstimmung zwischen den konservativen und den operativen Disziplinen (Thoraxchirurgie und ggf. Neurochirurgie) ist entscheidend insbesondere zur Frage der Operabilität nach Induktionsradiochemotherapie. Bei vielen Pat. ist ein lokales, operatives Vorgehen nicht möglich, diese Pat. sollten nach Radio-Chemotherapie bei einer PD-L1-Expres-sion von $\geq 1\%$ eine Erhaltungstherapie mit Durvalumab erhalten.

Eine weitere Alternative ist die trimodale Therapie mit konsekutiver Anwendung von Induktions-chemotherapie bzw. Induktionsimmunchemotherapie, gefolgt von Radiochemotherapie (gleich-zeitig) und anschließender Operation [33]. Bezüglich eines möglichen Einsatzes von Osimerti-nib in der adjuvanten Therapie verweisen wir auf Kapitel 6.1.3.

6.1.6 Stadium IV

Mehr als 50% der Pat. mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom werden im Stadium IV diagnosti-ziert. Bei der Mehrzahl der Pat. ist der Therapieanspruch nicht kurativ [42, 53, 76, 77, 120, 132]. Ausnahme sind Pat. im neu definierten, sog. oligometastatischen Stadium M1b, z. B. mit solitären Nebennieren-, ZNS-, Lungen- oder Knochenmetastasen, bei denen ein potenziell kurativer Therapieansatz in Frage kommt. Dadurch wird die formal starre Unterteilung in „kurativ“ und „nicht kurativ (palliativ)“ in Frage gestellt.

6.1.6.1 Stadium IVA mit oligometastatischer Erkrankung

Die Behandlung von Pat. mit oligometastatischer Erkrankung (OMD) ist auch beim NSCLC Gegenstand intensiver Diskussionen. Umstritten ist bereits die Definition von OMD [44, 64]. Wir weisen hier besonders auf die Notwendigkeit einer individualisierten Therapieempfehlung auf der Basis eines interdisziplinären Tumorboards hin.

Pat. mit einer begrenzten Organmetastasierung kann ein Therapiekonzept mit einem potenziell kurativen Ansatz angeboten werden. Voraussetzung hierzu ist eine lokal kurativ behandelbare Erkrankung, d.h. eine lokale Tumorausdehnung bis IIIA₃ oder IIIA₄. Hintergrund ist u. a. eine Phase II Studie mit 49 Pat. mit bis zu 3 Metastasen (ein positiver N-Status wurde als eine Lokali-sation gezählt) ohne Progress nach einer systemischen Induktionstherapie, die zwischen einer lokal konsolidierenden Therapie und Abwarten bzw. Erhaltungstherapie randomisiert wurden. Hier zeigte sich eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Median 9,8 Monate, $p=0,02$) und der Gesamtüberlebenszeit (Median 24,2 Monate; $p=0,017$) im Arm mit dem akti-ven Vorgehen, d. h. Operation oder Bestrahlung [43]. Die Diagnostik bei OMD soll mit einer adäquaten Bildgebung zum Ausschluss weiterer Metastasen aber auch einer adäquaten Dia-gnostik des mediastinalen Befalles erfolgen, siehe Tabelle 3. Bei isolierter pulmonaler (kontralateraler) Metastasierung sollte eine histologische Sicherung zum Ausschluss eines Zweitkarzi-noms erfolgen, ggf. ergänzt durch molekulargenetische Untersuchungen. In der Situation eines synchronen Zweittumors bzw. einer solitären kontralateralen Metastase ist ebenfalls ein poten-ziell kuratives Konzept, wie oben beschrieben, möglich.

Die Pat. sollten im Verlauf des multimodalen Behandlungsprotokolls neben der Therapie des Primärtumors einer optimalen lokalen ablativen Therapie der solitären Metastasen zugeführt werden sowie einer optimalen Systemtherapie analog dem Stadium IV B. Das bedeutet

- Organmetastase: Operation; alternativ: stereotaktische Radiotherapie
- ZNS-Metastase: Operation + Tumorbettbestrahlung oder isolierte Radiochirurgie; eine Ganzhirnbestrahlung wird bei diesen Pat. wegen der kognitiven und neurologischen Langzeitnebenwirkungen nicht empfohlen [10].
- Primärtumor: siehe Kapitel 6. 1. 3. und Kapitel 6. 1. 4.

Die neue Staging-Klassifikation UICC8 klassifiziert jede solitäre Metastase gleich, d.h. nicht nur eine ZNS- oder Nebennierenmetastase, sondern eine solitäre Metastase aller Organe wird als Oligometastatic Disease (OMD) klassifiziert.

Die Applikation einer möglichst effektiven systemischen Therapie in diesem Behandlungskonzept scheint Voraussetzung für eine langfristige Remission zu sein, ist aber für die verschiedenen Ausgangssituationen nicht evidenzbasiert. Dies umfasst auch den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren oder von gezielten Therapieansätzen, wenn prädiktive genetische Aberrationen oder andere Biomarker vorliegen. Allerdings fehlen auch hier konfirmatorische Daten zur optimalen Sequenz.

Empfehlenswert ist die Applikation der systemischen Therapie vor Operation/Lokaltherapie 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 die Pat. kurzfristig neue Metastasen entwickeln. Hierdurch wird die definitive ablativ Lokalthherapie (Primärtumor und Metastase) auf diejenigen Pat. begrenzt, die auch eine längerfristige Überlebensprognose haben. Günstige Ergebnisse sind von Cisplatin/Taxan-Kombinationen wie Cisplatin/Paclitaxel oder Cisplatin/Docetaxel analog zum Stadium III bekannt [33]. Die Rolle von Immuntherapien und molekular-gezielten Therapien im Rahmen von kurativ intendierten Konzepten bei OMD wird derzeit in klinischen Studien untersucht. Da sich diese Pat. im Stadium IVA bzw. IVB befinden, stehen die zugelassenen Formen der Immunchemotherapie zur Verfügung, wenn keine Kontraindikationen vorliegen.

6.1.6.2 Stadium IVB mit multiplen Metastasen

Bei diesen Pat. ist das Therapieziel nicht kurativ [42, 53, 76, 77, 120, 132]. Die Therapie beinhaltet die Behandlung körperlicher und psychischer Beschwerden. Sie erfolgt interdisziplinär. Die Diagnostik erfolgt symptom- und therapieorientiert, siehe [Tabelle 2](#). Die mediane Überlebenszeit lag noch vor wenigen Jahren zwischen 8 und 12 Monaten. Bei Pat. mit aktivierenden Exon 19- oder Exon 21- sowie einigen der sog. „seltenen (uncommon)“ *EGFR*-Mutationen oder mit *ALK*-, *ROS1*- und *BRAF V600*- Alterationen unter zielgerichteter Therapie ist sie deutlich länger. Bei *EGFR*-Mutationen, *ALK*-oder *ROS1*-Translokationen liegen die medianen Überlebenszeiten im Bereich von mehreren Jahren. Auch Komutationen können prognostisch und prädiktiv relevant sein.

Über viele Jahre wurde die systemische Therapie bei Pat. mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ausschließlich nach klinischen Kriterien wie Komorbidität und Allgemeinzustand durchgeführt. Die aktuellen Empfehlungen basieren auf prädiktiven histologischen, immunhistochemischen und genetischen Markern. Algorithmus für die systemische Therapie sind in den [Abbildung 5](#), [Abbildung 6](#) und [Abbildung 7](#) dargestellt.

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

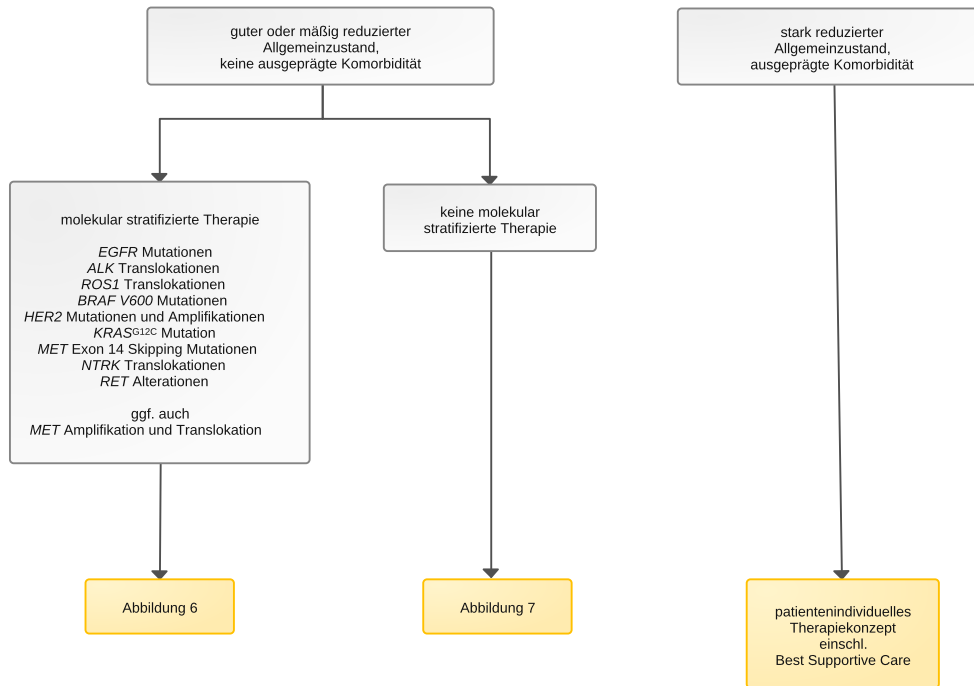
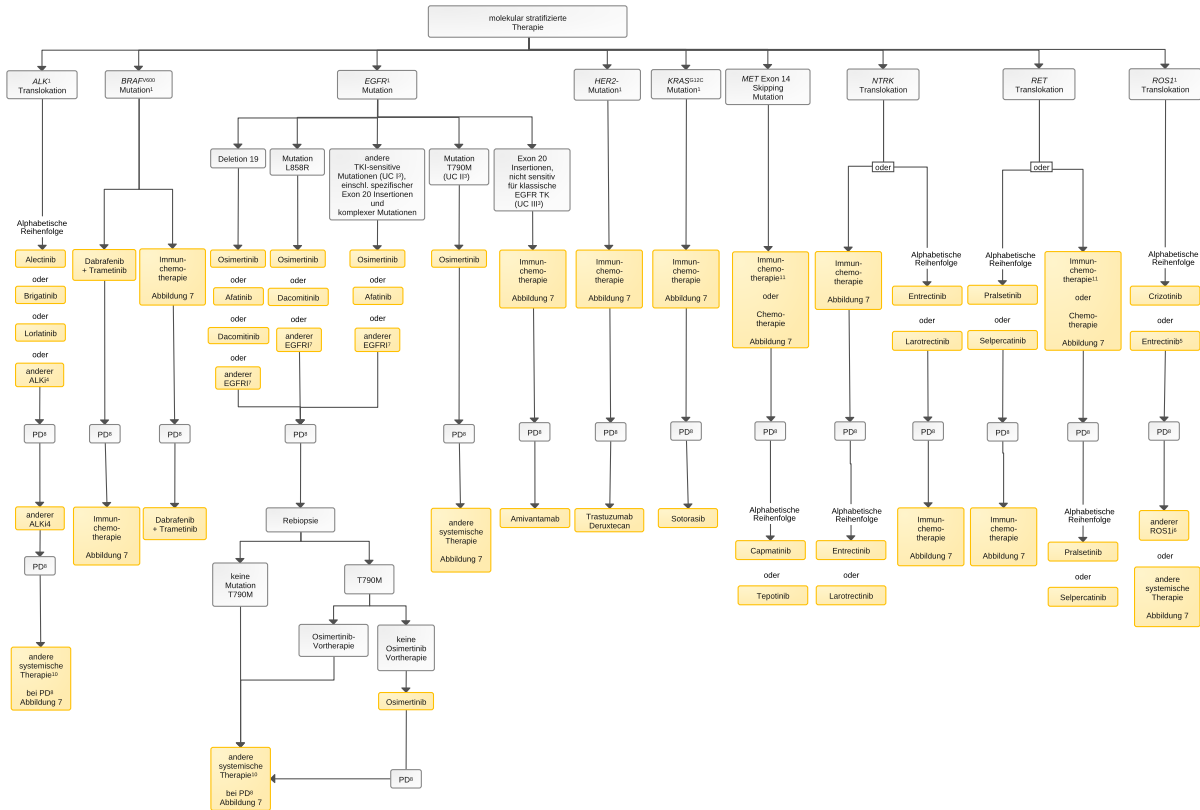


Abbildung 6: Algorithmus für die molekular stratifizierte Therapie in fortgeschrittenen Stadien



Legende:

¹ ALK – Anaplastic Lymphoma Kinase; ROS1 – Tyrosinproteinkinase ROS; EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; BRAF V600 – in der Mehrzahl V600E, aber auch andere aktivierende V600 Mutationen; NTRK Alterationen – Genfusionen unter Beteiligung der NTRK-Gene (NTRK1, NTRK2, NTRK3); RET Alterationen – Genfusionen unter Beteiligung von RET; weitere Alterationen: z. B. HER2 Mutationen, KRAS G12C Mutationen, c-MET Exon Alterationen – c-MET 14 Skipping Mutation oder MET Amplifikation;

² siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen;

³ UC – uncommon mutations, UC I – EGFR TKI-sensibile Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21, spezifische EGFR TKI-sensibile Exon 20-Insertionen, und Doppelmutationen mit typischen EGFR Mutationen oder TKI-sensiblen uncommon Mutationen; UC II – Mutation T790M im Exon 20 allein oder in Kombination mit anderen Mutationen; UC III – nicht EGFR TKI-sensibile Exon 20 Insertionen;

⁴ ALKi – ALK-Inhibitor: Alectinib, Brigatinib, Ceritinib, Crizotinib, Lorlatinib, siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen;

⁵ vor allem bei ZNS-Metastasen;

⁶ Rosi – ROS1-Inhibitor: Crizotinib, Entrectinib, siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen;

⁷ EGFR-TKI – Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib in Kombination mit Bevacizumab bzw. Ramucirumab, Osimertinib;

⁸ CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung;

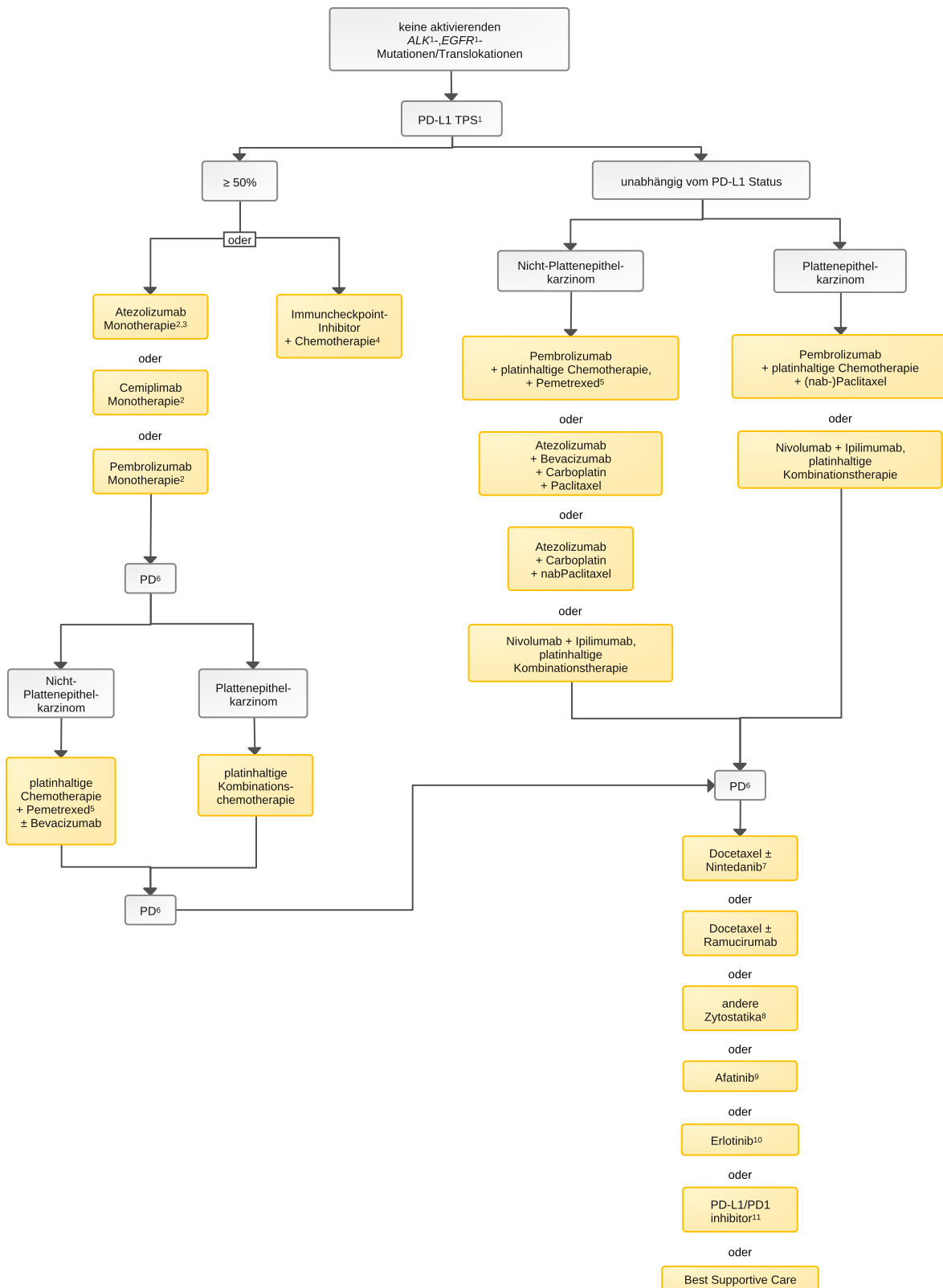
⁹ BRAFi – BRAF Inhibitor, NTRKi – NTRK Inhibitor, RETi – RET Inhibitor;

¹⁰ in der Zulassungsstudie IMpower 150 zu Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab/Atezolizumab waren Pat. mit ALK und EGFR Mutationen eingeschlossen;

¹¹ es ist nicht gesichert, ob eine Chemotherapie oder eine Immunchemotherapie die bessere Option in der Erstlinientherapie ist, siehe Kapitel 6.1.6.2.6;

¹² es ist nicht gesichert, ob eine Chemotherapie oder eine Immunchemotherapie die bessere Option in der Erstlinientherapie ist, siehe Kapitel 6.1.6.2.8

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



Legende:

¹PD-L1 TPS - Expression von PD-L1 auf Tumorzellen, quantifiziert nach dem Tumor Proportion Score (TPS);

² wenn für Immuntherapie geeignet und keine relevanten Kontraindikationen bestehen; siehe auch die aktuell gültigen Zulassungsinformationen;

³alternativ $IC \geq 10\%$;

⁴aus einem Anti-PD1-/PD-L1-Antikörper und Chemotherapie, differenziert nach der Histologie;

⁵ TTF1 Negativität ist ein negativer Prädiktor für die Wirksamkeit von Pemetrexed;

⁶ PD - progrediente Erkrankung;

⁷ Nintedanib nur bei Adenokarzinom;

⁸ Zytostatikum der 3. Generation: Gemcitabin, Pemetrexed, Vinorelbin; Pemetrexed nur bei Nicht-Plattenepithelkarzinom;

⁹ Afatinib nur bei Plattenepithelkarzinom;

¹¹ PD-1-/PD-L1-Inhibitor: Atezolizumab (unabhängig von PD-L1-Expression), Nivolumab (unabhängig von PD-L1-Expression), Pembrolizumab (nur bei $TPS \geq 1\%$); der Nachweis der Wirksamkeit ist nicht geführt bei Pat., 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 Präferenz der Pat. 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 und Immunzellen. Die fehlende Expression von TTF1 ist ein negativer prädiktiver Faktor, in einer retrospektiven Analyse auch ein negativer prädiktiver Faktor für Pemetrexed, so dass Pemetrexed-freie Regime in der Situation erwogen werden sollten [39]. Das Wissen um die therapeutischen Optionen ermöglicht ein optimales Management.

6.1.6.2.1 ALK-Translokationen

Bei 4-5% aller Pat. mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ist genetisch in den Tumorzellen ein Rearrangement (Gentranslokation oder -inversion) mit Beteiligung des *ALK* Gens nachweisbar. Häufigster Translokationspartner ist *EML4*. Diese erworbene genetische Veränderung führt zur Überexpression von ALK (Anaplastische Lymphom-Kinase). ALK ist eine Tyrosinkinase, die im normalen Lungengewebe nicht aktiv ist. Durch die ständige ALK-Aktivierung kann es unter Beteiligung komplexer Signaltransduktionswege zu unkontrollierter Zellteilung kommen. Der Nachweis von ALK Translokationen ist assoziiert mit Nicht-Rauchen, Adenokarzinom, jüngerem Lebensalter und dem fehlenden Nachweis anderer, zielgerichtet therapiebarer Marker.

ALK translozierte NSCLC können eine thrombotische Diathese unklarer Ätiologie aufweisen, die frühzeitig erkannt und behandelt werden sollte [141]. Die thrombotische Diathese wird vermutlich durch die effektive Therapie des NSCLC verbessert.

6.1.6.2.1.1 Erstlinientherapie bei ALK-Translokationen

Für die Erstlinientherapie von Pat. mit aktivierenden ALK-Translokationen stehen 5 zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitoren zur Verfügung. Empfohlen wird der Einsatz eines Zweit- oder Drittgenerations-TKI in der Erstlinientherapie, siehe [Abbildung 6](#). Hinsichtlich der Auswahl der TKI sollten die Toxizität, das PFÜ und die ZNS-Aktivität berücksichtigt werden. Ergebnisse direkter Vergleiche von Zweit- und Drittgenerations-TKI liegen bisher nicht vor. Metaanalysen geben Hinweise auf unterschiedliche Wirksamkeit, insbesondere auch bei ZNS-Metastasen, und auf Unterschiede im Nebenwirkungsspektrum [86]. Optionen für die Erstlinientherapie sind (alphabetische Reihenfolge):

- Alectinib führte 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 [73]. Die Überlebenszeit ist bei allerdings noch nicht finalen Daten gegenüber Crizotinib-Arm signifikant verlängert (HR 0,67, 95% CI 0,46-0,98, $p=0,0376$), siehe auch [Arzneimittel Alectinib](#).

- Brigatinib führte in der ALTA-L1-Studie gegenüber Crizotinib zu einer signifikanten Erhöhung der Remissionsrate und zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einer Hazard Ratio von 0,48 [74, 75]. Brigatinib führte in der Gesamtpopulation nicht zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bei allerdings noch nicht finalen Daten, siehe [Arzneimittel Brigatinib](#).
- Lorlatinib wurde in der CROWN Phase III Studie gegenüber Crizotinib in der Erstlinientherapie geprüft und war hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens signifikant überlegen (HR 0,28). Hinsichtlich der Progression im ZNS wies Lorlatinib eine HR von 0,07 ($p < 0,001$) auf [104]. Lorlatinib führte in der Gesamtpopulation nicht zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bei allerdings relativ kurzer Nachbeobachtungszeit.

Ebenfalls zugelassen sind (alphabetische Reihenfolge):

- Ceritinib führte gegenüber platinbasierter 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, siehe [Arzneimittel Ceritinib](#).
- Crizotinib führte 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 [114]. Die Gesamtüberlebenszeit wird nicht verlängert, allerdings werden die Daten durch eine hohe Switching- (Crossover-) Rate beeinflusst, siehe [Arzneimittel Crizotinib](#).

6.1.6.2.1.2 Zweit- und Drittlinientherapie

Die Wahl der Zweitlinientherapie ist abhängig von der Erstlinientherapie und wird auch durch den Nachweis von sekundären Resistenzmutationen im ALK Gen beeinflusst. Bei Progress unter einem ALK-Inhibitor kann der Resistenzmechanismus durch eine Gewebe-Rebiopsie bzw. durch eine Liquid Biopsy untersucht werden, sofern dies mit vertretbarer Morbidität durchführbar ist. Bei negativer Liquid Biopsy sollte eine Gewebeentnahme erfolgen. Die Gewebe-Rebiopsie sollte an einer progredienten und für den Pat. relevanten Manifestation durchgeführt werden. Daten und Empfehlungen zur systemischen Therapie in der Zweitlinientherapie sind (alphabetische Reihenfolge):

- Alectinib führte 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 [133]. Alectinib hat eine hohe Wirksamkeit bei ZNS-Metastasen. Die Gesamtüberlebenszeit wird nicht verlängert, allerdings werden die Daten durch eine hohe Switching- (Crossover-) Rate beeinflusst, siehe [Arzneimittel Alectinib](#).
- Brigatinib führte nach Vorbehandlung mit Crizotinib in der zugelassenen Dosierung von 180 mg zu einer Ansprechrate von 54%, einem progressionsfreien Überleben von 16,7 Monaten und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 34,1 Monaten, auch zu einer hohen Wirksamkeit im ZNS [57]. Brigatinib wurde nicht im direkten Vergleich gegenüber Alectinib oder Ceritinib untersucht, siehe [Arzneimittel Brigatinib](#), siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen.
- Lorlatinib führte in einer Phase I/II Studie nach Vortherapie mit einem ALK-TKI zu einer Ansprechrate von 42,9%, und einem medianen progressionsfreien Überleben von 5,5 Monaten, nach Vorbehandlung mit mindestens 2 ALK TKI zu einer Ansprechrate von 39,6% und einem medianen progressionsfreien Überleben von 9,9 Monaten [113]. Lorlatinib ist zugelassen für die Therapie nach Vorbehandlung mit Alectinib oder Ceritinib in der

Erstlinie, oder nach Crizotinib in der Erstlinie und mindestens einem weiteren ALK-Inhibitor in der Zweitlinie, siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen. Lorlatinib hat eine hohe Wirksamkeit bei der *ALK-G1202R*-Mutation im Vergleich mit den anderen zugelassenen ALK-TKI.

Ebenfalls zugelassen sind (alphabetische Reihenfolge):

- Ceritinib führte nach Vorbehandlung mit Crizotinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und zu einer Besserung der klinischen Symptomatik [106]. Bei der Gesamtüberlebenszeit zeigte sich kein Unterschied gegenüber der Chemotherapie, Die Gesamtüberlebenszeit war nicht verlängert, allerdings wurden die Daten durch eine hohe Switching- (Crossover-) Rate beeinflusst, siehe [Arzneimittel Ceritinib](#).
- Crizotinib wurde in der Zweitlinientherapie nur nach Vortherapie mit Platin-haltiger Chemotherapie untersucht. Dann führte Crizotinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, zu einer Steigerung der Remissionsrate, zur Linderung krankheitsassoziierter Symptome und zu geringeren Nebenwirkungen [105]. Bei der Gesamtüberlebenszeit zeigte sich kein Unterschied gegenüber der Chemotherapie, dieser Endpunkt war wegen einer hohen Switching- (Crossover-) Rate nur eingeschränkt bewertbar, siehe [Arzneimittel Crizotinib](#).

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

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

6.1.6.2.2 BRAF V600-Mutationen

BRAF-Mutationen werden bei 1-2% aller Pat. mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom nachgewiesen. Bei etwa der Hälfte handelt es sich um V600-Mutationen, davon in der großen Mehrzahl V600E, selten V600G. Bei bisher unbehandelten Pat. 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 [87], siehe [Arzneimittel Dabrafenib](#) und [Arzneimittel Trametinib](#). Bei mit Chemotherapie vorbehandelten Pat. 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 bei BRAFV600 Mutationen eingesetzt werden. Bei anderen Punktmutationen außerhalb der Position V600 ist die Situation komplex, da auch Kinase-inaktivierende Mutationen auftreten. Hier sollte ein molekulares Tumorboard konsultiert werden [68]. Direkte Vergleiche gegenüber Immunchemotherapie liegen nicht vor. Tumoren mit BRAF V600E können auf Immuntherapie ansprechen [69], weshalb die Chemo-Immuntherapie ebenfalls eine sinnvolle Option ist.

6.1.6.2.3 EGFR-Mutationen

Für die Therapie von Pat. mit aktivierenden *EGFR*-Mutationen stehen Daten von Tyrosinkinase-Inhibitoren der ersten Generation (Erlotinib, Gefitinib), der zweiten Generation (Afatinib, Dacomitinib) und der dritten Generation (Osimertinib) zur Verfügung, siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen. Entscheidend für die Wirksamkeit sind der TKI selbst und die Art der

Mutation. TKI sind wirksamer als Platin-haltige Chemotherapie und mit weniger Nebenwirkungen belastet. Auch Kombinationen mit Angiogenese-Inhibitoren haben eine Wirksamkeit in den fortgeschrittenen Stadien.

Im Folgenden werden die Ergebnisse systemischer Therapie bei den verschiedenen, aktivierenden Mutationen dargestellt. In den relevanten Zulassungsstudien wurden Pat. mit den sog. klassischen Mutationen *del19* und *L858R* zusammengefasst, die Studien waren nicht auf den Nachweis von Unterschieden in den Subgruppen angelegt.

6.1.6.2.3.1 Exon 19 Deletion (del19)

Exon 19 Deletionen stellen die häufigste, aktivierende *EGFR*-Aberration dar. Pat. mit *del19* haben die längste Remissionsdauer und die längste Überlebenszeit. Afatinib führte in der Zulassungsstudie gegenüber Platin-haltiger 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 Therapieabbrecher waren nicht signifikant unterschiedlich, siehe [Arzneimittel Afatinib](#).

In der randomisierten FLAURA-Studie führte Osimertinib in der Erstlinientherapie gegenüber Erlotinib oder Gefitinib zu einer deutlichen Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,46; 18,9 vs 10,2 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (38,6 vs 31,8 Monate; HR 0,80; $p = 0,046$). Der Überlebensvorteil für Pat. mit *del19* war besonders ausgeprägt mit HR 0,68. Auch war der Vorteil in der kaukasischen Population höher als in der asiatischen Population. Die Nachbehandlung der Pat. im Kontrollarm der Studie entsprach in etwa europäischen Standards hinsichtlich der T790M Testrate und der Verfügbarkeit von Osimertinib bei Vorliegen einer T790M [90].

In der randomisierten Studie ARCHER 1050 bei Pat. mit *del19* oder *L858R* führte Dacomitinib in der Erstlinientherapie gegenüber Gefitinib zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,59; Median 5,5 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,76, Median 7,3 Monate) [129]. Pat. mit Hirnmetastasen waren ausgeschlossen. Der Unterschied der Überlebenszeit in der Subgruppe der Pat. mit *del 19* war nicht signifikant (HR 0,847; $p = 0,3021$), siehe [Arzneimittel Dacomitinib](#). Daten zum Vergleich von Dacomitinib gegenüber Osimertinib oder Afatinib liegen nicht vor.

Bei Progress unter TKI und Verdacht auf Resistenz sollte der Resistenzmechanismus durch eine Gewebe-Rebiopsie bzw. durch eine Liquid Biopsy umfassend (z. B. Paneldiagnostik) untersucht werden, insbesondere mit der Frage nach einer *EGFR T790M* Resistenzmutation oder einer anderen, zielgerichtet behandelbaren Alteration nach Behandlung mit einem Erst- oder Zweitgenerations-TKI, siehe Kapitel 6.1.6.2.3.3.. Die Gewebe-Rebiopsie sollte an einer progredienten Manifestation durchgeführt werden.

Eine der häufigsten Resistenzmutationen unter Osimertinib ist die *c-MET*-Amplifikation, weshalb die Hinzugabe eines MET-Inhibitors perspektivisch von Nutzen sein könnte, siehe Kapitel 6.1.6.2.6.

6.1.6.2.3.2 L858R Mutation

L858R Mutationen in Exon 21 sind die zweithäufigste, aktivierende *EGFR*-Aberration. Bei Pat. mit Mutation *L858R* führen TKI zu Remissionsraten von 40-70% und zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber Platin-haltiger Chemotherapie. Afatinib führte in dieser Subgruppe der Zulassungsstudie gegenüber Chemotherapie 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 die aktuell gültigen Zulassungsinformationen. Die Gesamtüberlebenszeit wurde in der Gesamtgruppe ebenfalls verlängert, allerdings war der Unterschied in der *L858R*-Subgruppe nicht nachweisbar (HR 1,00). Die Folgetherapien im Kontrollarm der Studie entsprachen in etwa europäischen Standards hinsichtlich der T790M Testrate und der Verfügbarkeit von Osimertinib bei Vorliegen einer T790M [90].

In der randomisierten Studie ARCHER 1050 bei Pat. mit *del19* oder *L858R* führte Dacomitinib in der Erstlinientherapie gegenüber Gefitinib zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,59; Median 5,5 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,76, Median 7,3 Monate) [129]. Pat. mit Hirnmetastasen waren ausgeschlossen. Der Unterschied in der Überlebenszeit in der Subgruppe der Pat. mit *L858R*-Mutation war statistisch signifikant (HR 0,665; $p = 0,0203$). Daten zum direkten Vergleich gegenüber Osimertinib oder Afatinib liegen nicht vor.

Bei Progress unter TKI und Verdacht auf Resistenz sollte der Resistenzmechanismus durch eine Gewebe-Rebiopsie bzw. durch eine Liquid Biopsy umfassend (z. B. Paneldiagnostik) untersucht werden, insbesondere mit der Frage nach einer *EGFR T790M* Resistenzmutation nach Behandlung mit einem Erst- oder Zweitgenerations-TKI, siehe Kapitel 6.1.6.2.6. Die Gewebe-Rebiopsie sollte an einer progressierten Manifestation durchgeführt werden.

6.1.6.2.3.3 Atypische / Uncommon Mutations (UC)

Bei Pat. mit anderen genetischen *EGFR*-Aberrationen, sogenannten Uncommon Mutations (UC), wird zwischen TKI-sensitiven und -resistenten Mutationen unterschieden. Diese haben einen Anteil von 30% der *EGFR*-Mutationen [93]. Da diese heterogen sind und häufig auch komplexe Aberrationen mit mehreren Mutationen vorliegen, sind Einzelfallentscheidungen in Bezug auf ihre aktivierende Funktion erforderlich [55]. Die Formulierung der EMA für die zugelassenen *EGFR* TKI ist „aktivierende *EGFR* Mutationen“. Diese Einzelfallentscheidungen sollten in interdisziplinären molekularen Tumorboards getroffen werden. Eine retrospektive Auswertung des klinischen Ansprechens atypischer *EGFR* Mutationen und die darauf basierende Klassifikation im Hinblick auf ihre TKI-Sensitivität findet sich [55].

6.1.6.2.3.3.1 TKI-sensitive, atypische *EGFR* Mutationen (UC I)

Auch atypische *EGFR* Mutationen können auf TKI ansprechen. Generell sprechen die UC1 Mutationen numerisch schlechter als die typischen *EGFR* Mutationen an [55]. Daten randomisierter klinischer Studien liegen nicht vor.

Zu den TKI-sensitiven *EGFR* Mutationen gehören:

- Komplexe Mutationen, die eine klassische (Exon19 Del oder *L858R*) *EGFR* Mutation enthalten
- *G719X*, *L861Q* und *S768I* Mutation allein oder komplex mit atypischen *EGFR* Mutationen
- Exon 19 Insertionsmutationen
- Spezifische Exon 20 Insertionsmutationen (z.B. *Y763_V764insFQEV*, *H773_V774ins*) [55]
- Spezifische, sehr seltene Punktmutationen [55]

Die meisten Daten für die Uncommon Mutations gibt es für Afatinib und Osimertinib [19, 55, 134]. In der EU sind „aktivierende“ Mutationen durch die Zulassung der beiden TKI breit abgedeckt. In den USA und in der Schweiz liegen separate Zulassungen für Afatinib bei *G719X*, *L861Q* und *S768I* Mutationen vor.

6.1.6.2.3.3.2 T790M Mutation (UC II)

Die Mutation T790M in *EGFR* Exon 20 ist mittels gängiger Sequenzierverfahren nur bei 0-3% der Pat. mit EGFR Mutationen vor einer Therapie mit EGFR TKI nachweisbar [134, 135], häufig in Kombination mit anderen EGFR Mutationen. Deutlich häufiger tritt sie bei Resistenz unter Erst- oder Zweitgenerations EGFR-TKI Therapie auf (ca. 60%). 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 oder Progress unter Osimertinib in der Erstlinientherapie und Ausschluss von zielgerichtet behandelbaren Resistenzmechanismen ist eine platinbasierte Chemotherapie die Therapie der Wahl. Daten liegen zu Paclitaxel, Carboplatin in Kombination mit Bevacizumab und Atezolizumab vor [112].

6.1.6.2.3.3.3 Exon 20 Insertionen (UC III)

Diese Gruppe wurde früher als „TKI-resistent“ bezeichnet, was sich aber nur auf die ersten, hier eingesetzten TKI bezog, die für klassische EGFR Mutationen entwickelt wurden. Exon 20 Insertionen werden bei bis zu 12% aller Pat. mit EGFR-Mutationen gefunden. Das Kollektiv ist heterogen, bisher wurden über 60 verschiedene Mutationen nachgewiesen, bei einigen handelt es sich um interne Duplikationen. Die Ansprechraten auf TKI der ersten und zweiten Generation liegen in der Gesamtgruppe unter 15%, das mittlere progressionsfreie Überleben beträgt 2-3 Monate [97]. Eine Ausnahme ist u.a. die Mutation EGFR-A763_Y764insFQEA. Sie kommt mit einer Frequenz 5-6% der Exon 20 Insertionsmutationen vor und zeigt ein vergleichbares klinisches Ansprechen wie die klassischen TKI-sensitiven Mutationen [123].

Bei Pat. mit Exon 20-Insertionen außer spezifischen, EGFR-TKI-sensitiven Mutationen der UC I Gruppe (siehe Kapitel 6. 1. 6. 2. 3. 3. 1.) ist die initiale Gabe von klassischen EGFR-TKI nicht indiziert.

Ein wirksames Arzneimittel für Pat. mit Nachweis einer *EGFR-Exon-20*-Insertionsmutation ist der bispezifische Antikörper Amivantamab. Amivantamab inhibiert sowohl den EGF- als auch den MET-Rezeptor. Die Bindung an die Rezeptoren aktiviert das Immunsystem. Nach Versagen einer Platin-haltigen Chemotherapie führte Amivantamab in der nicht-randomisierten CHRYSALIS-Studie bei 38,8% der Pat. zu einer Remission. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit lag bei 6,7 Monaten, die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 22,8 Monaten [81]. Im indirekten Vergleich mit deutschen Registerdaten wurde die Gesamtüberlebenszeit mehr als verdoppelt, bestätigt auch durch internationale Real-World-Daten [72]. Amivantamab wurde im August 2022 seitens des Herstellers aus wirtschaftlichen Gründen vom deutschen Markt genommen. Der Beginn einer neuen Therapie mit Amivantamab erfolgt im Off-Label-Use. Wenn nach Versagen von Amivantamab ein weiterer Studieneinschluss nicht möglich ist, wird eine systemische Therapie wie bei Wildtyp-Pat. empfohlen, siehe Kapitel 6. 1. 6. 2. 4.

Exon 20-Insertions-spezifische EGFR TKI befinden sich aktuell in der klinischen Entwicklung. Hierzu gehört Mobocertinib. Dieser orale Kinase-Inhibitor ist in den USA und der Schweiz bereits bei Versagen Platin-haltiger Chemotherapie zugelassen. Die Zulassung beruhte auf den Daten einer nicht randomisierten Phase I/II-Studie bei 114 Pat. nach Platin-haltiger Vortherapie. Die Remissionsrate lag bei 28%, das mediane PFÜ bei 7,3 Monaten und die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 24,5 Monaten [140].

6.1.6.2.3.3.4 Weitere EGFR Mutationen (UC IV)

In die Gruppe der UC IV Mutationen fallen alle anderen seltenen EGFR Mutationen, insbesondere sehr seltene (ultrarare) Punktmutationen der Exone 18-21 des EGFR. In der Gesamtgruppe von sehr seltenen EGFR Mutationen zeigte eine retrospektive Analyse einen PFÜ- und ÜL-Vorteil von EGFR-TKI gegenüber Chemotherapie (n=82 Pat.) [55]. Aufgrund der Seltenheit kamen die

Mehrheit der einzelnen Mutationen in dem untersuchten Kollektiv nur einmal vor, weswegen besonders für diese Gruppe die Entscheidungsfindung in molekularen Tumorboards getroffen werden sollte.

6.1.6.2.4 HER2-Amplifikationen und -Mutationen

HER2 (Humaner Epidermaler Rezeptor 2) ist bei 1-4% der NSCLC mutiert und bei 30% überexprimiert. Zugrunde liegen genetische Aberrationen wie Mutationen und Amplifikationen, oder eine Überexpression des Proteins. Retrospektive Daten deuten auf die Wirksamkeit einer Immunchemotherapie in diesem Patientenkollektiv hin [98].

Die Strategien zur gezielten Therapie umfassen die Monotherapie mit Trastuzumab, die Kombination von Chemotherapie mit Trastuzumab, die doppelte Antikörperblockade mit Trastuzumab/Pertuzumab und den Einsatz der Antikörperkonjugate Trastuzumab Emtansin und Trastuzumab Deruxtecan [70]. Bei Refraktärität gegenüber Standardtherapie führte die Therapie mit Trastuzumab Deruxtecan in einer Phase-II-Studie mit 91 Pat. mit *HER2*-Mutationen zu einer Remissionsrate von 55%, einem medianen progressionsfreien Überleben von 8,2 Monaten und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 17,8 Monaten [65]. Besondere Nebenwirkung ist eine interstitielle Lungenerkrankung, sie trat bei 26% der Pat. auf.

Trastuzumab Deruxtecan ist in dieser Indikation für die EU nicht zugelassen. Die FDA hat Trastuzumab Deruxtecan in der Dosis von 5.4mg/kg in der Zweitlinie zugelassen.

6.1.6.2.5 KRAS-Mutationen

Onkogene *KRAS*-Mutationen kommen beim NSCLC, speziell bei Adenokarzinomen, in ca. 30% der Fälle vor, abhängig auch von ethnischer Herkunft und Raucherstatus. Die häufigsten onkogenen *KRAS*-Varianten beim NSCLC sind: G12C ~53%, G12V ~27%, G12D~6%, G12A ~6%, G12S ~4%, andere ~4%. In der Phase-II-Studie CodeBreak 100 wurde bei 126 Pat. mit *KRASG12C* Mutationen ab der Zweitlinie nach einer Platin-haltigen Chemotherapie bzw. Immunchemotherapie Sotorasib 960 mg/Tag gegeben. Die 2-Jahres-Überlebensrate lag bei 32,5% [30, 111]. Sotorasib ist für *KRASG12C*-mutierte NSCLC Patienten nach Versagen der Standardtherapie zugelassen, siehe Arzneimittel Sotorasib. Für die anderen mutierten *KRAS* Allele bestehen keine Zulassungen.

In einer aktuellen Auswertung der randomisierten Phase-III-Studie CodeBreak 200 bei Pat. mit *KRASG12C* Mutationen führte Sotorasib gegenüber Docetaxel zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Median 1,1 Monate; HR 0,66; p=0,002), nicht der Gesamtüberlebenszeit. Das Nebenwirkungsspektrum zeigte bei Parametern wie Alopezie, Anämie, Fatigue und Stomatitis Vorteile für Sotorasib, Diarrhoe und Erhöhung der Transaminasen traten unter Docetaxel seltener auf [56].

Weitere, *KRASG12C*-spezifische TKI befinden sich in der klinischen Entwicklung, hierzu gehören auch Kombinationstherapien.

6.1.6.2.6 c-MET-Alterationen

Die Deregulation von c-MET ist ein häufiges Phänomen beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. Ursachen können MET-Amplifikation (Häufigkeit 1-6%), die MET-Exon 14 Skipping Mutationen (Häufigkeit 3-4%) und, allerdings sehr selten, MET-Fusionen (Häufigkeit < 1%) sein. Diese Aberrationen finden sich sowohl bei Adeno- als

auch bei Plattenepithelkarzinomen. Neu zugelassen sind die beiden spezifischen MET-Inhibitoren Capmatinib und Tepotinib, siehe Arzneimittel Zulassung.

Tepotinib führte bei 142 Pat. mit *MET*^{ex14} NSCLC und 1-2 Vorbehandlungen zu einer Ansprechrate von 42-45%, einem medianen progressionsfreien Überleben von 7,6 – 7,9 Monaten und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 13,1 Monaten, sowie zur Linderung krankheitsassoziierter Symptome (Husten, Thoraxschmerz) [80]

Bei Capmatinib lag die Ansprechrate der nicht vorbehandelten Pat. bei 68%, das mediane PFÜ bei 12,5 Monaten und das mediane ÜL bei 25,5 Mon, der vorbehandelten Pat. bei 44%, bei einem medianen PFÜ von 5,5 Monaten [50, 128]. In der Capmatinib-Studie wurden auch *MET* amplifizierte Pat. untersucht. Hier fand sich therapeutische Aktivität nur bei einer Kopienzahl (GCN; gene copy number) von ≥ 10 . Die Ergebnisse waren: nicht vorbehandelte Pat. mit einer Ansprechrate von 40%, einem medianen PFÜ von 4,2 Monaten; vorbehandelte Pat. mit einer Ansprechrate von 29%, einem medianen PFÜ von 4,1 Monaten einem mediane ÜL von 13,6 Monaten [127]. Capmatinib und Tepotinib sind bei c-MET-amplifizierten Patienten nicht zugelassen.

Beide Substanzen haben eine Effektivität bei ZNS-Metastasen gezeigt. Daten zum direkten Vergleich gegenüber Immunchemotherapie liegen noch nicht vor.

In retrospektiven Analysen wird diskutiert, ob eine Chemotherapie oder eine Immunchemotherapie die bessere Option in der Erstlinientherapie von Pat. mit *c-MET*-Alterationen ist, wenn keine molekular zielgerichtete Therapie eingesetzt wird [61]. Daten prospektiver Studien fehlen.

6.1.6.2.7 NTRK-Mutationen

Genfusionen unter Beteiligung der *NTRK*-Gene (*NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*) sind als sehr seltene Subgruppe in einer Vielzahl maligner Tumore identifiziert worden, so auch beim NSCLC mit einer Inzidenz von 0,1 bis 0,3%. Zielgerichtete Arzneimittel sind Larotrectinib und Entrectinib. In einer Phase I/II Studie zu Larotrectinib sprachen 5 von 7 Pat. [27], bei Entrectinib 7 von 10 Pat. an [25]. Die Remissionen sind nachhaltig. Larotrectinib ist seit September 2019, Entrectinib seit 2020 von der EMA bei NTKR-Fusionsgen-positiven Tumoren zugelassen, wenn keine zufriedenstellende alternative Therapie zur Verfügung steht, siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen. Chemotherapie ist ebenfalls eine Option, die Rolle der Immuntherapie ist unklar.

6.1.6.2.8 RET-Translokationen

Das *RET* Gen kodiert eine Rezeptortyrosinkinase, die in unterschiedlichen Zellen aktiv ist. *RET* kann beim NSCLC mit unterschiedlichen Genen fusionieren. Häufigster Fusionspartner ist KIF5B, andere Gene sind CCDC6, NCOA, TRIM33, CUX1, KIAA1217, FRMD4A und KIAA1468. Der konkrete Fusionspartner spielt möglicherweise eine Rolle für die Prognose der Erkrankung und für die Effektivität der Therapie. *RET*-Genumlagerungen werden bei 1-2% der NSCLC-Pat. nachgewiesen. Sie sind assoziiert mit Adenokarzinomen, jüngerem Alter und Nicht-Raucher-Anamnese. *RET*-Genumlagerungen treten selten mit anderen Treibermutationen auf.

Mit Selpercatinib und Pralsetinib sind zwei hochwirksame, spezifische RET-Inhibitoren beim fortgeschrittenen NSCLC ab der Erstlinie für die EU zugelassen, für abweichende Zulassungen in den jeweiligen Ländern siehe Arzneimittel Zulassungsstatus. Pralsetinib führte bei 27 nicht vorbehandelten Pat. zu einer Remissionsrate von 70% und bei 80% zu einer Remissionsdauer von >6 Monaten. Bei 87 mit Cisplatin vorbehandelten Pat. lag die Remissionsrate bei 57% [40, 51].

Selpercatinib führte bei 69 nicht systemisch vorbehandelten Pat. zu einer Ansprechrate von 84%, dominierend zu partiellen Remissionen. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei etwa 22 Monaten, die Gesamtüberlebensrate nach 2 Jahren bei 70% [28].

In retrospektiven Analysen wird diskutiert, ob eine Chemotherapie oder eine Immunchemotherapie die bessere Option in der Erstlinientherapie von Pat. mit *RET*-Translokationen ist, wenn keine molekular zielgerichtete Therapie eingesetzt wird [46]. Daten prospektiver Studien fehlen.

Einige der für andere Tumorentitäten zugelassenen Multikinase-Inhibitoren sind auch bei Pat. mit *RET*-Genalterationen wirksam. Ihr Einsatz kann nach Versagen von Pralsetinib oder Selpercatinib in Betracht gezogen werden. Dazu gehören Cabozantinib, Vandetanib, Lenvatinib und Sunitinib.

6.1.6.2.9 ROS1-Translokationen

Bei 1-2% aller Pat. mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ist genetisch in den Tumorzellen ein Rearrangement mit Beteiligung des *ROS1* Gens nachweisbar. Mindestens 10 *ROS1*-Fusionsvarianten sind klinisch relevant. Sie führen zur Überexpression von ROS1 (Proto-oncogene tyrosine-protein kinase). Am häufigsten beim NSCLC sind *CD74-ROS1*-Genfusionen. Der Nachweis von *ROS1*-Translokationen ist assoziiert mit Nicht-Rauchen, Adenokarzinom und jüngerem Lebensalter. *ROS1*-Translokationen definieren einen eigenen genetischen Subtyp, können aber gemeinsam mit anderen onkogenen Aberrationen auftreten.

ROS1-translozierte NSCLC weisen im Vergleich zu anderen NSCLC-Subgruppen vermehrt thromboembolische Ereignisse auf, die frühzeitig erkannt und behandelt werden sollten [141]. Die thrombotische Diathese wird vermutlich durch die effektive Therapie des NSCLC verbessert.

Bei Pat. mit den seltenen, aktivierenden *ROS1*-Translokationen sind Crizotinib und Entrectinib in der Erstlinientherapie zugelassen:

- Crizotinib führte in der Profile 1001-Studie mit 53 Pat. zu einer Remissionsrate von 72% und einem medianen progressionsfreien Überleben von 19,3 Monaten [107]. Eine weitere Studie bei ostasiatischen Pat. zeigte eine Remissionsrate von 71,7% und ein medianes PFÜ von 15,9 Monaten. Die EUCROSS Studie zeigte eine Remissionsrate von 69% und ein medianes PFÜ von 20 Monaten [71].
- Entrectinib zeigte beim ROS1-positiven NSCLC ein medianes PFÜ von 16,8 Monaten und damit im indirekten Vergleich eine ähnliche Wirksamkeit wie Crizotinib. Für Entrectinib gibt es auch Daten zum ZNS-Ansprechen, die Remissionsrate lag bei 79,2 %. Das mediane PFÜ von Pat. mit ZNS-Metastasen betrug 11,9 Monate, ohne ZNS-Metastasen 28,3 Monate [29].

Crizotinib und Entrectinib sind somit Alternativen in der Erstlinienbehandlung. Crizotinib zeigt eine bessere Verträglichkeit, für Entrectinib spricht die bessere ZNS-Wirksamkeit, insbesondere bei bereits bestehenden ZNS-Metastasen.

Nach Versagen der Erstlinientherapie sollte eine Rebiopsie angestrebt werden. Findet sich keine G2032R Mutation im *ROS1*-Gen oder ist eine Rebiopsie nicht möglich, ist Lorlatinib die Therapie der Wahl, insbesondere beim Vorliegen von ZNS-Metastasen [108]. Lorlatinib ist in dieser Indikation nicht zugelassen.

Weitere wirksame, in der Indikation aber nicht zugelassene Substanzen sind Ceritinib und Cabozantinib, letztere Substanz auch bei der G2032R Mutation wirksam. In der klinischen Entwick-

lung befindet sich Repotrectinib, ein ebenfalls bei der G2032R wirksamer TKI mit guter ZNS-Wirksamkeit.

Nach Versagen zielgerichteter Therapien ist eine Platin- und Pemetrexed-haltige Chemotherapie oder ein Regime wie bei nicht zielgerichtet behandelbaren NSCLC zu empfehlen, siehe Kapitel [6.1.6.2.11](#).

6.1.6.2.10 Weitere, prädiktive, genetische Marker für eine gezielte Therapie

Beim NSCLC können zahlreiche weitere, genetische Aberrationen nachgewiesen werden. Hier bestehen Optionen für zielgerichtete Therapien. 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- bzw. Immuntherapie, auch zur Positionierung zielgerichteter Arzneimittel in Erst- oder Zweitlinientherapie.

6.1.6.2.11 Nicht-kleinzellige Lungenkarzinom ohne aktivierende EGFR-, ROS1- oder ALK- Aberrationen

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

6.1.6.2.11.1 Erstlinientherapie bei NSCLC ohne aktivierende EGFR-, ROS1- oder ALK- Aberrationen

Bei Pat. 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 führte gegenüber Platin-haltiger Chemotherapie zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,62; 26,3 vs 13,4 Monate), zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,50; Median 4,3 Monate) und zu einer Senkung der Rate schwerer Nebenwirkungen, siehe [Arzneimittel Pembrolizumab](#). [92]. Die Daten werden bestätigt durch die Ergebnisse der KEYNOTE-042-Studie. Daten eines direkten Vergleichs von Pembrolizumab Monotherapie gegenüber Pembrolizumab + Kombinationschemotherapie liegen bisher nicht vor.
 - Die Monotherapie mit dem Anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab führte bei Pat. mit PD-L1 auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder einer Rate PD-L1-positiver Tumor-infiltrierender Immunzellen (IC) von $\geq 10\%$ gegenüber Platin-haltiger Chemotherapie zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,59; 20,2 vs 13,1 Monate), zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,63; Median 3,1 Monate) und in der Gesamtstudie zu einer Senkung der Rate schwerer Nebenwirkungen (52,5 vs 30,1%) [47].
 - Die Monotherapie mit dem Anti-PD-L1-Antikörper Cemiplimab führte bei Pat. mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ gegenüber Platin-haltiger Chemotherapie zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,57; Median nicht erreicht vs 14 Monate), zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,63; Median plus 2,5

Monate) und in der Gesamtstudie zu einer Senkung der Rate schwerer Nebenwirkungen (28 vs 39%) [103].

- Die Kombination eines Immuncheckpoint-Inhibitors mit Platin-haltiger Chemotherapie ist eine mögliche Alternative insbesondere bei Pat. mit Remissionsdruck durch belastende Symptomatik, hohe Tumorlast bzw. rasches Tumorwachstum. In einer Metaanalyse der FDA zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der Gesamtüberlebenszeit zwischen Monotherapie und Kombinationstherapie, allerdings einen leichten numerischen Vorteil zugunsten der Immunchemotherapie sowie einen signifikanten Vorteil bei der progressionsfreien Überlebenszeit. Bei Pat. ≥ 75 Jahre deutete sich ein Vorteil zugunsten der Immunmonotherapie an [2]. Darüber hinaus scheint es einen Einfluss des Geschlechtes auf die Wirksamkeit der Immuncheckpoint-Inhibitor Monotherapie zu geben vs. der ICI + Chemotherapie. Frauen scheinen konsistent weniger als Männer von der ICI Monotherapie zu profitieren [21], ebenso Nichtraucher [58]. Diese Beobachtungen bedürfen der Bestätigung, um Therapieentscheidungen zu leiten.
- unabhängig von der PD-L1-Expression auf Tumorzellen oder Tumor-infiltrierenden Immunzellen
 - Bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen führte die Kombination von Pembrolizumab mit Chemotherapie (Platin/Pemetrexed) gegenüber Chemotherapie zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,56; Median 11,3 Monate) und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,48; Median 3,9 Monate) [41], siehe [Arzneimittel Pembrolizumab](#). Der relative Gewinn durch Pembrolizumab steigt mit dem Grad der PD-L1-Expression, ist aber auch in der Gruppe der PD-L1-negativen Pat. signifikant in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit (HR 0,52) [41]. In der Subgruppe der TTF1 negativen Pat. sollte der Einsatz anderer Zytostatika anstelle von Pemetrexed berücksichtigt werden [39].
 - Bei Plattenepithelkarzinomen wurde durch die Kombination von Pembrolizumab mit Chemotherapie (Platin/(nab)Paclitaxel) gegenüber Chemotherapie eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,63; Median 4,6 Monate) und des progressionsfreien Überlebens (HR 0,56; Median 1,6 Monate) erreicht [84], siehe [Arzneimittel Pembrolizumab](#). Dabei zeigte sich für die Subgruppe der Pat. mit einer PD-L1-Expression $< 1\%$ in der finalen Überlebensanalyse der KEYNOTE-407 Studie kein signifikanter Vorteil [85].
 - Bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen führte die Kombination von Atezolizumab mit Carboplatin / Paclitaxel / Bevacizumab (BCP) gegenüber BCP zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,78; Median 5,5 Monate) und des progressionsfreien Überlebens (HR 0,62; Median 1,5 Monate) [112]. Unklar ist die Notwendigkeit von Bevacizumab in dieser Kombination. Diese Kombination ist die einzige zugelassene Kombinationstherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren für Pat. mit *EGFR* und *ALK* Alterationen, siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen und abweichende Zulassungen in den jeweiligen Ländern in Arzneimittel Zulassungsstatus. In der Schweiz besteht keine Zulassung. Diese Kombination sollte in dieser Indikation allerdings nur eingesetzt werden, wenn die Möglichkeiten der zielgerichteten Therapie ausgeschöpft sind. Eine Gruppe von Pat., die von der Atezolizumab-BCP Therapie gegenüber BCP möglicherweise besonders profitieren können, sind Pat. mit Lebermetastasen.
 - Bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen führte auch die Kombination von Atezolizumab mit Carboplatin / nabPaclitaxel gegenüber Carboplatin / nabPaclitaxel zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,79; Median 4,7 Monate) und des progressionsfreien Überlebens (HR 0,64; Median 1,5 Monate) [125].

- Bei Platten- oder Nichtplattenepithelkarzinomen unabhängig von der PD-L1-Expression führte die Kombination von Nivolumab / Ipilimumab in Kombination mit einer Chemotherapie für 2 Zyklen und Fortsetzung der Immunkombinationstherapie gegenüber einer konventionellen Chemotherapie mit 4 Zyklen zur signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens (HR 0,66; Median 15,6 vs. 10,9 Monate) [83], zur Zulassung siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen. Die Nebenwirkungen der Immunkombinationstherapie sind höher als bei einer Immunmonotherapie oder der Kombination von Immun- mit Chemotherapie und betreffen vor allem hepatische, kutane und endokrine Toxizitäten. In der Studie profitierten insbesondere Pat. mit niedriger PD-L1-Expression und plattenepithelialer Histologie. Ein direkter Vergleich der doppelten Immuncheckpointinhibitor (I/O-I/O)-Chemotherapie gegenüber einer einfachen Immuncheckpointinhibitor (I/O)-Chemotherapie liegt nicht vor.
- Bei Entscheidung für eine ausschließliche Chemotherapie ist die Kombinationschemotherapie mit zwei Zytostatika wirksamer als die 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 Platin-haltigen Kombinationen vor. Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass mit Cisplatin signifikant höhere Remissionsraten als mit Carboplatin erreicht werden, allerdings zeigen sich diese Unterschiede nicht in Kombinationen mit Drittgenerationsmedikamenten. In Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit sind die beiden Platinderivate äquieffektiv [4, 22]. Die Wahl orientiert sich vor allem an der individuell zu erwartenden Toxizität. Nicht-Platin-haltige Kombinationen haben niedrigere Remissionsraten als Platin-haltige Kombinationen.
- Bei Pat. mit Nicht-Plattenepithelkarzinom führte die Kombination von Bevacizumab mit Carboplatin/Paclitaxel, Cisplatin/Gemcitabin oder einer anderen Platin-haltigen 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 Platin-haltige 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 im Sinne einer Erhaltungstherapie fortgesetzt werden. In einigen randomisierten Studien wurde die Überlebenszeit im Vergleich zu Kontrollen signifikant verlängert. Aktuelle Optionen sind
 - Pemetrexed bei Nicht-Plattenepithelkarzinom
 - Pembrolizumab - Monotherapie (bei TPS $\geq 50\%$) alle 3 oder alle 6 Wochen in Fortsetzung der Induktionsmonotherapie; in der Zulassungsstudie wurde Pembrolizumab bis zu 35 Zyklen gegeben
 - Pembrolizumab + Pemetrexed alle 3 oder alle 6 Wochen im Anschluss an die Kombinations-Immunchemotherapie; in der Zulassungsstudie wurde Pembrolizumab bis zu 35 Zyklen gegeben
 - Nivolumab + Ipilimumab im Anschluss an die Induktion mit Immunkombinations- und Chemotherapie; in der Zulassungsstudie wurde Nivolumab + Ipilimumab über 2 Jahre gegeben.
- Eine Alternative zur Erhaltungstherapie ist die Einleitung einer Zweitlinientherapie bei Progress. Notwendig ist eine engmaschige Kontrolle, z. B. in Abständen von 6-8 Wochen, um frühzeitig einen Progress zu diagnostizieren. Allerdings werden in diesem Konzept nur etwa 60% der Pat., die eine Erstlinientherapie erhalten, mit einer Zweitlinientherapie behandelt.

6.1.6.2.11.2 Zweitlinientherapie

Die Optionen für die Zweitlinientherapie von Pat. ohne Nachweis genetischer Marker für eine molekular zielgerichtete Therapie sind vielfältig. Die Mehrzahl wurde gegen Docetaxel, nach einer reinen Chemotherapie in der Erstlinie 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. Keine der Zweitlinientherapiestudien wurde nach dem aktuellen Standard, einer Chemotherapie + Immuncheckpoint-Inhibitor, geprüft. 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 Pat. 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), siehe [Arzneimittel Nintedanib](#). Der Einfluss von Nintedanib auf die klinische Symptomatik ist gering.
- Der antiangiogen wirksame Antikörper Ramucirumab führte in Kombination mit Docetaxel bei Pat. in der Zweitlinientherapie des NSCLC, unabhängig von der Histologie, zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,86; median 1,2 Monate), siehe [Arzneimittel Ramucirumab](#). Symptomatik und Lebensqualität werden nicht signifikant beeinflusst.
- Afatinib und Erlotinib sind, unabhängig vom EGFR-Mutationsstatus, zugelassen für Pat. mit Plattenepithelkarzinom nach Versagen einer Platin-haltigen Chemotherapie. In einer randomisierten Studie wurde Afatinib versus Erlotinib getestet. 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. Die FDA hat diese Indikation für Erlotinib im Jahr 2016 gestrichen.
- Bei einer Oligoprogression unter einer laufenden Erhaltungstherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (Pembrolizumab, Atezolizumab, Cemiplimab, Nivolumab+Ipilimumab) kann eine Fortsetzung des ICI und eine Bestrahlung der oligoprogredienten Metastase angeboten werden.

6.2 Therapieoptionen

6.2.1 Operation

6.2.1.1 Primärtumor

Die Operation ist die Hauptmodalität bei kurativem Anspruch, Voraussetzung ist die Durchführung einer anatomischen Lungenresektion, Standard ist die Lobektomie [53, 76]. Bei gegebener Resektabilität für ein minimal-invasives Operationsverfahren (cT1-3, cN0-1) sollte die Lobektomie videoassistent durchgeführt werden (VATS-Lobektomie). Diese hat sich inzwischen bei Stadium I-Tumoren als Standard etabliert und ist mit einer geringeren postoperativen Morbidität

und geringeren Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit assoziiert [66]. Langzeitdaten vergleichender randomisierter Studien zum onkologischen Ergebnis der beiden Methoden stehen aus.

Bei Tumoren ≤ 2 cm Durchmesser ist die anatomische Segmentresektion eine Alternative zur Lobektomie. Aktuell liegen die Daten der japanischen JCOG0802-Studie vor, in der $n=1106$ Pat. im Stadium IA randomisiert eine Lobektomie oder eine anatomische Segmentresektion erhielten. Die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate war mit 87,9% bzw. 88,0% nicht unterschiedlich zwischen den Gruppen. Im 5-Jahres-Gesamtüberleben zeigte sich jedoch mit 94,3% gegenüber 91,1% ein signifikanter Vorteil zugunsten der Segmentresektion. Dieser Vorteil war überwiegend durch eine geringere Mortalität an Zweitmalignomen und eine höhere Rate an kurativen Therapien für Zweitmalignome in der Segment-Gruppe bedingt. In beiden Gruppen zusammen starben im Beobachtungszeitraum (Median 7,3 Jahre) 4,9% der Patienten an ihrem primären Lungenkarzinom und 7,8% an einer anderen Todesursache, überwiegend an einem Zweitmalignom [100].

Bei zentraler Tumorlokalisierung ist – selten – eine Pneumonektomie indiziert. Die Letalität nach Pneumonektomie ist zwei- bis dreifach höher als nach Lobektomie, u. a. 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 [53].
- Systematisches Lymphknotensampling: Hierbei werden aus den vordefinierten Lymphknotenstationen einzelne Lymphknoten entfernt.
- Punktueller Lymphknotensampling: Entfernung einzelner auffälliger Lymphknoten.

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

6.2.2 Strahlentherapie

6.2.2.1 Alleinige Strahlentherapie

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

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

- stereotaktisch

Bei operierten Pat. ist eine Bestrahlung nach inkompletter Resektion indiziert. In der postoperativen Situation nach R0 Resektion bei N0 oder N1 Status hat sie einen ungünstigen Einfluss auf die Prognose und ist nicht indiziert. Bei höheren N-Stadien führte die postoperative Strahlentherapie zu einer Verbesserung der lokalen Kontrolle, allerdings nicht des krankheitsfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens und kann daher nicht mehr regelhaft empfohlen werden [62]. Die Bewertung des mediastinalen Befalls sollte differenziert und multidisziplinär diskutiert werden.

Die prophylaktische Schädelbestrahlung von Pat. 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.

Eine kritische Nebenwirkung ist die Strahlenpneumonitis. Symptomatisch wird sie bei 5-15% der Pat. Zeitpunkt des Auftretens und Schweregrad sind abhängig von der Gesamtdosis, dem bestrahlten Volumen, der Fraktionierung, zeitgleich gegebener Chemotherapie und weiteren individuellen Faktoren [126]. Krankheitszeichen reichen von Hustenreiz bis zu respiratorischer Insuffizienz. Der akuten Pneumonitis folgt oft der Übergang in eine pulmonale Fibrose mit Sekundärkomplikationen. 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 Radiochemotherapie

Die Kombination von Strahlentherapie mit der medikamentösen Tumorthherapie ist effektiver als die Strahlentherapie allein und bei Pat. im Stadium III indiziert [17, 79, 89]. Effektive Medikamente und Kombinationen für die Radiochemotherapie sind

- Cisplatin / Etoposid
- Cisplatin / Vinorelbin
- Cisplatin Monotherapie
- Carboplatin Monotherapie bei älteren Pat.
- Carboplatin / Paclitaxel
- Cisplatin / Pemetrexed bei Nicht-Plattenepithelkarzinom, siehe auf die aktuell gültigen Zulassungsinformationen.

Der Wert einer Ergänzung der Systemtherapie durch die simultane Gabe von Immuncheckpoint-Inhibitoren ist nicht gesichert, diese Kombination wird außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen. Die Empfehlungen zur konsolidierenden Immuntherapie in den Stadien IIIA₃ multilevel (IIIA_{3m}), IIIA₄ und IIIB sind in Kapitel 6. 1. 4. 3. und Kapitel 6. 1. 4. 4. zusammengefasst.

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

6.2.3 Medikamentöse Therapie

6.2.3.1 Adjuvante Systemtherapie

Zahlreiche randomisierte Studien wurden in den vergangenen 35 Jahren zur Verbesserung der Überlebensraten nach chirurgischer Resektion durchgeführt. Einschlusskriterien, Zusammensetzung der Kollektive, Therapieprotokolle und Nachbeobachtungszeiten variieren. Aus den Ergebnissen der einzelnen Studien, aus Metaanalysen und aus Subgruppenanalysen können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

- Adjuvante Chemotherapie führte zu einer signifikanten Steigerung der 5-Jahresüberlebensraten bei Pat. mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom der Stadien II – III nach einer R0 Resektion, und kann auch im Stadium IB (UICC 7. Edition) mit zusätzlichen Risikofaktoren erwogen werden.
- Der Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie ist nicht auf bestimmte Altersgruppen beschränkt. Es liegen jedoch keine ausreichenden Daten für Pat. >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. Die Wirksamkeit von Carboplatin ist nur in einer Studie beim Stadium IB (UICC 7. Edition) prospektiv 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 die aktuell gültigen Zulassungsinformationen und [Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle](#).
- Die Kombination der Chemotherapie mit einem Anti-Angiogenese-Inhibitor führte nicht zur Verlängerung der Überlebenszeit bzw. einer Erhöhung der Überlebensrate.
- Daten zum Wert von Immuncheckpoint-Inhibitoren in der adjuvanten Systemtherapie liegen mit der Impower 010 Studie bei Einsatz von Atezolizumab vor. Hier konnte eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens gezeigt werden. Die Zulassung ist auf Pat. mit hohem Rezidivrisiko nach R0 Resektion, einer PD-L1-Expression auf Tumorzellen von $\geq 50\%$ und einer *EGFR/ALK* WT Konstellation nach Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie beschränkt.
- Bezüglich des Einsatzes von Osimertinib verweisen wir auf Kapitel [6.1.3](#).

6.2.3.2 Induktionschemotherapie

Die Induktionschemotherapie ist eine Alternative zur adjuvanten Chemotherapie in den Stadien II und III. Basis sind randomisierte Studien und Metaanalysen. Die Ergebnisse lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

- Randomisierte Studien und Metaanalysen zeigen keinen Unterschied zwischen der prä- der postoperativen Chemotherapie.
- 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.

Effektive Kombinationen medikamentöser Tumorthherapie für die Induktionsmodalität sind

- Cisplatin / Paclitaxel
- Cisplatin / Docetaxel
- Cisplatin / Gemcitabin
- Cisplatin / Pemetrexed
- Cisplatin / Vinorelbin
- Carboplatin / Paclitaxel
- die o. g. Kombinationschemotherapien plus Nivolumab [38]; in dieser Indikation nicht zugelassen

Empfohlene Dosierungen sind unter [Lungenkarzinom Therapieprotokolle](#) zusammengefasst. Die Wahl der Medikamente richtet sich nach der Komorbidität der Pat. In der Regel werden vier Zyklen der Induktions-Chemotherapie (wie bei der adjuvanten Therapie) appliziert und die Operation etwa 4 Wochen nach Tag 1 des 3. oder 4. Zyklus der Chemotherapie geplant. Molekulargezielte Therapien (Kinase-Inhibitoren und Antikörper) ersetzen zum heutigen Zeitpunkt die perioperative Chemotherapie bei Pat. mit kurativem Therapieansatz nicht. Solche Therapieansätze sollten innerhalb klinischer Studien zur Anwendung kommen. Die Daten zur Induktionschemotherapie in Kombination mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab zeigen eine signifikante Steigerung der Rate pathologischer Komplettremissionen und des ereignisfreien Überlebens sowie eine numerische Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, siehe Kapitel [6. 1. 4. 1.](#)

6.2.3.3 Substanzen (nach Substanzklasse und in alphabetischer Reihenfolge)

Systemische Tumorthherapie wird beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom eingesetzt in der primären (neoadjuvanten) und der adjuvanten Situation, in Kombination mit Strahlentherapie und in der nicht-kurativ intendierten Behandlungssituation, siehe [Abbildungen 4, 5, 6 und 7](#). Für weitere Informationen verweisen wir auf den aktuellen Zulassungsstatus.

6.2.3.3.1 Zytostatika

6.2.3.3.1.1 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. 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.

6.2.3.3.1.2 Cisplatin

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

keit und Erbrechen, Nephrotoxizität, Polyneuropathie, Ototoxizität, Hämatotoxizität, 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.

6.2.3.3.1.3 Docetaxel

Docetaxel gehört zur Gruppe der Taxane. 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 Ödeme, Alopezie, Onychodystrophie und allergische Reaktionen.

6.2.3.3.1.4 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%).

6.2.3.3.1.5 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 Tumorthherapie - 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 Pat. mit fortgeschrittenem NSCLC führte nabPaclitaxel in Kombination mit Carboplatin gegenüber sbPaclitaxel/Carboplatin zu einer signifikanten Steigerung der Ansprechraten (33 vs 25%). Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die häufiger unter nabPaclitaxel/Carboplatin auftraten waren Thrombozytopenie (47%) und Anämie (27%). Seltener als unter Paclitaxel traten Neuropathie und Neutropenie auf, ebenso entfällt die Gabe hochdosierter Steroide.

6.2.3.3.1.6 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 - Pro-](#)

[tokolle](#). 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%).

6.2.3.3.2 Immuntherapie

6.2.3.3.2.1 Atezolizumab

Atezolizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-L1-Antikörper und gehört zur Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Die Monotherapie mit dem Anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab führte bei Pat. mit PD-L1 auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder einer Rate PD-L1-positiver Tumor-infiltrierender Immunzellen (IC) von $\geq 10\%$ gegenüber Platin-haltiger Chemotherapie zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,59; 20,2 vs 13,1 Monate), zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,63; Median 3,1 Monate) [47]. Bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen führte die Kombination von Atezolizumab mit Carboplatin / Paclitaxel / Bevacizumab (BCP) gegenüber BCP zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,78; Median 5,5 Monate) und des progressionsfreien Überlebens (HR 0,62; Median 1,5 Monate) [112]. Bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen führte auch die Kombination von Atezolizumab mit Carboplatin / nabPaclitaxel gegenüber Carboplatin / nabPaclitaxel zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,79; Median 4,7 Monate) und des progressionsfreien Überlebens (HR 0,64; Median 1,5 Monate) [125]. Atezolizumab führte in der Zweitlinientherapie von Pat. 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 Atezolizumab](#). 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 (9%), Appetitlosigkeit (9%) und Asthenie (8%) waren die häufigsten Nebenwirkungen, ebenso traten immunvermittelte Nebenwirkungen auf [102].

Atezolizumab führt bei Pat. mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ und einer EGFR/ALK WT Konstellation nach R0 Resektion und nach einer adjuvanten Cisplatin-haltigen Chemotherapie bei NSCLC Stadium IB- III (UICC 7. Edition) zu einer hoch statistisch signifikanten Verbesserung des DFS, OS Daten liegen nicht vor. Die Zulassung der adjuvanten Atezolizumab Therapie ist im Juni 2022 erfolgt.

6.2.3.3.2.2 Durvalumab

Durvalumab ist ein monoklonaler Anti-PD-L1-Antikörper und gehört zur Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. In einer randomisierten Studie bei Pat. im Stadium III eines nicht-resektablen NSCLC nach definitiver Radiochemotherapie 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), siehe [Arzneimittel Durvalumab](#) und aktuell gültiger 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%).

6.2.3.3.2.3 Ipilimumab

Ipilimumab ist ein Medikament aus der Gruppe der monoklonalen Antikörper. Es blockt den inhibitorischen T Zell-Regulator CTLA-4 und verstärkt dadurch die autologe Immunantwort. Zu den Zulassungsbedingungen verweisen wir auf die aktuell gültigen Zulassungsinformationen. In dieser Kombination führte Ipilimumab/Nivolumab unabhängig von der PD-L1-Expression gegenüber einer konventionellen Chemotherapie zur signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens (HR 0,66; Median 15,6 vs 10,9 Monate) [83]. Die Rate schwerer, Therapie-assoziiertes Nebenwirkungen wurde durch die Hinzunahme der Immuncheckpoint-Inhibitoren erhöht (24,5 vs 13,9%), auch die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen (18,1 vs 9,1%). Häufigste immunvermittelte Nebenwirkungen betrafen die Haut (34% der Pat.) und endokrine Funktionen (23,8%). Zum Management von Nebenwirkungen der Immuncheckpoint-Inhibitoren.

6.2.3.3.2.4 Nivolumab

Nivolumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1-Antikörper und gehört zur Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Ipilimumab wurde im Oktober 2020 durch die EMA für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen/metastasierten NSCLC in Kombination mit Nivolumab und Chemotherapie zugelassen. In dieser Kombination führte Ipilimumab/Nivolumab unabhängig von der PD-L1-Expression gegenüber einer konventionellen Chemotherapie zur signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens (HR 0,66; Median 15,6 vs 10,9 Monate) [83]. Die Rate schwerer, Therapie-assoziiertes Nebenwirkungen wurde durch die Hinzunahme der Immuncheckpoint-Inhibitoren erhöht (24,5 vs 13,9%), auch die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen (18,1 vs 9,1%) [102]. Häufigste immunvermittelte Nebenwirkungen betrafen die Haut (34% der Pat.) und endokrine Funktionen (23,8%). Zum Management von Nebenwirkungen der Immuncheckpoint-Inhibitoren.

In einer randomisierten Studie zur Zweitlinientherapie führte Nivolumab bei Pat. 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 Nivolumab](#). Bei Pat. mit Nicht-Plattenepithelkarzinom führte Nivolumab 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 Nivolumab](#).

In der CheckMate 816-Studie wurde die Wirksamkeit einer neoadjuvanten Immunchemotherapie mit Kombination Platin-haltiger Chemotherapie + Nivolumab gegenüber Chemotherapie getestet. Die Immunchemotherapie führte zu einer Steigerung der Rate pathohistologischer, kompletter Remissionen von 2,2 auf 24,0%, zur Verlängerung der ereignisfreien und der Gesamtüberlebenszeit [38]. Im Stadium IIIA waren die Unterschiede statistisch signifikant, allerdings sind die Daten noch unreif. Nivolumab ist in dieser Indikation bisher nicht zugelassen.

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 unter Nivolumab-Monotherapie 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%), ebenso traten immunvermittelte Nebenwirkungen auf.

6.2.3.3.2.5 Pembrolizumab

Pembrolizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1 Antikörper und gehört zur Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. In der Erstlinientherapie führte Pembrolizumab als Monotherapie bei Pat. mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ gegenüber Platin-haltiger 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 Pembrolizumab](#).

Bei Pat. mit Nicht-Plattenepithelkarzinom (KEYNOTE-189) führte die Kombination von Pembrolizumab mit einer Platin-haltigen 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). Der relative Gewinn durch Pembrolizumab steigt mit dem Grad der PD-L1-Expression, ist aber auch in der Gruppe der PD-L1-negativen Pat. signifikant (HR 0,59). Bei Pat. mit Plattenepithelkarzinom führte die Kombination von Pembrolizumab mit einer Platin-haltigen Chemotherapie und (nab-)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 führte 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 Pat. 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%), ebenso traten weitere immunvermittelte Nebenwirkungen auf.

6.2.3.3.3 Molekular zielgerichtete Therapie

6.2.3.3.3.1 Afatinib

Afatinib ist ein irreversibler Inhibitor der EGFR-Tyrosinkinasen. In der Zulassungsstudie bei Pat. 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. In den LUX-Lung 3- und LUX-Lung 6- Studien wurde bei Pat. mit *de/19* 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 Pat. mit Mutation *L858R* 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.

Afatinib zeigt auch bei den seltenen EGFR Mutationen G719X, L861Q und S768I Wirksamkeit. Die Zulassung in der EU ist nicht auf spezifische Mutationen beschränkt. In der Schweiz ist Afatinib auch für die Behandlung von Tumoren mit den atypischen EGFR Mutationen G719X, S768I und L861Q zugelassen.

Bei Pat. mit Plattenepithelkarzinom und Progress nach oder unter einer Platin-haltigen Erstlinientherapie führte 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](#).

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 Alectinib](#). 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 Pat. zu einer Ansprechrate von 51,3% und zu progressionsfreien Überlebenszeiten von 8,2 bzw. 8,9 Monaten, siehe [Arzneimittel Alectinib](#). 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 Pat. 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 Amivantamab

Amivantamab ist ein bispezifischer Antikörper gegen MET und EGFR. Er ist zugelassen als Monotherapie bei Pat. mit NSCLC und Nachweis einer aktivierenden *EGFR-Exon-20*-Insertionsmutation nach Versagen einer platinbasierten Therapie. Amivantamab hat in der Chrysalis-Studie bei Pat. mit Exon 20 Insertionen und einer Vortherapie mit Chemotherapie (100% der Pat.) und Immuncheckpoint-Inhibitoren (46% der Pat.) ein Ansprechrate von 40%, eine mediane Dauer des Ansprechens von 11,1 Monaten und ein medianes PFÜ von 8,3 Monaten erreicht [81]. Die Nebenwirkungen waren im Wesentlichen Klasseneffekte von EGFR und MET Inhibition. Infusions-abhängige Nebenwirkungen traten mit 94% während der ersten Infusion auf und waren mit einer Fortsetzung der Therapie vereinbar.

6.2.3.3.4 Brigatinib

Brigatinib ist ein Inhibitor von ALK und von EGFR. Es ist zugelassen für die Erst- und Zweitlinientherapie des ALK+ NSCLC. Brigatinib führte in der ALTA-L1-Studie gegenüber Crizotinib zu einer signifikanten Erhöhung der Remissionsrate und zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einer Hazard Ratio von 0,48. Brigatinib führte in der Gesamtpopulation nicht zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bei allerdings noch nicht finalen Daten und hoher Crossover-Rate, siehe [Arzneimittel Brigatinib](#). In der Gruppe der Pat. mit einer primären ZNS-Metastasierung konnte ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber Crizotinib gezeigt werden (HR 0,43; p=0,02) [15]. In der Zulassungsstudie zur Zweitlinientherapie wurden zwei verschiedene Dosierungen getestet. In der zugelassenen Dosierung von 180 mg/Tag führte Brigatinib zu einer Ansprechrate von 54%, bei ZNS-Metastasen von 67%. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 16,7 Monaten, die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 34,1 Monaten, siehe [Arzneimittel Brigatinib](#). Brigatinib wurde nicht im direkten Vergleich gegenüber Alectinib oder Ceritinib untersucht. In der Erstlinientherapie führte Brigatinib gegenüber Crizotinib zu einer Senkung des kombinierten Endpunktes progressionsfreien Überlebens und Tod (HR 0,49; Median noch nicht erreicht). Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten in der Zulassungsstudie bei 69,1% der Pat. unter Brigatinib auf. Schwere Nebenwirkungen, die bei mehr als 5% der Pat. auftraten, waren Hypertonie und Erhöhung der CK. Ebenfalls beobachtet wurden eine Erhöhung von Amylase und Lipase. Pulmonale Nebenwirkungen Grad 3/4 traten früh in der Behandlung in 2,7 % der Pat. auf. Zu den Zulassungsbedingungen in D-A-CH verweisen wir auf den Zulassungsstatus.

6.2.3.3.5 Capmatinib

Capmatinib ist ein MET Inhibitor, eine Zulassung wurde aufgrund der Geometry Studie ab der Zweitlinie für Pat. mit einer MET Exon 14 Skipping Mutation erteilt. Die Ansprechrate war in der therapienaiven Kohorte 66,7%, in der vortherapierten Kohorte 51,6% in der Zweitlinie und 40,6% in der Zweit- und Drittlinie [128]. Das PFÜ für die Erstlinienkohorte betrug 12,4 Monaten, das PFÜ für die Zweit- und weitere Linien 6,9 bzw. 5,1 Monate. Die Nebenwirkungsrate war niedrig, klinisch relevante Nebenwirkungen sind insbesondere die Ödemneigung, die möglichst prophylaktisch behandelt werden sollte. Ödeme traten mit allen Graden bei 54% der Pat. auf, davon waren 9,7% Grad 3. Weitere Nebenwirkungen waren Übelkeit und Erbrechen, erhöhtes Kreatinin, Dyspnoe, Fatigue und Appetitverlust. Ein Abbruch der Therapie wegen behandlungsbedingter Nebenwirkungen war bei 9,7% der Pat. zu beobachten.

6.2.3.3.3.6 Ceritinib

Ceritinib ist ein Zweitgenerations-ALK Inhibitor mit einer höheren Spezifität für die ALK-Kinase als Crizotinib. Ceritinib führte 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 Ceritinib](#). In der Zweitlinientherapie führte 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 Ceritinib](#). Schwere Nebenwirkungen von Ceritinib sind Hepatotoxizität, gastrointestinale Toxizität, Verlängerung der QT-Zeit und Bradykardie. Weitere Nebenwirkungen sind Diarrhoe, Übelkeit/Erbrechen, Fatigue, erhöhte Transaminasen, abdominale Schmerzen und Appetitlosigkeit. Die jetzt zugelassene, niedrigere Dosierung ist mit weniger Nebenwirkungen belastet.

6.2.3.3.3.7 Crizotinib

Crizotinib ist ein oraler Inhibitor der Phosphorylierung von Tyrosinkinase wie ALK, MET und ROS1. In der Erstlinientherapie bei Pat. mit *ALK*-Mutationen führte Crizotinib gegenüber einer Platin-haltigen 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 krankheitsassoziiierter Symptome und zu einer Reduktion der Nebenwirkungen. Die Überlebenszeit war in den beiden Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich, allerdings fand bei 70,2% der Pat. im Chemotherapie-Arm ein Switching zu Crizotinib statt, siehe [Arzneimittel Crizotinib](#). In einer direkt vergleichenden Studie zur Erstlinientherapie führte Alectinib gegenüber Crizotinib zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, nicht der Gesamtüberlebenszeit.

In der Zulassungsstudie bei Pat. mit *ALK*-Mutationen in der Zweitlinientherapie führte Crizotinib zu höherer Ansprechrate, besserer Symptomkontrolle, längerem progressionsfreiem Überleben und besserer Lebensqualität als die Kontrollgruppe unter Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed, siehe [Arzneimittel Crizotinib](#). Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der mit Crizotinib behandelten Pat. auftreten, sind Transaminasenanstieg (14 - 16%), Neutropenie (11-13%) und Lungenembolie (5%). Charakteristische Nebenwirkungen von Crizotinib sind Sehstörungen und Geschmacksveränderungen.

Crizotinib ist auch bei Pat. mit *ROS1*-Translokation zugelassen und führte bei über 90% der Pat. zur Krankheitskontrolle, siehe [Arzneimittel Bewertung Crizotinib ROS1](#).

6.2.3.3.3.8 Dabrafenib

Dabrafenib ist ein BRAF-Inhibitor. Dabrafenib führte in Kombination mit Trametinib in der Erstlinientherapie bei Pat. mit *BRAF*^{V600}-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 Dabrafenib](#). 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 Pat. 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 Pat. (4%) auf. Schwere Nebenwirkungen traten bei 56% der Pat. auf.

6.2.3.3.9 Dacomitinib

Dacomitinib ist ein irreversibler Inhibitor der EGFR-Tyrosinkinase. In der randomisierten Zulassungsstudie ARCHER 1050 führte Dacomitinib in der Erstlinientherapie gegenüber Gefitinib zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,59; Median 5,5 Monate) und zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,76, Median 7,3 Monate), [Arzneimittel Dacomitinib](#). Der Unterschied der Überlebenszeit war in der Gesamtstudie signifikant, nicht in den Subgruppen der Pat. mit *de/19*, aber in der Gruppe mit *L858R*. Pat. mit Hirnmetastasen und mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen waren nicht eingeschlossen. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 53% der Pat. in der Zulassungsstudie auf. Häufigste Nebenwirkungen in allen Schweregraden waren Akne (14%), Diarrhoe (8%) und Paronychie (7%).

6.2.3.3.10 Entrectinib

Entrectinib ist ein Inhibitor der neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinasen (NTRK) und ein Inhibitor von ROS1. Entrectinib wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Pat. mit soliden Tumoren und Nachweis einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (*NTRK*)-Genfusion eingesetzt. Es ist zugelassen bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen, siehe [Arzneimittel Entrectinib](#). In der Zulassungsstudie erreichten 8 von 12 NSCLC-Pat. eine Remission, der Median der progressionsfreien Überlebenszeit lag bei 14,9 Monaten [29]. Die Sicherheit von Entrectinib wurde bei allen Pat. der Zulassungsstudien erfasst. Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 traten bei 68,5% der Pat. auf. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Fatigue, Dysgeusie, Ödeme mit Gewichtszunahme, Verwirrtheit, Diarrhoe, Übelkeit, Dysästhesie, Dyspnoe, Anämie, Kreatininanstieg und kognitive Störungen.

Entrectinib ist auch bei Pat. mit *ROS1*-Translokation zugelassen und führte bei 65,5% der Pat. zur Remission. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit lag bei 13,6 Monaten, die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 30,5 Monaten, siehe [Arzneimittel Entrectinib](#).

6.2.3.3.11 Erlotinib

Erlotinib ist ein oraler Inhibitor der Tyrosinkinase-Aktivität des EGF-Rezeptors (EGFR). In einer direkt vergleichenden Studie zur Erstlinientherapie bei Pat. mit aktivierender EGFR Mutation führte Osimertinib gegenüber Erlotinib oder Gefitinib zu einer Verlängerung der progressionsfreien und Überlebenszeit und des Gesamtüberlebens (38,6 vs 31,8 Monate; HR 0,80; $p = 0,046$) [90]. Die Wirksamkeit von Erlotinib wird durch die Kombination mit antiangiogenetisch wirksamen Antikörpern gesteigert, unabhängig von der Art der *EGFR*-Mutation. Sowohl die Kombination von Erlotinib mit dem Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab führte in einer japanischen Studie gegenüber Erlotinib zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,605; Median 3,6 Monate) [99] als auch die Kombination von Erlotinib mit dem VEGFR-Antikörper Ramucirumab (HR 0,59; Median 7 Monate) [74]. In beiden Studien war die Gesamtüberlebenszeit zum Zeitpunkt der Publikation durch die Kombinationstherapie nicht verlängert.

Erlotinib ist auch wirksam in der Erhaltung nach Platin-haltiger Erstlinienchemotherapie von Pat. ohne aktivierende EGFR-Mutationen. Im Vergleich mit Placebo führte es zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Median 1 Monat) und des progressionsfreien Überlebens (Median 0,3 Monate).

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

Charakteristische Nebenwirkung ist ein Akne-artiger Hautausschlag (Rash). Er tritt bei 60% der Pat. 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.

6.2.3.3.12 Gefitinib

Gefitinib ist ein oraler Inhibitor der Tyrosinkinase-Aktivität des EGF-Rezeptors (EGFR). In einer randomisierten Studie von Afatinib gegenüber Gefitinib waren das progressionsfreie Überleben kürzer und die Remissionsrate niedriger bei Pat. mit *del19* und *L858R* im Gefitinib-Arm, die Rate der Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen war gleich. In einer direkt vergleichenden Studie zur Erstlinientherapie führte Osimertinib gegenüber Erlotinib oder Gefitinib zu einer Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.

Charakteristische Nebenwirkung ist ein Akne-artiger Hautausschlag (Rash). Er tritt bei 66 % der Pat. 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%).

6.2.3.3.13 Larotrectinib

Larotrectinib ist ein Inhibitor der neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinasen (NTRK). Larotrectinib wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Pat. mit soliden Tumoren und Nachweis einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (*NTRK*)-Genfusion eingesetzt. Es ist zugelassen bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen, siehe [Arzneimittel Larotrectinib](#). In der Zulassungsstudie erreichten 5 von 7 NSCLC-Pat. eine Remission. Die Sicherheit von Larotrectinib wurde bei allen Pat. der Zulassungsstudien erfasst, 30% der Pat. waren pädiatrisch. Nebenwirkungen im Grad 3/4 traten bei 5% der Pat. auf. Die häufigsten Nebenwirkungen waren (in absteigender Häufigkeit): Fatigue (32%), erhöhte ALT (31%), Schwindelgefühl (30%), erhöhte AST (29%), Obstipation (29%), Übelkeit (26%), Anämie (24%) und Erbrechen (20%). Larotrectinib ist ein schwacher Inhibitor von CYP3A, ein Induktor von CYP2B6 und ein Inhibitor von OATP1B1.

6.2.3.3.14 Lorlatinib

Lorlatinib ist ein Inhibitor der Anaplastic Lymphoma Kinase, spezifisch designt zur Überwindung der Blut-Hirn-Schranke. Lorlatinib ist zugelassen bei Pat. mit ALK+ NSCLC in der Erstlinientherapie und nach Vortherapie mit Alectinib, Ceritinib oder Crizotinib, siehe auch die aktuell gültigen Zulassungsinformationen. In der CROWN-Studie wurde eine Ansprechrates von 76 vs. 58% für Lorlatinib vs. Crizotinib beobachtet, der primäre Endpunkt des progressionsfreien Überlebens war mit einer HR von 0,28 statistisch signifikant zugunsten von Lorlatinib (medianes PFÜ nicht erreicht vs. 9,3 Monate). Die intrakranielle Remissionsrate war mit 66 (CR 61%) vs. 20% (CR 15%) bei nicht messbaren und messbaren ZNS-Metastasen verbessert, bei messbaren ZNS-Metastasen war die Ansprechrates 82% (CR 71%) vs. 23% (CR 8%). Das Risiko für intrakranielle Progression war mit einer HR von 0,07 zugunsten von Lorlatinib verbessert. Die Überlebensdaten sind unreif, die Lebensqualität war statistisch signifikant verbessert. Die Abbruchrate wegen behandlungsassoziiierter Nebenwirkungen betrug für Lorlatinib 7%, für Crizotinib 9%. Das Spektrum von Nebenwirkungen ist anders als bei allen ALK-Inhibitoren und umfasst Hyper-

cholesterinämie (81%), Hypertriglyceridämie (60%), Ödeme, Gewichtszunahme (nicht Wassereinlagerungen), periphere Neuropathie, kognitive und neuropsychiatrische Veränderungen. Lorlatinib ist ebenfalls wirksam bei ROS1-positiven Pat., und führte zu einer Ansprechrate von etwa 50%, siehe auch die aktuell gültigen Zulassungsinformationen.

6.2.3.3.3.15 Osimertinib

Osimertinib ist ein oraler EGFR Tyrosinkinase-Inhibitor der dritten Generation. Zuerst wurde er zugelassen wegen seiner hohen Wirksamkeit bei Pat. mit einer Mutation T790M. Bei diesen Pat. führte 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). Osimertinib-assoziierte Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei mehr als 13% der Pat. auf. Die häufigsten Nebenwirkungen unter Osimertinib sind Diarrhoe (42%), Exanthem (24%), Übelkeit (17%) und Appetitlosigkeit (16%) und Obstipation (15%).

In der randomisierten FLAURA-Studie führte Osimertinib in der Erstlinientherapie gegenüber Erlotinib oder Gefitinib zu einer deutlichen Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,46; 18,9 vs 10,2 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (38,6 vs 31,8 Monate; HR 0,80; $p = 0,046$). Der Überlebensvorteil für Pat. mit *del19* war besonders ausgeprägt mit HR 0,68 [90].

In der ADAURA-Studie bei Pat. mit einer *EGFR* common mutation (*del19*, *L858R*) in den Stadien II und IIIA (UICC7) nach einer R0 Resektion führte die adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre gegenüber Placebo zur signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (HR 0,17; $p < 0,001$) und zur Reduktion des Risikos einer ZNS-Metastasierung um 90 % [130]. Reife Daten zum Einfluss von adjuvantischem Osimertinib auf die Gesamtüberlebenszeit liegen noch nicht vor. Zu den Zulassungsbedingungen verweisen wir auf die aktuell gültigen Zulassungsinformationen.

Eine neue Beobachtung ist das häufige Auftreten schwerer, immunvermittelter Nebenwirkungen wie Pneumonitiden bei Einsatz von Osimertinib nach einer Therapie mit PD-(L)1-Inhibitoren. Diese Nebenwirkungen wurden nicht vermehrt beim Einsatz von TKI vor PD-(L)1-Inhibitoren beobachtet [102].

6.2.3.3.3.16 Pralsetinib

Pralsetinib wurde in der Erst- und Zweitlinientherapie bei RET translozierten NSCLC (und bei RET mutierten anderen Tumoren) zugelassen. Die Substanz wurde in einer einarmigen Phase-II-Studie an unterschiedlichen Patientenkollektiven überprüft (Therapie-naiv und nicht Chemotherapie-fähig, Therapie-naiv und Chemotherapie-fähig, vorbehandelt). Die Substanz führte insgesamt zu einer Ansprechrate von 69%, bei Pat. mit messbarer Erkrankung 79%, bei Therapie-naiven und nicht Chemotherapie-geeigneten Pat. von 74%, bei Therapie-naiven und Chemotherapie-geeigneten Pat. von 88%, und bei vorbehandelten Pat. von 62% (mit Platin) sowie von 73% (ohne Platin). Das mediane PFÜ lag mit 16,4 vs 13,0 vs. 10,9, vs NR, vs. 16,5 vs 12,8 Monaten bei den unvorbehandelten Pat. besonders hoch. Nebenwirkungen waren vor allem Neutropenie (42% alle Grade, 20% im CTCAE Grad >3), Anämie (38/13%), Bluthochdruck (25/12%). Weitere Nebenwirkungen waren bei 15% Dysgeusie (Grad 1,2), sowie trockener Mund (15% Grade 1,2). Febrile Neutropenie wurden nicht beobachtet.

6.2.3.3.3.17 Selpercatinib

105 mit Platin vorbehandelte sowie 39 Therapie-naive Pat. wurden in die einarmige Phase I/II Zulassungsstudie mit Selpercatinib eingeschlossen [28]. Alle Pat. hatten eine *RET*-Translokation. Die Ansprechrate betrug 64% bei vorbehandelten Pat., die mediane Ansprechdauer betrug 17,5 Monate, das mediane PFS betrug 16,5 Monate. Die Ansprechrate von ZNS-Metastasen betrug 91% (10/11 Pat.). Die mediane Ansprechdauer der ZNS-Metastasen lag bei 10,1 Monaten. Sel-

percatinib führte bei 69 nicht systemisch vorbehandelten Pat. zu einer Ansprechrate von 84%, dominierend zu partiellen Remissionen. Die mediane progressionsfreie Überlebensrate lag bei etwa 22 Monaten, die Gesamtüberlebensrate nach 2 Jahren bei 70% [28]. Die häufigsten Nebenwirkungen waren arterielle Hypertonie (14%), ALT Erhöhungen (13%), AST Erhöhungen (10%, Hyponatriämie (6%) und Lymphozytopenie (6%). Bei 30% der Pat. musste eine Dosisreduktion durchgeführt werden, 2% der Pat. brachen die Therapie wegen Therapie-assoziierten Nebenwirkungen ab.

6.2.3.3.3.18 Sotorasib

Sotorasib ist ein spezifischer KRAS G12C Inhibitor, der in der Codebreak 100 Studie und der Codebreak 200 Studie jeweils an vorbehandelten Pat. mit NSCLC geprüft wurde. Die Ansprechrate für vorbehandelte Pat. (Chemotherapie +/- Immuntherapie) betrug 37,1%, das mediane PFÜ 6,8 Monate und die mediane Gesamtüberlebenszeit 12,5 Monate. Nebenwirkungen traten in 99,2% der Pat. auf, die häufigsten waren Diarrhoe (50,8%), Übelkeit (31%), Fatigue (25,4%), Arthralgie (21,4%), AST und ALT (21,4 und 20,6%). Dosismodifikationen waren bei 22% der Pat. wegen behandlungsbedingter Nebenwirkungen notwendig, bei 7,1% kam es zum Abbruch der Therapie. In einer aktuellen Auswertung der randomisierten Phase-III-Studie CodeBreak 200 bei Pat. mit *KRASG12C* Mutationen führte Sotorasib gegenüber Docetaxel zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Median 1,1 Monate; HR 0,66; p=0,002), nicht der Gesamtüberlebenszeit. Das Nebenwirkungsspektrum zeigte bei Parametern wie Alopezie, Anämie, Fatigue und Stomatitis Vorteile für Sotorasib, Diarrhoe und Erhöhung der Transaminasen traten unter Docetaxel seltener auf [56].

6.2.3.3.3.19 Tepotinib

Tepotinib ist ein MET Inhibitor, der aufgrund der VISION Studie in der Zweitlinientherapie des NSCLC mit MET-Exon 14 Skipping Mutation zugelassen wurde. In die Studie wurden Pat. mit histologischem oder per Liquid Biopsy nachgewiesener MET Exon 14 Skipping Mutation eingeschlossen. Die Ansprechrate betrug für diese Gruppen 50%, 48% oder 46% und war nicht abhängig von Komutationen oder der Therapielinie. Das mediane PFÜ betrug 11,0 bzw. 8,5 bzw. 8,5 Monate. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug zwischen 12,4 und 17,1 Monaten. Periphere Ödeme waren die häufigste Nebenwirkung, sie traten zu 63% auf, Grade 1-2 56%, Grad 3 7%. Pat. mit MET Exon 14 Skipping Mutationen sind häufig älter als der Median der NSCLC-Pat. (medianes Alter in der Studie 74 Jahre), sind im Gegensatz zu anderen Treiber-mutierten Lungenkarzinomen zu 50% Männer (48% in der VISION Studie) und sind wegen des Raucherstatus (40 bis 50%) mit Komorbiditäten belastet.

6.2.3.3.3.20 Trametinib

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

6.2.3.3.3.21 Trastuzumab Deruxtecan

Trastuzumab Deruxtecan ist das Konjugat aus einem Anti-HER2-Antikörper und dem Topoisomerase-Hemmer SN38, das im Vergleich mit dem für Mammakarzinom zugelassenen Trastuzumab Emsantin eine deutlich höhere „drug load“ hat. In einer Phase-II-Studie wurden 91 NSCLC-Pat. mit HER2 Mutationen und einer Vorbehandlung über mehrere Therapielinien eingeschlossen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Ansprechrate. Zentral bestätigtes Ansprechen wurde bei 55% der Pat. erreicht, das mediane PFÜ betrug 8,2 Monate und das mediane Überleben 17,8 Monate. Die häufigste Grad 3 NW war Neutropenie (19%), bei 26% der Pat. wurde eine ILD (interstitielle Lungenerkrankung) beobachtet, 2 Pat. hatten einen tödlichen Verlauf der ILD. Eine Zulassung liegt für das Mammakarzinom vor, so dass der Einsatz im Rahmen eines Off-Label Use bei vorbehandelten NSCLC-Pat. angeboten werden sollte.

Eine Zulassung liegt für das Mammakarzinom und in den USA auch für das NSCLC in der Dosierung von 5.4mg/kg vor, der Einsatz sollte bei vorbehandelten NSCLC-Pat. angeboten werden.

6.2.3.3.4 Angiogenese-Inhibitoren

6.2.3.3.4.1 Bevacizumab

Bevacizumab ist ein monoklonaler, antiangiogen wirksamer Antikörper. In der Erstlinientherapie von Pat. mit Nicht-Plattenepithelkarzinomen führte Bevacizumab in Kombination mit Platin-haltiger Kombinationschemotherapie zu einer Steigerung der Remissionsraten und zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard 0,79; Median 2 Monate). Nachdem in einer frühen Phase II Studie schwere Hämoptysen bei Plattenepithelkarzinomen auftraten, wurden diese Pat. 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) [112]. 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.

6.2.3.3.4.2 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 Pat. mit Adenokarzinom hatte eine höhere Ansprechrate, eine Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens und eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens um 2,3 Monate, siehe [Arzneimittel Nintedanib](#). Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Pat. in der Kombination Nintedanib auftraten, waren Diarrhoe (6,6%) und reversible Erhöhungen der Transaminasen (7,8%). Zu den Zulassungsbedingungen verweisen wir auf die aktuell gültigen Zulassungsinformationen.

6.2.3.3.4.3 Ramucirumab

Ramucirumab ist ein humaner IgG1-Antikörper, der spezifisch und mit hoher Affinität an die extrazelluläre Domäne des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptor-2 (VEGFR2) bindet. Zu den Zulassungsbedingungen verweisen wir auf die aktuell gültigen Zulassungsinformationen. Bei Pat. im Progress nach oder unter einer Platin-haltigen 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%, siehe [Arzneimittel Ramucirumab](#). Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Pat. in der Kombination von Docetaxel + Ramucirumab und häufiger als im Kontrollarm auftraten, waren Neutropenie (49%), febrile Neutropenie (16%), Fatigue (14%) und Hypertonie (6%).

Bei Pat. mit *EGFR* Mutationen führte die Kombination von Erlotinib + Ramucirumab gegenüber Erlotinib zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,59; Median 7 Monate), nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [74].

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 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 Pat. 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 Pat. hat sich die thorakoskopische Talkumpleurodese als Standard etabliert [109]. Aktuellere Studien zeigen, dass auch andere Konzepte wie die Talkumapplikation über einen Katheter 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 Pat. 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 Pat. mit NSCLC unter Denosumab keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf Skelett-bezogene Ereignisse, aber eine signifikant längere Überlebenszeit [54].

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 Pat. mit solitären Hirnmetastasen besteht ein kurativer Therapieansatz in Kombination mit einer optimalen Lokalthherapie des Lungentumors, siehe [Abbildung 4](#) und Kapitel [6.1.6.1](#). Bei Pat. mit kleinen und asymptomatischen Hirnmetastasen ist ein abwartendes Verhalten mit MRI-Kontrollen unter Systemtherapie eine Alternative zur primären Lokalthherapie [94]. Besonders einige der molekular zielgerichteten Medikamente haben eine hohe Wirksamkeit im ZNS.

6.3.5 Isolierte Lebermetastasen

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

6.3.6 Isolierte Nebennierenmetastasen

Pat. 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 Pat. in retrospektiven Analysen gezeigt, Ergebnisse prospektiver Studien liegen nicht vor.

6.3.7 HIV-assoziierte Lungenkarzinome

Unter den Nicht-AIDS-definierenden Malignomen (NADM) ist das Lungenkarzinom eine der häufigsten Tumorerkrankungen und trägt einen erheblichen Teil zur Morbidität und Mortalität bei HIV-positiven Patienten bei [110]. Das Risiko an einem Lungenkarzinom zu erkranken ist in der HIV-positiven Population etwa 2-7mal höher als in der Allgemeinbevölkerung [34]. Das Erkrankungsalter liegt mit 45 Jahren im Median deutlich niedriger als bei HIV-negativen Patienten [14]. Mehr als die Hälfte der Patienten weisen zum Diagnosezeitpunkt ein Stadium III oder IV der Erkrankung auf. Histologisch findet sich am häufigsten das Adenokarzinom, gefolgt vom Plattenepithelkarzinom, dem großzelligen Karzinom und dem kleinzelligen Lungenkarzinom. HIV-typische Histologien treten nicht auf.

Es ist damit zu rechnen, dass die meisten Patienten mit einem HIV-assoziierten Lungenkarzinom bereits eine HAART erhalten. Diese sollte weitergeführt werden. Im Falle einer medikamentösen Tumorthherapie sollte die HAART nach Möglichkeit vor Beginn der Tumorthherapie auf ein ungeboostertes Therapieregime ohne Ritonavir oder Cobicistat umgestellt werden. Auch mögliche Wechselwirkungen zu anderen antiretroviralen Substanzen müssen überprüft werden. Sollte der Patient bei Diagnosestellung des Lungenkarzinoms bisher keine HAART erhalten, so sollte diese vor Beginn der onkologischen Therapie begonnen werden.

Während der onkologischen Therapie sollte in regelmäßigen Abständen die Zahl der CD4 positiven Helferzellen sowie der HIV-Viruslast erfolgen. Insbesondere wenn die Helferzellzahl unter 200/ μ l fällt, sollte eine Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie-Prophylaxe mit Cotrimoxazol und eine Herpes-zoster-Prophylaxe mit Aciclovir begonnen werden.

7 Rehabilitation

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

Die Pat. 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 Pat. 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 und Kontrolluntersuchungen

8.1 Kurative Therapie

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 Pat. 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 Zweitumors. Bei einigen Pat. mit Rezidiv oder einem Zweitkarzinom besteht ein kuratives Potenzial [20]. Bei diesen Pat. kann das Nachsorgeintervall auf 6-8 Wochen verkürzt werden [53].

Empfehlungen für eine konventionelle, strukturierte Nachsorge nach Therapie in kurativer Intention sind in [Tabelle 10](#) zusammengefasst.

Tabelle 10: 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:

*nach Strahlentherapie;

Bei Pat. nach alleiniger Strahlentherapie oder nach Radiochemotherapie soll die Überprüfung der Lungenfunktion bis zum Ende des Pneumonitis-Risikos fortgeführt werden [101]. Bei Pat. mit einem individuell hohen Risiko der Entwicklung einer cerebralen Metastasierung (z. B. großzellige Karzinome, undifferenzierte Adenokarzinome, kleinzellige Karzinome oder Mischtumoren, seltene Lungentumorhistologien) sollte man durchaus erwägen, in realistischen Abständen (6-9 Monaten), allerdings nur in den ersten drei Jahren nach Lokalthherapie, MRT-Schädel Untersuchungen mit in das Nachsorgekonzept einzuplanen.

8.2 Palliative Maßnahmen

Bei Pat. 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 kür-

zere, 6-8wöchige Intervalle [10 S3]. Daten prospektiver Studien zum optimalen Nachsorge-Intervall bei Einsatz der aktuellen Therapieoptionen liegen bisher nicht vor.

Eine vielversprechende, neue Option bei Pat. in der palliativen Situation ist die langfristige Überwachung der Pat. und des Krankheitsverlaufs mittels eines Web-basierten Instrumentes. In einer französischen Studie wurden Pat. in fortgeschrittenen Stadien ohne Krankheitsprogress zwischen einer wöchentlichen, Web-basierten Selbsteinschätzung und einer standardisierten 3- bzw. 6-monatlichen CT Kontrolle randomisiert. Pat. im experimentellen Arm hatten ein signifikant längeres, medianes Überleben (HR 0,32; Median 7 Monate) [24].

9 Literatur

1. 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
2. Akinboro O, Vallejo JJ, Nakajima EC et al.: Outcomes of anti-PD-(L)1 therapy with or without chemotherapy (chemo) for first-line (1L) treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with PD-L1 score \geq 50%: FDA pooled analysis. ASCO Annual Meeting 2022. DOI:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9000
3. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al.: Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell-Lung Cancer. *N Engl J Med* 377:1919-1929, 2017. DOI:10.1056/NEJMoa1709937
4. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M et al.: Cisplatin- Versus Carboplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: An Individual Patient Data Meta-analysis. *J Natl. Cancer Inst* 99:847-857, 2007. DOI:10.1093/jnci/djk196
5. Aredo JV, Mambetsariev I, Hellyer JA et al.: Durvalumab for Stage III EGFR-Mutated NSCLC After Definitive Chemoradiotherapy. *J Thor Oncol* 16:1030-1041, 2021: DOI:10.1016/j.jtho.2021.01.1628
6. 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.000000000000067
7. Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A et al. behalf of the Japan Clinical Oncology Group Lung Cancer Study Group: Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). *Lancet Oncol* 13:671-678, 2012. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70139-0
8. 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
9. Becker N, Motsch E, Trotter A et al.: Lung cancer mortality reduction by LDCT screening-Results from the randomized German LUSI trial. *Int J Cancer* 156:1503-1513, 2020. DOI:10.1002/ijc.32486
10. Brown PD, Jäckle K, Ballman KV et al.: Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 316:401-409, 2016. DOI:10.1001/jama.2016.9839
11. 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

12. Bundesamt für Statistik, Schweizerische Eidgenossenschaft; Zugriff 21. August 2022. <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/krankheiten/krebs/spezifische.html>
13. 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
14. Cadranel J, Garfield D, Lavolé A, et al.: Lung cancer in HIV infected patients: facts, questions and challenges. *Thorax*. 2006 Nov; 61(11):1000-8. DOI:10.1136/thx.2005.052373
15. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ et al.: Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor-Naive Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. *J Thorac Oncol* 16:2091-2108, 2021. DOI:10.1016/j.jtho.2021.07.035
16. 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
17. Chen X, Peng X, Zhou Y et al.: Comparing the benefits of chemoradiotherapy and chemotherapy for resectable stage III A/N2 non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol* 16:8, 2018. DOI:10.1186/s12957-018-1313-x
18. Chiappetta M, Lococo F, Leuzzi G et al.: Survival Analysis in Single N2 Station Lung Adenocarcinoma: The Prognostic Role of Involved Lymph Nodes and Adjuvant Therapy. *Cancers* **13**, 1326, 2021. DOI:10.3390/cancers13061326
19. Cho JH, Lim SH, An HJ et al.: Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09). *J Clin Oncol* 38:488-495, 2020. DOI:10.1200/JCO.19.00931
20. 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
21. Conforti F, Pala L, Bagnardi V et al.: Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 19:737-746, 2018. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30261-4
22. 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
23. De Koning HJ, van der Last C, de Jong PA et al.: Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial, *N Engl J Med* 382:503-513, 2020. DOI:10.1056/NEJMoa1911793
24. Denis P, Lethrosne C, Pourel N et al.: Randomized trial comparing a web-mediated follow-up with routine surveillance in lung cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 109:djx029, 2017. DOI:10.1093/jnci/djx029
25. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al.: Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 21:271-282, 2020. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30691-6
26. 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
27. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al.: Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 378:731-739, 2018. /NEJMoa1714448 DOI:10.1056/NEJMoa1714448

28. Drilon A, Subbiah V, Gautschi O et al.: Selpercatinib in Patients With *RET* Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Safety and Efficacy From the Registrational LIBRETTO-001 Phase I/II Trial. *J Clin Oncol*, Sep 19, 2022. DOI:10.1200/JCO.22.00393
29. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R et al.: Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 21:261-270, 2020. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30690-4
30. Dy GK, Govindan R, Velcheti V et al.: Long-term outcomes with sotorasib in pretreated KRASp.612C-mutated NSCLC: 2-year analysis of CodeBreak 100. Presented at AACR 2022, April 8-13, 2022. Abstract CT008.
31. 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-krebsfrueherkennung_in_deutschland_2014-web-final
32. 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
33. Eberhardt WE, Pöttgen C, Gauler TC et al.: Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPAUE). *J Clin Oncol* 33:4194-4201, 2015. DOI:10.1200/JCO.2015.62.6812
34. Engels EA, Brock MV, Chen J, et al: Elevated incidence of lung cancer among HIV-infected individuals. *J Clin Oncol* 24:1383-1388, 2006. DOI:10.1200/JCO.2005.03.4413
35. Felip E, Altorki N, Zhou C et al.: Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. IMpower010 Investigators. *Lancet* 398:1344-1357, 2021. DOI:10.1016/S0140-6736(21)02098-5
36. Felip E, Rosell R, Maestre JA et al.: Preoperative Chemotherapy Plus Surgery Versus Surgery Plus Adjuvant Chemotherapy Versus Surgery Alone in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 28:3138-3145, 2010. DOI:10.1200/JCO.2009.27.6204
37. Flentje M, Huber RM, Engel-Riedel W et al.: GILT-A randomised phase III study of oral vinorelbine and cisplatin with concomitant radiotherapy followed by either consolidation therapy with oral vinorelbine and cisplatin or best supportive care alone in stage III non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol* 192:216-222, 2016. DOI:10.1007/s00066-016-0941-8
38. Forde PM, Spicer J, Lu S et al.: Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med* 386:1973-1985, 2022. DOI:10.1056/NEJMoa2202170
39. Frost N, Zhamurashvili T, von Laffert M et al.: Pemetrexed-Based Chemotherapy Is Inferior to Pemetrexed-Free Regimens in Thyroid Transcription Factor 1 (TTF-1)-Negative, EGFR/ALK-Negative Lung Adenocarcinoma: A Propensity Score Matched Pairs Analysis. *Clin Lung Cancer* 6:e607-e621, 2020. DOI:10.1016/j.clcc.2020.05.014
40. Gainor JF, Curigliano G, Kim DW et al.: Pralsetinib for *RET* fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 22:959-969, 2021. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00247-3
41. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel SM et al.: Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 378:2078-2092, 2018. DOI:10.1056/NEJMoa1801005

42. 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
43. Gomez DR, Tang C, Zhang J et al.: Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol* 37:1558-1565, 2019. DOI:10.1200/JCO.19.00201
44. Guckenberger M, Lievens V, Bouma AB et al.: Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol* 21:e18-e28, 2020. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30718-1
45. 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
46. Hegde A, Andreev-Drakhlin AY, Roszik J et al.: Responsiveness to immune checkpoint inhibitors versus other systemic therapies in RET-aberrant malignancies. *ESMO Open* 5:e000799, 2020. DOI:10.1136/esmoopen-2020-000799
47. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F et al.: Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med* 383:1328-1339, 2020. DOI:10.1056/NEJMoa1917346
48. <http://www.gesetze-im-internet.de/bkv/BJNR262300997.html>
49. <http://www.who.int/fctc/en/>
50. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-grants-accelerated-approval-capmatinib-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>
51. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pralsetinib-lung-cancer-ret-gene-fusions>
52. Hui Z, Men Y, Hu C et al.: Effect of Postoperative Radiotherapy for Patients With pIIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer After Complete Resection and Adjuvant Chemotherapy: The Phase 3 PORT-C Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 7:1178-1185, 2021. DOI:10.1001/jamaoncol.2021.1910
53. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>; aktuell in Überarbeitung
54. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen 032-054OL, 2016, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/Anmeldung/1/II/032-054OL.html>; aktuell in Überarbeitung
55. Janning M, Süptitz J, Albers-Leischner C et al.: Treatment outcome of atypical EGFR mutations in the German National Network Genomic Medicine Lung Cancer (nNGM). *Ann Oncol* 33:602-615, 2022. DOI:10.1016/j.annonc.2022.02.225
56. Johnson ML, de Langen AJ, Wagerhouse D et al.: Sotorasib versus docetaxel for previously treated Non-Small Cell Lung Cancer with *KRAS G12C* mutation. CodeBreak 200 Phase 3 Study. Abstract LBA 10, ESMO 2022. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/sotorasib-versus-docetaxel-for-previously-treated-non-small-cell-lung-cancer-with-kras-g12c-mutation-codebreak-200-phase-iii-study>
57. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ et al.: Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* 35:2490-2498, 2017. DOI:10.1200/JCO.2016.71.5904

58. Kim J, Ha H, Park J et al.: Association of Smoking Status with Efficacy of First-line Immune Checkpoint Inhibitors in Advanced Non-small Cell Lung Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cancer* 13:364-372, 2022. DOI:10.7150/jca.65374
59. Koch AL, Vellanki PJ, Drezner N et al.: FDA Approval Summary: Osimertinib for Adjuvant Treatment of Surgically Resected Non-Small Cell Lung Cancer, a Collaborative Project Orbis Review. *Clin Cancer Res* 27:6638-6643, 2021. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-1034
60. Kondrup J, Allison SP, Elia M et al.: Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr*. 22:415-421, 2003. DOI:/s0261-5614(03)00098-0
61. Kron A, Scheffler M, HEydt C et al.: *J Thorac Oncol* 16:572-582, 2021. Genetic Heterogeneity of MET-Aberrant NSCLC and Its Impact on the Outcome of Immunotherapy. DOI:10.1016/j.jtho.2020.11.017
62. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F et al.: Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 23:104-114, 2022. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00606-9
63. 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
64. Levy A, Hendriks LEL, Berghmans T et al.: EORTC Lung Cancer Group survey on the definition of NSCLC synchronous oligometastatic disease. *Eur J Cancer* 122:109-114, 2019. DOI:10.1016/j.ejca.2019.09.012
65. Li BT, Smit EF, Goto Y et al.: DESTINY-Lung01 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-mutant non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 386:241-251, 2022. DOI:10.1056/NEJMoa2112431
66. Lim E, Batchelor TJ, Dunning J et al. for the VIOLET Trialists. Video-assisted thoracoscopic or open lobectomy in early-stage lung cancer. *NEJM Evidence* Jan 18, 2022; 1: DOI:/EVI-Doa2100016
67. Marshall KM, Loeliger J, Nolte L et al.: Prevalence of malnutrition and impact on clinical outcomes in cancer services: A comparison of two time points. *Clin Nutr* 238:644-651, 2019. DOI:10.1016/j.clnu.2018.04.007
68. Mazières J, Cropet C, Montané L et al.: Vemurafenib in non-small-cell lung cancer patients with BRAF^{V600} and BRAF^{nonV600} mutations. *Annals Oncol* 2020 31:289-294, 2020. DOI:10.1016/j.annonc.2019.10.022
69. Mazières J, Drilon A, Lusque A et al.: Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol* 30:1321-1328, 2019. DOI:10.1093/annonc/mdz167
70. Metro G, Baglivo S, Moretti R et al.: Is There a Role for Multiple Lines of Anti-HER2 Therapies Administered Beyond Progression in HER2-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer? A Case Report and Literature Review. *Oncol Ther* 8:341-350, 2020. DOI:10.1007/s40487-020-00121-5
71. Michels S, Massuti B, Schildhaus HU et al.: Safety and Efficacy of Crizotinib in Patients With Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer (EUCROSS): A European Phase II Clinical Trial. *J Thorac Oncol* 14:1266-1276, 2019. DOI:10.1016/j.jtho.2019.03.020
72. Minchom A, Viteri S, Bazhenova L et al.: Amivantamab compared with real-world therapies in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR exon 20 insertion mutations who progressed after platinum-based chemotherapy. *Lung Cancer* 168:74-82, 2022. DOI:10.1016/j.lungcan.2022.03.005

73. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM et al.: Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol* Aug 31, 2020. [DOI:10.1016/j.annonc.2020.04.478](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.478)
74. Nakagawa N, Garon EB, Seto T et al.: Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:1655-1669, 2019. [DOI:10.1016/S1470-2045\(19\)30634-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30634-5)
75. Nicholson A, Chansky K, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 11:300-311, 2016. [DOI:10.1016/j.jtho.2015.10.008](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.10.008)
76. Non-small lung cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2022. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl
77. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. *Lancet* 375:1267-1277, 2010. [PMID:20338627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20338627/)
78. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group*: Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 383: 1561-1571, 2014. [DOI:10.1016/S0140-6736\(13\)62159-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62159-5)
79. 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](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002140.pub3)
80. Paik PK, Felip E, Veillon R et al.: [Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004407). *N Engl J Med* 383:931-943, 2020. [DOI:10.1056/NEJMoa2004407](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004407)
81. Park K, Haura EB, Leighl NB et al.: Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. *J Clin Oncol* 39:3391-2402, 2021. [DOI:10.1200/JCO.21.00662](https://doi.org/10.1200/JCO.21.00662)
82. 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](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.12738)
83. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M et al.: First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22:198-211, 2021. [DOI:10.1016/S1470-2045\(20\)30641-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30641-0)
84. Paz-Ares L, Luft A, Vicent D et al.: Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *New Engl J Med* 379:2040-2051, 2018. [DOI:10.1056/NEJMoa1810865](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810865)
85. [Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A et al.: A Randomized, Placebo-Controlled Trial](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.06.015). *J Thorac Oncol* 15:1657-1669, 2020. [DOI:10.1016/j.jtho.2020.06.015](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.06.015)
86. Peng L, Lu D, Hong Y et al.: Efficacy and Safety of First-Line Treatment Strategies for Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Front Oncol* 11:754768, 2021. [DOI:10.3389/fonc.2021.754768](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.754768)
87. Planchard D, Besse B, Groen HJM et al.: Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17:984-993, 2016. [DOI:10.1016/S1470-2045\(16\)30146-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30146-2)
88. Pless M, Stupp R, Ris HB, et al: SAKK Lung Cancer Project Group. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet* 386:1049-1056, 2015. [DOI:10.1016/S0140-6736\(15\)60294-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60294-X)

89. Pöttgen C, Eberhardt W, Stamatidis G, Stuschke M: Definitive radiochemotherapy versus surgery within multimodality treatment in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) - a cumulative meta-analysis of the randomized evidence. *Oncotarget* 8:41670-41678, 2017. DOI:10.18632/oncotarget.16471
90. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D et al.: Overall Survival with Osimertinib in Untreated, *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 382:41-50, 2020. DOI:10.1056/NEJMoa1913662
91. 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
92. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al.: Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol* 37:537-546, 2019. DOI:10.1200/JCO.18.00149
93. Robichaud JP, Le X, Vijayan RSK et al.: Structure-based classification predicts drug response in *EGFR*-mutant NSCLC. *Nature* 597:732-737, 2021. DOI:10.1038/s41586-021-03898-1
94. Robinet G, Thomas P, Breton JL et al.: Results of a phase III study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non-small-cell lung cancer: Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC) Protocol 95-1. *Ann Oncol* 12:59-67, 2001. DOI:10.1023/a:1008338312647
95. 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
96. Rusch V: Management of Pancoast tumours. *Lancet Oncol* 7:995-1005, 2006. PMID:17138221
97. Russo A, Franchina T, Ricciardi G et al.: Heterogeneous responses to epidermal growth factor receptor (*EGFR*) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in patients with uncommon *EGFR* mutations: new insights and future perspectives in this complex clinical scenario. *Int J Mol Sci* 220:pii:E1431, 2019. DOI:10.3390/ijms20061431
98. Saalfeld FC, Wenzel C, Christopoulos P et al.: Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors Alone or in Combination With Chemotherapy in NSCLC Harboring *ERBB2* Mutations. *J Thorac Oncol* 16:1952-1958, 2021. DOI:10.1016/j.jtho.2021.06.025
99. Saito H, Fukuhara T, Furuya N et al.: Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with *EGFR*-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:625-635, 2019. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30035-X
100. Saji H, Okada M, Tsuboi M et al.: Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 399:1607-1617, 2022. DOI:10.1016/S0140-6736(21)02333-3
101. Schneider BJ, Ismaila N, Altorki N et al.: Lung Cancer Surveillance After Definitive Curative-Intent Therapy: ASCO Guideline Summary. *JCO Clin Pract* 16:83-86, 2020. DOI:10.1200/JOP.19.00722
102. Schoenfeld AJ, Arbour KC, Rizvi H et al.: Severe immune-related adverse events are common with sequential PD-(L)1 blockade and osimertinib. *Ann Oncol* 30:839-844, 2019. DOI:10.1093/annonc/mdz077
103. Sezer A, Kilickap S, Gümüs M et al.: Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-

- label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet* 397:592-604, 2021. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00228-2
104. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F et al.: First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 383:2018-2029, 2020. DOI:10.1056/NEJMoa2027187
 105. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al.: Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 368:2385-2394, 2013. DOI:10.1056/NEJMoa1214886
 106. Shaw AT, Kim TM, Crino L et al.: Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18:874-886, 2017. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30339-X
 107. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ et al.: Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol* 30:1121-1126, 2019. DOI:10.1093/annonc/mdz131
 108. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R et al.: Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 20:1691-1701, 2019. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30655-2
 109. Shaw PHS, Agharwal R: Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004, Issue 1. DOI:10.1002/14651858.CD002916.pub2
 110. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, et al.: Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst* 103:753-762, 2011. DOI:10.1093/jnci/djr076
 111. Skoulidis F, Li BT, Dy GK et al.: Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med* 384:2371-2381, 2021. DOI:10.1056/NEJMoa2103695
 112. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al.: Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 378:2288-2301, 2018. DOI:10.1056/NEJMoa1716948
 113. Solomon BJ, Besse B, Tauer TM et al.: Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* 19:1654-1667, 2018. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30649-1
 114. Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al.: First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 371:2167-2177, 2014. DOI:10.1056/NEJMoa1408440
 115. 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
 116. Statistik Austria; Zugriff 21. August 2022. <https://www.statistik.at/fileadmin/announcement/2022/05/20220127krebserkrankungen2019>
 117. 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
 118. Tada H, Mitsudomi T, Misumi T et al.: Randomized Phase III Study of Gefitinib Versus Cisplatin Plus Vinorelbine for Patients With Resected Stage II-III A Non-Small-Cell Lung Cancer With *EGFR* Mutation (IMPACT). *J Clin Oncol* 40:231-241, 2022. DOI:10.1200/JCO.21.01729
 119. Tanner NT, Kanodra NM, Gebregziabher M et al.: The Association between Smoking Abstinence and Mortality in the National Lung Screening Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 193:534-541, 2016. DOI:10.1164/rccm.201507-1420OC

120. Travis TD, Brambilla B, Nicholson AG et al.: The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *J Thor Oncol* 10:1243-1260, 2015. [DOI:10.1097/JTO.0000000000000630](https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000630)
121. Travis WD: Pathology of Lung Cancer. *Clin Chest Med* 32:669-692, 2011. [DOI:10.1016/j.ccm.2011.08.005](https://doi.org/10.1016/j.ccm.2011.08.005)
122. Tsutani Y, Imai K, Ito H et al.: Adjuvant chemotherapy for pathological stage I non-small cell lung cancer with high-risk factors for recurrence: A multicenter study. *ASCO Abstract* 8500, 2019. <https://s3.amazonaws.com/files.oncologymeetings.org/prod/s3fs-public/2019-05/am19-lung-cancer%e2%80%94non-small-cell-local-regionalsmall-cellother-thoracic-cancers>
123. Vasconcellos VF, Marta GN, da Silva EMK et al.: Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Ref* Jan 13, 2020: CD009256. [DOI:10.1002/14651858.CD009256.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009256.pub3)
124. Wakelee H, Altorki NK, Zhou C et al.: IMpower010: Primary results of a phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC). *ASCO Annual Meeting*, Abstract 8500, 2021. <https://meetinglibrary.asco.org/record/195950/abstract>
125. West H, McCleod M, Hussein M et al.: Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:924-937, 2019. [DOI:10.1016/S1470-2045\(19\)30167-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30167-6)
126. Williams JP: Assessment of radiation-induced lung disease. *Clin Adv Hematol Oncol* 9:160-162, 2011. [PMID:22173607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22173607/)
127. Wolf J, Garon EB, Groen HJM et al.: Capmatinib in *MET* exon 14-mutated, advanced NSCLC: Updated results from the GEOMETRY mono-1 study. *ASCO Annual Meeting* 2021. [DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9020](https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9020)
128. Wolf J, Seto T, Han JY et al.: Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 383:944-957, 2020. [DOI:10.1056/NEJMoa2002787](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002787)
129. Wu Y, Cheng Y, Zhou X et al.: Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18:1454-1466, 2017. [DOI:10.1016/S1470-2045\(17\)30608-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30608-3)
130. Wu YL, Tsuboi M, He J et al.: Osimertinib in Resected *EGFR*-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 383:1711-1723, 2020. [DOI:10.1056/NEJMoa2027071](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027071)
131. 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](https://doi.org/10.3390/medicines5030077)
132. Yang L, Wang S, Zhou et al.: Evaluation of the 7th and 8th editions of the AJCC/UICC TNM staging systems for lung cancer in a large North American cohort. *Oncotarget* 8:66785-66795, 2017. [DOI:10.18632/oncotarget.18158](https://doi.org/10.18632/oncotarget.18158)
133. Yang YC, Ou SI, de Petris L et al.: Pooled systemic efficacy and safety data from the pivotal phase II studies (NP28673 and NP28761) of alectinib in ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 12:1552-1560, 2017 Jul 6. [DOI:10.1016/j.jtho.2017.06.070](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.06.070)
134. Yang YC, Sequist LV, Geater SL et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol* 16:830-838, 2015. [DOI:10.1016/S1470-2045\(15\)00026-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00026-1)

135. Ye L, Ardakani NM, Thomas C et al.: Detection of Low-level EGFR c.2369 C > T (p.Thr790Met) Resistance Mutation in Pre-treatment Non-small Cell Lung Carcinomas Harboring Activating EGFR Mutations and Correlation with Clinical Outcomes. *Pathol Oncol Res* 26:2371-2379, 2020. [DOI:10.1007/s12253-020-00833-z](https://doi.org/10.1007/s12253-020-00833-z)
136. Yun JK, Bok JS, Lee DG et al.: Long-term outcomes of upfront surgery in patients with resectable pathological N2 non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 58:59-69, 2020. [DOI:10.1093/ejcts/ezaa042](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa042)
137. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten ([DOI:10.18444/5.03.01.0005.0014.0001](https://doi.org/10.18444/5.03.01.0005.0014.0001)). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt.
138. Zhao Y, Wang W, Liang H et al.: The Optimal Treatment for Stage IIIA-N 2 Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg* 107:1866-1875, 2019. [DOI:10.1016/j.athoracsur.2018.11.024](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.11.024)
139. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM et al.: Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-III A (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 19:139-148, 2018. [DOI:10.1016/S1470-2045\(17\)30729-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30729-5)
140. Zhou C, Ramalingam SS, Kim TM et al.: Treatment Outcomes and Safety of Mobocertinib in Platinum-Pretreated Patients With EGFR Exon 20 Insertion-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 1/2 Open-label Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 7: e214761, 2021. [DOI:/jamaoncol.2021.4761](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.4761)
141. Zhu VW, Zhao JJ, Gao Y et al.: Thromboembolism in ALK+ and ROS1+ NSCLC patients: A systematic review and meta-analysis *Lung Cancer* 157:147-155, 2021. [DOI:10.1016/j.lungcan.2021.05.019](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.05.019)

11 Therapieprotokolle

- [Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig \(NSCLC\) - medikamentöse Tumorthherapie](#)

12 Studienergebnisse

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

13 Zulassungstatus

- [Lungenkarzinome - Zulassungstatus 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

PD Dr. med. Gudrun Absenger

LKH-Univ. Klinikum Graz
Univ. Klinik für Innere Medizin
Klinische Abteilung für Onkologie
Auenbruggerplatz 15
A-8036 Graz
gudrun.absenger@medunigraz.at

Univ.-Prof. Dr. med. Annalen Bleckmann

Uniklinikum Münster
Medizinische Klinik A
Hämatologie, Onkologie, Pneumologie
Albert-Schweitzer-Campus 1
48149 Münster
annalen.bleckmann@ukmuenster.de

PD Dr. med. Wilfried Eberhardt

Universitätsklinikum Essen
Westdeutsches Tumorzentrum
Innere Klinik und Poliklinik
Hufelandstr. 55
45147 Essen
Wilfried.Eberhardt@uk-essen.de

PD Dr.med. Martin Eichhorn

Chirurgische Abteilung
Thoraxklinik
Universitätsklinikum Heidelberg
Röntgenstr. 1
69126 Heidelberg
martin.eichhorn@med.uni-heidelberg.de

Dr. med. Martin Früh

Kantonsspital St. Gallen
Departement Innere Medizin
Fachbereich Onkologie/Hämatologie
CH-9007 St. Gallen
martin.frueh@kssg.ch

PD Dr. med. Oliver Gautschi

Luzerner Kantonsspital
Medizinische Onkologie
CH-6000 Luzern
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

Prof. Dr. med. Hans Hoffmann

Klinikum rechts der Isar
der Technischen Universität München
Sektion für Thoraxchirurgie
Ismaninger Str. 22
81675 München
thoraxchirurgie@mri.tum.de

Prof. Dr. med. Rudolf Maria Huber

Klinikum der Universität München-Innenstadt
Pneumologie
Ziemssenstr. 1
80336 München
huber@med.uni-muenchen.de

Dr. med. Klaus Kraywinkel

Zentrum für Krebsregisterdaten
Robert Koch-Institut
General-Pape-Straße 62-66
12101 Berlin
k.kraywinkel@rki.de

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Sonja Loges

Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg
Universitätsklinikum Mannheim
III. Medizinische Klinik
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
Sonja.Loges@medma.uni-heidelberg.de

PD Dr. med. Christoph Pöttgen

Universitätsklinikum Essen
Westdeutsches Tumorzentrum
Klinik für Strahlentherapie
Hufelandstr. 55
45147 Essen
Christoph.Poettgen@uk-essen.de

Prof. Dr. med. Martin Reck

LungenClinic Grosshansdorf GmbH
Onkologischer Schwerpunkt
Wöhrendamm 80
22927 Großhansdorf
m.reck@lungenclinic.de

Prof. Dr. med. Niels Reinmuth

Asklepios Fachkliniken München-Gauting
Thorakale Onkologie
Robert-Koch-Allee 2
82131 München-Gauting
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

Dr. med. Jan Michael Siehl

Onkologie Seestrasse
Seestr. 64
13347 Berlin
jan.siehl@onkologie-seestrasse.de

Prof. Dr. med. Cornelius Waller

Universitätsklinikum Freiburg
Klinik für Innere Medizin I
Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation
Hugstetter Str. 55
79106 Freiburg
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

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

16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten⁸
Absenger, Gudrun	Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft m. b. H.	Ja Beratertätigkeit für folgende Firmen: Amgen, AstraZeneca, BMS, Böhlinger Ingelheim, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, Takeda	Nein	Nein	Ja Vortrattätigkeit für folgende Firmen: Amgen, AstraZeneca, BMS, Böhlinger Ingelheim, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, Takeda	Nein	Nein	Nein
Eberhardt, Wilfried	Universitätsklinikum Essen Universitätsmedizin Essen	Ja AstraZeneca, BMS, Roche, MSD, Pfizer, Novartis, Takeda, Sanofi-Aventis, Amgen, Böhlinger Ingelheim, Bayer, Johnson & Johnson, ELI Lilly	Nein	Nein	Ja AstraZeneca, BMS, Roche, MSD, Pfizer, Novartis, Takeda, Sanofi-Aventis, Amgen, Böhlinger Ingelheim, Bayer, Johnson & Johnson, ELI Lilly	Ja an die Institution: AstraZeneca (IIT), ELI Lilly (IIT), BMS (RESEARCH)	Nein	Nein
Eichhorn, Martin	Thoraxklinik Heidelberg GmbH Röntgenstrasse 1 69126 Heidelberg	Ja BMS, AstraZeneca, MSD, Roche, Intuitive Surgical, Sanofi-Aventis	Nein	Nein	Ja BMS, AstraZeneca, MSD, Roche, Intuitive Surgical, Sanofi-Aventis	Ja MSD Intuitive Surgical	Nein	Nein
Früh, Martin	Kantonsspital St. Gallen	Ja Advisory Boards: AstraZeneca, Merck Sharp & Dohme; Roche, Bristol-Myers Squibb; Böhlinger Ingelheim, Pfizer, Takeda, Janssen	Nein	Nein	Nein	Ja BMS and AstraZeneca unrestricted grants to institution for research	Nein	Nein
Gautschi, Oliver	Luzerner Kantonsspital, 6000 Luzern, Schweiz.	Ja Amgen, Lilly, Bayer, Novartis, Merck, Pfizer	Nein	Nein	Nein	Ja SAKK, IBCSG, ETOP; Roche, Novartis, MSD, Lilly, Pfizer, Astrazeneca	Nein	Nein
Griesinger, Frank	Pius Hospital Georgstrasse 12 26121 Oldenburg	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein

Autor*in	Anstellung ¹	Beratung / Gutachten ²	Aktien / Fonds ³	Patent / Urheberrecht / Lizenz ⁴	Honorare ⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen ⁶	Andere finanzielle Beziehungen ⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten ⁸
		Roche, Takeda, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Sanofi, Abbvie, AstraZeneca, Merck, Novartis, AMGEN, Janssen Cilag,			Teilnahme an Vortragsveranstaltungen und Advisory Boards der folgenden Firmen: Roche, Takeda, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Sanofi, Abbvie, AstraZeneca, Merck, Novartis, AMGEN, Janssen Cilag,	Roche, Takeda, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Sanofi, Abbvie, AstraZeneca, Merck, Novartis, AMGEN, Janssen Cilag,		
Hilbe, Wolfgang	Angestellter der Gemeinde Wien	Ja Abbvie (V), Amgen (V), AstraZeneca (V, A), BMS (C, V, R, A), Boehringer Ingelheim (C, V, R, A), Celgene (V), Eli Lilly (C, V, A), Gilead (R); GSK (R), Janssen (C, V, R), Merck, Mundipharma (V, C); Serono (V, A), MSD (V, A, C), Novartis (V, R), Pfizer (V, R, A), Ratio-pharm/Teva (V, R, A), Roche (V), Sanofi (R), Takeda/Shire (V,C); Legende: G: unrestricted grants; A: advisory boards; C: consultancy);	Nein	Nein	Nein	Ja Keine persönlichen Zuwendungen. Bezahlung von klinischer Studententätigkeit an das Studienbüro der Abteilung.	Ja Fallweise Unterstützung an der Teilnahme bei wissenschaftlichen Tagungen	Nein
Hoffmann, Hans	Klinikum rechts der Isar Leiter Sektion Thoraxchirurgie Ismaninger Str. 22 81675 München	Nein	Nein	Nein	Ja AstraZeneca, BMS, Boehringer, GSL, Pulmonox	Nein	Nein	Nein

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten⁸
Huber, Rudolf Maria	Ludwig-Maximilians-Universität München, Lungenpraxis München	Ja Advisory boards Bayer, Beigene, Bristol-Myers Squibb, Lilly, Pfizer, Roche, Sanofi, Takeda, Tesaro	Nein	Nein	Nein	Ja AstraZeneca für translationales Projekt zur GILT-Studie	Nein	Nein
Kraywinkel, Klaus	Robert Koch-Institut	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Loges, Sonja	Universitätsklinikum Mannheim GmbH Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg	Ja BerGenBio AS, BMS, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Roche Pharma, Medac GmbH und Sanofi Aventis, Novartis, AstraZeneca	Nein	Nein	Ja BerGenBio AS, BMS, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Roche Pharma, Medac GmbH und Sanofi Aventis, Novartis, AstraZeneca, Pfizer, Takeda, Amgen, Bayer	Ja BerGenBio AS, BMS, Eli Lilly, Roche Pharma und ADC Therapeutics	Ja BerGenBio AS, BMS, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Roche Pharma, Medac GmbH und Sanofi Aventis, Novartis, AstraZeneca, Pfizer, Takeda, Amgen, Bayer	Nein
Pöttgen, Christoph	Universitätsklinikum Essen Klinik für Strahlentherapie	Ja AstraZeneca	Nein	Nein	Ja Roche Pharma AstraZeneca Boehringer Ingelheim	Nein	Nein	Nein
Reck, Martin	LungenClinic Grosshansdorf, Deutschland	Ja Amgen, AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Lilly, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, Mirati	Nein	Nein	Ja Amgen, AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Lilly, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, Mirati	Ja BMS	Nein	Nein
Reinmuth, Niels	Asklepios Fachkliniken München-Gauting Robert Koch-Allee 2 82131 Gauting	Ja Honoraria für einzelne Beratungen Amgen, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Hoffmann-La Roche, MSD, Pfizer, Takeda.	Nein	Nein	Ja Honoraria für Vorträge/Schulungen von Amgen, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Daiichi, Hoffmann-La Roche, MSD, Merck, Pfizer, Takeda.	Nein	Nein	Nein

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten⁸
Sebastian, Martin	Universitätsklinik Frankfurt	Ja Novartis, BMS, Roche, Lilly, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, MSD, Astra-Zeneca, Celgene, AbbVie, Takeda, Sanofi, AbbVie, Janssen-Cilag, Tesaro	Nein	Nein	Ja Novartis, BMS, Roche, Lilly, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, MSD, Astra-Zeneca, Celgene, AbbVie, Takeda, Sanofi, AbbVie	Ja Astra Zene- ca	Nein	Nein
Siehl, Jan Michael	Onkologie Seestrassen Praxis PD Dr. A. Schmittel Seestrassen 64 13347 Berlin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Waller, Cornelius	Universitätsklinikum Freiburg	Ja Roche, Alvotech, Mylan, Takeda, AstraZeneca,	Nein	Nein	Ja Merck, Chugai, Pfizer, Leo Pharma, Boehringer Ingelheim, BMS, Lilly, Cancerodigest (Frankreich)	Nein	Nein	Nein
Wolf, Jürgen	Universitätsklinikum Köln Kerpener Straße 62 50937 Köln	Ja Amgen, AstraZeneca, Bayer, Blueprint, BMS, Boehringer-Ingelheim, Chugai, Daiichi Sankyo, Ignyta, Janssen, Lilly, Loxo, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Seattle Genetics, Takeda	Nein	Nein	Nein	Ja an Institution: BMS, Janssen Pharmaceutica, Novartis, Pfizer	Nein	Nein
Wörmann, Bernhard	DGHO, Charité Universitätsmedizin Berlin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bleckmann, Annalen	Universitätsklinik Münster Albert-Schweitzer-Campus 1, A1 48149 Münster	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein

Autor*in	Anstellung ¹	Beratung / Gutachten ²	Aktien / Fonds ³	Patent / Urheberrecht / Lizenz ⁴	Honorare ⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen ⁶	Andere finanzielle Beziehungen ⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten ⁸
		Alexion, Gilead, Novartis, BMS, Bayer, Servier, Roche, AstraZeneca, Takeda, Merck, Beigene, MSD, Lilly, Art-Tempi, Janssen-Cilag, Amgen, BI			Alexion, Gilead, Novartis, BMS, Bayer, Servier, Roche, AstraZeneca, Takeda, Merck, Beigene, MSD, Lilly, Art-Tempi, Janssen-Cilag, Amgen, BI			

Legende:

¹ - Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)

² - Tätigkeit als Berater*in bzw. Gutachter*in oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat / Advisory Board eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

³ - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

⁴ - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte

⁵ - Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autor*innen oder Koautor*innenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

⁶ - Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeiter*innen der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

⁷ - Andere finanzielle Beziehungen, z. B. Geschenke, Reisekostenerstattungen, oder andere Zahlungen über 100 Euro außerhalb von Forschungsprojekten, wenn sie von einer Körperschaft gezahlt wurden, die eine Investition im Gegenstand der Untersuchung, eine Lizenz oder ein sonstiges kommerzielles Interesse am Gegenstand der Untersuchung hat

⁸ - Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft