



S3-LEITLINIE LUNGENKARZINOM

Evidenzbericht zur Vorbereitung der
Leitlinienadaptation

Exposee

Dieser Evidenzbericht konnte 6 qualitativ hochwertige Leitlinien identifizieren, aus denen Empfehlungen für die S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms adaptiert werden können.

PD Dr. Susanne Unverzagt

7. Februar 2020

Inhaltsverzeichnis

Fragestellungen	2
Methodik	3
Systematische Suche	3
Screenen der Treffer auf Relevanz	3
Methodische Bewertung der Leitlinien	3
Formulierung von suchtauglichen Fragestellungen	4
Extraktion von Leitlinienempfehlungen mit Empfehlung- und Evidenzgrad	5
Ergebnisse	6
Systematische Suche und Auswahl der Leitlinien	6
Methodische Bewertung	7
Leitlinienadaptation	9
Bildgebung und Diagnosesicherung	10
Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Stadium III)	18
Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms	29
References	33
Anhang	35
Anhang 1: Liste der Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD)-Staaten..	35
Anhang 2: Suche auf Webseiten von Leitlinienorganisationen und Fachgesellschaften	37
Anhang 3: Liste der eingeschlossenen Leitlinien	38
Anhang 4: Liste der ausgeschlossenen Leitlinien	38

Fragestellungen

In der Leitlinienrecherche wurden ausschließlich evidenzbasierte Leitlinien zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms betrachtet, die auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar, heute noch gültig sind und ab Januar 2017 publiziert wurden (siehe Tabelle 1). Evidenzbasierte Leitlinien basieren auf einer systematischen Literaturrecherche, die Evidenzbasis jeder Empfehlung wird angegeben und jede Empfehlung sollte mit einem Evidenz- und Empfehlungsgrad versehen sein.

Tabelle 1: Einschlusskriterien für Leitlinien

Patienten	Lungenkarzinom
Intervention	Leitlinie enthält Empfehlungen für eine der Schlüsselfragen (Entscheidung erfolgt durch Leitliniengruppe)
Studiendesign	<ul style="list-style-type: none">• Publikationssprache: Deutsch oder Englisch• veröffentlicht ab 2017, als gültig gekennzeichnet ohne Überschreitung des genannten Überarbeitungsdatums• evidenzbasierte Leitlinie• systematische Suche umfasst einen Zeitraum bis in das Jahr 2017
Übertragbarkeit	übertragbar auf das deutsche Gesundheitssystem (OECD-Länder)
OECD: siehe Anhang 1: Liste der Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD)-Staaten	

Methodik

Systematische Suche

Am 13. Dezember 2019 erfolgte eine systematische Suche auf den Webseiten bekannter Leitlinienorganisationen und Fachgesellschaften (siehe Tabelle 2 und Anhang 2: Suche auf Webseiten von Leitlinienorganisationen und Fachgesellschaften). Es wurden die Suchbegriffe „Lungenkrebs“, „Lungenkarzinom“, „lung“, „pulmonary“, „thoracic“, „malignant pleural mesothelia“, „cancer“, „carcinoma“ und „neoplasm“ verwendet.

Tabelle 2: Übersicht der gesichteten Websites

Fachgesellschaft	Link	Anzahl geprüfter Leitlinien
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF	https://www.awmf.org/leitlinien.html	1*
Guidelines International Network, GIN	https://g-i-n.net/library/international-guidelines-library	2
Canadian Partnership against Cancer	https://www.partnershipagainstcancer.ca/	1
Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN	www.sign.ac.uk	0
National Institute for Health and Care Excellence, NICE	www.nice.org.uk	2
National Comprehensive Cancer Network, NCCN	www.nccn.org	2
Belgian Health Care Knowledge Center, KCE	https://kce.fgov.be	1
Cancer Care Ontario, CCO	www.cancercare.on.ca	8
American Society of Clinical Oncology, ASCO	www.asco.org	9
European Society of Medical Oncology, ESMO	www.esmo.org	2
European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC	www.eortc.org	0

*zu aktualisierende Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0. <http://leitlinienprogramm-on-kologie.de/Lungenkarzinom.98.0.htm>; 2018 Zugriff am: 13.12.2019)

Screenen der Treffer auf Relevanz

Die Suchergebnisse wurden anschließend nach den in Tabelle 1 gegebenen Kriterien von Dr. Susanne Unverzagt gescreent und es wurden die evidenzbasierte Leitlinien ausgewählt, welche den Kriterien an die Patienten, das Studiendesign und die Übertragbarkeit erfüllen. Die Leitliniengruppe erhielt eine Liste der geprüften Studien mit der Bitte, diese zu ergänzen.

Methodische Bewertung der Leitlinien

Für alle potentiell relevanten Leitlinien erfolgte eine methodische Bewertung der Beschreibung des methodischen Vorgehens mithilfe des Appraisal-of-Guidelines-for-Research-&-Evaluation(AGREE)-II-Instruments (1). Dieses Instrument enthält 23 Beurteilungskriterien, die anhand einer

mehrstufigen Skala bewertet werden und 6 voneinander unabhängigen Domänen zugeordnet sind, welche jeweils eine separate Dimension der methodischen Leitlinienqualität beschreiben:

- Domäne 1: Ziel und Geltungsbereich (Fragestellungen, Zielpopulation) (Kriterien 1-3)
- Domäne 2: Beteiligung von Interessengruppen (Kriterien 4-6)
- **Domäne 3: Methodisches Vorgehen: Genauigkeit der Evidenzzusammenfassung, Empfehlungsformulierung und Aktualität (Kriterien 7-14)**
- Domäne 4: Klarheit und Gestaltung (Kriterien 15-17)
- Domäne 5: Anwendbarkeit (Kriterien 18-21)
- Domäne 6: Redaktionelle Unabhängigkeit von Interessenkonflikten (Kriterien 22-23)

Für diese Leitlinienadaptation wurden ausschließlich die 8 Fragen der Domäne 3 zum methodischen Vorgehen auf einer 7-Punkte-Skala bewertet. Ein Punktwert von 1 beschreibt dabei eine sehr niedrige (keine verfügbare Information) und ein Punktwert von 7 eine ausgezeichnete Qualität der Leitlinie (2). Anschließend erfolgt eine Gesamtbewertung, welche aus der Summe der Punktwerte der zugehörigen Beurteilungskriterien ermittelt wurde. Zusätzlich wird der prozentuale Anteil der erreichten Bewertung berechnet:

$$\text{Gesamtbewertung} = \frac{\text{Erreichter Punktwert} - \text{minimal möglicher Punktwert}}{\text{Maximaler Punktwert} - \text{minimal möglicher Punktwert}}$$

Der maximal mögliche Punktwert lag bei 8 Fragen bei 56 Punkten und der minimal mögliche Punktwert bei 8 Punkten. Ausschließlich Leitlinien mit einer Bewertung von mehr als 50 % für die Domäne 3 können in die Leitlinienadaptation eingehen.

Formulierung von suchtauglichen Fragestellungen

Für alle Fragestellungen, für welche eine Empfehlung geplant ist, müssen die Patientengruppe, die Interventions- und Kontrollgruppe sowie die relevanten Endpunkte in sogenannten PICO-Fragen festgelegt werden. Zusätzlich sollte festgelegt werden, für welche Fragestellungen eine systematische Suche geplant ist. Vorschläge für diese Fragestellungen basieren auf den Empfehlungen in der aktuellen Leitlinie (3).

Diese entsprechen folgendem Schema:

Ist bei **Patienten mit Lungenkarzinom** (ggf. Stadium/ Schweregrad/Komorbidität ergänzen) eine **Intervention** (muss festgelegt werden) als wirksamer als **Kontrolle** (muss festgelegt werden) hinsichtlich festgelegter **Zielkriterien** (sollte ebenfalls festgelegt werden)?

Die Patienten, Interventions- und Kontrollgruppen sowie die Zielkriterien werden in Tabelle 3 beschrieben:

Tabelle 3: Kriterien für eine suchtaugliche Fragestellung

Patienten	Patienten mit Lungenkarzinom (ggf. Stadium/ Schweregrad/Komorbidität ergänzen)
Intervention	Intervention (kann prognostisch /diagnostisch oder therapeutisch sein)
Kontrolle	andere mögliche Intervention, keine Intervention, Placebo oder best supportive care
Zielkriterien (Outcomes)	Einteilung in 2 Kategorien: kritisch: Prognose, Nebenwirkungen, Therapieentscheidungen: wenn möglich patientenrelevant, auf diesen Kriterien soll die Leitlinienempfehlung basieren klinisch wichtig, aber für die Empfehlung nicht entscheidend

Studiendesign	höchste Evidenz (4): systematische Übersichten und randomisierte kontrollierte Studien Bei prognostischen und diagnostischen Studien: Kohorten- und Querschnittsstudien
----------------------	--

Extraktion von Leitlinienempfehlungen mit Empfehlung- und Evidenzgrad

Es wurden ausschließlich Empfehlungen extrahiert, welche ab dem Jahr 2017 gegeben wurden.

Zur Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Systeme der Empfehlungs- und Evidenzgraduierungen wurden die in den Leitlinien verwendeten Evidenz- und Empfehlungsgrade in Kategorien „hoch“, „nicht hoch“ und „unklar“ eingeordnet.

Alle Empfehlungen, welche den starken (soll/soll nicht) Empfehlungen der AWMF (Empfehlungsgrad A) entsprechen, wurden in die Kategorie „hoch“ eingeordnet. Alle anderen Empfehlungen erhielten den Empfehlungsgrad „nicht hoch“. Nicht kategorisierbare Empfehlungen erhielten den Empfehlungsgrad „unklar“.

Ein Evidenzgrad wurde als „hoch“ klassifiziert, wenn er dem Oxford-level of Evidence 1 oder 2 (4) entsprach und auf systematischen Übersichten, randomisierten Studien, bei Fragestellungen zur Güte diagnostischer Tests auf methodisch guten Querschnittsstudien und bei Fragestellungen zur Prognose ohne Therapie auf prospektiven Kohortenstudien basieren. Die zugrundeliegenden Studien werden zitiert.

Ergebnisse

Systematische Suche und Auswahl der Leitlinien

Auf der Grundlage der in Tabelle 1 beschriebenen Strategien konnten insgesamt 104 Referenzen (z.T. mehrfach in den verschiedenen Datenbanken) identifiziert werden. Zusätzlich wurden 2 von der Leitliniengruppe genannte Leitlinien geprüft (5, 6). Es wurden insgesamt 21 Leitlinien im Volltexte gelesen und anschließend wurden 11 Volltexte ausgeschlossen. Die Suche wird in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt.

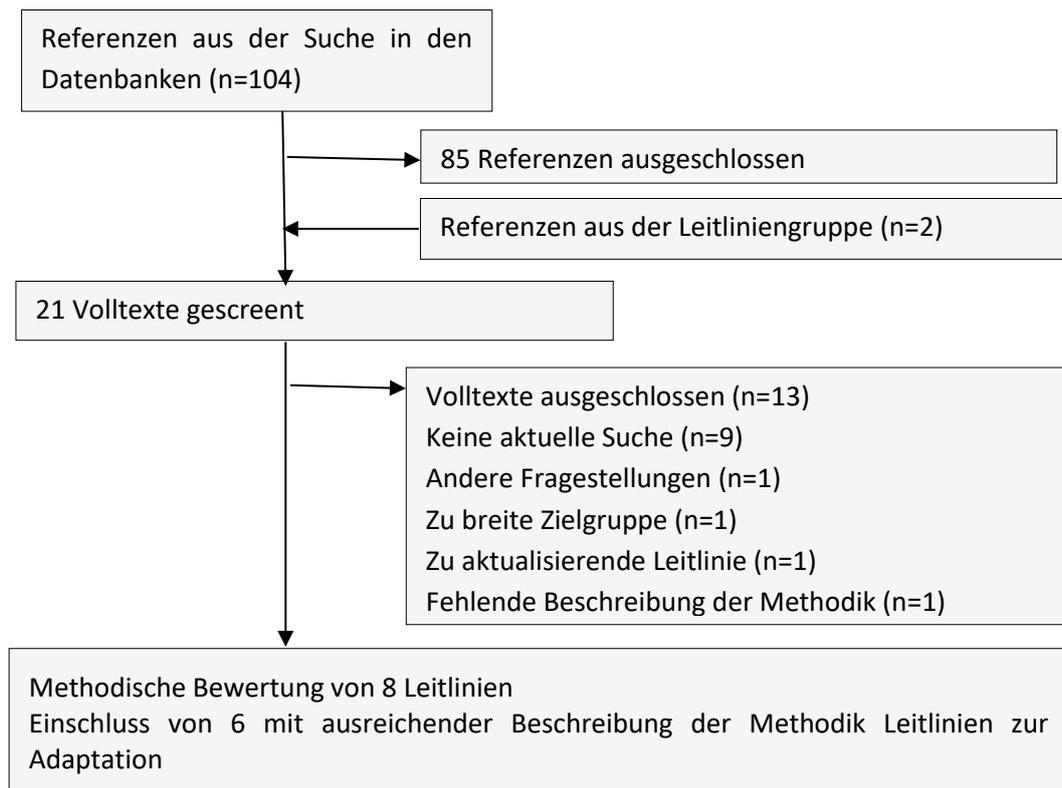


Abbildung 1: Flussdiagramm zur Auswahl der Leitlinien

Es konnten insgesamt 8 potentiell relevante Leitlinien identifiziert werden, für welche die Beschreibung der methodischen Qualität bewertet wurde (siehe Tabelle 4).

Ausgeschlossen wurden 9 Leitlinien, bei denen die letzte systematische Suche vor Januar 2017 erfolgte, eine Leitlinie zu Mindestmengen (7), eine Leitlinie mit Empfehlungen für alle Krebspatienten (8), eine UpToDate-Leitlinie ohne Beschreibung des methodischen Vorgehens (6) sowie die zu aktualisierende AWMF-Leitlinie aus dem Jahr 2018 (3).

Tabelle 4: Charakterisierung der im Volltext methodisch bewerteten Leitlinien

Name (Referenz)	Kurztitel	Herausgeber	Letzte Suche	Land
ASCO 2019 Surveillance (9)	Lung Cancer Surveillance After Definitive Curative-Intent Therapy	ASCO	08/2019	USA
ASCO 2018 Radiotherapy (10)	Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer	ASCO	04/2017	USA

Name (Referenz)	Kurztitel	Herausgeber	Letzte Suche	Land
CCO 2019 Referral (11)	Referral of suspected lung cancer by family physicians and other primary care providers	CCO	05/2018	Kanada
CCO 2018 Staging (12)	Invasive Mediastinal Staging of Non-small Cell Lung Cancer	CCO	02/2018	Kanada
CCO 2018 Brachytherapy (13)	The Role of High Dose Rate Brachytherapy in the Palliation of Symptoms in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer	CCO	09/2017	Kanada
NCCN 2020 NSCLC (5)	Non-small cell lung cancer	NCCN	k.A. ^a	USA
NCCN 2018 Screening (14)	Lung Cancer screening	NCCN	k.A. ^a	USA
NICE 2019 (15)	Lung cancer: diagnosis and management	NICE	10/2017-04/2018	England / Wales
UpToDate 2020 NSCLC	Management of stage III non-small cell lung cancer	UpToDate	k.A.	nicht beschrieben

ASCO: American Society of Clinical Oncology; CCO: Cancer Care Ontario; k.A. : keine Angaben; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; NICE: National Institute for Health and Care Excellence
a: Keine Angaben, aber jährliches Update

Methodische Bewertung

Insgesamt 6 der 8 im Volltext bewerteten Leitlinien erhielten für die Beschreibung der methodischen Bewertung mehr als 50 % der möglichen Punkte. Für diese Leitlinien (2 ASCO Leitlinien, 3 CCO Leitlinien, 1 NICE-Leitlinie) können Empfehlungen extrahiert, den Fragestellungen der zu aktualisierenden Leitlinie zugeordnet und adaptiert werden. Das Hauptproblem der aufgrund ihrer methodischen Qualität NCCN-Leitlinien (5, 14) wird in der fehlenden Beschreibung der Methodik gesehen, da viele interne Dokumente der Öffentlichkeit nicht zugänglich und daher nicht nachvollziehbar sind.

Tabelle 5: Methodische Bewertung der im Volltext bewerteten Leitlinien

Leitlinie	Punkte für Fragen (max. 7 Punkte)								Gesamt (%)
	7	8	9	10	11	12	13	14	
ASCO 2019 Surveillance	7	7	3	2	4	5	3	5	36 (58,3 %)
ASCO 2018 Radiotherapy	4	7	3	7	5	7	3	5	41 (68,7 %)
CCO 2019 Referral	7	7	3	5	4	5	5	4	39 (64,6 %)
CCO 2018 Staging	7	7	2	5	4	5	5	4	39 (64,6 %)
CCO 2018 Brachytherapy	7	7	2	2	4	5	3	4	34 (54,2 %)
NCCN 2020 NSCLC	4	3	2	3	5	5	2	7	29 (43,7 %)
NCCN 2018 Screening	4	3	2	2	5	5	2	7	28 (41,7 %)
NICE 2019	7	7	7	5	7	5	7	7	52 (91,7 %)

Frage 7: Systematische Evidenzrecherche;
Frage 8: Eindeutige Beschreibung der Suchkriterien;
Frage 9: Beschreibung der Stärken und Schwächen der vorliegenden Evidenz;
Frage 10: Beschreibung der Methoden zur Empfehlungsformulierung;
Frage 11: Positive und Nebenwirkungen wurden in Empfehlungsformulierung berücksichtigt;

Frage 12: Zusammenhang zwischen Evidenz und Empfehlung wird beschrieben;
Frage 13: Externes Begutachtung der Leitlinie;
Frage 14: Vorgehen zur Aktualisierung der Leitlinie wurde festgelegt
ASCO: American Society of Clinical Oncology; CCO: Cancer Care Ontario; k.A. : keine Angaben; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; NICE: National Institute for Health and Care Excellence

Eine Abwertung der methodischen Qualität der Literaturrecherche (Frage 7) erfolgte, wenn die systematische Suche in weniger als 2 elektronischen Datenbanken erfolgte (ASCO 2018 Radiotherapy, NCCN 2018 Screening, NCCN 2020 NSCLC) oder die genaue Suchstrategie (ASCO 2018 Radiotherapy, NCCN 2018 Screening, NCCN 2020 NSCLC) nicht genannt wurde.

Für Frage 8 erfolgte eine Abwertung, wenn die Einschlusskriterien nicht alle Informationen zur einzuschließenden Population, Intervention und Studiendesign der untersuchten Leitlinie enthalten (NCCN 2018 Screening, NCCN 2020 NSCLC).

Für Frage 9 erfolgte eine Abwertung, wenn Informationen zur Methodik und Interpretation der Bewertung des Verzerrungspotentials ausschließlich für systematische Übersichten und Leitlinien erfolgten (CCO 2019 Referral) oder fehlen (ASCO 2018 Radiotherapy, ASCO 2019 Surveillance, CCO 2018 Staging, CCO 2018 Brachytherapy, NCCN 2018 Screening, NCCN 2020 NSCLC), bei verschiedenen Studiendesigns nicht auf diese eingegangen wird (ASCO 2019 Surveillance, CCO 2018 Brachytherapy, CCO 2019 Referral; NCCN 2018 Screening; NCCN 2020 NSCLC) oder Informationen zum Umgang mit fehlender Konsistenz der Ergebnisse oder zur Abwägung von Nutzen und Schaden fehlen (ASCO 2018 Radiotherapy, CCO 2018 Staging, CCO 2018 Brachytherapy, CCO 2019 Referral; NCCN 2018 Screening, NCCN 2020 NSCLC). Informationen werden auch dann als fehlend betrachtet, wenn die Informationen der Öffentlichkeit nicht zugänglich sind.

Für Frage 10 erfolgte eine Abwertung, wenn die Methoden zur Formulierung und Abstimmung der Empfehlungen nicht genau (ASCO 2019 Surveillance, CCO 2018 Brachytherapy) oder ausschließlich über allgemeine (nicht der Öffentlichkeit zugängliche) Verweise (NCCN 2018 Screening, NCCN 2020 NSCLC) beschrieben werden, der Einfluss der Abstimmungsergebnisse auf die Formulierung nicht beschrieben wird (ASCO 2019 Surveillance, CCO 2018 Staging, CCO 2018 Brachytherapy, NCCN 2018 Screening, NCCN 2020 NSCLC) oder diese Informationen schlecht zu finden waren (NICE 2019).

Eine Abwertung in Frage 11 erfolgte, wenn positiven und negativen Wirkungen einer Intervention nicht erfasst und in die Formulierung der Empfehlung gleichermaßen eingehen und die Abwägung unklar bleibt (ASCO 2019 Surveillance, CCO 2018 Staging, CCO 2018 Brachytherapy, CCO 2019 Referral, NCCN 2018 Screening, NCCN 2020 NSCLC) oder nicht mit absoluten Effekten hinterlegt wird (ASCO 2018 Radiotherapy).

Frage 12 bewertet die Verlinkung zwischen Evidenz- und Empfehlungsgrad. Eine Abwertung erfolgte, wenn nicht genau beschrieben wurde, wie die Evidenz in die Empfehlungsstärke einfließt (ASCO 2019 Surveillance, CCO 2018 Staging, CCO 2018 Brachytherapy, NCCN 2018 Screening, NCCN 2018 Referral, NCCN 2020 NSCLC), nicht jede Empfehlung mit einer Beschreibung der Evidenz oder Evidenztabelle verlinkt ist (NICE 2019) oder die Empfehlungen nicht auf der vorhandenen Evidenz basieren und zu einem großen Anteil auf Expertenmeinungen basieren (CCO 2018 Staging).

Frage 13 bewertet die Beschreibung der unabhängigen externen Begutachtung der Leitlinie durch klinische und methodische Experten und Patienten. Eine Abwertung erfolgte, wenn keine spezifischen Informationen vorliegen (NCCN 2018 Screening, NCCN 2020 NSCLC) oder eine Einbeziehung der Zielgruppe nicht beschrieben wurde (CCO Guidelines), die Ergebnisse des Verfahrens nicht beschrieben wurden (ASCO 2018 Radiotherapy, ASCO 2019 Surveillance) und unklar bleibt, ob auch für das letzte Update der Leitlinie nach Fertigstellung ein Update erfolgte (CCO 2018 Brachytherapy).

Frage 14 bewertet die Informationen zur geplanten Aktualisierung der Leitlinie (Datum, Kriterien, Vorgehen). Eine Abwertung erfolgte, wenn ungenaue (ASCO 2018 Radiotherapy, ASCO 2019 Surveillance, CCO 2018 Brachytherapy, CCO 2018 Staging, CCO 2019 Referral) Informationen zum Update gegeben wurden.

Abschließend sind 6 Leitlinien zur Adaptation geeignet. Eine Liste der endgültig eingeschlossenen Leitlinien ist in Anhang 3: Liste der eingeschlossenen Leitlinien und eine Liste der ausgeschlossenen Leitlinien ist in Anhang 4: Liste der ausgeschlossenen Leitlinien enthalten.

Leitlinienadaptation

Insgesamt 6 Leitlinien können zur Adaptation von Empfehlungen verwendet werden. Dies betrifft zuerst die **NICE-Leitlinie** zu Diagnose und Management des Lungenkarzinoms (15) für welche die Evidenz auf einer im Mai 2018 erfolgten systematischen Suche basiert.

Durch die **ASCO-Leitlinien** werden kleinere Teilbereiche abgedeckt:

- Der Einsatz einer stereotaktischen Strahlentherapie in frühen Stadien des NSCLC (10) mit einer systematischen Suche im April 2017 und
- Die Nachbeobachtung nach kurativer Behandlung des NSCLC in den Stadien I-III und des kleinzelligen Lungenkarzinoms (9) und einer Suche im August 2019.

Weitere zu adaptierende Leitlinien wurden von der **CCO** erstellt und betreffen Empfehlungen zum

- Invasiven mediastinalen Staging des NSCLC ohne Fernmetastasen (12) mit einer Suche im Februar 2018,
- Der Einsatz von Hochdosis Brachytherapie in der Palliativsituation bei Patienten mit NSCLC (13) mit einer Suche im September 2017 und
- Zur Überweisung von Patienten mit Verdacht auf Lungenkarzinom durch Allgemeinmediziner und andere Fachärzte (11) mit einer letzten systematischen Suche im Mai 2018.

Bildgebung und Diagnosesicherung

Diagnosesicherung und Staging-Untersuchungen (T-Status)

In der existierenden S3-Leitlinie (3) werden insgesamt 21 Empfehlungen zur Diagnosesicherung und Staging-Untersuchungen gegeben (Empfehlungen 6.3 bis 6.23). Alle Empfehlungen stammen aus dem Jahr 2010.

Für Fragestellungen, bei denen eine systematische Suche geplant ist, ist eine genaue Spezifizierung nach Tabelle 6 durch die **Leitliniengruppe** notwendig:

Tabelle 6: Spezifizierung der Fragestellungen zu Diagnosesicherung

Patienten	Patienten mit Verdacht auf Lungenkarzinom (ggf. Stadium/Schweregrad/Komorbidität ergänzen)
Intervention	Diagnostisches Verfahren (z.B. Röntgen- oder CT-Untersuchung der Thoraxorgane mit anschließender Bronchoskopie, TTNA, zytologische Diagnose, Biopsie, Sputum-Zytologie, Thorakozentese, Thorakoskopie, kontrastmittelverstärkte CT-Untersuchung von Thorax und Oberbauch)
Kontrolle	anderes mögliches Verfahren
Zielkriterien (Outcomes)	<u>kritisch:</u> Diagnosesicherung, Therapieentscheidungen, Nebenwirkungen, Prognose (z.B. Überleben, Lebensqualität) <u>wichtig:</u> Sensitivität / Spezifität (z.B. Infiltration des Mediastinums bzw. mediastinaler Organe, Differenzierung T1/T2, Infiltration des Mediastinums bzw. mediastinaler Organe)
Studiendesign	höchste Evidenz (4): systematische Übersichten und randomisierte kontrollierte Studien Bei prognostischen und diagnostischen Studien: Kohorten- und Querschnittsstudien

Folgende Fragestellungen wurden aus den aktuellen Empfehlungen abgeleitet:

- Ist bei Patienten mit Verdacht auf Lungenkarzinom eine **Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane** (Strahlengang p.a. und seitlich) als initiales radiologisches Verfahren wirksamer als andere Instrumente zur Diagnosesicherung? (Empfehlung 6.3, Stand 2010)
- Ist bei Patienten mit Verdacht auf Lungenkarzinom und bei absehbarer Therapieoption eine **CT-Untersuchung der Thoraxorgane** wirksamer als andere Instrumente zur Diagnosesicherung hinsichtlich des potenziellen Nutzens und strahlungsinduzierten Schadens? (Empfehlung 6.4, Stand 2010)
- Ist bei Patienten mit Verdacht auf Lungenkarzinom eine **CT-Untersuchung der Thoraxorgane und nachfolgende Bronchoskopie** (abhängig von Tumorgröße und Lokalisation) wirksamer als andere Instrumente zur Diagnosesicherung? (Empfehlung 6.5, Stand 2010)
- Ist bei Patienten mit Verdacht auf Lungenkarzinom und **zentralem Tumor** eine **Bronchoskopie** (inclusive Probenentnahme) wirksamer als andere Instrumente zur Diagnosesicherung? (Empfehlung 6.6, Stand 2010)
- Sind bei Patienten mit Verdacht auf Lungenkarzinom und **peripherem Lungentumor ≥ 2 cm** eine **transthorakale Nadelaspiration** (TTNA) oder eine **Bronchoskopie** (inclusive Probenentnahme) **unter radiologischer Kontrolle** wirksamer als andere Instrumente zur Diagnosesicherung? (Empfehlung 6.7, Stand 2010)
- Sind bei Patienten mit Verdacht auf Lungenkarzinom und **peripherem Lungentumor < 2 cm** und Indikation zur nicht-chirurgischen Biopsie eine **transthorakale Nadelaspiration** (TTNA)

oder eine **Bronchoskopie** (inclusive Probenentnahme) **mit Navigationsverfahren** wirksamer als andere Instrumente zur Diagnosesicherung? (Empfehlung 6.8, Stand 2010)

- Ist bei Patienten mit Verdacht auf nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom eine **zytologische Diagnose (via Bronchoskopie, Nadelpunktionsverfahren oder Sputum)** wirksamer als andere Instrumente zur Diagnosesicherung für das therapeutische Management? (Empfehlung 6.9, Stand 2010)
- Ist bei Patienten mit Verdacht auf kleinzelliges Lungenkarzinom, bei denen bei der zytologischen Diagnose das klinische Erscheinungsbild oder der klinische Verlauf **eher gegen ein kleinzelliges Lungenkarzinom** sprechen ein **bioptisches Verfahren zur histologischen / immunhistochemischen Diagnosesicherung** wirksamer als andere Instrumente zur Diagnosesicherung? (Empfehlung 6.10, Stand 2010)
- Ist bei Patienten mit zentralem Tumor, bei denen **definierte Verfahren zur Tumorsicherung nicht eingesetzt werden können** (z.B. wegen Komorbidität) eine **Sputum-Zytologie** wirksamer als andere Instrumente zur Diagnosesicherung? (Empfehlung 6.11, Stand 2010)
- Ist bei Patienten mit **pleuraständigem Tumor** die **Ultraschall- oder CT-gesteuerte transthorakale Nadelaspiration (TTNA)** wirksamer als andere Instrumente zur Diagnosesicherung? (Empfehlung 6.12, Stand 2010)
- Ist bei Patienten mit **nicht pleuraständigem Tumor** im Falle eines **negativen Bronchoskopie-Ergebnisses** die **CT-gesteuerte transthorakale Nadelaspiration (TTNA)** wirksamer als andere Instrumente zur Diagnosesicherung? (Empfehlung 6.13, Stand 2010)
- Sind bei Patienten mit Verdacht auf Lungenkarzinom und **peripherem Lungentumor < 2 cm** und eine **Bronchoskopie** wirksamer als andere Instrumente zur Diagnosesicherung (z.B. zum Ausschluss eines endobronchialen Tumorwachstums oder vor einer geplanten chirurgischen Resektion zur Beurteilung des endobronchialen Befundes)? (Empfehlung 6.14, Stand 2010)
- Ist bei Patienten mit Verdacht auf Lungenkarzinom eine **chirurgische Biopsie** wirksamer als andere (weniger invasive) Methoden der Probenentnahme hinsichtlich der definitiven Diagnosesicherung? (Empfehlung 6.15, Stand 2010)
- Ist bei Patienten mit Verdacht auf Lungenkarzinom zur Beurteilung eines **Pleuraergusses** eine **transthorakale Ultraschalluntersuchung (TTUS)** wirksamer als eine **Röntgen-Thoraxuntersuchung** hinsichtlich der definitiven Diagnosesicherung (Sensitivität)? (Empfehlung 6.16, Stand 2010)
- Ist bei Patienten mit Verdacht auf Lungenkarzinom und **Pleuraerguss** eine **Thorakozentese (Pleurapunktion)** wirksamer als andere Diagnoseoptionen zur ätiologischen Abklärung hinsichtlich der klinischen Bedeutung? (Empfehlung 6.17, Stand 2010)
- Ist bei Patienten mit Verdacht auf Lungenkarzinom und **Pleuraerguss** sowie höchstens zweimaliger negativer zytologischer Untersuchung des Pleurapunktats eine **Thorakoskopie** wirksamer als andere Diagnoseoptionen zur ätiologischen Abklärung hinsichtlich der klinischen Bedeutung? (Empfehlung 6.18, Stand 2010)
- Ist bei Patienten mit **vermutetem oder nachgewiesenem Primärtumor** der Lunge mit bestehender Behandlungsoption eine **kontrastmittelverstärkte CT-Untersuchung von Thorax und Oberbauch** (inkl. Leber und Nebennieren) wirksamer als andere diagnostische Verfahren hinsichtlich der **Beurteilung der Ausdehnung des Primärtumors** (z.B. Differenzierung zwischen T1 und T2)? (Empfehlung 6.19, Stand 2010)
- Ist bei Patienten mit Lungenkarzinom die **Thorax-Sonographie oder MRT** wirksamer als die **alleinige CT-Untersuchung** zur **Beurteilung der Infiltration des Mediastinums bzw. mediastinaler Organe wie auch der Brustwand**? (Empfehlung 6.20, Stand 2010)

- Ist bei Patienten mit Lungenkarzinom ohne Kontraindikationen für eine Resektion eine **chirurgische Exploration** (z.B. mittels VATS) wirksamer als andere Diagnoseoptionen? (Empfehlung 6.21, Stand 2010)
- Ist bei Patienten mit Lungenkarzinom mit **einer in der CT nachweisbaren Infiltration des Mediastinums** (T4-Tumor) eine **zusätzliche invasive Bestätigung** wirksamer als keine weitere invasive Bestätigung? (Empfehlung 6.22, Stand 2010)
- Ist bei Patienten mit Lungenkarzinom der **oberen Thoraxapertur (Sulcus-superior-Tumor) oder der Lungenspitze** eine **MRT** wirksamer als andere diagnostische Optionen hinsichtlich der Beurteilung der Tumorausbreitung (z.B. einer Plexusinfiltration)? (Empfehlung 6.23, Stand 2010)

Zu diesem Thema konnten weder aus der NICE-Leitlinie (15) noch aus der CCO-Leitlinie (12) geeignete Empfehlungen identifiziert werden.

Nuklearmedizinische Diagnostik

Lymphknoten-Staging

In der existierenden S3-Leitlinie (3) werden insgesamt 6 Empfehlungen zum Lymphknoten-Staging gegeben (Empfehlungen 6.24 bis 6.29). Insgesamt 3 Empfehlungen (6.26-6.28) stammen aus dem Jahr 2018, die anderen 3 Empfehlungen aus dem Jahr 2010.

Für Fragestellungen, bei denen eine systematische Suche geplant ist, ist eine genaue Spezifizierung nach Tabelle 7 durch die **Leitliniengruppe** notwendig:

Tabelle 7: Spezifizierung der Fragestellungen zum Lymphknoten-Staging

Patienten	Patienten mit Lungenkarzinom (ggf. Stadium/ Lymphknoteninformation / Komorbidität ergänzen)
Intervention	Diagnostisches Verfahren (z.B. Evaluation des mediastinalen Lymphknotenstatus, FDG-PET/CT, MRT, Knochenszintigrafie, endoskopisches Untersuchungsverfahren mit ultraschallgesteuerter Probenentnahme, Mediastinoskopie, VATS oder ein geeignetes chirurgisches Verfahren)
Kontrolle	anderes mögliches Verfahren
Zielkriterien (Outcomes)	<u>kritisch</u> : Therapieentscheidungen, Nebenwirkungen, Prognose (z.B. Überleben, Lebensqualität) <u>wichtig</u> : Sensitivität / Spezifität (z.B. Lymphknotenstaging, extrathorakale Metastasen)
Studiendesign	höchste Evidenz (4): systematische Übersichten und randomisierte kontrollierte Studien Bei prognostischen und diagnostischen Studien: Kohorten- und Querschnittsstudien

Folgende Fragestellungen wurden aus den aktuellen Empfehlungen abgeleitet:

- Ist bei Patienten mit Lungenkarzinom und einer **mediastinalen Lymphknotenvergrößerung** (>1 cm im Querdurchmesser) in der CT und bei **fehlendem Hinweis auf eine Metastasierung** eine **Evaluation des mediastinalen Lymphknotenstatus vor der Behandlung des Primärtumors** wirksamer als andere diagnostische Optionen hinsichtlich des **Lymphknotenstagings**? (Empfehlung 6.24, Stand 2010)
- Ist bei Patienten mit Lungenkarzinom im **klinischen Stadium IA mit kurativer Behandlungsindikation** eine **FDG-PET/CT-Untersuchung** wirksamer als andere diagnostische

Optionen hinsichtlich des **mediastinalen und extrathorakalen Stagings?** (Empfehlung 6.25, Stand 2010)

- Ist bei Patienten mit Lungenkarzinom im **klinischen Stadium IB-IIIB und im metastasierten Stadium IVA mit M1B (solitäre Metastase) auch bei negativem klinischen Untersuchungsbefund** eine **Untersuchung mittels MRT Schädel und Ganzkörper-FDG-PET/CT** wirksamer als andere diagnostische Optionen hinsichtlich der Detektion **extrathorakaler Metastasen?**
- Ist bei diesen Patienten, wenn aus medizinischen Gründen **keine FDG-PET-Untersuchung durchgeführt werden kann** eine **Untersuchung mittels Knochenszintigrafie plus CT Abdomen oder plus Sonografie Abdomen oder Ganzkörper-MRT** wirksamer als andere diagnostische Optionen hinsichtlich der Detektion **extrathorakaler Metastasen?** (Empfehlung 6.26, Stand 2018)
- Ist bei Patienten mit Lungenkarzinom **mit kurativer Behandlungsindikation und im bildgebenden Verfahren (CT, PET oder PET/CT) nachgewiesener mediastinaler Lymphknotenveränderung bzw. -vergrößerung** eine **definitive Evaluation des Lymphknotenstatus** wirksamer als andere diagnostische Optionen hinsichtlich des **Lymphknotenstagings?** (Empfehlung 6.27, Stand 2018)
- Ist bei Patienten mit Lungenkarzinom ein **endoskopisches Untersuchungsverfahren mit ultraschallgesteuerter Probenentnahme** (Bronchoskopie mit endobronchialen Ultraschall und Nadelbiopsie/-aspiration (EBUS-TBNA); Ösophagoskopie mit ösophagealem Ultraschall und Nadelbiopsie/-aspiration (EUS-FNA); Kombination aus EBUS-EUS-Verfahren) wirksamer als andere diagnostische Optionen hinsichtlich der **pathologischen Evaluation des mediastinalen Lymphknotenstatus?** (Empfehlung 6.28, Stand 2018)
- Ist bei Patienten mit Lungenkarzinom und im bildgebenden Verfahren (CT, PET oder PET/CT) **nachgewiesener mediastinaler Lymphknotenveränderung bzw. -vergrößerung und negativem pathologischem Befund des Nadelaspirationsverfahrens (EBUS, EUS, TBNA, TTNA)** eine **Mediastinoskopie, eine VATS oder ein geeignetes chirurgisches Verfahren** wirksamer als andere diagnostische Optionen hinsichtlich des **Lymphknotenstagings?** (Empfehlung 6.29, Stand 2010)

Es konnten insgesamt 4 Empfehlungen aus der NICE-Leitlinie (15) identifiziert werden (siehe Tabelle 8), welche auf dem Evidenzbericht „Evidence reviews for effectiveness of non-ultrasound-guided TBNA, EBUS-TBNA or EUS-FNA for people with a probability of mediastinal malignancy“ vom März 2019 basieren.

Diese empfehlen den Einsatz der PET-CT (ohne Literaturangaben in einem der Evidenzbericht zur Aktualisierung 2019) sowie endoskopischer Untersuchungsverfahren mit ultraschallgesteuerter Probenentnahme. Die Evidenz basiert auf einer randomisierten Studie (16) mit insgesamt 133 Patienten und untersucht die Wirksamkeit einer EBUS-TBNA. Diese Studie berichtet Ergebnisse zur Sicherheit der Intervention, zu Therapieentscheidungen und der Prognose der Patienten. Diese Studie wurde in der bisherigen Leitlinie nicht berücksichtigt. Zusätzlich wurden 2 Empfehlungen der CCO-Leitlinie (12) extrahiert (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Leitlinienempfehlungen zum Lymphknoten-Staging

Empfehlung	Quelle (Leitlinie, Seite)	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad (Literatur)
Offer PET-CT as the preferred first test after CT with a low probability of nodal malignancy (lymph nodes below 10 mm maximum short axis on CT), for people with lung cancer who could potentially have treatment with curative intent .	NICE 2011, amended 2019, 1.3.18	hoch	k.A.
Offer PET-CT (if not already done), followed by EBUS-TBNA and/or EUS-FNA, to people with suspected lung cancer who have enlarged intrathoracic lymph nodes (lymph nodes greater than or equal to 10 mm short axis on CT) and who could potentially have treatment with curative intent.	NICE 2019, 1.3.19	hoch	hoch (16) GRADE: moderate to high
Evaluate PET-CT-positive or enlarged intrathoracic nodes using a systematic approach^a with EBUS-TBNA and/or EUS-FNA if nodal status would affect the treatment plan.	NICE 2019, 1.3.20	hoch	
Consider surgical mediastinal staging for people with a negative EBUS-TBNA or EUS-FNA if clinical suspicion of nodal malignancy is high and nodal status would affect their treatment plan.	NICE 2019, 1.3.21	nicht hoch	
Invasive mediastinal staging is not needed in the case of normal-sized MLN on CT, a negative PET-CT scan, a peripheral clinical stage 1A tumour (T1N0M0), and a negative clinical evaluation.	CCO 2018, S.3	hoch	hoch (17)
Invasive staging is recommended in the following cases: o Normal-sized MLN on CT with negative mediastinal PET-CT, and <ul style="list-style-type: none"> ➤ the presence of a central tumour (tumour in the central third of the hemithorax) or ➤ suspected N1 disease (enlarged N1 nodes and/or positive N1 nodes on PET-CT), or ➤ T2 or greater tumours o Enlarged discrete mediastinal lymph nodes on CT (N2, N3), and negative or positive PET-CT o CT negative and PET positive in the mediastinum	CCO 2018, S.3	hoch	hoch (17-19)
a: When endoscopic staging intrathoracic nodes, use a systematic approach by sampling any suspicious node on CT, PET or USS. NICE: National Institute for Health and Care Excellence, n.z.: nicht zuordenbar			

Detektion von Fernmetastasen

In der existierenden S3-Leitlinie (3) werden insgesamt 6 Empfehlungen zur Detektion von Fernmetastasen gegeben (Empfehlungen 6.30 bis 6.35). Alle Empfehlungen stammen aus dem Jahr 2010.

Für Fragestellungen, bei denen eine systematische Suche geplant ist, ist eine genaue Spezifizierung nach Tabelle 9 durch die **Leitliniengruppe** notwendig:

Tabelle 9: Spezifizierung der Fragestellungen zur Detektion von Fernmetastasen

Patienten	Patienten mit Lungenkarzinom mit Verdacht auf Fernmetastasen (ggf. Stadium / Komorbidität ergänzen)
Intervention	Diagnostisches Verfahren (z.B. Untersuchung auf extrathorakale Metastasen, MRT, kranielle CT-Untersuchung, FDG-PET, Somatostatin-Rezeptor-Diagnostik) Therapie: potentiell kurative Behandlung
Kontrolle	anderes (oder kein) mögliches Verfahren
Zielkriterien (Outcomes)	<u>kritisch</u> : Therapieentscheidungen, Nebenwirkungen, Prognose (z.B. Überleben, Lebensqualität) <u>wichtig</u> : Sensitivität / Spezifität (z.B. Ausschluss einer zerebralen Metastasierung)
Studiendesign	höchste Evidenz (4): systematische Übersichten und randomisierte kontrollierte Studien Bei prognostischen und diagnostischen Studien: Kohorten- und Querschnittsstudien

Folgende Fragestellungen wurden aus den aktuellen Empfehlungen abgeleitet:

- Ist bei Patienten mit Lungenkarzinom im **Falle eines auffälligen klinischen Untersuchungsbefundes** eine **Untersuchung auf extrathorakale Metastasen** wirksamer als andere (oder keine) diagnostische Optionen hinsichtlich der **Prognose**? (Empfehlung 6.30, Stand 2010)
- Ist bei Patienten mit Lungenkarzinom bei **Verdacht auf Fernmetastasen** eine **MRT-Untersuchung** wirksamer als andere (oder keine) diagnostische Optionen zum **Ausschluss einer zerebralen Metastasierung** und der **Prognose**? (Empfehlung 6.31, Stand 2010)
- Ist bei Patienten mit Lungenkarzinom bei **Verdacht auf Fernmetastasen und Kontraindikation für eine MRT-Untersuchung** eine **kranielle CT-Untersuchung** wirksamer als andere (oder keine) diagnostische Optionen zum **Ausschluss einer zerebralen Metastasierung** und der **Prognose**? (Empfehlung 6.32, Stand 2010)
- Ist bei Patienten mit Lungenkarzinom im Falle eines **metastasenverdächtigen Befundes in einem bildgebenden Verfahren (i.Abh. vom pathologischen Ergebnis)** eine **potentiell kurative Behandlung** wirksamer als andere therapeutische Optionen hinsichtlich der **Prognose**? (Empfehlung 6.33, Stand 2010)
- Ist bei Patienten mit Lungenkarzinom bei **Verdacht auf Fernmetastasen ohne gesichertes M1-Stadium („extensive disease“)** eine **FDG-PET-Diagnostik** wirksamer als andere diagnostische Optionen hinsichtlich der **Bestimmung des Tumorstadiums und der Detektion von Fernmetastasen**? (Empfehlung 6.34, Stand 2010)
- Ist bei Patienten mit Lungenkarzinom bei **Verdacht auf Fernmetastasen und gut differenzierten, neuroendokrinen Tumoren** eine **Somatostatin-Rezeptor-Diagnostik** wirksamer als andere diagnostische Optionen hinsichtlich des **Ausschlusses Somatostatin-Rezeptor-positiver Tumormanifestationen**? (Empfehlung 6.35, Stand 2010)

Zu diesem Thema konnten insgesamt 3 Empfehlungen aus der NICE-Leitlinie (15) identifiziert werden (siehe Tabelle 10), welche auf dem Evidenzbericht „Evidence reviews for the clinical and cost-effectiveness of routine MRI or CT of the brain in the management of people with lung cancer prior to therapy with curative intent“ vom März 2019 basieren. Diese identifizierten und bewerteten Ergebnisse aus 5 prospektiven und retrospektiven Beobachtungsstudien (20-24) mit insgesamt 801 Patienten mit Lungenkarzinomen der Stadien I bis IV n. Diese Studien berichten Ergebnisse zu Behandlungsentscheidungen und zur diagnostischen Güte.

Für die in Tabelle 11 zusammengefassten Empfehlungen konnte keine Evidenzgrundlage identifiziert werden.

Tabelle 10: Leitlinienempfehlungen zur Detektion von Fernmetastasen

Empfehlung	Quelle (Leitlinie, Seite)	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad (Literatur)
Do not offer dedicated brain imaging to people with clinical stage I NSCLC who have no neurological symptoms and are having treatment with curative intent.	NICE 2019, 1.3.23	hoch	nicht hoch (20-24) GRADE: very low
Offer contrast-enhanced brain CT to people with clinical stage II NSCLC who are having treatment with curative intent. If CT shows suspected brain metastases, offer contrast-enhanced brain MRI.	NICE 2019, 1.3.24	hoch	
Offer contrast-enhanced brain MRI for people with stage III NSCLC who are having treatment with curative intent.	NICE 2019, 1.3.25	hoch	
NICE: National Institute for Health and Care Excellence, n.z.: nicht zuordenbar			

Tabelle 11: Weitere relevante Leitlinienempfehlungen zu Diagnose und Staging

Empfehlung	Quelle (Leitlinie, Seite)	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad (Literatur)
Provide treatment without undue delay for people who have lung cancer that is suitable for radical treatment or chemotherapy, or who need radiotherapy or ablative treatment for relief of symptoms.	NICE 2005, amended 2019, 1.3.29	hoch	k.A.
All cancer units/centres should have one or more trained lung cancer clinical nurse specialists to: <ul style="list-style-type: none"> ➤ see people before, at the time of and after diagnosis ➤ provide continuing support ➤ facilitate communication between the secondary care team (including the multidisciplinary team), the person's GP, the community team and the person with lung cancer ➤ help people access advice and support whenever they need it. 	NICE 2005, amended 2019, 1.3.33	hoch	k.A.
NICE: National Institute for Health and Care Excellence, n.z.: nicht zuordenbar			

Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Stadium III)

Heterogenität der Subgruppen im Stadium III- Implikationen für die Patientenselektion

In der existierenden S3-Leitlinie (3) werden insgesamt 2 Empfehlungen zur Heterogenität in den Subgruppen (Empfehlungen 8.33 und 8.34). Beide Empfehlungen stammen aus dem Jahr 2010.

Folgende Fragestellung wurde aus den aktuellen Empfehlungen abgeleitet:

Ist bei Patienten im **Stadium IIIA** (technisch resektabel) und **IIIB** (technisch inoperabel) eine **interdisziplinäre Diskussion zur Differenzierung** beider Stadien wirksam hinsichtlich der folgenden Therapieentscheidung und Prognose? (Empfehlungen 8.33 und 8.34, Stand 2010)

Zu diesem Thema konnte keine Empfehlung aus der NICE-Leitlinie (15) Leitlinie (12) identifiziert werden.

Multimodale Therapie unter Einschluss der Operation im Stadium III mit N2-Befall und selektionierten Patienten im Stadium IIIA (T4 N0/1)

In der existierenden S3-Leitlinie (3) werden insgesamt 11 Empfehlungen zur multimodalen Therapie des NSCLC gegeben (Empfehlungen 8.35 bis 8.45). Alle Empfehlungen stammen aus dem Jahr 2010.

Für Fragestellungen, bei denen eine systematische Suche geplant ist, ist eine genaue Spezifizierung nach Tabelle 12 durch die **Leitliniengruppe** notwendig:

Tabelle 12: Spezifizierung der Fragestellungen zur multimodalen Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) unter Einschluss der Operation

Patienten	Patienten mit NSCLC im Stadium III (ggf. Lymphknotenstadium/Schweregrad/Komorbidität ergänzen)
Intervention	Therapeutisches Verfahren (ggf. jeweils mit Zeitpunkt, Kombination, Zyklen) Therapiealgorithmen (z.B. adjuvante Chemotherapie, Operation, postoperative Radiotherapie, Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie)
Kontrolle	anderes mögliches Verfahren
Zielkriterien (Outcomes)	<u>kritisch</u> : Prognose (z.B. Überleben, Lebensqualität), Nebenwirkungen (Grad 3 oder 4) <u>wichtig</u> : Response
Studiendesign	höchste Evidenz (4): systematische Übersichten und randomisierte kontrollierte Studien

Folgende Fragestellungen wurden aus den aktuellen Empfehlungen abgeleitet:

- Ist bei Patienten im **Stadium III** (T1-T3) mit inzidentellem N2-Stadium (IIIA₁ bzw. IIIA₂) nach kompletter Resektion (R0) und systematischer Lymphknotendisektion eine **adjuvante Chemotherapie** wirksamer als andere Therapieoptionen? (Empfehlungen 8.35-8.37, Stand 2010)
 - Wann sollte mit der adjuvanten Chemotherapie begonnen werden?
 - Welche Kombination sollte über welchen Zeitraum verabreicht werden?
- Ist bei Patienten im Stadium III (T1-T3) mit inzidentellem N2-Stadium (IIIA₁ bzw. IIIA₂) mit **bedeutsamer Komorbidität** aufgrund der vorangegangenen Resektion oder vorbestehender Erkrankungen eine **adjuvante Chemotherapie in einem interdisziplinär ausgerichteten Behandlungskontext** wirksamer als andere Therapieoptionen? (Empfehlung 8.38, Stand 2010)

- Ist bei Patienten im Stadium III (T1-T3) mit **mediastinalem Lymphknotenbefall (IIIA₁ bzw. IIIA₂)** nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie eine **postoperative Mediastinalbestrahlung** wirksamer als andere Therapieoptionen? (Empfehlungen 8.39-8.40, Stand 2010)
 - Wann sollte mit der postoperativen Mediastinalbestrahlung begonnen werden?
 - Wie sollte diese verabreicht werden?
- Von welchen **Therapiealgorithmen** profitieren Patienten im **Stadium IIIA₃** (Empfehlung 8.41, Stand 2010)?
- Ist bei Patienten im **Stadium IIIA₃** und technisch resektabler Tumorausdehnung ein **Induktionsprotokoll** (Induktionschemotherapie oder Induktionschemostrahlentherapie) **und eine anschließende Operation** nach interdisziplinärer Diskussion wirksamer als andere Therapieoptionen?
- Ist bei Patienten im **Stadium IIIA** (Subgruppen **T4N0 und T4N1**) eine primäre **Operation** bzw. die Integration der Operation in das Gesamtbehandlungskonzept bei medizinischer und funktioneller Operabilität (bspw. bei Karinabefall, resektablem Trachealbefall, resektablem Befall des Atrium, Infiltration der V. cava oder der Pulmonalarterie, ipsilobärer Metastase im tumortragendem Lungenlappen) wirksamer als andere Therapieoptionen? (Empfehlung 8.43, Stand 2010)
- Ist bei Patienten im **Stadium IIIA₃** nach Operation und R0-Resektion und alleiniger Induktionschemotherapie / Induktionsstrahlentherapieprotokollen eine **postoperative** (mediastinale) **Radiotherapie** wirksamer als andere Therapieoptionen? (Empfehlung 8.44, Stand 2010)

Ist bei Patienten im **Stadium IIIA₃** (insbesondere bei multiplem N2-Befall) eine **Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie** (definitive Chemo-/Strahlentherapie) wirksamer als andere Therapieoptionen? (Empfehlung 8.45, Stand 2010)

In der NICE-Leitlinie konnten eine Empfehlung zu Operation und Radiotherapie sowie 4 Empfehlungen zur Kombinationstherapie aus dem Jahr 2019 identifiziert werden (siehe [Tabelle 13](#)). Diese basieren auf dem Evidenzbericht „Evidence reviews for the clinical and cost effectiveness of treatment regimen for the treatment of operable Stage IIIA-N2 NSCLC“ vom März 2019. Alle Empfehlungen basieren auf Informationen aus 6 RCTs (25-30) mit insgesamt mehr als 1000 Patienten. Es konnten keine Unterschiede im Gesamtüberleben nachgewiesen werden. Für das progressionsfreie Überleben konnte ein Vorteil für die Kombinationstherapie (Operation, Chemo- und Strahlentherapie) bei geringerer Anzahl schwerer Nebenwirkungen (Grad 3-4) gezeigt werden.

Tabelle 13: Leitlinienempfehlung zur multimodalen Therapie unter Einschluss der Operation des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) im Stadium III mit N2-Befall und selektionierten Patienten im Stadium IIIA (T4 N0/1)

Empfehlung	Quelle (Leitlinie, Seite)	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad (Literatur)
Surgery and radiotherapy with curative intent for NSCLC			
For people with NSCLC who are well enough and for whom treatment with curative intent is suitable, offer lobectomy (either open or thoracoscopic).	NICE 2019, 1.4.20	hoch	hoch (25-30)
Combination treatment for non-small-cell lung cancer			
For people with operable stage IIIA–N2 NSCLC who can have surgery and are well enough for multimodality therapy, consider chemoradiotherapy with surgery.	NICE 2019, 1.4.40	nicht hoch	hoch (25-30)
Discuss the benefits and risks with the person before starting chemoradiotherapy with surgery, including that: <ul style="list-style-type: none"> • chemoradiotherapy with surgery improves progression-free survival • chemoradiotherapy with surgery may improve overall survival 	NICE 2019, 1.4.41	hoch	
For people with stage IIIA–N2 NSCLC who are having chemoradiotherapy and surgery, ensure that their surgery is scheduled for 3 to 5 weeks after the chemoradiotherapy.	NICE 2019, 1.4.42	hoch	
Multidisciplinary teams that provide chemoradiotherapy with surgery should have expertise in the combined therapy and in all of the individual components.	NICE 2019, 1.4.43	hoch	n.z.
NICE: National Institute for Health and Care Excellence, n.z.: nicht zuordenbar			

Definitive Radiotherapie Stadium III mit T1-3 N2 und Stadien IIIB (T4 N2) und IIIC (T3/4 N3)

In der existierenden S3-Leitlinie (3) werden insgesamt 4 Empfehlungen zur multimodalen Therapie des NSCLC gegeben (Empfehlungen 8.46 bis 8.49). Alle Empfehlungen stammen aus dem Jahr 2010.

Für Fragestellungen, bei denen eine systematische Suche geplant ist, ist eine genaue Spezifizierung nach Tabelle 14 durch die **Leitliniengruppe** notwendig:

Tabelle 14: Spezifizierung der Fragestellungen zur definitiven Radiotherapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) unter Einschluss der Operation

Patienten	Patienten mit NSCLC im Stadium III (ggf. Lymphknotenstadium / Schweregrad / Komorbidität / Kontraindikationen ergänzen)
Intervention	Definitive Radiotherapie (ggf. jeweils mit Zeitpunkt, Kombination, Zyklen) Therapiealgorithmen (z.B. alleinige kurative oder palliative Radiotherapie)
Kontrolle	anderes mögliches Verfahren
Zielkriterien (Outcomes)	<u>kritisch</u> : Prognose (z.B. Überleben, Lebensqualität), Nebenwirkungen (Grad 3 oder 4) <u>wichtig</u> : Response
Studiendesign	höchste Evidenz (4): systematische Übersichten und randomisierte kontrollierte Studien

Folgende Fragestellungen wurden aus den aktuellen Empfehlungen abgeleitet:

- Ist bei Patienten im **Stadium III mit Kontraindikationen gegen eine Chemotherapie** (außerhalb von Subgruppen mit sehr guter Prognose) nach alleiniger Chirurgie eine **alleinige definitive Strahlentherapie** in kurativer Intention wirksamer als andere Therapieoptionen?
 - Ist bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand ein Fraktionsschema mit mehr als 2 Fraktionen wirksamer als andere Therapieoptionen? (Empfehlung 8.46, Stand 2010)
 - **Wie** sollte bei Patienten im Stadium III die Strahlentherapie erfolgen? (Empfehlung 8.47, Stand 2010)
- Ist bei Patienten, für welche die **kurativen Therapiekonzepte nicht geeignet** sind bei bestehender thorakaler Symptomatik eine **palliative thorakale Strahlentherapie** wirksamer als andere Therapieoptionen? (Empfehlung 8.48, Stand 2010)
- **Ist bei** Patienten in Abhängigkeit von ihrem Zustand und Wunsch ein **verkürztes Fraktionierungsschemata** wirksamer als andere Therapieoptionen? (Empfehlung 8.49, Stand 2010).

Aus der NICE-Leitlinie konnten insgesamt 4 Empfehlungen extrahiert werden (siehe Tabelle 15), deren Evidenzgrundlage in 2 Evidenzberichten zu den NICE 2019-Empfehlungen (Evidence reviews for the clinical and cost effectiveness of different radiotherapy regimens with curative intent for NSCLC und Evidence reviews for the clinical and cost effectiveness of treatment regimen for the treatment of operable Stage IIIA-N2 NSCLC) nicht nachvollzogen werden konnte.

Tabelle 15: Leitlinienempfehlung zur definitiven Radiotherapie im Leitlinienempfehlung zur multimodalen Therapie unter Einschluss der Operation des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) im Stadium III mit N2-Befall und selektionierten Patienten im Stadium IIIA (T4 N0/1) im Stadium III (T1-3 N2), IIIB (T4 N2) und IIIC (T3/4 N3)

Empfehlung	Quelle (Leitlinie, Seite)	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad (Literatur)
Radical radiotherapy for people not having surgery			
For eligible people with stage IIIA NSCLC who cannot tolerate or who decline chemoradiotherapy (with or without surgery), consider radical radiotherapy (either conventional or hyperfractionated).	NICE 2019, 1.4.28	nicht hoch	k.A.
For eligible people with stage IIIB NSCLC who cannot tolerate or who decline chemoradiotherapy, consider radical radiotherapy (either conventional or hyperfractionated)	NICE 2019, 1.4.29	nicht hoch	k.A.
Radiotherapy fractionation			
If using SABR, follow the SABR Consortium guidance on fractionation.	NICE 2019, 1.4.30	hoch	nicht hoch ^a
If conventionally fractionated radical radiotherapy is used, offer either: <ul style="list-style-type: none"> • 55 Gy in 20 fractions over 4 weeks or • 60–66 Gy in 30–33 fractions over 6–6½ weeks. 	NICE 2019, 1.4.31	hoch	n.z.
a: CHISEL-Trial wurde noch nicht publiziert (31), Seite 36 NICE: National Institute for Health and Care Excellence, n.z.: nicht zuordenbar; SABR: SABR Consortium guidance on fractionation			

Kombination von Strahlen- und Chemotherapie im Stadium III

In der existierenden S3-Leitlinie (3) werden insgesamt 10 Empfehlungen zur Kombination von Strahlen- und Chemotherapie in der Behandlung des NSCLC im Stadium III gegeben (Empfehlungen 8.50 bis 8.59). Alle Empfehlungen stammen aus dem Jahr 2010.

Für Fragestellungen, bei denen eine systematische Suche geplant ist, ist eine genaue Spezifizierung nach Tabelle 16 durch die **Leitliniengruppe** notwendig:

Tabelle 16: Spezifizierung der Fragestellungen zur Kombination von Strahlen- und Chemotherapie zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)

Patienten	Patienten mit NSCLC im Stadium III (ggf. Stadiumdifferenzierung/Schweregrad/Komorbidität ergänzen)
Intervention	Kombination von Strahlen- und Chemotherapie (ggf. jeweils mit Zeitpunkt, Kombination, Reihenfolge, Zyklen) Therapiealgorithmen (z.B. adjuvante Chemotherapie, Operation, postoperative Radiotherapie, Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie)
Kontrolle	anderes mögliches Verfahren
Zielkriterien (Outcomes)	<u>kritisch</u> : Prognose (z.B. Überleben, Lebensqualität), Nebenwirkungen (Grad 3 oder 4) <u>wichtig</u> : Response
Studiendesign	höchste Evidenz (4): systematische Übersichten und randomisierte kontrollierte Studien

Folgende Fragestellungen wurden aus den aktuellen Empfehlungen abgeleitet:

- Ist bei Patienten im **Stadium IIIA₃** insbesondere bei **multiplen N2-Befall** eine **Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie** (definitive Chemo-/Radiotherapie) wirksam? (Empfehlung 8.50, Stand 2010)
- Ist bei Patienten im **Stadium IIIA₄ / IIIB**, wenn Allgemeinzustand und Tumorausdehnung es zulassen eine **Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie** wirksam? (Empfehlung 8.51, Stand 2010)
- Ist bei Patienten im **Stadium IIIA₄ / IIIB** in begründeten Ausnahmefällen ein **multimodaler Behandlungsansatz** unter Integration der Operation wirksam? (Empfehlung 8.52, Stand 2010)
- Ist bei geeigneten Patienten (in Abhängigkeit vom Komorbiditätsspektrum und Allgemeinzustand) eine **simultane Radio-/Chemotherapie** wirksamer als eine **sequentiellen Radio-/Chemotherapie**? (Empfehlung 8.53, Stand 2010)
- Ist eine **Sequenz von Chemotherapie gefolgt von definitiver Strahlentherapie** wirksamer als eine **alleinige Strahlentherapie** hinsichtlich ihrer Prognose auf das **Überleben**? (Empfehlung 8.54, Stand 2010)
- Sind bei Patienten in der sequentiellen und simultanen Chemostrahlentherapie von **cisplatinbasierte Chemotherapieprotokolle** (mögliche Kombinationspartner sind i.d.R. Etoposid oder Vincaalkaloid) wirksam? (Empfehlung 8.55, Stand 2010)
- **Wie sollte die** sequentielle und simultane Chemostrahlentherapie (Therapie, Dosierung) verabreicht werden? (Empfehlung 8.56, Stand 2010)
- Ist bei Patienten im Einzelfall eine **konsolidierenden platinbasierte Kombinations-Chemotherapie** wirksam? (Empfehlung 8.57, Stand 2010)

- **Ist bei Patienten** eine **zusätzliche konsolidierende Chemotherapie** (mit einem Taxan) wirksamer als eine **alleinige simultane Chemo-/Radiotherapie**? (Empfehlung 8.58, Stand 2010)
- **Wie** sollte die Strahlentherapie erfolgen (Dosierung, Dauer)? (Empfehlung 8.59, Stand 2010)

Aus der NICE-Leitlinie konnten eine Empfehlung zu Operation und Radiotherapie sowie 4 Empfehlungen zur Kombinationstherapie aus dem Jahr 2019 identifiziert werden (siehe Tabelle 17). Diese basieren auf dem Evidenzbericht „Evidence reviews for the clinical and cost effectiveness of treatment regimen for the treatment of operable Stage IIIA-N2 NSCLC“ vom März 2019. Alle Empfehlungen basieren auf Informationen aus 6 RCTs (25-30) mit insgesamt mehr als 1000 Patienten. Es konnten keine Unterschiede im Gesamtüberleben nachgewiesen werden. Für das progressionsfreie Überleben konnte ein Vorteil für die Kombinationstherapie (Operation, Chemo- und Strahlentherapie) bei geringerer Anzahl schwerer Nebenwirkungen (Grad 3-4) gezeigt werden (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Leitlinienempfehlung zur Kombination von Strahlen- und Chemotherapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) im Stadium III

Empfehlung	Quelle (Leitlinie, Seite)	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad (Literatur)
For people with operable stage IIIA–N2 NSCLC who can have surgery and are well enough for multimodality therapy, consider chemoradiotherapy with surgery.	NICE 2019, 1.4.40	nicht hoch	hoch (25-30)
Discuss the benefits and risks with the person before starting chemoradiotherapy with surgery, including that: <ul style="list-style-type: none"> • chemoradiotherapy with surgery improves progression-free survival • chemoradiotherapy with surgery may improve overall survival. 	NICE 2019, 1.4.41	hoch	
For people with stage IIIA–N2 NSCLC who are having chemoradiotherapy and surgery, ensure that their surgery is scheduled for 3 to 5 weeks after the chemoradiotherapy.	NICE 2019, 1.4.42	hoch	
Multidisciplinary teams that provide chemoradiotherapy with surgery should have expertise in the combined therapy and in all of the individual components.	NICE 2019, 1.4.43	hoch	n.z.
NICE: National Institute for Health and Care Excellence, n.z.: nicht zuordenbar			

Systemic anti-cancer therapy (SACT) for advanced non-small-cell lung cancer

Zusätzlich werden in der NICE-Leitlinie Empfehlungen zu systemischen Therapien gegeben, welche in der deutschen Leitlinie nicht auftauchen (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Leitlinienempfehlungen zu systemischen Therapien bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)

Empfehlung	Quelle (Leitlinie, Seite)	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad (Literatur)
Non-squamous non-small-cell lung cancer, stages IIIB and IV			
<p>EGFR-TK mutation For guidance on treatment for stage IIIB and IV non-squamous NSCLC in people with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (EGFR-TK) mutation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • for initial treatment, see the NICE technology appraisal guidance on afatinib, erlotinib and gefitinib. • on progression for people with the EGFR T790M mutation, see the NICE technology appraisal guidance on osimertinib. • on progression after afatinib, erlotinib, gefitinib or osimertinib, offer pemetrexed with carboplatin or other platinum doublet chemotherapy^[5] • if people do not immediately progress after chemotherapy, see the NICE technology appraisal guidance on pemetrexed maintenance after pemetrexed and pemetrexed maintenance after other platinum doublet chemotherapy • on progression after first-line chemotherapy, see the NICE technology appraisal guidance on atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab and nintedanib with docetaxel or offer docetaxel monotherapy. 	NICE, 1.4.45		
<p>ALK gene rearrangement For guidance on treatment for stage IIIB and IV non-squamous NSCLC in people with the anaplastic lymphoma kinase-positive gene rearrangement:</p> <ul style="list-style-type: none"> • for first-line systemic treatment, see the NICE technology appraisal guidance on crizotinib, ceritinib and alectinib • on progression after first-line crizotinib, see the NICE technology appraisal guidance on ceritinib and brigatinib for second-line treatment • on progression, offer pemetrexed with carboplatin or other platinum doublet chemotherapy^[5] • if people do not immediately progress after chemotherapy, see the NICE technology appraisal guidance on pemetrexed maintenance after pemetrexed and pemetrexed maintenance after other platinum doublet chemotherapy. 	NICE, 1.4.46		

Empfehlung	Quelle (Leitlinie, Seite)	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad (Literatur)
<ul style="list-style-type: none"> on progression after first-line chemotherapy, see the NICE technology appraisal guidance on atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab and nintedanib with docetaxel or offer docetaxel monotherapy 			
<p>PDL1≥50% and no gene mutation or fusion protein</p> <p>For guidance on treatment for stage IIIB and IV non-squamous NSCLC in people whose tumours express PD-L1 at 50% or above and who have no gene mutation or fusion protein:</p> <ul style="list-style-type: none"> for initial treatment, see the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab and pembrolizumab combination on progression after pembrolizumab, offer pemetrexed with carboplatin or other platinum doublet chemotherapy^[5] if people do not immediately progress after chemotherapy, see the NICE technology appraisal guidance on pemetrexed maintenance after pemetrexed and pemetrexed maintenance after other platinum doublet chemotherapy on progression after first-line chemotherapy or pembrolizumab combination, see the NICE technology appraisal guidance on nintedanib with docetaxel or offer docetaxel monotherapy. 	NICE, 1.4.47		
<p>ROS1 positive</p> <p>For guidance on treatment for stage IIIB and IV ROS1-positive non-squamous NSCLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> for initial treatment, see the NICE technology appraisal guidance on crizotinib on progression offer pemetrexed with carboplatin or other platinum doublet chemotherapy^[5] if people do not immediately progress after chemotherapy, see the NICE technology appraisal guidance on pemetrexed maintenance after pemetrexed and pemetrexed maintenance after other platinum doublet chemotherapy on progression after first-line chemotherapy see the NICE technology appraisal guidance on atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab and nintedanib with docetaxel or offer docetaxel monotherapy. 	NICE, 1.4.48		
<p>No gene mutation or fusion protein and PD-L1<50%</p> <p>For guidance on treatment for stage IIIB and IV non-squamous NSCLC in people who do not have a gene mutation, fusion protein or biomarker:</p>	NICE, 1.4.49		

Empfehlung	Quelle (Leitlinie, Seite)	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad (Literatur)
<ul style="list-style-type: none"> • see the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab combination and pemetrexed with cisplatin or offer pemetrexed with carboplatin or other platinum doublet chemotherapy^[5] • if people do not immediately progress after chemotherapy, see the NICE technology appraisal guidance on pemetrexed maintenance after pemetrexed and pemetrexed maintenance after other platinum doublet chemotherapy • on progression after first-line chemotherapy see the NICE technology appraisal guidance on atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab and nintedanib with docetaxel or offer docetaxel monotherapy • on progression after pembrolizumab combination, see the NICE technology appraisal guidance on nintedanib with docetaxel or offer docetaxel monotherapy. 			
Squamous non-small-cell lung cancer			
<p>PDL1≥50% For guidance on treatment for squamous NSCLC in people whose tumours express PD-L1 at or above 50%:</p> <ul style="list-style-type: none"> • for initial treatment, see the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab • on progression, offer gemcitabine or vinorelbine and cisplatin or carboplatin^[6] • on progression after first-line chemotherapy, offer docetaxel monotherapy. 			
<p>PDL1<50% For guidance on treatment for squamous NSCLC in people whose tumours express PD-L1 below 50%:</p> <ul style="list-style-type: none"> • for initial treatment, offer gemcitabine or vinorelbine and cisplatin^[6] or carboplatin • on progression after first-line chemotherapy, see the NICE technology appraisal guidance on atezolizumab, nivolumab and pembrolizumab, or offer docetaxel monotherapy. 			
NICE: National Institute for Health and Care Excellence, n.z.: nicht zuordenbar			

Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms

Behandlung der Tumorstadien T3-4 und/oder N2-3, M0 (limited disease)

In der existierenden S3-Leitlinie (3) werden insgesamt 10 Empfehlungen zur Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms in den Stadien T3-4 und /oder N2-3 ohne Metastasierung gegeben (Empfehlungen 9.11 bis 9.19). Alle Empfehlungen stammen aus dem Jahr 2010.

Wahl der Chemotherapie

Für Fragestellungen, bei denen eine systematische Suche geplant ist, ist eine genaue Spezifizierung nach Tabelle 19 durch die **Leitliniengruppe** notwendig:

Tabelle 19: Spezifizierung der Fragestellung zur Wahl der Chemotherapie in der Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC)

Patienten	Patienten mit SCLC und limited disease (Stadien T3-4 und /oder N2-3 ohne Metastase)
Intervention	Chemotherapie (z.B. mit Cisplatin und Etoposid, Carboplatin oder anderen antrazyklinhaltigen Regime)
Kontrolle	andere Chemotherapieregime
Zielkriterien (Outcomes)	<u>kritisch</u> : Prognose (z.B. Überleben, Lebensqualität), Nebenwirkungen (Grad 3 oder 4) <u>wichtig</u> : Response
Studiendesign	höchste Evidenz (4): systematische Übersichten und randomisierte kontrollierte Studien

Folgende Fragestellung wurde aus den aktuellen Empfehlungen abgeleitet:

- Ist bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom **mit limited disease** eine **Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid** (Carboplatin, antrazyklinhaltige Regime) wirksamer als andere Chemotherapieoptionen? (Empfehlung 9.11, Stand 2010: Evidenzgrad 1a)

Integration der Strahlentherapie

Für Fragestellungen, bei denen eine systematische Suche geplant ist, ist eine genaue Spezifizierung nach Tabelle 20 durch die **Leitliniengruppe** notwendig:

Tabelle 20: Spezifizierung der Fragestellung zur Integration der Strahlentherapie in die Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC)

Patienten	Patienten mit SCLC und limited disease (Stadien T3-4 und /oder N2-3 ohne Metastase)
Intervention	Strahlentherapie (z.B. Kombination mit Chemotherapie, Zeitpunkt, Hyperfraktionierung, Akzeleration, prophylaktische Schädelbestrahlung)
Kontrolle	andere Strahlentherapieregime, Chemotherapie oder keine Strahlentherapie
Zielkriterien (Outcomes)	<u>kritisch</u> : Prognose (z.B. Überleben, Lebensqualität), Nebenwirkungen (Grad 3 oder 4) <u>wichtig</u> : Response
Studiendesign	höchste Evidenz (4): systematische Übersichten und randomisierte kontrollierte Studien

- Ist bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom (T3-4 und /oder N2-3) **mit bestrahlungsfähiger Primärtumorausdehnung und ohne Fernmetastasierung** eine

Bestrahlung der **Primärtumorregion** wirksamer als andere Therapieoptionen (Empfehlung 9.12, Stand 2010: Evidenzgrad 1a)

- Ist bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom mit **limited disease** (T3-4 N01- und T1-4 N2-3, M0) eine **parallel zur Chemotherapie** (mit Cisplatin und Etoposid) erfolgende **Strahlentherapie** wirksamer als eine Bestrahlung zu anderen Zeitpunkten? (Empfehlung 9.13, Stand 2010: Evidenzgrad 1b)
- Sollte Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom unter **Chemo-Strahlentherapie** eine Einstellung **des Rauchens** empfohlen werden? (Empfehlung 9.14, Stand 2010: Evidenzgrad 2b)
- Ist bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom (T3-4 und /oder N2-3) mit **bestrahlungsfähiger Tumorausbreitung** eine **frühe simultane Chemo-Strahlentherapie** wirksamer als andere Therapieoptionen? (Empfehlung 9.15, Stand 2010: Evidenzgrad 2a)
- Ist bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom (T3-4 und /oder N2-3) mit **bestrahlungsfähiger Tumorausbreitung** eine frühe simultane Chemo-Strahlentherapie wirksamer als andere Therapieoptionen? (Empfehlung 9.15, Stand 2010: Evidenzgrad 2a)
- Sind bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom (T3-4 und /oder N2-3) mit **bestrahlungsfähiger Primärtumorausbreitung** eine frühe (oder simultane) **hyperfraktionierte akzelerierte Strahlentherapie** (GHD 45 Gy) oder eine **konventionell fraktionierte frühe (oder simultane) Strahlentherapie mit höherer GHD** (50-60 Gy) wirksamer als andere Therapieoptionen? (Empfehlung 9.16, Stand 2010: Evidenzgrad 1b)
- Ist bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom (T3-4 und /oder N2-3) mit **Remission nach Abschluss der Chemo-Strahlentherapie** eine **prophylaktische Schädelbestrahlung** (GHD 30 Gy in täglichen Einzeldosen von 1,8 bis 2,0 Gy) wirksamer als andere Therapieoptionen? (Empfehlung 9.17, Stand 2010: Evidenzgrad 1a)

Therapiekonzepte oder intensivierte Therapie

Für Fragestellungen zu Therapiekonzepten oder intensivierten Therapien, bei denen eine systematische Suche geplant ist, ist eine genaue Spezifizierung nach Tabelle 20 durch die **Leitliniengruppe** notwendig:

Tabelle 21: Spezifizierung der Fragestellung zu Therapiekonzepten und intensivierten Therapien in die Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC)

Patienten	Patienten mit SCLC und limited disease (Stadien T3-4 und /oder N2-3 ohne Metastase)
Intervention	neoadjuvante Therapie oder intensivierte Therapie
Kontrolle	Therapieoptionen
Zielkriterien (Outcomes)	<u>kritisch</u> : Prognose (z.B. Überleben, Lebensqualität), Nebenwirkungen (Grad 3 oder 4) <u>wichtig</u> : Response
Studiendesign	höchste Evidenz (4): systematische Übersichten und randomisierte kontrollierte Studien

Folgende Fragestellung wurde aus den aktuellen Empfehlungen abgeleitet:

- Ist bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom (T3-4 und /oder N2-3) **eine neoadjuvante Therapie** (ggf. mit anschließender Resektion der mediastinalen Lymphknoten und histologischer Sicherung, aber keine Pneumektomie) wirksamer als andere Therapieoptionen? (Empfehlung 9.18, Stand 2010: Evidenzgrad 2b)

- Ist bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom (T3-4 und /oder N2-3) **eine intensivierte Therapie** (z.B. Dosissteigerung bis zur Hochdosisbehandlung nach Therapieintervallverkürzung, Einsatz von Wachstumsfaktoren) wirksamer als andere Therapieoptionen? (Empfehlung 9.19, Stand 2010: Evidenzgrad 1b)

Zur Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms konnten 4 Empfehlungen aus der NICE-Leitlinie extrahiert werden (Tabelle 22)., welche auf dem Evidenzbericht „Evidence reviews for the most clinically and cost-effective regimen of chemoradiotherapy for people with limited-stage SCLC“ vom März 2019 basieren.

Empfehlungen zur Strahlentherapie des Thorax basieren auf Ergebnissen aus insgesamt 5 RCTs mit 1638 randomisierten Patienten mit limited SCLC (32-36). Insgesamt 3 RCTs mit insgesamt 1170 Patienten mit limited SCLC verglichen die Wirksamkeit von ein und zwei täglichen Bestrahlungen und konnten ein längeres Überleben der Patienten mit zweimaliger Bestrahlung ohne Unterschiede im Auftreten von Nebenwirkungen bei zwei täglichen Strahlentherapien nachweisen (32, 34, 35). Beim Vergleich der Wirksamkeit von einer hypofraktionierten und zwei täglichen hyperfraktionierten Bestrahlungen konnte auf der Basis von 1 weiteren Studien keine Unterschiede im Überleben oder dem Auftreten von Nebenwirkungen nachgewiesen werden (36).

Die Empfehlung zur kranialen prophylaktischen Bestrahlung basiert auf 3 RCTs hoch (37-39).

Tabelle 22: Leitlinienempfehlung zur Therapie der kleinzelligen Lungenkarzinoms bei limited disease des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC)

Empfehlung	Quelle (Leitlinie, Seite)	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad (Literatur)
Offer twice-daily radiotherapy with concurrent chemotherapy to people with limited-stage disease SCLC (broadly corresponding to T1–4, N0–3, M0) and a WHO performance status of 0 or 1, if they present with disease that can be encompassed in a radical thoracic radiotherapy volume. Start the radiotherapy during the first or second cycle of chemotherapy.	NICE 2019, 1.4.54	hoch	hoch (32-36)
If the person declines or is unable to have twice-daily radiotherapy, offer once-daily radiotherapy .	NICE 2019, 1.4.55	hoch	hoch (32, 34, 35)
Offer sequential radical thoracic radiotherapy to people with limited-stage disease SCLC (broadly corresponding to T1–4, N0–3, M0) who are not well enough for concurrent chemoradiotherapy but who respond to chemotherapy.	NICE 2019, 1.4.56	hoch	hoch (40)
Offer prophylactic cranial irradiation at a dose of 25 Gy in 10 fractions to people with limited-stage disease SCLC and WHO performance status 0 to 2, if their disease has not progressed on first-line treatment.	NICE 2011, amended 2019, 1.4.56	hoch	hoch (37-39)
NICE: National Institute for Health and Care Excellence, n.z.: nicht zuordenbar; SCLC: small-cell lung cancer			

References

1. Consortium. ANS: The AGREE II Instrument [Electronic version]. (last accessed on 14.05.2019).
2. IQWiG: Allgemeine Methoden (Version 5.0 vom 10.07.2017). 2017.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0. In: AWMF, (ed.): Registernummer: 020/007OL. <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.htm2018>.
4. Medicine. OCfE-B: "The Oxford 2011 Levels of Evidence". (last accessed on 08.10.2019).
5. (NCCN) NCCN: Non-small cell lung cancer. 2020.
6. Schild SE, Ramalingam SS, Vallieres E: Management of stage III non-small cell lung cancer (last accessed on Zugriff am 10.01.2020).
7. Finley C, Schneider L, Shakeel S, et al.: Approaches to high-risk, resource intensive cancer surgical care in Canada. <https://s22457.pcdn.co/wp-content/uploads/2019/01/High-Risk-Resource-Surgical-Care-EN.pdf>.
8. Group KaVW, Committee IOS: Guidance for kyphoplasty and vertebroplasty for cancer patients in Ontario: Recommendations report 2017. In: Ontario CC, (ed.)2018.
9. Schneider BJ, Ismaila N, Aerts J, et al.: Lung Cancer Surveillance After Definitive Curative-Intent Therapy: ASCO Guideline. Journal of Clinical Oncology 2019; 0: JCO.19.02748.
10. Schneider BJ, Daly ME, Kennedy EB, et al.: Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Guideline. Journal of Clinical Oncology 2018; 36: 710-9.
11. Del Giudice M, Young S, Vella E, et al.: Referral of suspected lung cancer by family physicians and other primary care providers. In: Del Giudice ME DG, Zwaal C, reviewers. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2011 Aug 29 [ENDORSED 2019 Jan], (ed.): Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series. No.: 24-2 Version 2 ENDORSED2019.
12. Darling G, Dickie A, Malthaner R, Kennedy E, Tey R, Panel. IMSE: Invasive mediastinal staging of non-small-cell lung cancer: a clinical practice guideline. In: Yusufuku K BJ, reviewers. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2010 Oct 18 [Endorsed 2018 May], (ed.): Program in Evidence-based Care Evidence-based Series. No.: 17-6 Version 2 ENDORSED.2018.
13. Ung Y, Yu E, Falkson C, Haynes A, Evans WK, Group LCDS: The Role of High Dose Rate Brachytherapy in the Palliation of Symptoms in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. In: Ung YC FG, reviewers. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; [ENDORSED 2018 Jun]. (ed.): Program in Evidence-based Care Evidence-based Series No: 7-16 Version 3 ENDORSED2018.
14. Wood DE, Kazerooni EA, Baum SL, et al.: Lung Cancer Screening, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2018; 16: 412-41.
15. NICE: Lung cancer: diagnosis and Management (NG122) (last accessed on 03.01.2020).
16. Navani N, Nankivell M, Lawrence DR, et al.: Lung cancer diagnosis and staging with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with conventional approaches: an open-label, pragmatic, randomised controlled trial. The Lancet Respiratory medicine 2015; 3: 282-9.
17. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA: Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132: 202s-20s.
18. Cerfolio RJ, Bryant AS, Eloubeidi MA: Routine mediastinoscopy and esophageal ultrasound fine-needle aspiration in patients with non-small cell lung cancer who are clinically N2 negative: a prospective study. Chest 2006; 130: 1791-5.
19. Ghosh S, Nanjiah P, Dunning J: Should all patients with non-small cell lung cancer who are surgical candidates have cervical mediastinoscopy preoperatively? Interactive cardiovascular and thoracic surgery 2006; 5: 20-4.

20. Earnest Ft, Ryu JH, Miller GM, et al.: Suspected non-small cell lung cancer: incidence of occult brain and skeletal metastases and effectiveness of imaging for detection--pilot study. *Radiology* 1999; 211: 137-45.
21. Hochstenbag MM, Twijnstra A, Hofman P, Wouters EF, ten Velde GP: MR-imaging of the brain of neurologic asymptomatic patients with large cell or adenocarcinoma of the lung. Does it influence prognosis and treatment? *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2003; 42: 189-93.
22. Kim SY, Kim JS, Park HS, et al.: Screening of brain metastasis with limited magnetic resonance imaging (MRI): clinical implications of using limited brain MRI during initial staging for non-small cell lung cancer patients. *Journal of Korean medical science* 2005; 20: 121-6.
23. Yohena T, Yoshino I, Kitajima M, et al.: Necessity of preoperative screening for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients without lymph node metastasis. *Annals of thoracic and cardiovascular surgery : official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia* 2004; 10: 347-9.
24. Yokoi K, Kamiya N, Matsuguma H, et al.: Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer: a comparison of CT and MRI. *Chest* 1999; 115: 714-9.
25. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al.: Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2009; 374: 379-86.
26. Eberhardt WE, Pottgen 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 (ESPA-TUE). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015; 33: 4194-201.
27. Girard N, Mornex F, Douillard JY, et al.: Is neoadjuvant chemoradiotherapy a feasible strategy for stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer? Mature results of the randomized IFCT-0101 phase II trial. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2010; 69: 86-93.
28. Katakami N, Tada H, Mitsudomi T, et al.: A phase 3 study of induction treatment with concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy before surgery in patients with pathologically confirmed N2 stage IIIA nonsmall cell lung cancer (WJTOG9903). *Cancer* 2012; 118: 6126-35.
29. Pless M, Stupp R, Ris HB, et al.: Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet (London, England)* 2015; 386: 1049-56.
30. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al.: Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2007; 99: 442-50.
31. SABR: Stereotactic Ablative body radiation therapy (SABR): a resource. 2019.
32. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al.: Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *The Lancet Oncology* 2017; 18: 1116-25.
33. Bonner JA, Sloan JA, Shanahan TG, et al.: Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small-cell lung carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1999; 17: 2681-91.
34. Turrisi AT, 3rd, Kim K, Blum R, et al.: Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *The New England journal of medicine* 1999; 340: 265-71.
35. Schild SE, Bonner JA, Shanahan TG, et al.: Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2004; 59: 943-51.
36. Gronberg BH, Halvorsen TO, Flotten O, et al.: Randomized phase II trial comparing twice daily hyperfractionated with once daily hypofractionated thoracic radiotherapy in limited disease small cell lung cancer. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 2016; 55: 591-7.

37. Blackstock AW, Bogart JA, Matthews C, et al.: Split-course versus continuous thoracic radiation therapy for limited-stage small-cell lung cancer: final report of a randomized phase III trial. *Clinical lung cancer* 2005; 6: 287-92.
38. Skarlos DV, Samantas E, Briassoulis E, et al.: Randomized comparison of early versus late hyperfractionated thoracic irradiation concurrently with chemotherapy in limited disease small-cell lung cancer: a randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *Ann Oncol* 2001; 12: 1231-8.
39. Spiro SG, James LE, Rudd RM, et al.: Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006; 24: 3823-30.
40. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al.: Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2002; 20: 3054-60.
41. OECD: List of OECD Member countries - Ratification of the Convention on the OECD (last accessed on 12.05.2019 2019).

Anhang

Anhang 1: Liste der Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD)-Staaten

Es folgt eine Liste der OECD-Staaten (41):

- Australien
- Belgien
- Chile
- Dänemark
- Deutschland
- Estland
- Finnland
- Frankreich
- Griechenland
- Großbritannien
- Irland
- Island
- Israel
- Italien
- Japan
- Kanada
- Korea
- Lettland
- Litauen
- Luxemburg
- Mexiko
- Neuseeland
- Niederlande
- Norwegen
- Österreich
- Polen

- Portugal
- Schweden
- Schweiz
- Slowakei
- Slowenien
- Spanien
- Tschechien
- Türkei
- Ungarn
- USA

Anhang 2: Suche auf Webseiten von Leitlinienorganisationen und Fachgesellschaften

Tabelle 23: Ergebnisse der Leitlinienrecherche

Fachgesellschaft	Suchbegriffe	Anzahl der Suchergebnisse	Anzahl geprüfter Leitlinien
AWMF	Lungenkrebs oder Lungenkarzinom	14	1
GIN	(Lung OR pulmonary) AND (cancer OR carcinoma OR neoplasm) Language: published guidelines in English or German	13	2
Canadian Partnership against Cancer	Lung Cancer	23	1
SIGN	Durchsicht der „current guidelines“ ab 2016	11	0
NICE	Es existiert 1 living Guideline	1	1
NCCN	Durchsicht der Guidelines for treatment of cancer by site – no results Guidelines for detection, prevention and risk reduction	2	2
KCE	KCE-Reports der Jahre 2016-2019	7	1
CCO	Cancer type: Lung, Durchsicht der Ergebnisse zu guidelines and advice, 2016-2019	25	8
ASCO	Guidelines: Lung, pulmonary	6	6
ESMO	Guidelines: Lung and thoracic tumors	2	2
EORTC	Guidelines	0	0

Anhang 3: Liste der eingeschlossenen Leitlinien

1. Darling G, Dickie A, Malthaner R, Kennedy E, Tey R, Panel. IMSE. Invasive mediastinal staging of non-small-cell lung cancer: a clinical practice guideline. No.: 17-6 Version 2 ENDORSED; 2018 Zugriff am 13.12.2019.
2. Del Giudice M, Young S, Vella E, Ash M, Bansal P, Robinson A, et al. Referral of suspected lung cancer by family physicians and other primary care providers. No.: 24-2 Version 2 ENDORSED; 2019 Zugriff am 13.12.2019.
3. NICE. Lung cancer: diagnosis and Management (NG122) <https://www.nice.org.uk/guidance/ng1222019> [
4. Schneider BJ, Daly ME, Kennedy EB, Antonoff MB, Broderick S, Feldman J, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(7):710-9.
5. Schneider BJ, Ismaila N, Aerts J, Chiles C, Daly ME, Detterbeck FC, et al. Lung Cancer Surveillance After Definitive Curative-Intent Therapy: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;0(0):JCO.19.02748.
6. Ung Y, Yu E, Falkson C, Haynes A, Evans WK, Group LCDS. The Role of High Dose Rate Brachytherapy in the Palliation of Symptoms in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3 ENDORSED; 2018 Zugriff am 13.12.2019.

Anhang 4: Liste der ausgeschlossenen Leitlinien

Keine aktuelle Suche

1. Falkson CB, Vella ET, Yu E, El-Mallah M, Mackenzie R, Ellis PM, et al. Guideline for radiotherapy with curative intent in patients with early-stage medically inoperable non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol*. 2017;24(1):e44-e9.
2. Hanna N, Johnson D, Temin S, Jr SB, Brahmer J, Ellis PM, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(30):3484-515.
3. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, Biermann WA, Donington J, Leighl NB, et al. Molecular Testing Guideline for the Selection of Patients With Lung Cancer for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(9):911-9.
4. Kindler HL, Ismaila N, III SGA, Bueno R, Hesdorffer M, Jahan T, et al. Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(13):1343-73.
5. Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, Kennedy EB, Azzoli CG, Ellis PM, et al. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(25):2960-74.
6. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv1-iv21.
7. Sun A, Durocher-Allen LD, Ellis PM, Ung YC, Goffin JR, Ramchandrar K, et al. Guideline for the Initial Management of Small Cell Lung Cancer (Limited and Extensive Stage) and the Role of Thoracic Radiotherapy and First-line Chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2018;30(10):658-66.
8. Ung Y, Yu E, Falkson C, Haynes A, Evans WK, Group LCDS. The Role of High Dose Rate Brachytherapy in the Palliation of Symptoms in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3 ENDORSED; 2018 Zugriff am 13.12.2019.
9. Wu Y-L, Planchard D, Lu S, Sun H, Yamamoto N, Kim D-W, et al. Pan-Asian adapted Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic non-small-cell lung cancer: a CSCO-ESMO initiative endorsed by JSMO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Annals of Oncology*. 2018;30(2):171-210.

Andere Fragestellung

Finley C, Schneider L, Shakeel S, Akhtar-Danesh N, Elit L, Dixon E, et al. Aoroaches to high-risk, ressource intensive cancer surgical care in Canada. <https://s22457.pcdn.co/wp-content/uploads/2019/01/High-Risk-Resource-Surgical-Care-EN.pdf> Zugriff am 13.12.2018.

Zu breite Zielpopulation

Group KaVW, Committee IOS. Guidance for kyphoplasty and vertebroplasty for cancer patients in Ontario: Recommendations report 2017. Zugriff am 13.12.2019.

Zu aktualisierende Leitlinie

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0. <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.htm>; Zugriff am: 13.12.2019.

Fehlende Beschreibung der Methodik

Schild SE, Ramalingam SS, Vallieres E. Management of stage III non-small cell lung cancer: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-stage-iii-non-small-cell-lung-cancer?csi=be3ce34b-6ae8-41ae-b1aa-fd5ad9e5f9eb&source=contentShare>; 2019; Zugriff am 10.01.2020.

Aufgrund der methodischen Qualität ausgeschlossene Studien

1. (NCCN) NCCN. Non-small cell lung cancer. 2020.
2. Wood DE, Kazerooni EA, Baum SL, Eapen GA, Ettinger DS, Hou L, et al. Lung Cancer Screening, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2018;16(4):412-41.