

S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungen- karzinoms

Version 2.01 - Mai 2022

AWMF-Registernummer: 020/007OL

Bei der Konsultationsfassung handelt es sich **NICHT** um die endgültige von den beteiligten Personen und Organisationen autorisierte Fassung der Leitlinie. Die Konsultation dient allein der Kommentierung durch die (Fach)Öffentlichkeit. Eine Verbreitung der Inhalte der Konsultationsfassung durch Dritte z.B. im Rahmen von Fortbildungs- oder Marketingmaßnahmen ist ausdrücklich **NICHT** gestattet.

Leitlinie (Langversion)

Bitte senden Sie Kommentare, Hinweise und Verbesserungsvorschläge zur Leitlinie unter Verwendung des [Kommentierungsbogens](#) bis zum 10.07.2022 an: lungenkarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de

Das ist neu!
Das hat sich geändert!

Wesentliche Neuerungen

Alle Statements und Empfehlungen der Leitlinie sowie sämtliche Hintergrundtexte wurden auf der Basis der systematisch recherchierten und bewerteten Literatur von 2018 bis 2021 geprüft. Sie wurden entweder bestätigt oder modifiziert. Soweit erforderlich, wurden neue Statements und Empfehlungen hinzugenommen.

Zu den neuen Punkten gehören:

Kapitel 5 (Früherkennung des Lungenkarzinoms)

- CT-Screening für asymptomatische Risikopersonen (nach Zulassung durch die Behörden)
- Vorgehen beim inzidentellen Lungenrundherd (außerhalb von Screeningprogrammen)

Kapitel 6.6 (Pathologisch-anatomische Diagnostik)

- Molekulare Testung aller NSCLC unabhängig vom Subtyp
- Molekulare Testung in frühen Stadien auf EGFR-Mutationen
- Molekulare Testung in der Rezidivsituation

Kapitel 8.3 (NSCLC Stadium I/II)

- Adjuvante TKI-Therapie bei Vorliegen einer EGFR-Mutation

Kapitel 8.5 (NSCLC Stadium III)

- Erhebung des PD-L1-Status
- nach Radiochemotherapie bei PD-L1-pos. Tumoren Konsolidierung mit Checkpointinhibitor

Kapitel 8.6.2 (NSCLC Stadium IV Systemtherapie Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen)

- Erweiterung des therapeutischen Spektrums bei PD-L1 > 50%
- Erweiterung des therapeutischen Spektrums unabhängig von PD-L1

Kapitel 8.6.5 (NSCLC Stadium IV Systemtherapie Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen)

- Erweiterung des therapeutischen Spektrums
- Erweiterung des therapeutischen Spektrums unabhängig von PD-L1

Kapitel 8.6.6 – 8.6.14 (NSCLC Stadium IV mit Treibermutation bzw. -fusion)

- Erweiterung des therapeutischen Spektrums (z.B. NTRK-Fusion, RET-Fusion, Exon-20-Insertions-Mutation, Exon-14-Skipping-Mutation, KRAS-G12C-Mutation)

Kapitel 9.6 (SCLC Stadium IV)

- Einführung der Immunchemotherapie in der Erstlinie

Kapitel 17 (Grundsätze des Therapiemanagements)

- Vorstellung aller neu diagnostizierten Patienten im interdisziplinären pneumoonkologischen Tumorboard

Eine detaillierte Übersicht der Änderungen in Version bietet Kapitel [19.3](#)

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Wesentliche Neuerungen | 1 |
| 1. Informationen zu dieser Leitlinie | 10 |
| 1.1. Herausgeber | 10 |
| 1.2. Federführende Fachgesellschaft(en)..... | 10 |
| 1.3. Finanzierung der Leitlinie | 10 |
| 1.4. Kontakt..... | 10 |
| 1.5. Zitierweise | 10 |
| 1.6. Besonderer Hinweis | 11 |
| 1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie | 11 |
| 1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie | 12 |
| 1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe | 13 |
| 1.9.1. Koordination..... | 13 |
| 1.9.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen..... | 13 |
| 1.9.3. Patientenbeteiligung | 17 |
| 1.9.4. Methodische Begleitung | 17 |
| 1.10. Abkürzungsverzeichnis | 18 |
| 2. Einführung | 21 |
| 2.1. Geltungsbereich und Zweck..... | 21 |
| 2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung | 21 |
| 2.1.2. Adressaten | 21 |
| 2.1.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren | 22 |
| 2.2. Grundlagen der Methodik | 22 |
| 2.2.1. Schema der Evidenzgraduierung | 22 |
| 2.2.2. Schema der Empfehlungsgraduierung | 26 |
| 2.2.3. Statements | 28 |
| 2.2.4. Expertenkonsens (EK)..... | 28 |
| 2.2.5. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten | 29 |
| 3. Epidemiologie | 30 |
| 3.1. Inzidenz..... | 30 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 3.2. | Mortalität | 31 |
| 3.3. | Trend..... | 32 |
| 3.4. | Sozioökonomischer Status..... | 32 |
| 3.5. | Geographische Verteilung..... | 34 |
| 3.6. | Überlebenszeit | 34 |
| 3.7. | Risikofaktoren..... | 37 |
| 3.7.1. | Rauchen | 38 |
| 3.7.2. | Passivrauchen | 38 |
| 3.7.3. | Radon, radioaktive Strahlenquellen und Röntgenstrahlung..... | 39 |
| 3.7.4. | Allgemeine Luftverunreinigung / Feinstaub | 41 |
| 3.7.5. | Dieselmotoremissionen (DME)..... | 41 |
| 3.7.6. | Asbest | 42 |
| 3.7.7. | Künstliche Mineralfasern | 43 |
| 3.7.8. | Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) | 43 |
| 3.7.9. | Chromate | 44 |
| 3.7.10. | Siliziumdioxid, kristallin..... | 44 |
| 3.7.11. | Arsen..... | 45 |
| 3.7.12. | Nickel, metallisch und Nickelverbindungen..... | 45 |
| 3.7.13. | Dichlordimethylether, Monochlordimethylether | 45 |
| 3.7.14. | Beryllium | 46 |
| 3.7.15. | Wolfram- und kobalthaltige Hartmetallstäube | 46 |
| 3.7.16. | Cadmium..... | 54 |
| 4. | Prävention | 55 |
| 4.1. | Definition, Einführung | 55 |
| 4.2. | Tabakrauchen und Lungenkarzinom | 55 |
| 4.2.1. | Aktives Rauchen und Lungenkarzinom | 56 |
| 4.2.2. | Passivrauchen und Lungenkarzinom..... | 56 |
| 4.2.3. | Beendigung des Rauchens nach Diagnose Lungenkarzinom | 56 |
| 4.3. | Berufliche Exposition und Lungenkrebs | 58 |
| 4.4. | Strahlung | 60 |
| 4.5. | Private Lebensführung und Ernährung | 62 |
| 4.6. | Medikamentöse Primär- und Sekundärprävention (Chemoprävention) | 63 |
| 5. | Früherkennung des Lungenkarzinoms..... | 65 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 5.1. | Bildgebende Verfahren | 65 |
| 5.1.1. | Einleitung | 65 |
| 5.1.2. | Röntgenthorax-Übersicht..... | 65 |
| 5.1.3. | Computertomographie (CT) des Thorax..... | 66 |
| 5.2. | Sputumzytologie/ Endoskopische Verfahren/ Tumormarker..... | 70 |
| 6. | Diagnostik..... | 72 |
| 6.1. | Klinische Präsentation | 72 |
| 6.1.1. | Symptome | 72 |
| 6.1.2. | Symptome des Primärtumors | 73 |
| 6.1.3. | Symptome und klinische Zeichen der intrathorakalen Tumorausbreitung | 73 |
| 6.1.4. | Symptome der extrathorakalen Tumorausbreitung | 73 |
| 6.2. | Anamnese, klinische Untersuchung, Laboruntersuchungen | 74 |
| 6.3. | Bildgebung und Diagnosesicherung | 78 |
| 6.3.1. | Bildgebende Verfahren..... | 78 |
| 6.3.2. | Bildgebende Staging-Untersuchungen..... | 82 |
| 6.3.3. | Diagnosesicherung und invasive Staging-Untersuchungen | 88 |
| 6.4. | Inzidenteller Lungenrundherd (außerhalb eines Programms zur Lungenkrebs- Früherkennung)..... | 96 |
| 6.5. | Stadieneinteilung (Staging) | 105 |
| 6.5.1. | TNM Klassifikation | 106 |
| 6.6. | Pathologisch-anatomische Diagnostik | 120 |
| 6.6.1. | Einleitung | 120 |
| 6.6.2. | Bearbeitung von Lungenresektionspräparaten | 121 |
| 6.6.3. | Bearbeitung von Lymphknoten | 122 |
| 6.6.4. | Histopathologische Typisierung | 124 |
| 6.6.5. | Immunphänotyp | 127 |
| 6.6.6. | Tumorausdehnung am Resektionspräparat (Staging) | 128 |
| 6.6.7. | Resektionsränder – R-Klassifikation | 129 |
| 6.6.8. | Differenzierungsgrad (Grading)..... | 130 |
| 6.6.9. | Regressionsgrading | 131 |
| 6.6.10. | Untersuchungen auf molekulare Zielstrukturen | 133 |
| 6.7. | Abschätzung der klinischen und funktionellen Operabilität | 137 |
| 6.7.1. | Alter über 70 Jahre..... | 137 |
| 6.7.2. | Lungenfunktion | 137 |
| 6.7.3. | Blutgase und Sauerstoffsättigung in Ruhe..... | 140 |
| 6.7.4. | Risikoabschätzung mittels Spiroergometrie | 141 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 6.7.5. | Zerebro- und kardiovaskuläres Risiko | 142 |
| 6.7.6. | Ernährungs- und Leistungsstatus..... | 145 |
| 6.7.7. | Präoperative Bewertung sonstiger Risiken..... | 145 |
| 7. | Patientenaufklärung..... | 147 |
| 7.1. | Einleitung..... | 147 |
| 7.2. | Patientenzentrierte Kommunikation..... | 148 |
| 7.3. | Spezielle Aufklärungssituationen | 150 |
| 7.3.1. | Diagnosemitteilung..... | 150 |
| 7.3.2. | Aufklärung über Behandlungsmaßnahmen | 152 |
| 7.3.3. | Gespräche über schwerwiegende Änderungen im Krankheitsverlauf..... | 152 |
| 7.3.4. | Vorrausschauende Versorgungsplanung (Advance Care Planning, ACP)..... | 153 |
| 7.3.5. | Thematisieren von Tod und Sterben | 154 |
| 8. | Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms | 156 |
| 8.1. | Bedeutung von Alter, Komorbidität, prognostischer Einschätzung und Symptomlast als Selektionskriterium für Therapiemaßnahmen..... | 156 |
| 8.2. | Konzept der frühzeitigen Integration palliativmedizinischer Versorgung | 157 |
| 8.2.1. | Einleitung | 157 |
| 8.3. | Stadium I/II | 163 |
| 8.3.1. | Therapie bei funktionell grenzwertig operablen und inoperablen Patienten..... | 163 |
| 8.3.2. | Therapie bei funktionell operablen Patienten..... | 169 |
| 8.3.3. | Präoperative Chemotherapie | 176 |
| 8.3.4. | Postoperative Chemotherapie..... | 178 |
| 8.3.5. | Postoperative Radiotherapie..... | 182 |
| 8.3.6. | Algorithmus Stadium I/II | 184 |
| 8.4. | Pancoast-Tumor | 185 |
| 8.5. | Stadium III (T1-3N2 / T1-3N3 / T4N0-3) | 190 |
| 8.5.1. | Heterogenität des Stadium III beim NSCLC – Klinische Diagnose, Stadieneinteilung und relevante prognostische Faktoren unter klinisch-therapeutischen Gesichtspunkten | 190 |
| 8.5.2. | Inzidentelles Stadium IIIA(N2) beim NSCLC – Stadium IIIA1 und IIIA2 nach Robinsoneinteilung – Multimodale Therapiekonzepte..... | 197 |
| 8.5.3. | Stadium IIIA3 nach Robinsoneinteilung beim NSCLC – Multimodale Therapiekonzepte.. | 204 |
| 8.5.4. | Stadium IIIA beim NSCLC ohne N2 (T4N0 und T4N1) – Multimodale Therapiekonzepte... | 210 |
| 8.5.5. | Stadium IIIA4 nach Robinsoneinteilung und IIIB beim NSCLC – Multimodale Therapiekonzepte inklusive Operation..... | 212 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 8.5.6. | Stadium IIIA4, IIIB und IIIC beim NSCLC – Multimodale Therapiekonzepte bei klarer Inoperabilität | 214 |
| 8.5.7. | Algorithmen Stadium III | 222 |
| 8.6. | Stadium IV (ohne Indikation zur definitiven Lokaltherapie) | 224 |
| 8.6.1. | Allgemeine Prinzipien (inkl. molekulare Testung und Erhebung des Performance Status) | 224 |
| 8.6.2. | Systemtherapie (Erstlinie) bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen | 228 |
| 8.6.3. | Systemtherapie (Erstlinie) bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen | 238 |
| 8.6.4. | Systemtherapie (Zweitlinie) bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen | 262 |
| 8.6.5. | Systemtherapie (Zweitlinie) bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen | 266 |
| 8.6.6. | Systemtherapie bei Patienten mit aktivierender Mutation des EGF-Rezeptors (ECOG 0–4) | 270 |
| 8.6.7. | Systemtherapie bei Patienten mit ALK-Translokation (ECOG 0 – 4) | 287 |
| 8.6.8. | Systemtherapie bei Patienten mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC) | 296 |
| 8.6.9. | Systemtherapie bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation | 299 |
| 8.6.10. | Systemtherapie bei Patienten mit NTRK-Fusion | 302 |
| 8.6.11. | Systemtherapie bei Patienten mit RET-Fusion | 303 |
| 8.6.12. | Systemtherapie bei Patienten mit MET Exon14 skipping Mutation | 304 |
| 8.6.13. | Systemtherapie bei Patienten mit KRAS-G12C-Mutation | 305 |
| 8.6.14. | Therapie bei sonstigen Treibermutationen beim NSCLC | 305 |
| 8.6.15. | Diagnostik und Therapie des oligometastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms | 306 |
| 8.6.16. | Flowcharts zum NSCLC Stadium IV | 321 |
| 9. | Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms | 325 |
| 9.1. | Einleitung | 325 |
| 9.2. | Prognoseparameter | 325 |
| 9.3. | Behandlungsstrategie in der Übersicht | 327 |
| 9.3.1. | Stellenwert der Therapieoptionen | 327 |
| 9.3.2. | Allgemeine Empfehlungen zur Durchführung der Chemotherapie | 327 |
| 9.4. | Behandlung im Stadium T1–2N0–1M0 (VLD) | 328 |
| 9.4.1. | Operative Therapieoption | 329 |
| 9.4.2. | Postoperative Chemotherapie | 330 |
| 9.4.3. | Postoperative Strahlentherapie | 331 |
| 9.4.4. | Vorgehen bei Rundherd mit präoperativ nicht gesichertem kleinzelligen Lungenkarzinom | 332 |
| 9.4.5. | Option der primären definitiven Chemo-Strahlentherapie | 332 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 9.4.6. | Zusammenfassung und Empfehlungen für zukünftige Entwicklungen | 333 |
| 9.5. | Behandlung der Tumorstadien T3–4 und/oder N2–3, M0 (Limited disease) | 335 |
| 9.5.1. | Wahl der Chemotherapie | 335 |
| 9.5.2. | Integration der Strahlentherapie | 337 |
| 9.5.3. | Zusammenfassung und Wertung | 341 |
| 9.6. | Behandlung des Stadiums M1 (Extensive Disease) | 342 |
| 9.6.1. | Wahl der Chemo- und Immuntherapiemedikamente | 343 |
| 9.6.2. | Rezidivtherapie | 348 |
| 9.6.3. | Strahlentherapeutische Indikation bei fernmetastasierten Patienten | 355 |
| 9.7. | Therapie der älteren Patienten | 359 |
| 9.7.1. | Aspekte der Chemotherapie | 359 |
| 9.7.2. | Aspekte der Bestrahlung | 360 |
| 9.7.3. | Operation bei älteren Patienten | 361 |
| 10. | Behandlung des Lungenkarzinoms mit Interventionellen Verfahren | 362 |
| 10.1. | Maligner Pleuraerguss | 362 |
| 10.2. | Hämoptysen | 364 |
| 10.2.1. | Notfallmaßnahmen und Diagnostik | 364 |
| 10.3. | Vena-cava-superior-Syndrom | 366 |
| 10.4. | Tracheobronchiale Tumorobstruktion | 367 |
| 10.4.1. | Mechanische Verfahren, Abtragung | 367 |
| 10.4.2. | Lasertherapie | 368 |
| 10.4.3. | Elektroverfahren | 369 |
| 10.4.4. | Kryotherapie | 371 |
| 10.4.5. | Photodynamische Therapie | 372 |
| 10.4.6. | Bronchiale und tracheale Stents | 374 |
| 10.4.7. | Endobronchiale Brachytherapie | 375 |
| 11. | Psychoonkologische Versorgung von Patienten mit Lungenkarzinomen | 378 |
| 12. | Supportive Behandlung beim Lungenkarzinom | 380 |
| 13. | Komplementärmedizin | 381 |
| 13.1. | Krankheitsauseinandersetzung | 381 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 13.2. | Ärztliche Beratung..... | 381 |
| 13.3. | Medikamentöse Verfahren | 382 |
| 13.4. | Ernährung | 382 |
| 13.5. | Entspannung- und Achtsamkeitsverfahren..... | 382 |
| 14. | Palliativmedizinische Behandlung beim Lungenkarzinom..... | 385 |
| 14.1. | Definition palliative Behandlung | 385 |
| 14.2. | Dyspnoe..... | 385 |
| 14.2.1. | Einleitung | 385 |
| 14.2.2. | Medikamentöse Therapie | 388 |
| 14.2.3. | Nichtpharmakologische Maßnahmen | 390 |
| 14.3. | Schmerzen | 392 |
| 14.3.1. | Definition | 392 |
| 14.3.2. | Schmerzerfassung | 392 |
| 14.3.3. | Medikamentöse Schmerztherapie | 392 |
| 14.4. | Betreuung im Terminalstadium..... | 393 |
| 14.4.1. | Einleitung | 393 |
| 14.4.2. | Rasselatmung | 395 |
| 14.4.3. | Kommunikation im terminalen Krankheitsstadium und in der Sterbephase | 396 |
| 15. | Rehabilitation | 397 |
| 16. | Nachsorge..... | 401 |
| 16.1. | Allgemeines | 401 |
| 16.2. | Aufgabe des Tabakrauchens..... | 401 |
| 16.3. | Nachsorge im Anschluss an eine kurative Therapie | 402 |
| 16.3.1. | Erfassung posttherapeutischer Komplikationen | 402 |
| 16.3.2. | Symptomorientierte Nachsorge versus Nachsorge nach festem Zeitplan..... | 402 |
| 16.3.3. | Kosten-Nutzen-Analysen..... | 403 |
| 16.3.4. | Nachsorge mit weniger intensiven Untersuchungsmethoden versus Nachsorgen mit intensiven Untersuchungsmethoden..... | 403 |
| 16.4. | Nachsorge im Anschluss an eine Palliative Strahlen- oder Chemotherapie | 405 |
| 16.5. | Krankenschwester assoziiertes Follow-up..... | 406 |
| 16.6. | Forschungsbedarf | 407 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 17. | Grundsätze des Therapiemanagements | 408 |
| 18. | Qualitätsindikatoren | 410 |
| 19. | Anlagen | 419 |
| 19.1. | Template Pathologiebefund–Biopsie | 419 |
| 19.2. | Template Pathologiebefund–Resektionspräparat | 420 |
| 19.3. | Übersicht der Änderungen in Version 2..... | 422 |
| 20. | Abbildungsverzeichnis | 498 |
| 21. | Tabellenverzeichnis | 500 |
| 22. | Literaturverzeichnis | 503 |

Konsultationsfassung

1. Informationen zu dieser Leitlinie

1.1. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH).

1.2. Federführende Fachgesellschaft(en)



Deutsche Gesellschaft für Pneumologie
und Beatmungsmedizin e.V.



Deutsche Krebsgesellschaft vertreten durch Ihre Arbeitsgemeinschaften (DKG)

1.3. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.4. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de

www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Langversion 2.01, 2022, AWMF-Registernummer: 020/007OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>; Zugriff am [tt.mm.jjjj]

1.6. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., die Deutsche Krebsgesellschaft e. V. und die Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease-Management-Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organumorzentren.

1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Langversion der S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom. Neben der Langversion wird es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie geben:

- Kurzversion der Leitlinie
- Laienversion (Patientenleitlinie - in 2022 Beginn der Erstellung)
- Leitlinienreport zum Aktualisierungsprozess der Leitlinie für Version 2
- Evidenzberichte zum Aktualisierungsprozess der Leitlinie für Version 2

Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich.

- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>)
- AWMF (www.awmf.org/leitlinien/)
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

Frühere Versionen der Leitlinie sowie Zusatzdokumente (Leitlinienreport, Evidenztabelle, ggf. Evidenzberichte) sind im Leitlinienarchiv unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/> aufgeführt.

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten.

Weitere Informationen unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app>



1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.9.1. Koordination

Prof. Dr. med. Wolfgang Schütte
Klinik für Innere Medizin II
Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau gGmbH

Ko-Koordinator:
Dr. med. Sylvia Gütz (Leipzig)
Dr. med. Wiebke Nehls (Berlin)

1.9.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In Tabelle 1 sind die an der Aktualisierung beteiligten Fachgesellschaften und anderen Organisationen sowie die jeweils benannten Fachexperten/Fachexpertinnen aufgelistet. In Tabelle 2 sind die Mitglieder der Arbeitsgruppen für die Aktualisierung der Leitlinie (Version 2) aufgelistet.

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

| Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch) | Personen |
|--|--|
| Arbeitsgemeinschaft Chirurgische Onkologie - Viszeralchirurgie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. | Prof. Dr. med. Jens-C. Rückert |
| Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren | Dr. med. Torsten Gerriet Blum |
| Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO) | Prof. Dr. med. Rudolf M. Huber PD Dr. med. Wilfried Eberhardt Prof. Dr. med. Jürgen Wolf Dr. med. Nikolas Dickgreber PD Dr. med. Amanda Tufman Dr. med. Jens Kollmeier Prof. Dr. med. Martin Reck Dr. med. Martin Sebastian Dr. med. Monika Serke Prof. Dr. med. Martin Wolf Prof. Dr. med. Cornelius Waller |
| Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pharmazie (OPH) | Stephan Liersch |
| Arbeitsgemeinschaft onkologische Pathologie in der DKG (AOP) | Prof. Dr. Reinhard Büttner Prof. Dr. Klaus Junker |
| Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin (AGORS) | Prof. Dr. Oliver Rick |
| Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (PRiO) | PD Dr. med. Ralph Mücke |

| Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch) | Personen |
|---|--|
| Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (PSO) | PD Dr. Andreas Dinkel |
| Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie der DKG e.V. (ARO) | Prof. Dr. med. Michael Flentje Prof. Dr. med. Ursula Nestle |
| Arbeitsgemeinschaft Soziale Arbeit in der Onkologie (ASO) in der Krebsgesellschaft | Marie Rösler |
| Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO) | Dr. med. Timo Behlendorf Prof. Dr. Hartmut Link |
| Arbeitsgemeinschaft Tumorklassifikation in der Onkologie der DKG (ATO) | Prof. Dr. Andrea Tannapfel Prof. Dr. Christian Wittekind |
| Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten e.V. (BVDST) | Prof. Dr. Christian Rube |
| Bundesverband Selbsthilfe Lungenkrebs | Christian Schmitt-Plank |
| Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi) | Dr. Nina Buttman-Schweiger Dr. Klaus Kraywinkel |
| Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) | Prof. Dr. med. Frank Griesinger |
| Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) | Prof. Dr. Tim Friede Prof. Dr. Peter Schlattmann MSc |
| Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN) | Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Dirk Hellwig |
| Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V. (DGP) | Dr. med. Sandra Delis Dr. med. Wiebke Nehls |
| Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) | Prof. Dr. med. Wolfgang Schütte Dr. med. Sylvia Gütz PD Dr. med. Niels Reinmuth Dr. med. Karl-Matthias Deppermann Prof. Dr. med. Christian Schumann Dr. med. Andreas Gröschel |
| Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO) | Prof. Dr. Martin Stuschke Prof. Dr. Matthias Guckenberger Prof. Dr. Dirk Vordermark |
| Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT) | Prof. Dr. med. Hans Hoffmann Dr. med. Christian Kugler Prof. Dr. med. Erich Stoelben PD Dr. med. Robert Scheubel Dr. med. Stephan Eggeling Dr. med. Dipl.-Oec. Erich Hecker |

| Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch) | Personen |
|--|--|
| | Prof. Dr. Joachim Pfannschmidt Prof. Dr. med. Bernward Passlick |
| Deutsche Röntgengesellschaft e.V. | Prof. Dr. med. Hans-Ulrich Kauczor Prof. Dr. med. Dag Wormanns |
| Dt. Gesellschaft für Pathologie/Bundesverband Deutscher Pathologen (DGP/BDP) | Prof. Dr. Reinhard Büttner Prof. Dr. Klaus Junker |
| Eingeladene Fachexperten (ohne Stimmrecht) | PD Dr. med. Marcus Krüger PD Dr. med. Jochen Fleckenstein PD Dr. med. Petros Christopoulos Dr. med. Nikolaj Frost |
| Pneumologisch-onkologische Arbeitsgemeinschaft in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (POA) | Prof. Dr. med. Christian Grohé Prof. Dr. med. Michael Thomas Prof. Dr. med. Wolfgang Brückl |

Die folgenden Fachgesellschaften haben keine Vertreter/in benannt:

- Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)
- Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)

Tabelle 2: Steuergruppe und Arbeitsgruppen und deren Mitglieder

| Arbeitsgruppe | Mitglieder der Arbeitsgruppe |
|---------------|--|
| Steuergruppe | Dr. med. Torsten Gerriet Blum PD Dr. med. Wilfried Eberhardt Prof. Dr. med. Michael Flentje Prof. Dr. med. Frank Griesinger Prof. Dr. med. Hans Hoffmann Prof. Dr. Klaus Junker PD Dr. med. Marcus Krüger Prof. Dr. med. Ursula Nestle Prof. Dr. med. Martin Reck Prof. Dr. Martin Stuschke Prof. Dr. med. Michael Thomas Prof. Dr. Dirk Vordermark |
| Epidemiologie | Leitung: Dr. med. Torsten Gerriet Blum Dr. med. Torsten Gerriet Blum Dr. Nina Buttmann-Schweiger Dr. Klaus Kraywinkel |
| Früherkennung | Leitung: Prof. Dr. med. Hans Hoffmann Dr. med. Torsten Gerriet Blum Prof. Dr. med. Hans Hoffmann Prof. Dr. med. Hans-Ulrich Kauczor |
| Diagnostik | Leitung: Prof. Dr. med. Hans-Ulrich Kauczor |

| Arbeitsgruppe | Mitglieder der Arbeitsgruppe |
|--|--|
| | Dr. med. Torsten Gerriet Blum Prof. Dr. med. Hans Hoffmann Prof. Dr. med. Hans-Ulrich Kauczor Dr. med. Christian Kugler Prof. Dr. med. Erich Stoelben Prof. Dr. med. Dag Wormanns |
| Molekularpathologie | Leitung: Prof. Dr. Klaus Junker Prof. Dr. Reinhard Büttner Prof. Dr. Klaus Junker |
| Therapie NSCLC Stadium I und II | Leitung: PD Dr. med. Niels Reinmuth PD Dr. med. Jochen Fleckenstein PD Dr. med. Niels Reinmuth Prof. Dr. Christian Rube PD Dr. med. Robert Scheubel |
| Pancoast Tumoren | Leitung: Prof. Dr. Dirk Vordermark Dr. med. Karl-Matthias Deppermann Dr. med. Stephan Eggeling Prof. Dr. Dirk Vordermark |
| Therapie NSCLC Stadium III | Leitung: Prof. Dr. med. Michael Flentje PD Dr. med. Wilfried Eberhardt Prof. Dr. med. Michael Flentje Dr. med. Dipl.-Oec. Erich Hecker Prof. Dr. med. Rudolf M. Huber PD Dr. med. Marcus Krüger Prof. Dr. Martin Stuschke |
| Therapie NSCLC Stadium IV mit Treiber-mutationen | Leitung: Prof. Dr. med. Frank Griesinger PD Dr. med. Petros Christopoulos Prof. Dr. med. Frank Griesinger Prof. Dr. med. Michael Thomas Prof. Dr. med. Jürgen Wolf |
| Therapie NSCLC Stadium IV Plattenepithel | Leitung: Prof. Dr. med. Christian Grohé Dr. med. Nikolas Dickgreber Prof. Dr. med. Christian Grohé PD Dr. med. Amanda Tufman |
| Therapie NSCLC Stadium IV Nicht-Plat-tenepithel | Leitung: Prof. Dr. med. Wolfgang Brückl Prof. Dr. med. Wolfgang Brückl Dr. med. Nikolaj Frost Dr. med. Jens Kollmeier Prof. Dr. med. Martin Reck |
| Therapie NSCLC Stadium IV oligometasta-siert | Leitung: Prof. Dr. med. Christian Schumann Prof. Dr. Matthias Guckenberger Prof. Dr. Joachim Pfannschmidt Prof. Dr. med. Christian Schumann |

| Arbeitsgruppe | Mitglieder der Arbeitsgruppe |
|--------------------------------------|---|
| Therapie SCLC Stadium I und II | Leitung: Prof. Dr. med. Ursula Nestle Dr. med. Andreas Gröschel Prof. Dr. med. Ursula Nestle Prof. Dr. med. Bernward Passlick |
| Therapie SCLC Stadium III | Leitung: Prof. Dr. med. Ursula Nestle Prof. Dr. med. Ursula Nestle Dr. med. Martin Sebastian |
| Therapie SCLC Stadium IV | Leitung: Dr. med. Monika Serke Dr. med. Sylvia Gütz Dr. med. Monika Serke Prof. Dr. med. Cornelius Waller Prof. Dr. med. Martin Wolf |
| Patientenaufklärung/Palliativmedizin | Leitung: Dr. med. Wiebke Nehls Dr. med. Sandra Delis Dr. med. Wiebke Nehls |

1.9.3. Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung einer Patientenvertreterin erstellt. Frau Barbara Baysal und Herr Christian Schmitt-Plank waren an der Aktualisierung der Leitlinie beteiligt und nahmen mit eigenem Stimmrecht an den Konsensprozessen teil.

1.9.4. Methodische Begleitung

Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

- Dipl.-Soz.Wiss. Thomas Langer (OL-Office)
- Dr. med. Markus Follmann MPH MSc (OL-Office)
- Dr. med. Monika Nothacker MPH (AWMF-IMWi)

Durch externe Auftragnehmer:

- PD Dr. nat. Susanne Unverzagt (Literaturrecherche und Qualitätsbewertung)
- CGS Clinical Guideline Services GmbH (Literaturrecherche und Qualitätsbewertung)
- PD Dr. Simone Wesselmann, MBA; Dr. Martin Utzig - Aktualisierung der Qualitätsindikatoren

1.10. Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 3: Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Erläuterung |
|------------|---|
| 13cRA | 13-cis-retinoic-acid |
| 4-HPR | N-(4-hydrophenyl)-retinamide |
| ACCP | American College of Chest Physicians |
| AIS | Adenokarzinom in situ |
| AJCC | American Joint Committee on Cancer |
| ALARA | As low as reasonable achievable |
| ARDS | Acute Respiratory Distress Syndrome |
| ATS | American Thoracic Society |
| AUC | Area Under the Curve |
| AWMF-IMWi | AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement |
| EGFR | Epidermaler Wachstumsfaktor (Epidermal Growth Factor Receptor) |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| ERS | European Respiratory Society |
| EUS | Endoskopischer Ultraschall |
| FDG-PET | ¹⁸ F-Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomographie |
| FEV | Forciertes expiratorisches Volumen |
| HE-Färbung | Hämatoxylin-Eosin-Färbung |
| HR | Hazard ratio |
| IARC | International Agency for Reserch on Cancer, internationales Institut für Krebsforschung |
| IASLC | International Association for the Study of Lung Cancer |
| IP | Intraperitoneal |
| LD | Limited Disease |
| LDCT | Low-dosis computer chromatography |

| Abkürzung | Erläuterung |
|-----------|---|
| LK | Lymphknoten |
| LL | Leitlinie |
| LoE | Level of Evidence |
| LUSI | Lung tumor screening and intervention trial |
| MASCC | Multinational Association of Supportive Care in Cancer |
| MIA | melanoma inhibitory activity |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| Nab | nanoparticle albumin bound |
| NELSON | Dutsch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NIH | National Institutes of Health |
| NPV | Negative Predictive Value |
| NSCLC | Non-Small Cell Lung Cancer |
| NSE | Neuron-specific enolase |
| NSLT | National Lung Screening Trial |
| OMD | Oligometastasierte Erkrankung |
| OP | Operation |
| ORR | Objective Response Rate |
| OS | Gesamtüberleben (Overall Survival) |
| p.a. | posterior anterior |
| PCI | Prophylactic cranial irradiation (Prophylaktische Schädelbestrahlung) |
| PCR | Polymerase-Kettenreaktion |
| PET | Positronen-Emissions-Tomographie |
| PFS | progressionsfreies Überleben (progression-free survival) |
| PLCO | Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening |

| Abkürzung | Erläuterung |
|------------------|--|
| PPV | Positive Predictive Value |
| QoL | Lebensqualität (Quality of Life) |
| RCT (eng) | Randomized Controlled Trial |
| REACH | Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals |
| RG | Regressionsgrading |
| RKI | Robert-Koch-Institut |
| RöV | Röntgenverordnung |
| RR | Relatives Risiko |
| RT | radiotherapy = Radiotherapie |
| SCLC | Small Cell Lung Cancer |
| SRS | Slow-reacting substance |
| ST | Statement |
| TIA | Transitorische ischämische Anämie |
| TLCO | Kohlenmonoxid-Transferfaktor |
| TNM (eng) | Tumor-Nodes-Metastases |
| TTNA | Transthoracic needle aspiration |
| TTUS | Transthoracic ultra sound |
| UICC | Union international contre le cancer |
| VAMLA | Videoassistierte mediastinale Lymphadenektomie |
| VATS | Video-Assisted Thoracoscopy |
| VEGF | Vascular Endothelial Growth Factor |
| VLD | Very limited disease |
| WHO | World Health Organization (Welt-Gesundheitsorganisation) |
| ZNS | Zentralnervensystem |

2. Einführung

2.1. Geltungsbereich und Zweck

2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung

Ziele der vorliegenden S3-Leitlinie sind:

- Unterstützung von Ärzten, betroffenen Patienten und Bürgern mit einem erhöhten Risiko für ein Lungenkarzinom bei medizinischen Entscheidungen durch evidenzbasierte und formal konsenterte Empfehlungen
- Schaffung einer Grundlage für inhaltlich gezielte ärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen
- flächendeckende Umsetzung einer multidisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorübergreifenden Versorgung des Lungenkarzinoms
- Optimierung der Diagnosekette und der stadiengerechten Therapie sowohl bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv bzw. bei einer Metastasierung

Durch die Umsetzung dieser Ziele soll mittel- und langfristig die Mortalität der Patienten mit Lungenkarzinomen gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden.

2.1.2. Adressaten

Die Empfehlungen der Leitlinie richten sich an alle Ärzte und Angehörige von Berufsgruppen, die mit der Versorgung von Patienten mit Lungenkarzinomen befasst sind (Internisten, Pneumologen, Radiologen, Nuklearmediziner, Pathologen, Thoraxchirurgen, Radioonkologen, Hämatonkologen, Psychoonkologen) und an alle an Lungenkrebs erkrankte Patienten und deren Angehörige.

Weiterhin kann die Leitlinie von der (Fach)Öffentlichkeit und den folgenden Institutionen/Personen zur Information über die gute medizinische Praxis genutzt werden:

- medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften und Berufsverbände
- Pflegekräfte und Arbeitsmediziner
- Interessenvertretungen der Patienten (Patienten- und Selbsthilfeorganisationen)
- Qualitätssicherungseinrichtungen und Projekte sowie gesundheitspolitische Einrichtungen und Entscheidungsträger auf Bundes- und Länderebene: Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI), Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA), Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), das Robert-Koch-Institut (RKI) Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG), Arbeitsgemeinschaft Deutsche Tumorzentren (ADT), Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) etc.
- Kostenträger

Der Anwendungsbereich der Leitlinie umfasst den ambulanten und stationären Versorgungssektor.

2.1.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Diese Version der S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig maximal jedoch 5 Jahre (2027). Vorgesehen sind zukünftig jedoch jährliche Überprüfungen der Aktualität und Anpassungen bei dringendem Änderungsbedarf.

Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an folgende Adresse gesendet werden:

lungenkarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de .

2.2. Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung und Aktualisierung der Leitlinie ist in den Leitlinienreports dargelegt. Diese sind auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>) einsehbar - frühere Versionen befinden sich im Leitlinienarchiv auf dieser Seite.

2.2.1. Schema der Evidenzgraduierung

Ersterstellung Leitlinie (2006-2010)

Bei der Ersterstellung Leitlinie (2006-2010) wurde für die Graduierung der Evidenz das in der folgenden Tabelle aufgeführte System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2001 verwendet. Die in den Empfehlungen aus 2010 aufgeführten Level of Evidence beziehen sich auf dieses Schema.

Tabelle 4: Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (Mai 2001), übersetzte Version von Gabriele Schlömer, FR Gesundheit, Universität Hamburg

| Level | Therapie/Prävention, Ätiologie/ Nebenwirkungen | Prognose | Diagnose | Differential Diagnose/ Symptom Prävalenz-studie | Ökonomische - und Entscheidungsanalyse |
|-------|---|---|--|--|---|
| 1a | Systematischer Review (SR) (mit Homogenität von Randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs)) | SR (mit Homogenität*) der eingeschlossenen Kohortenstudien; Klinische Entscheidungsfindung (CDR†) validiert in verschiedenen Populationen | SR (mit Homogenität*) der Level 1 diagnostischen Studien; CDR† mit 1b Studien von verschiedenen klinischen Zentren | SR (mit Homogenität*) von prospektiven Kohortenstudien | SR (mit Homogenität*) von Level 1 ökonomischen Studien |
| 1b | Einzelner RCT (mit engem Konfidenzintervall‡) | Einzelne Kohortenstudie mit \geq 80% Nachbeobachtungsrates; CDR† validiert in einer einzelnen Population | Validierungs-** Kohortenstudie mit gutem††† Referenzstandard; oder getesteter CDR† in einem klinischem Zentrum | Prospektive Kohortenstudie mit guter Nachbeobachtungsrates**** | Analyse basiert auf klinisch sinnvollen Kosten oder Alternativen; systematische(r) Review(s) der Evidenz; und Einbeziehung einer Sensitivitätsanalyse |

| | | | | | |
|----|--|--|--|--|---|
| 1c | Alle oder keiner § | Alle oder keiner Fallserie | Absolute SpPins und SnNouts†† | Alle oder keiner Fallserie | Absolute ökonomische Kosten-Nutzen-Analyse †††† |
| 2a | SR (mit Homogenität*) der Kohortenstudien | SR (mit Homogenität*) von entweder retrospektiven Kohortenstudien oder unbehandelten Kontrollgruppen in RCTs | SR (mit Homogenität*) von Level >2 diagnostischen Studien | SR (mit Homogenität*) von 2b und besseren Studien | SR (mit Homogenität*) von Level >2 ökonomischen Studien |
| 2b | Einzelne Kohorten Studie (eingeschlossen RCT mit schlechter Qualität; z.B. <80% Nachbeobachtungsrates) | Retrospektive Kohortenstudie oder Nachbeobachtungsrates von unbehandelten Kontrollpatienten in einem RCT; Ableitung einer CDR† oder lediglich validiert bei einem Teil der Stichprobe§§§ | Explorative** Kohortenstudie mit gutem††† Referenzstandard; CDR† nach Derivation oder lediglich validiert bei einem Teil der Stichprobe§§§ oder Basisdaten | Retrospektive Kohortenstudie, oder geringe Nachbeobachtungsrates | Analyse basiert auf klinisch sinnvollen Kosten oder Alternativen; begrenzte(r) Review der Evidenz, oder einzelne Studie; und Einschluss multi-variabler Sensitivitätsanalyse |
| 2c | Ergebnisforschung; Ökologische Studien | Ergebnisforschung | | Ökologische Studien | Audit oder Ergebnisforschung |
| 3a | SR (mit Homogenität*) von Fall-Kontroll-Studien | | SR (mit Homogenität*) von 3b und besseren Studien | SR (mit Homogenität*) von 3b und besseren Studien | SR (mit Homogenität*) von 3b und besseren Studien |
| 3b | Einzelne Fall-Kontroll Studie | | Nicht-konsequente Studie; oder ohne Konsistenz der angewendeten Referenzstandards | Nicht-konsequente Kohortenstudie oder sehr limitierte Population | Analyse basiert auf limitierte Alternativen oder Kosten, qualitativ schlechte Berechnung der Daten, aber Einschluss der Sensitivitätsanalyse mit klinisch relevanten Variationen. |
| 4 | Fall-Serie (und qualitative schlechte Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien) | Fall-Serie (und qualitative schlechte prognostische Kohortenstudien) | Fall-Kontrolle Studie, schlechte oder nicht unabhängige Referenzstandards | Fall-Serie oder veralteter Referenzstandard | Analyse ohne Sensitivitätsanalyse |
| 5 | Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder | Expertenmeinung ohne kritischer Analyse | Expertenmeinung ohne kritische Analyse | Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder | Expertenmeinung ohne kritische Analyse |

| | | | | | |
|--|---|--|--|---|--|
| | basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder "Grundprinzipien" | oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder "Grundprinzipien" | oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder "Grundprinzipien" | basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder "Grundprinzipien" | oder basiert auf ökonomischer Theorie oder "Grundprinzipien" |
|--|---|--|--|---|--|

Legende:

* = Mit Homogenität meinen wir einen systematischen Review ohne bedeutender Varianz (Heterogenität) in bezug auf die Richtung und die Varianz der Ergebnisse zwischen einzelnen Studien. Nicht alle systematischen Reviews mit statistisch signifikanter Heterogenität müssen zwingend besorgniserregend sein und nicht alle besorgniserregenden Heterogenitäten müssen statistisch signifikant sein. Wie oben erwähnt sollten Studien mit besorgniserregender Heterogenität mit einem "-", am Ende des gewünschten Grades versehen werden.

† = Clinical Decision Rule (CDR) = Klinische Entscheidungsfindung. (Dies sind Algorithmen oder Punktesysteme, die zu einer prognostischen Schätzung oder einer diagnostischen Kategorie führen.)

‡ = Siehe Anmerkung #2 als Hilfe zum Verständnis, Eingruppieren und Gebrauch von Studien mit breiten Konfidenzintervallen.

§ = Trifft zu, wenn alle Patienten starben, bevor die Therapie verfügbar war und nach Einführung der Therapie einige überleben; oder wenn einige Patienten starben, bevor die Therapie verfügbar war und keiner nach Einführung der Therapie stirbt.

§§ = Mit qualitativ schlechten Kohortenstudien meinen wir jene, die die Vergleichsgruppe nicht klar definiert hat und/oder die Exposition und Ergebnisse nicht in der gleichen objektiven Art und Weise (verblindet) in den beiden Gruppen (exponiert und nicht-exponiert) gemessen hat und/oder keine angemessenen Störfaktoren identifiziert und kontrolliert hat und/oder keine angemessene Nachbeobachtungsrate hatte.

Mit qualitativ schlechten Fall-Kontrolle Studien meinen wir jene, die keine definierte Vergleichsgruppe hat und/oder die Exposition und Ergebnisse nicht in der gleichen objektiven Art und Weise (verblindet) in den beiden Gruppen (Fälle und Kontrollen) gemessen hat und/oder keine angemessenen Störfaktoren identifiziert und kontrolliert hat.

§§§ = Eine Validierung bei einem Teil der Stichprobe wird erreicht, wenn alle Informationen ein einem Zweig gesammelt werden und dieser dann künstlich in Derivations- und Validierungsgruppe geteilt wird.

†† = Eine "Absolute SpPin" ist ein diagnostisches Ergebnis dessen Spezifität so hoch ist, so dass ein Positives Ergebnis die Diagnose einschließt. Ein "Absolute SnNout" ist ein diagnostisches Ergebnis, dessen Sensitivität so hoch ist, so dass das Negative Ergebnis die Diagnose ausschließt.

‡‡ = Gut, besser und schlecht bezieht sich auf den Vergleich zwischen Behandlungen im Sinne ihrer klinischen Risiken und Nutzen.

††† = Gute Referenzstandards sind unabhängig vom Test und werden blind oder objektiv an allen Patienten angewandt. Schlechte Referenzstandards werden zufällig angewandt, sind aber dennoch vom Test unabhängig. Der Gebrauch nicht unabhängiger Referenzstandards (wenn der Test in der Referenz eingeschlossen ist oder wenn das Testen die Referenz beeinflusst) impliziert eine Level 4 Studie.

†††† = Behandlungen mit hohem Nutzen sind ebenso gut, aber günstiger oder besser bei gleichen oder geringeren Kosten. Behandlungen mit geringem Nutzen sind ebenso gut, aber teurer oder schlechter bei gleichen oder höheren Kosten.

** = Validierungsstudien testen die Qualität eines spezifischen diagnostischen Tests, basierend auf der vorher entwickelten Evidenz. Eine explorative Studie sammelt Informationen und untersucht alle Daten (z.B. mit einer Regressionsanalyse) um herauszufinden, welche Faktoren signifikant sind.

*** = Mit qualitativ schlechten prognostischen Kohortenstudien meinen wir solche, in denen die Stichprobenauswahl verzerrt ist und diejenigen Patienten bevorzugt, die bereits das Ergebnis haben oder die Messung der Ergebnisse in weniger als <80% der Studienpopulation durchgeführt wurde oder das Ergebnis durch nicht verblindete nicht objektive Art und Weise gemessen wurde oder keine Korrigierung der Störfaktoren stattfand.

,**** = Eine gute Nachbeobachtungsrate in einer Differentialdiagnosestudie ist >80%, mit angemessener Zeit für das Auftreten alternativer Diagnosen (z.B. 1-6 Monate akute, 1 - 5 Jahre chronische)

Aktualisierungen der Leitlinie (2013-2022)

Bei den Aktualisierungen der Leitlinie (2013-2022) wurde das System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine System in der Version von 2009 verwendet (siehe die folgende Tabelle). Die in den Empfehlungen aus 2018 und 2022 aufgeführten Level of Evidence beziehen sich auf dieses Schema.

Tabelle 5: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009)

| Level | Therapy / Prevention, Aetiology Harm | Prognosis | Diagnosis | Differential diagnosis / symptom prevalence study | Economic and decision analyses |
|-------|--|--|--|--|---|
| 1a | SR (with homogeneity) of RCTs | SR (with homogeneity) inception cohort studies; CDR validated in different populations | SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centers | SR (with homogeneity) of prospective cohort studies | SR (with homogeneity) of Level 1 economic studies |
| 1b | Individual RCT (with narrow Confidence Interval) | Individual inception cohort study with > 80 % follow-up; CDR validated in a single population | Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre | Prospective cohort study with good follow-up | Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses |
| 2a | SR (with homogeneity) of cohort studies | SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs | SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies | SR (with homogeneity) of Level 2b and better studies | SR (with homogeneity) of Level >2 economic studies |
| 2b | Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80 % follow-up) | Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only | Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split-sample or databases | Retrospective cohort study, or poor follow-up | Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses |
| 2c | “Outcomes” Research; | “Outcomes” Research | | Ecological studies | Audit or outcomes research |

| Level | Therapy / Prevention, Aetiology Harm | Prognosis | Diagnosis | Differential diagnosis / symptom prevalence study | Economic and decision analyses |
|-------|--|--|--|--|--|
| | Ecological studies | | | | |
| 3a | SR (with homogeneity) of case-control studies | | SR (with homogeneity) of 3b and better studies | SR (with homogeneity) of 3b and better studies | SR (with homogeneity) of 3b and better studies |
| 3b | Individual Case-Control Study | | Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards | Non-consecutive cohort study; or very limited population | Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations |
| 4 | Case-series (and poor quality cohort and case-control studies) | Case-series (and poor quality prognostic cohort studies) | Case-control study, poor or non-independent reference standard | Case-series or superseded reference standards | Analysis with no sensitivity analysis |
| 5 | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" |

2.2.2. Schema der Empfehlungsgraduierung

Da im Rahmen der Aktualisierungen 2013-2022 nicht die komplette Leitlinie aktualisiert werden konnte, sondern lediglich priorisierte Kapitel (siehe Kapitel 2.1) enthält diese Leitlinienversion zwei verschiedene Graduierungsschemata.

Bei den Empfehlungen der Version 2010 kam das in Tabelle 5 aufgeführte Schema zur Anwendung. Hierbei werden vier Empfehlungsgrade (A-D) unterschieden.

Bei den im Rahmen der Aktualisierung 2013-2018 konsentierten Empfehlungen kamen die in Tabelle 6 aufgeführten, in den OL-Leitlinien etablierten, Empfehlungsstärken zur Anwendung. Diese spiegeln sich auch in den Formulierungen der Empfehlungen wider. Erläuterungen zur Festlegung der Empfehlungsstärken können dem Leitlinienreport entnommen werden.

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt [[Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. AWMF-Regelwerk Leitlinien](#)].

Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe Kapitel 1.9) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in Tabelle 7 den Empfehlungen zugeordnet.

Tabelle 6: Beziehung zwischen Evidenz- und Empfehlungsgrad für Empfehlungen 2010 (modifiziert nach Oxford Center for Evidence-based Medicine 2001 und AWMF)

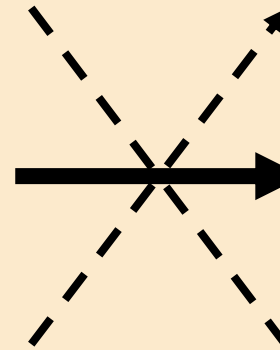
| Evidenzgrad | Evidenz | | Konsensus Modifizierende Kriterien für Empfehlungsgrad | Empfehlungsgrad | |
|-------------|---|---|--|-----------------|--|
| | Therapeutische Studien | Diagnostische Studien | | | |
| 1a | Syst. Review von randomisierten kontrollierten klinischen Studien | Syst. Review validierende Kohortenstudien |  | A | Starke Empfehlung |
| 1b | Individ. randomisierte kontrollierte Studie (enges Konfidenzintervall) | Validierende Kohortenstudie mit guten Referenzstandards | | | |
| 1c | Alle-oder-keiner-Prinzip | Absolute Spezifität zum Einschluss oder absolute Sensitivität zum Ausschluss der Diagnose | | | |
| 2a | Systematische Review von Kohortenstudien | Syst. Review von exploratorischen Kohortenstudien | | B | Mittelstarke Empfehlung |
| 2b | Individ. Kohortenstudie, randomisierte kontr. Studie geringerer Qualität | Exploratorische Kohortenstudie mit guten Referenzstandards | | | |
| 2c | Outcome-Research-Studie | | | | |
| 3a | Syst. Review Fall-Kontroll-Studien | Syst. Review von nicht-konsekutiven Studien | | C | Schwache Empfehlung |
| 3b | Individ. Fall-Kontroll-Studie | Nicht-konsekutive Studien | | | |
| 4 | Fallserie, Kohortenstudien und Fallkontrollstudien geringerer Qualität | Fall-Kontroll-Studie, schlechter oder nicht-unabhängiger Referenzstandard | | D | Fehlende oder inkonsistente Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung |
| 5 | Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung, physiolog. Modelle etc. | Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung, physiolog. Modelle etc. | | | |

Tabelle 7: Schema der Empfehlungsgraduierung für Empfehlungen 2018 und 2022

| Empfehlungsgrad | Beschreibung | Ausdrucksweise |
|-----------------|-------------------|----------------|
| A | Starke Empfehlung | soll |
| B | Empfehlung | sollte |
| C | Empfehlung offen | kan |

Tabelle 8: Konsensusstärke

| Konsenstärke | Prozentuale Zustimmung |
|--------------------------|-----------------------------------|
| Starker Konsens | > 95 % der Stimmberechtigten |
| Konsens | > 75 – 95 % der Stimmberechtigten |
| Mehrheitliche Zustimmung | 50 – 75 % der Stimmberechtigten |
| Dissens | < 50 % der Stimmberechtigten |

2.2.3. Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

2.2.4. Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde und für die daher keine systematische Literaturrecherche erfolgte, sind als Expertenkonsens (EK) ausgewiesen. Für die Graduierung dieser Empfehlungen werden keine Buchstaben (A,B,0 etc.) verwendet, die Empfehlungsstärke ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 7.

2.2.5. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Moderatorenhonorare). Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Alle Mitglieder legten während des Leitlinienprozesses eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor. Die offengelegten Interessenkonflikte sind im Leitlinienreport (dort Kapitel 11.2) aufgeführt.

Der Umgang mit Interessenkonflikten wurde in der konstituierenden Sitzung der Steuergruppe am 17.06.2020 und beim Kick-off-Meeting am 07.07.2020 sowie zu den Konsensuskonferenzen thematisiert. Die Bewertung der offengelegten Interessenkonflikte und die Festlegung von protektiven Maßnahmen erfolgte zunächst durch die Steuergruppe und anschließend durch die gesamte Leitliniengruppe beim Kick-off-Meeting am 07.07.2020 und bei der Konsensuskonferenz am 14.06.2021. Folgende Beschlüsse zum Umgang mit den offengelegten Interessenkonflikten wurden getroffen:

Hohe thematische Interessenkonflikte

- Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)
- Konsequenz: Stimmenthaltung/keine Beteiligung an Diskussionen

Moderate thematische Interessenkonflikte bei Verbindungen zur Industrie in Form von:

- Berater-/Gutachtertätigkeit
- Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)
- Durchführung klinischer Studien

Konsequenz: Stimmenthaltung, beschränkt auf die Themen mit Interessenkonflikt in Form einer Doppelabstimmung (verblindete Abstimmung mit und ohne Personen mit Interessenkonflikt)

Geringe thematische Interessenkonflikte bei Verbindungen zur Industrie in Form von:

- Vortrags-/oder Schulungstätigkeit
- Autoren-/oder Co-Autorenschaft

Konsequenz: Ggf. Einschränkung der Leitungsfunktion – in dieser Leitlinie aufgrund der Schutzfaktoren systematische Recherche, Review der Kapitel und neutrale Moderation nicht erfolgt.

Darüber hinaus gehende Regeln zu Stimmenthaltungen wurden nicht festgelegt. Es wurde jedoch angeregt, dass sich Personen, die für sich bei Einzelfragen einen Interessenkonflikt sehen, diesen anzeigen und sich nicht an der Abstimmung beteiligen. Dies erfolgte bei den Empfehlungen zur Molekularpathologie durch eine Person.

Die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und die Konsequenzen sind der Tabelle im Leitlinienreport (dort Kapitel 11.2) zu entnehmen.

An dieser Stelle möchten wir allen Mitarbeitern für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

3. Epidemiologie

3.1. Inzidenz

Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (<http://www.gekid.de>) ermittelt zusammen mit dem Zentrum für Krebsregisterdaten (<http://www.krebsdaten.de>) des Robert Koch-Instituts die Zahl aller Krebsneuerkrankungen, insbesondere auch die altersspezifische Inzidenz für Lungenkrebs bei Männern und Frauen. In 2018 erkrankten in Deutschland 35.290 Männer und 21.930 Frauen an Lungenkrebs. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 69 (Frauen) bzw. 70 (Männer) Jahren.

In Österreich veröffentlicht Statistik Austria Ergebnisse aus der Krebsregistrierung (<http://www.statistik.at>). 2018 lag die Zahl der jährlichen Lungenkrebsneuerkrankungen in Österreich bei 4.923 (2.869 Männer und 2.027 Frauen).

In der Schweiz gibt die Nationale Krebsregistrierungsstelle am Nationalen Institut für Krebs epidemiologie und Registrierung (NICER) aktuelle Zahlen zu Krebsneuerkrankungen heraus (<https://www.nkrs.ch>). Im Zeitraum 2014-2018 wurden insgesamt 13.788 Krebsneuerkrankungen der Lunge bei Männern diagnostiziert, im gleichen Zeitraum erkrankten 9.468 Frauen.

Wie in Deutschland und in Österreich ist Lungenkrebs in der Schweiz nach dem Prostatakarzinom der zweithäufigste Tumor beim Mann. In Österreich ist Lungenkrebs auch bereits der zweithäufigste bei der Frau, hingegen in Deutschland und der Schweiz weiterhin der dritthäufigste nach Brust- und Darmkrebs. Insgesamt macht Lungenkrebs in allen drei Ländern jeweils 11% bis 12% aller Krebsdiagnosen aus.

Die folgende Tabelle zeigt die altersstandardisierten Inzidenzraten für die drei genannten Länder, die bei den Männern durchweg in Deutschland etwas höher liegen als in Österreich und der Schweiz, die Ergebnisse bei den Frauen sind dagegen vergleichbar.

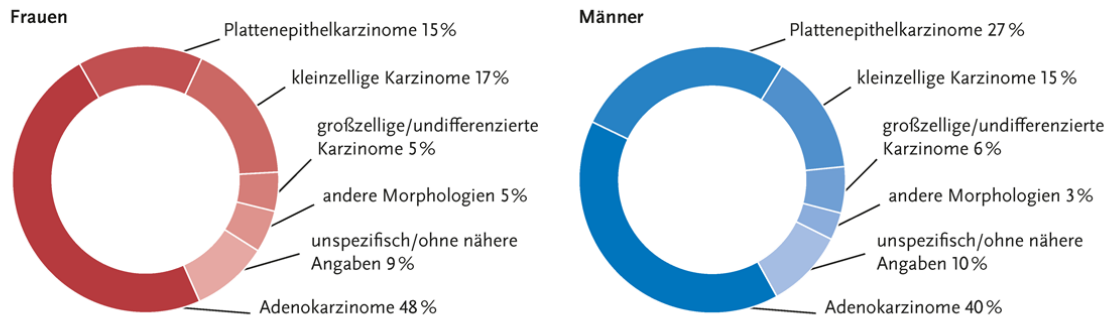
Tabelle 9: Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten nach Geschlecht im internationalen Vergleich, ICD-10 C33 – C34, 2017 – 2018 oder letztes verfügbares Jahr je 100.000 (alter Europastandard)

| Altersstandardisierte Neuerkrankungsrate 2017-2018 | | |
|--|--------|--------|
| | Frauen | Männer |
| Schweiz ¹ | 31,4 | 48,3 |
| Österreich | 30,4 | 49,1 |
| Deutschland | 31,6 | 56,7 |

¹ Schweiz: Angaben zur Inzidenz nur für 2017
Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch Institut

Im Hinblick auf die histologischen Subtypen, wird in Deutschland das Adenokarzinom in rund vier von zehn Fällen diagnostiziert. Rund ein Viertel entfällt auf das Plattenepithelkarzinom, knapp ein Fünftel auf das kleinzellige Lungenkarzinom (siehe die folgende Abbildung).

Verteilung der bösartigen Neubildungen der Lunge nach histologischem Typ und Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 2017 – 2018



© Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut

Abbildung 1: Verteilung der bösartigen Neubildungen der Lunge nach histologischem Typ und Geschlecht (In Prozent), ICD-10 C33-C34, Deutschland 2017-2018, Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch Institut

3.2. Mortalität

In 2019 verstarben in Deutschland 27.882 Männer und 16.999 Frauen an Lungenkrebs. In Österreich waren es im Jahr 2018 2.483 Männer und 1.567 Frauen, in der Schweiz waren es im 5-Jahreszeitraum 2014-2018 insgesamt 10.024 Männer und 6.302 Frauen. Damit ist Lungenkrebs in den drei Ländern weiterhin die mit Abstand häufigste Krebstodesursache bei den Männern und die zweithäufigste bei den Frauen. Entsprechend der Inzidenz sind auch die Mortalitätsraten in Deutschland höher als in der Schweiz und in Österreich (siehe folgende Tabelle).

Tabelle 10: Altersstandardisierte Sterberaten nach Geschlecht im internationalen Vergleich, ICD-10 C33 – C34, 2017 – 2018 (alter Europastandard)

| Altersstandardisierte Sterberate 2017-2018 | | |
|--|--------|--------|
| | Frauen | Männer |
| Schweiz | 19,0 | 33,3 |
| Österreich | 21,2 | 40,1 |
| Deutschland | 22,1 | 43,4 |

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch Institut

3.3. Trend

Die Erkrankungshäufigkeit erreichte in Deutschland bei Männern Ende der 1980er Jahre ihren Gipfel. Seitdem ist die Inzidenzrate rückläufig. Demgegenüber nimmt bei Frauen die Häufigkeit der Erkrankung weiterhin kontinuierlich zu (Quelle: Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland, 2016).

Ganz ähnlich ist die Entwicklung in Österreich und der Schweiz, in beiden Ländern scheinen sich die Raten bei den Frauen jedoch in den letzten Jahren zu stabilisieren.

Trotz der rückläufigen Inzidenzzahlen bei den Männern rechnet das RKI für Deutschland angesichts der zunehmenden Inzidenz bei den Frauen und der demografischen Entwicklung bis 2022 noch mit einem Anstieg der absoluten Erkrankungsfälle auf insgesamt 59.700.

Der in Deutschland und weiteren Ländern bei beiden Geschlechtern zu beobachtende Anstieg des Anteils von Adenokarzinomen ist nicht völlig geklärt, wahrscheinlich spielen verschiedene Faktoren eine Rolle. Diskutiert werden Veränderungen im Rauchverhalten (einschl. Einstiegsalter und Rauchdauer) und der Tabakprodukte, aber auch in der Diagnostik, sowie Umwelteinflüsse, die möglicherweise eher Adenokarzinome verursachen [2]. Das Adenokarzinom ist der häufigste Tumortyp unter Nichtrauchern ([World Cancer Report 2020](#); [1]).

3.4. Sozioökonomischer Status

Das Lungenkrebsrisiko ist nicht nur innerhalb Deutschlands invers korreliert mit Ausbildung und Einkommen [3], [4], [5], [11], [10], [9]. Lungenkrebs ist bislang insbesondere in der männlichen Bevölkerung mit niedrigem Einkommen und geringem Bildungsgrad häufiger als in der Gruppe mit hohem sozioökonomischem Status. Zu großen Teilen trägt die höhere Prävalenz des Rauchens bei Personen mit niedrigem sozioökonomischem Status zu ihrem höheren Lungenkrebsrisiko bei. Darüber hinaus besteht aber oft zusätzlich eine ungünstige Konstellation interagierender Determinanten wie z.B. Ernährung und Exposition gegenüber Kanzerogenen in der Umwelt [6] bzw. am Arbeitsplatz, deren Einfluss sich nur schwer quantifizieren lässt [7]. Bei Frauen lässt sich zumindest in Deutschland mit kleinräumigen Daten keine signifikante Beziehung zwischen regionalem sozioökonomischem Status und Lungenkrebs nachweisen. Eine Erklärung wäre, dass sich sozio-ökonomische Unterschiede im Rauchverhalten bei Frauen erst später, gegen Ende des 20. Jahrhunderts, entwickelt haben [3].

Im internationalen Vergleich wird ein gegenteiliger Zusammenhang beobachtet: Neuerkrankungs- und Sterberaten sind in Ländern mit höherer Lebenserwartung, höherer Bildung, höherem Bruttosozialprodukt (HDI human development index) höher als in Ländern mit geringerem HDI (Abb. [Abbildung 2](#)) [8].

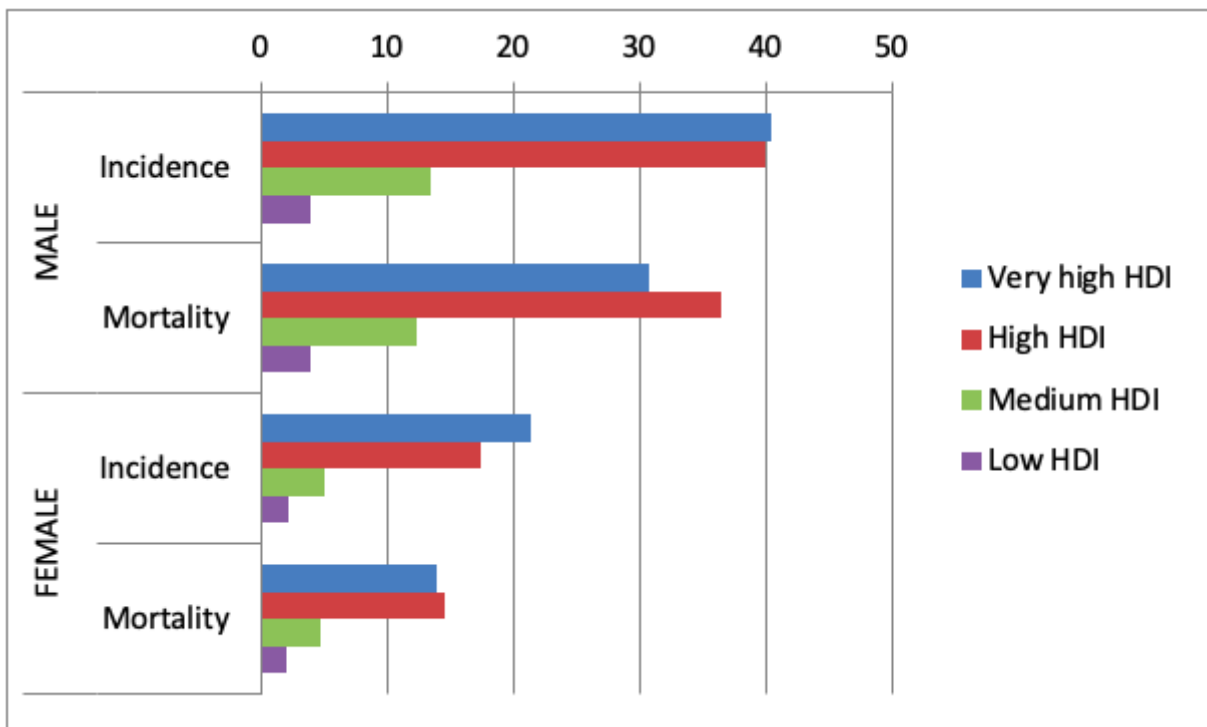


Abbildung 2: Geschätzte altersstandardisierte Lungenkrebs-Inzidenz- und Mortalitätsraten pro 100.000 Einwohner (Weltstandardpopulation) in 2018, unterteilt nach Geschlecht und Human Development Index (HDI)

Low HDI (Afghanistan, Republiken Zentralafrikas, Süd Sudan, Sudan, Syrian Arab Republic, Yemen)

Medium HDI (Bangladesh, Bhutan, Bolivia, Plurinational State of, Botswana, Cabo Verde, Cambodia, Congo, Republic of, Egypt, El Salvador, Equatorial Guinea, French Guiana, Gabon, Gaza Strip and West Bank, Ghana, Guatemala, Guyana, Honduras, India, Indonesia, Iraq, Kenya, Kiribati*, Kyrgyzstan, Lao People's Democratic Republic, Micronesia (Federated States of)*, Morocco, Myanmar, Namibia, Nepal, Nicaragua, Pakistan, Paraguay, Philippines, Republic of Moldova, Sao Tome and Principe, South Africa, Tajikistan, Timor-Leste, Turkmenistan, Vanuatu, Viet Nam, Zambia)

High HDI (Albania, Algeria, Antigua and Barbuda*, Armenia, Azerbaijan, Bahamas, Barbados, Belarus, Belize, Bosnia and Herzegovina, Brazil, Bulgaria, China, Colombia, Costa Rica, Cuba, Dominica*, Dominican Republic, Ecuador, Fiji, France, La Réunion, France, New Caledonia, French Polynesia, Georgia, Grenada*, Guam, Iran, Islamic Republic of, Jamaica, Jordan, Kazakhstan, Korea, Democratic Republic of, Lebanon, Libya, Malaysia, Maldives, Mauritius, Mexico, Mongolia, Oman, Palau*, Panama, Peru, Saint Kitts and Nevis*, Saint Lucia, Saint Vincent and the Grenadines*, Samoa, Serbia, Sri Lanka, Suriname, Thailand, The former Yugoslav Republic of Macedonia, Tonga*, Trinidad and Tobago, Tunisia, Turkey, Ukraine, Uruguay, Uzbekistan, Venezuela, Bolivarian Republic of

Very High: Andorra*, Argentina, Australia, Austria, Bahrain, Belgium, Brunei, Canada, Chile, Croatia, Cyprus, Czechia, Denmark, Estonia, Finland, France, France, Guadeloupe, France, Martinique, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Israel, Italy, Japan, Korea, Republic of, Kuwait, Latvia, Liechtenstein*, Lithuania, Luxembourg, Malta, Montenegro, New Zealand, Norway, Poland, Portugal, Puerto Rico, Qatar, Romania, Russian Federation, Saudi Arabia, Singapore, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, Switzerland, The Netherlands, United Arab Emirates, United Kingdom, United States of America

3.5. Geographische Verteilung

Lungenkrebs ist weltweit die häufigste Krebsform, aber die geographische Verteilung zeigt große regionale Unterschiede. Lungenkrebs tritt am häufigsten in entwickelten Ländern in Europa und Nordamerika auf und ist seltener in Entwicklungsländern, speziell in Teilen Afrikas und Zentralamerikas. Während die Erkrankungshäufigkeit in den entwickelten Ländern abnimmt, nimmt sie in den Entwicklungsländern zu (Abb. Alterstandardisierte Lungenkrebs-Inzidenzraten).

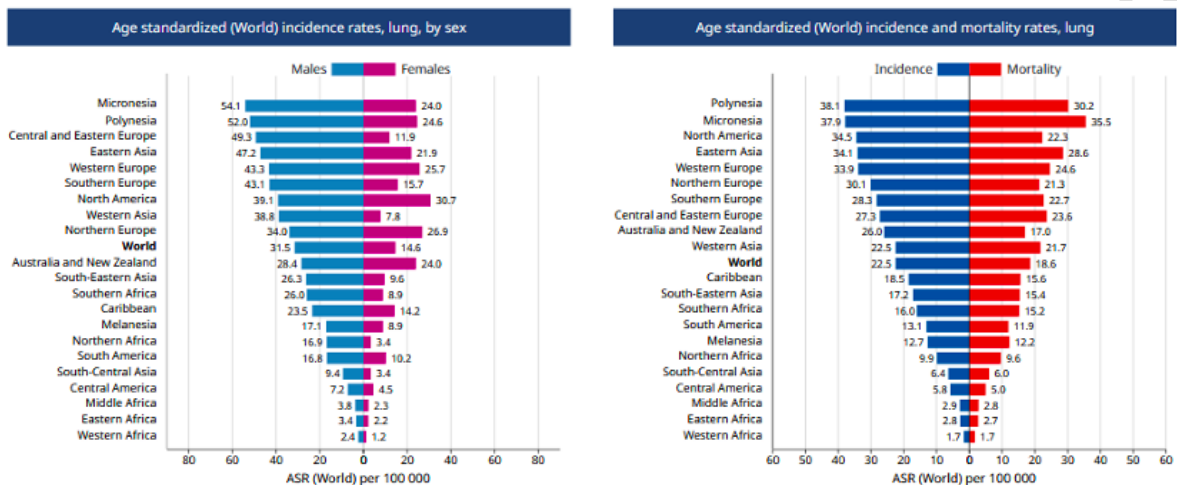


Abbildung 3: Alterstandardisierte Lungenkrebs-Inzidenzraten unterteilt nach Geschlecht und Regionen; b) alterstandardisierte Lungenkrebs-Inzidenz- und Mortalitätsraten unterteilt Regionen (Quelle Globocan 2018)

Auch innerhalb der Länder schwankt die Lungenkrebshäufigkeit stark. Sie war in der Vergangenheit in großen Städten und in Industrieregionen besonders hoch, was zu der Annahme führte, dass die Luftverschmutzung hierfür verantwortlich sei. Die genauere Erforschung der Ursachen ergab, dass hierfür primär das regional stärkere Rauchen und die häufigere berufliche Exposition gegenüber Kanzerogenen verantwortlich waren und die Luftverschmutzung wohl nur einen kleineren Beitrag leistete. Das gilt auch für Deutschland [12], [13].

3.6. Überlebenszeit

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate mit Lungenkrebs wird in Deutschland für 2017-2018 mit etwa 17 % bei Männern und 22 % für Frauen angegeben [14], auch in Österreich liegt diese für 2014 bei etwa 19,3% für Männer und bei etwa 26,5% für Frauen (Krebserkrankungen in Österreich 2020). Die 5-Jahres-Überlebenszeit variiert u.a. in Abhängigkeit vom Stadium der Tumorerkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose, und dem Alter (Abbildung 6 und 7, sowie dem histologischen Typ des Tumors (Abbildung 8).

Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose, nach Geschlecht, ICD-10 C33–C34, Deutschland 2017–2018

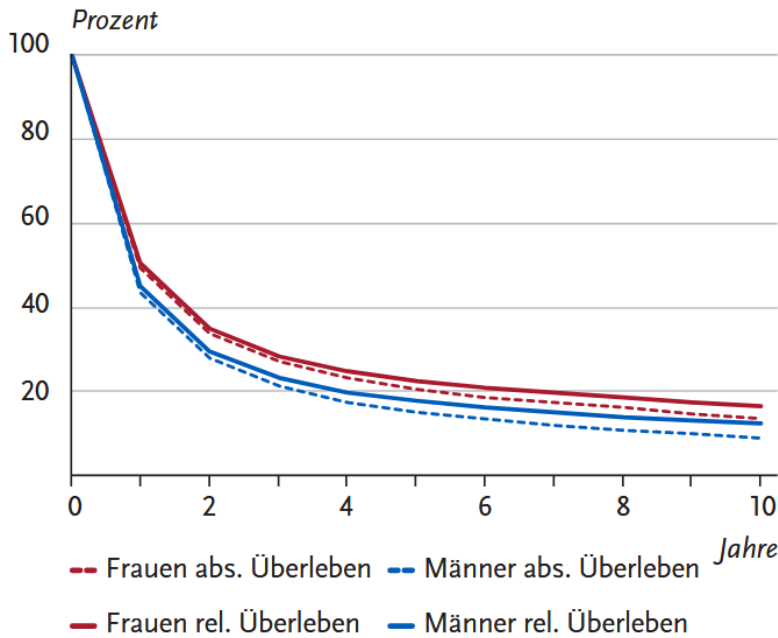


Abbildung 4: Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose, nach Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 2017 – 2018

Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (7. Auflage TNM) und Geschlecht, ICD-10 C33–C34, Deutschland 2016–2018

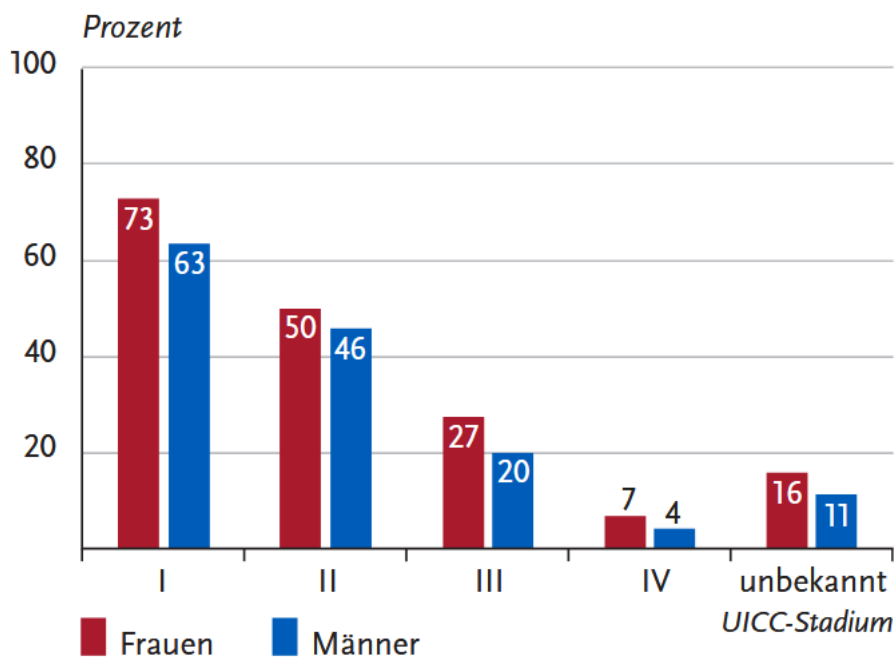


Abbildung 5: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (7. Auflage TNM) und Geschlecht,

ICD-10 C33 - C34, Deutschland 2016 - 2018

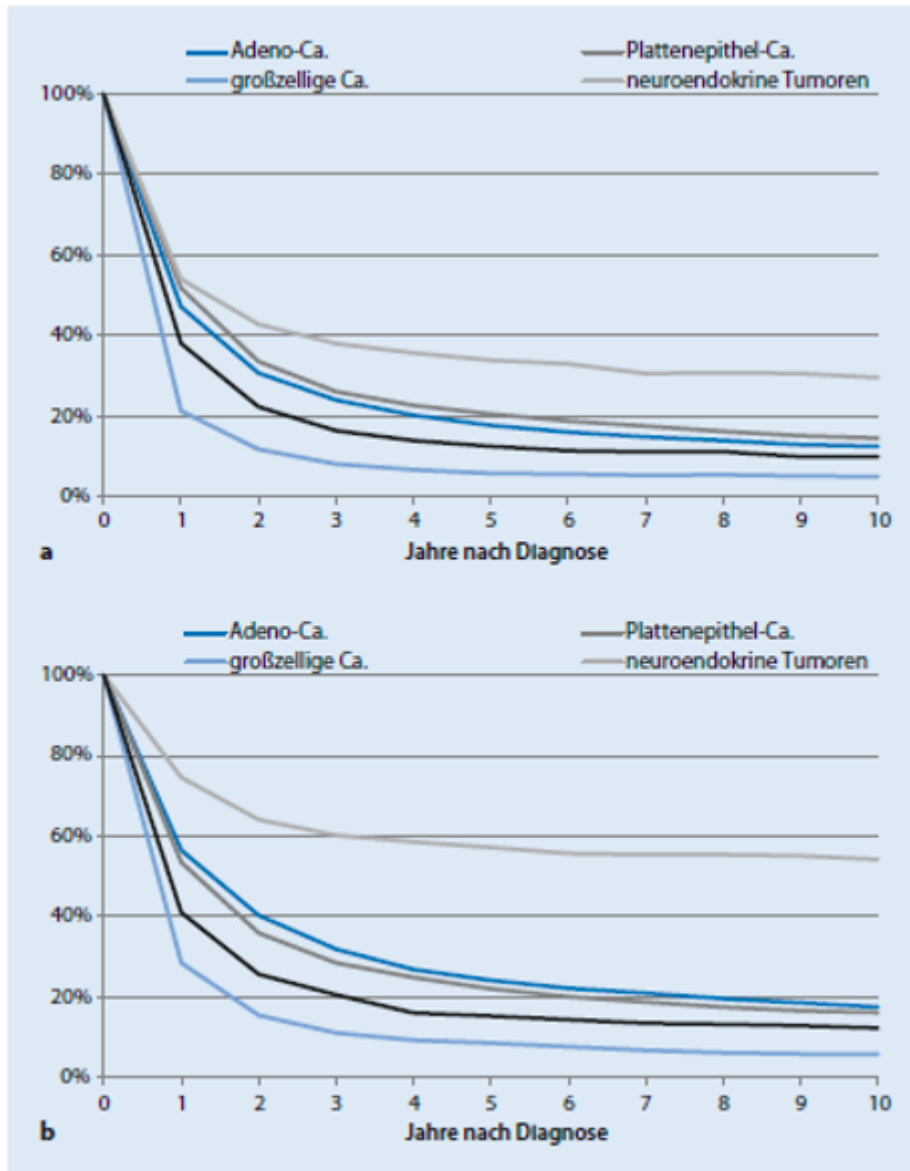


Abb. 4 a Relative 10-Jahres-Überlebensraten nach Histologie, Deutschland 2012 bis 2014, Männer.
 b Relative 10-Jahres-Überlebensraten nach Histologie, Deutschland 2012 bis 2014, Frauen

Abbildung 6: Relatives 5-Jahres-Überleben 2012-2014 nach histologischem Typ und Geschlecht, Quelle: in Anlehnung an Der Onkologe 12 2018

3.7. Risikofaktoren

| 3.1. | Evidenzbasierte Empfehlung | 2010 |
|-----------------------------|---|------|
| Empfehlungsgrad D | Bei jedem Patienten mit Lungenkarzinom sind anamnestisch die Risikofaktoren (Rauchen, berufliche Noxen) zu erfragen. Die Erhebung einer umfassenden Arbeitsanamnese ist erforderlich. | |

Hintergrund

In den folgenden Abschnitten werden verschiedene Expositionen, die als Risikofaktoren zur Entstehung von Lungenkrebs beitragen, dargestellt. Als erstes werden die wissenschaftlich nachgewiesenen und der Öffentlichkeit bekannten Risikofaktoren thematisiert: Rauchen, Passivrauchen, Ernährung, Radon und ionisierende Strahlung sowie partikuläre Luftverschmutzung und Dieselmotoremissionen beschrieben. Anschließend folgt eine Kurzdarstellung der beruflichen Lungenkarzinogene, deren Kausalzusammenhang zum Lungenkrebs als gesichert gilt. Die berufliche Exposition gegenüber Kanzerogenen wird für ca. 9-15 % aller Lungenkrebsfälle verantwortlich gemacht. Die Latenzzeit liegt bei 30 bis 40 Jahren [15]. Demzufolge ist es notwendig, bei jedem Lungenkarzinompatienten eine umfassende Arbeitsanamnese zu erheben. Die Anamnese sollte chronologisch-tabellarisch erfolgen und kann sich an folgendem Muster orientieren (aus [15]).

Tabelle 11: Muster für die chronologisch-tabellarische Arbeitsanamnese

| | Jahr-Jahr | Tätigkeitsbezeichnung | Art der Tätigkeit | Umgang mit bestimmten Arbeitsstoffen | Bemerkungen/ Besonderheiten |
|----------|-----------|--|--------------------------------|--|--|
| Beispiel | 1958 | (Schulabgang) | - | - | - |
| | 1958-1961 | Schlosserlehrling HDW-Werft-Hamburg | Schlosserarbeiten, Montage | Eisen, Spritzguss | öfters wurden Asbestplatten in der Nachbarschaft geflext |
| | 1961-1962 | Schlossergehelfe | wie oben, plus Schweißarbeiten | Eisen, Hitzesolierung aus Asbest verwendet | - |

3.7.1. Rauchen

Zigarettenrauch als Ursache von Lungenkrebs ist der alles überragende Risikofaktor, der bereits in den 1950er Jahren beschrieben wurde und dessen nachteiliger Einfluss in einer Vielzahl von Untersuchungen immer wieder belegt wurde. Der Teer-, Nikotin- und Kohlenmonoxidgehalt von Zigarettenrauch ist über die letzten Dekaden in den meisten Ländern deutlich gefallen ohne dass dies das Krebsrisiko verringert hätte, ein klarer Hinweis darauf, dass die Einführung der ‚leichten‘ Zigarette keinen Beitrag zur Verminderung des Lungenkrebsrisikos leistet.

Mehr als 100 epidemiologische Studien zum Lungenkrebsrisiko durch Aktivrauchen wurden durch die International Agency for Research on Cancer (IARC), die zur Welt-Gesundheitsorganisation gehört [22], neu bewertet. Die Ergebnisse der Risikobewertung lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Die Dauer des Rauchens ist der wichtigste Einflussfaktor.
- Je früher man mit dem Rauchen beginnt und je länger man raucht, umso höher ist das Risiko.
- Das Risiko steigt auch proportional zur Anzahl gerauchter Zigaretten.
- Mit dem Rauchen aufzuhören senkt das Risiko.
- Je früher man mit dem Rauchen aufhört, umso größer ist der Nutzen.
- Der karzinogene Effekt des Rauchens ist für Männer und Frauen vergleichbar.
- Rauchen erhöht das Risiko für alle histologischen Zelltypen.

Im Jahr 2013 rauchten rund 25 Prozent der deutschen Bevölkerung im Alter von über 18 Jahren, etwa drei Viertel der Raucher/innen greifen täglich zur Zigarette [16]. Zwar rauchen nach wie vor deutlich mehr Männer (30 Prozent) als Frauen (20 Prozent) in der deutschen Erwachsenenbevölkerung, bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen haben sich die Raucherquoten zwischen den Geschlechtern – bedingt durch einen Zuwachs weiblicher Raucher – jedoch weitgehend angeglichen. Nachdem deutsche Kinder und Jugendliche im internationalen Vergleich lange einen Spitzenplatz beim Zigarettenrauchen einnahmen, hat mittlerweile ein Abwärtstrend eingesetzt. Im Jahr 2015 rauchten rund 10 Prozent der männlichen und weiblichen Jugendlichen im Alter zwischen 12 und 17 Jahren [17]. Das Durchschnittsalter, in dem Mädchen und Jungen ihre erste Zigarette rauchen, lag im Jahr 2015 zwischen dem 13. und 14. Lebensjahr.

In einer europäischen Studie [18] zeigt sich bei Männern für derzeitige Zigarettenraucher ein 24fach höheres Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken, als für lebenslange Nichtraucher. Ex-Raucher haben ein 7,5fach höheres Risiko. Die entsprechenden Risikoschätzungen für Frauen lauten 8,7 für Raucherinnen und 2 für Ex-Raucherinnen. Auch der Konsum von Zigarren, Zigarillo oder Pfeifentabak war mit einem signifikant erhöhten Lungenkrebsrisiko verbunden. Bei Männern lag das Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken, für einen Zigarren-/Zigarilloraucher bzw. Pfeifenraucher 8fach bzw. 9fach höher im Vergleich zum Nichtraucher [19].

Insgesamt sind in der EU 85 % der Lungenkrebstodesfälle auf das Rauchen zurückzuführen (91 % Männer, 65 % Frauen) [20]. In Deutschland sterben Berechnungen zufolge jährlich rund 36.000 Personen (26.000 Männer, 10.000 Frauen) am Lungenkrebs durch Rauchen [21].

3.7.2. Passivrauchen

Passivrauch ist ein erwiesenes Humankanzerogen. Die IARC nahm anlässlich ihrer Einstufung als Humankanzerogen eine zusammenfassende Wertung von mehr als 50

epidemiologischen Studien zu Lungenkrebs und Passivrauchen vor [23]. Diese Meta-Analyse zeigt ein etwa 24 % höheres Lungenkrebsrisiko für Frauen, die jemals einer Passivrauchexposition durch den Partner ausgesetzt waren, im Vergleich zu solchen, die nie exponiert waren. Für Männer liegt der Risikoschätzer bei 37 %. Die meisten Studien, die auch die Dauer des Zusammenlebens mit einem Raucher oder die Anzahl der durch den Partner gerauchten Zigaretten in den Analysen berücksichtigt haben, zeigen ein erhöhtes Risiko in der höchsten Expositions-kategorie [23], [24]. Meta-Analysen zur Passivrauchexposition in der Kindheit durch die Eltern zeigen ebenfalls einen Zusammenhang mit Lungenkrebs. Die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Lungenkrebs und Passivrauchen in der Kindheit ist allerdings weniger konsistent als im Erwachsenenalter [23], [25].

Ein ähnliches Bild liefern Meta-Analysen zu Passivrauchen am Arbeitsplatz. Bei Frauen, die am Arbeitsplatz gegenüber Passivrauch exponiert waren, ist das Lungenkrebsrisiko um ca. 19 % erhöht, bei Männern nicht-signifikant um 12 %, allerdings war hier der Stichprobenumfang relativ klein [23]. Eine Meta-Analyse zur Expositions-Wirkungs-Beziehung zwischen Lungenkrebs und Passivrauchen am Arbeitsplatz berichtet bei Personen, die sich viele Jahre in stark verrauchten Arbeitsräumen aufhielten, eine Verdoppelung des Lungenkrebsrisikos [26]. Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft hat Passivrauch im Jahre 1998 als Humankanzerogen eingestuft [27].

Es gibt eine gute Datenbasis für die Annahme, dass sich das Lungenkarzinomrisiko bei einer langjährigen, regelmäßig die gesamte Arbeitsschicht andauernden Exposition wie bei Arbeiten in Gaststätten, Bierlokalen und Diskotheken verdoppelt. Handelt es sich um lebenslange Nichtraucher mit unwesentlicher außerberuflicher Passivrauchexposition, so ist eine Anerkennung über §9 Abs. 2 der Berufskrankheitenverordnung (BKV) zu prüfen [28]. Die quantitative Abschätzung der Exposition im Einzelfall ist recht gut nach dem Modell von Repace und Lowrey (1993) und Repace (2000) möglich [29], [30], [31].

Die Einstufung von Passivrauchen als kausalen Risikofaktor für Lungenkrebs begründet sich wie folgt:

- Das Lungenkrebsrisiko steigt offensichtlich mit steigender Exposition und ist in der höchsten Expositions-kategorie signifikant erhöht.
- Der Nachweis einer Risikoerhöhung erfolgte auf breiter epidemiologischer Basis – unabhängig von Studienort oder –design.
- Die Risikoerhöhung entspricht ca. 260 Lungenkrebstodesfällen bzw. 280 Lungenkrebsneuerkrankungen pro Jahr [32].

3.7.3. Radon, radioaktive Strahlenquellen und Röntgenstrahlung

Radon-222 ist ein natürlich vorkommendes radioaktives Edelgas, das innerhalb der Zerfallsreihen langlebiger, in Gesteinen und Böden enthaltener Uran- und Thoriumnuklide entsteht. Der Hauptbeitrag zur natürlichen Strahlenexposition der Bevölkerung erfolgt durch die Inhalation des radioaktiven Radons, insbesondere in geologischen Regionen Deutschlands wie z. B. im Bayerischen Wald und im Erzgebirge oder auf Grund von beruflichen Tätigkeiten (Bergbau, Wasserwerke). Durch Übertritt des Radongases aus dem Gestein kann es zu erheblichen Konzentrationen in Innenräumen - bei Wohnungen vor allem im Keller und Erdgeschoss - kommen. Die Konzentration in der Außenluft ist deutlich geringer.

Die Inhalation von Radon und seinen Zerfallsprodukten führt zu einer Exposition des Bronchialepithels durch die freigesetzte Alphastrahlung. Die Dosen für übrige Organe und Gewebe sind demgegenüber gering. Eine europäische Poolingstudie hat gezeigt, dass eine lineare Expositions-Wirkungs-Beziehung angenommen werden kann. Pro 100 Bq/m³ korrigierter Radonexposition kann von einem Anstieg des relativen Risikos um 16 % ausgegangen werden [33]. Diese Datenlage macht Interventionen zur Senkung der Radonexposition erforderlich [34]. In Deutschland beträgt die mittlere Radonkonzentration in Wohnungen 49 Bq/m³ und die mittlere Konzentration im Freien 9 Bq/m³. Bezogen auf die maximal vermeidbare Konzentration von 40 Bq/m³ ergibt sich ein Beitrag von 5 % des Radons in Wohnungen zum Lungenkrebsrisiko, was 1896 Lungenkrebs-Todesfällen pro Jahr entspricht [35].

Sehr hohe Aktivitätskonzentrationen von Radon und seinen Zerfallsprodukten bestanden im Uranerzbergbau der Wismut AG in der ehemaligen DDR. Insbesondere während der sogenannten „wilden Jahre“ von 1946 bis 1955 bestand eine sehr hohe Exposition gegenüber ionisierenden Alpha-Strahlen. Fast alle entschädigten BK-Fälle für ionisierende Strahlung (BK 2402) stammen aus der Gruppe der Beschäftigten der Wismut AG. Deutlich niedriger ist die Exposition für Berufstätige in Wasserwerken, Heilstollen und Radonbädern.

Aktuelle Daten zur Radonexposition finden sich in der Radonkarte des Bundesamts für Strahlenschutz, welche online verfügbar ist (https://www.bfs.de/SharedDocs/Bilder/BfS/DE/ion/umwelt/radon-karte-boden.jpg?__blob=poster&v=12).

Flugpersonal ist gegenüber natürlicher kosmischer Strahlung exponiert. In Deutschland wurden im Jahr 2013 insgesamt 39 449 Personen (Vorjahr: 40 404) überwacht, die mittlere effektive Jahresdosis betrug wie im Vorjahr 1,9 mSv. Der höchste Jahrespersonendosiswert liegt bei 6,2 mSv. Das Flugpersonal, das mehr als 1 mSv pro Jahr durch kosmische Strahlung erhalten kann, gilt nach Strahlenschutzverordnung als beruflich strahlenexponierte Personen (Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit [36]).

Weitere berufsbedingte Strahlenexpositionen mit ionisierender Strahlung treten oder traten z.B. bei dem Einsatz von Röntgengeräten zur Materialprüfung, bei Schweißarbeiten mit thoriumhaltigen Schweißelektroden oder bei Technikern bei der Bundeswehr bis ca. 1985 (NVA bis 1990), die Röntgenstrahlung von Radargeräten ausgesetzt waren, auf [37].

Die medizinische Strahlenexposition und da vor allem die Röntgendiagnostik bewirken den höchsten Beitrag zur zivilisatorischen Strahlenexposition der Bevölkerung. Im Gesundheitswesen wurden bis in die 60er Jahre hinein teilweise veraltete Röntgengeräte eingesetzt, die auch zu einer erheblichen Personalbelastung führen konnten. Die medizinische Strahlenexposition heute liegt im statistischen Mittel in der gleichen Größenordnung wie die natürliche Strahlenexposition der Bevölkerung (ca. 2 mSv/Jahr). Weitere Daten finden sich in der Bundestagsdrucksache 18/5565 vom 13.7.2015 (online verfügbar unter <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/18/055/1805565.pdf>)

Epidemiologisch ist es bei kleinen Strahlendosen (<20 mSv, Grenzwert für die effektive Dosis für beruflich strahlenexponierter Personen) nicht nachweisbar, dass das Mortalitätsrisiko durch Krebs erhöht wird. Das Mortalitätsrisiko bei einer mittleren Lungendosis von 1 mSv/Jahr wird heute kleiner als 1 pro 100.000 geschätzt.

3.7.4. Allgemeine Luftverunreinigung / Feinstaub

Ältere epidemiologische Studien aus den USA, Polen und Deutschland zeigen eine bis zu 1,5 fache Erhöhung des relativen Risikos für Lungenkrebs in Regionen mit erhöhten Luftschadstoffkonzentrationen [38]. Mittlerweile ist klar, dass diese Erhöhung im Wesentlichen auf partikuläre Luftverunreinigungen zurückzuführen ist [39], [40].

In der Luft schwebende Partikel sind sehr heterogen, sowohl im Hinblick auf ihre Entstehung als auch ihre chemische Zusammensetzung und Größe. Die wichtigste Quelle für Feinstaub mit einem aerodynamischen Durchmesser bis 2.5 µm (PM2.5) bzw. 10 µm (PM10) sind Verbrennungsprozesse in der Industrie, in Kohlekraftwerken und der Heizung von Haushalten und im Verkehr. PM2.5 ist an straßennahen Messstationen fast doppelt so hoch wie im städtisch-ländlichen Hintergrund. Insbesondere Dieselfahrzeuge verursachen hohe Emissionen aus feinen und ultrafeinen (<0.1 µm) Rußpartikeln. An ihre große Oberfläche sind organische Stoffe adsorbiert wie z.B. polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe.

Das gegenwärtige Wissen zum Zusammenhang zwischen der Mortalität bei Erwachsenen und der Langzeitbelastung durch Feinstaub basiert auf vier amerikanischen und zwei europäischen Kohortenstudien [40], [41], [42], [43]. Am größten und wichtigsten ist die Studie der American Cancer Society, in der die Risikofaktoren und der Zeitpunkt sowie die Todesursache der Kohorte mit Immissionsdaten von bis zu 156 Ballungsräumen der USA verknüpft wurden [43]. Die Kohorte umfasste über 500 000 erwachsene Männer und Frauen, der Beobachtungszeitraum ging von 1982 bis 1998. Für die Sterblichkeit an Lungenkrebs war das relative Risiko für PM2.5 statistisch signifikant erhöht. Es erhöhte sich um 14 % bezogen auf eine Veränderung von 10 µg/m³ PM2.5.

Die Internationale Krebsforschungsagentur (IARC, International Agency for Research on Cancer) der Weltgesundheitsorganisation hat in ihrer Monographie 109 im Jahre 2013 die Exposition mit Feinstaub und Luftschadstoffen zum erwiesenen Humankanzerogen erklärt. Global wird geschätzt, dass jedes Jahr 223.000 Menschen infolge der Luftverschmutzung an Lungenkrebs sterben, wobei die Hälfte dieser Todesfälle auf China und Ostasien entfällt [44].

3.7.5. Dieselmotoremissionen (DME)

Es gibt umfangreiche epidemiologische Studien zum Lungenkrebs bei Bergarbeitern, LKW- und Busfahrern, Eisenbahnern und Bedienern schwerer Baumaschinen, aus denen sich deutliche Hinweise auf ein Lungenkrebsrisiko auch beim Menschen ergeben [45]. Die meisten dieser Studien - und ihre Meta-Analysen [46] zeigen ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko.

Im Juni 2012 hat die International Agency for Research on Cancer (IARC) DME als „krebserzeugend beim Menschen“ eingestuft (Gruppe 1) [47]. Ausschlaggebend für die Verschärfung der vorherigen Einstufung (Gruppe 2B, 1988) waren epidemiologische Untersuchungen in mit DME belasteten Arbeitsbereichen unter Tage (Diesel Exhaust in Miners Studies, DEMS), bei Eisenbahnern und bei LKW-Fahrern sowie eine große berufsübergreifende Fall-Kontroll-Studie. Die DME-Einstufung mit „sufficient evidence“ für Lungenkrebs erfolgte mit dem Hinweis, dass die bewerteten epidemiologischen Studien eine Belastung durch nicht mehr zeitgemäße DME-Abgase beschreiben.

Dieselmotoremissionen sind eine komplexe Mischung von Hunderten von Substanzen in gasförmiger oder partikulärer Form. Für die Kanzerogenität der Dieselaabgase im Tierversuch sind vor allem die Rußpartikel entscheidend. Dieselruß besteht aus feinen Partikeln, die eine hohe Anzahl ultrafeiner Partikel umfassen. Diese Partikel können tief

in die Atemwege eindringen. Sie haben eine große Oberfläche, an die organische Stoffe leicht adsorbiert werden können. Die meisten Studien und alle Meta-Analysen zeigen ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko bei Personen, die beruflich gegenüber Dieselabgasen exponiert waren. In diesen Studien war die Tätigkeit in Berufen mit Exposition gegenüber Dieselabgasen mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko assoziiert, aber als Maß der Exposition war in den meisten Studien nur die Berufsbezeichnung und die Dauer der Tätigkeit am Arbeitsplatz verfügbar. Deshalb ist eine Quantifizierung des Lungenkrebsrisikos in Hinblick auf die Konzentration von Dieselruß nicht möglich.

3.7.6. Asbest

Unter der Handelsbezeichnung Asbest werden verschiedene faserige Silikatminerale zusammengefasst. Relevant sind vor allem Chrysotil (Weißasbest), Amosit (Braunasbest) und Krokydolith (Blauasbest). Asbestfaserstaub besitzt eine fibrogene und lokal tumorerzeugende Wirkung. Die IARC stuft bereits 1973 Asbest als Humankarzinogen ein [48], [49]. Vor allem Fasern der Länge > 5 Mikrom, einem Durchmesser < 3 Mikrom und einem Länge-Durchmesser-Verhältnis > 3:1 gelten als hochgradig kanzerogen. Die kanzerogene Wirkung von Asbest war seit langem bekannt und wurde bereits 1943 in die Berufskrankheitenverordnung aufgenommen. Durch die lange Latenzzeit wurde eine Zunahme der asbestassoziierten Lungenkarzinome erst 1975 mit 15 Fällen beobachtet. Danach erfolgte ein rascher Anstieg. Seit 1995 bleibt die Karzinomrate mit ca. 700 Fällen jährlich annähernd konstant. In Deutschland (BRD+DDR) stieg der Inlandsverbrauch für Rohasbest von 1948 bis 1965 steil auf ca. 244 000 Tonnen pro Jahr an und stagnierte bis etwa 1980 auf diesem Niveau. Die zu diesem Zeitpunkt verstärkteinsetzenden Substitutionsbemühungen führten zu einem Absinken der Verbrauchskurve auf ca. 100.000 t bis 1989. 1979 wurde in Deutschland die Verwendung von Spritzasbest verboten, ab 1982 wurden sukzessive Verwendungs- und später auch Herstellungsverbote für weitere Asbestzeugnisse erlassen. Mit den Gefahrstoffverordnungen aus den Jahren 1990 und 1993 sowie der Chemikalienverbotsverordnung von 1993 wurde ein durchgängiges Verbot umgesetzt [50]. Die kumulative Asbestfaserstaubexposition wird in Faserjahren berechnet, ein Faserjahr entspricht einer arbeitstäglichen achtstündigen Einwirkung über ein Jahr von 1 Mio. Asbestfasern pro m³ [51].

Gefahrenquellen waren v. a. die Asbesttextilindustrie (Herstellung von Garnen, Geweben, Seilen), die Asbestzementindustrie (Herstellung von Platten, Rohren, Formstücken), die Bauindustrie (Verarbeitung von Asbestzementprodukten, asbesthaltigen Kitten, Spachtelmassen, Feuerschutzmaterialien), die chemische Industrie (Asbesteinsatz als Füllstoff für Farben und Dichtungsmassen, Kunstharzpressmassen, Thermoplaste, Gummireifen), die Isolier-Branche (Wärme-, Schall- und Feuerschutz), die Asbest-Papierindustrie (Asbestpapiere und Pappen) und die Reibbelagindustrie (asbesthaltige Brems- und Kupplungsbeläge) [51].

Die Legaldefinitionen der bösartigen Berufskrankheiten durch Asbest lauten:

BK 4104

Lungenkrebs oder Kehlkopfkrebs:

- in Verbindung mit Asbeststaublungerkrankung (Asbestose),
- in Verbindung mit durch Asbeststaub verursachten Erkrankungen der Pleura oder
- bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Asbestfaserstaub-Dosis am Arbeitsplatz von mindestens 25 Faserjahren {25 x 10⁶[(Fasern/m³) x Jahre]}

BK 4105

Durch Asbest verursachtes Mesotheliom des Rippenfells, des Bauchfells oder des Perikards.

3.7.7. Künstliche Mineralfasern

Die Gruppe der künstlichen Fasern, im angelsächsischen Sprachgebrauch auch als Man Made Mineral Fibers (MMMF) bezeichnet, ist heteromorph, da eine Fülle von Materialien Verwendung findet, z.B.: Metalle, Glas oder Produkte der Petrochemie. Beispiele sind: Glaswollen, Steinwollen und Schlackenwollen. Mit zunehmender Verwendung der synthetischen Fasern wurden auf der Basis von in vitro Untersuchungen an isolierten Zellen und tierexperimentellen Studien deutlich, dass diese Fasern eine inflammatorische und je nach der gewählten Expositionskonzentration, -dauer und dem Expositionsort auch eine kanzerogene Wirkung besitzen können. Ein erhöhtes kanzerogenes Potential konnte in tierexperimentellen Untersuchungen nach einer Faserinjektion in das Peritoneum, jedoch nicht nach inhalativer oder intratrachealer Faserapplikation nachgewiesen werden. Die durch die Faserstäube induzierten Entzündungsvorgänge sind kompliziert und die Bewertung der kanzerogenen Potenz der künstlichen Mineralfasern ist schwierig, da trotz der Vielzahl der durch experimentelle und epidemiologische Untersuchungen erzielten Ergebnisse noch keine definitiven Schlussfolgerungen möglich sind. Die IARC stufte 2002 Spezialglaswollen und keramische Fasern in 2b, die übrigen künstlichen Mineralfasern in 3 ein [52]. Die MAK-Kommission bewertete Glasfaser- und Keramikfasern als K2-Stoffe (d.h. als Stoffe, die als krebserregend für den Menschen anzusehen sind), die übrigen als Stoffe der Kategorie 3b (d.h. als Stoffe, die wegen möglicher krebserregender Wirkungen beim Menschen Anlass zur Besorgnis geben). Diese Einstufung wurde unter Präventivaspekten vorgenommen. Sie hat mangels positiver epidemiologischer Daten beim Menschen keine direkte Relevanz für das Berufskrankheitengeschehen.

3.7.8. Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK)

Primär gab es in der Bundesrepublik Deutschland nur die BK Nr. 4110 „Bösartige Neubildungen der Atemwege durch Kokereirohgase“. Im Jahre 2009 folgten wissenschaftliche Empfehlungen für zwei neue Berufskrankheiten: Die Legaldefinition der BK 4113 lautet „Lungenkrebs durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von mindestens 100 Benzo(a)pyren-Jahren $[(\mu\text{g}/\text{m}^3) \times \text{Jahre}]$ “, bei der BK 4114 wird die Synkanzerogenese mit Asbest zum Gegenstand gemacht; die Legaldefinition lautet: „Lungenkrebs durch das Zusammenwirken von Asbestfaserstaub und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis, die einer Verursachungswahrscheinlichkeit von mindestens 50 Prozent nach der Anlage 2 entspricht“.

Unter dem Ausdruck "Kokereirohgase" im Sinne BK 4110 werden sowohl das so bezeichnete technische Produkt als auch Luftverunreinigungen verstanden, die beim Betreiben der Öfen, insbesondere beim Beschicken und Entladen der Kammern, aber auch aufgrund von Kammerundichtigkeiten am Ofenblock frei werden. Die Kokereirohgase enthalten eine Reihe krebserzeugender Substanzen. Von besonderer Bedeutung für bösartige Neubildungen der Atemwege und der Lungen sind PAK-Gemische.

Bei der unvollständigen Verbrennung von organischem Material entstehen zahlreiche polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe. Der bekannteste Vertreter ist das Benzo(a)pyren. Es besteht eine erhöhte Sterblichkeit am Lungenkarzinom für Arbeiter in der Kohlegasproduktion.

Expositionen gegenüber PAK-haltigem Steinkohlenteerpech finden sich bei Tätigkeiten als Dachdecker, Asphaltarbeiter, im Schwarzdeckenbau, als Schornsteinfeger, ferner bei der Herstellung technischer Ruße für die Automobilreifen- und Druckfarbenindustrie, bei der Herstellung von Holzschutz-, Extraktions- und Lösemitteln, bei der Herstellung von Kohlenstoffelektroden für die Aluminium- und Stahlerzeugung sowie von Kohlenstoff-Werkstoffen. Teere und Peche werden in der Feuerfestindustrie zum Herstellen hitzebeständiger Steine, in der Eisen-Hütten-Industrie sowie in der optischen Industrie bei der Linsenherstellung eingesetzt. Insbesondere beim Einsatz teer- bzw. pechhaltiger Materialien werden heute noch hohe Expositionen beobachtet.

Die IARC stufte polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bezüglich ihrer Humankarzinogenität erstmals zwischen 1983 und 1985 ein [53], [54], [55] und bestätigte die Bewertung in 2006: Die Leitsubstanz Benzo(a)pyren wurde als K1-Stoff (d.h. sicher humankarzinogen) klassifiziert. Tätigkeiten in der Kohlevergasung, Koksproduktion und Steinkohleteerdestillation und -verarbeitung und als Schornsteinfeger gelten entsprechend aufgrund der Exposition gegenüber Benzo(a)pyren als krebbsgefährdend. Viele weitere polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe sind in die Gruppen 2a bis 3 eingeordnet.

3.7.9. Chromate

In der Literatur ist die krebserzeugende Wirkung der Chrom-VI-Verbindungen für Karzinome der Lunge gut belegt. Erstmals wurde 1932 über ein vermehrtes Auftreten von Lungenkarzinomen bei Beschäftigten in der Chromatproduktion berichtet. Der Chromatlungenkrebs wurde bereits 1936 in die Berufskrankheitenverordnung aufgenommen.

Expositionen sind in der Chromatproduktion, bei der Verchromung, in der Chrom-Nickel-Stahlproduktion, in Gerbereien, bei der Herstellung von Chromatpigmenten und beim Schweißen von Chrom-Nickel-Stahl gegeben. Zinkchromat-Verbindungen können in gelben, orangefarbenen und roten Farbpigmenten und in Korrosionsschutzanstrichen enthalten sein und können v. a. bei Verwendung des Spritzverfahrens als Aerosole eingeatmet werden. Die MAK-Kommission hat Zinkchromat als krebserzeugend beim Menschen eingeordnet, weitere wasserlösliche 6-wertige Chromverbindungen als krebserzeugend im Tierversuch. Die IARC hat 1990 alle Chrom-VI-Verbindungen als humankarzinogen bewertet [55].

3.7.10. Siliziumdioxid, kristallin

Die Erkenntnisse aus Studien bei Tier und Mensch veranlassten die IARC, Quarz als "krebserregend für den Menschen" einzustufen [56]. Auch durch die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft wurde 1999 die krebserzeugende Wirkung von "Siliziumdioxid, kristallin - Quarz-, Cristobalit-, Tridymitstaub (alveolengängiger Anteil - identisch mit der älteren Definition 'Feinstaub' - Formel SiO₂)" nach Kategorie 1 als für den Menschen gesichert krebserzeugend eingestuft.

Nach Adjustierung auf die Rauchgewohnheiten als wichtigstem Confounder zeigt sich in Meta-Analysen, dass sich das Lungenkrebsrisiko beim Vorliegen einer Silikose sowohl für Nichtraucher als auch für Raucher im Mittel um mehr als das Zweifache erhöht.

Für den Erzbergbau, die Gewinnung und Bearbeitung von Naturstein, die keramische Industrie, Silikat- und Tonsteinindustrie, die Aufbereitung und den Umschlag von

Kieselalgenprodukten und die Gießereiindustrie wurden epidemiologisch solche Überhäufigkeiten von Lungenkrebs beobachtet.

Das Lungenkarzinom durch Siliziumdioxid wird unter der Berufskrankheiten-Nummer 4112 abgehandelt, „Lungenkrebs durch die Einwirkung von kristallinem Siliziumdioxid (SiO₂) bei nachgewiesener Quarzstaublungerkrankung (Silikose oder Siliko-Tuberkulose).

Nach der primären wissenschaftlichen Empfehlung (BMA 2001) und nach dem Merkblatt (BMA 2002) sind Steinkohlenbergleute von der Berufskrankheit Nr. 4112 ausgenommen. Der Ärztliche Sachverständigenbeirat Berufskrankheiten beim Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung stellte hierzu am 23.6.2015 Folgendes fest: Diese Aussage entspricht nicht mehr dem gegenwärtigen Stand der Wissenschaft. Die nach § 9 SGB VII erforderlichen medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse für die Anerkennung von Lungenkrebs in Verbindung mit Silikose bei Steinkohlenbergleuten liegen inzwischen vor. Die Begründung findet sich unter http://www.bmas.de/Shared-Docs/Downloads/DE/PDF-Meldungen/2015/stellungnahme-aerztlicher-sachverstaendigenbeirat-lungenkrebs-steinkohlenbergleute.pdf?__blob=publicationFile&v=2

3.7.11. Arsen

Arsen wurde bereits 1973 von der IARC als Humankarzinogen eingestuft [48], [57] auch von der MAK-Kommission wurde es als K1 Stoff (d.h. sicher humankarzinogen) bewertet. Die Aufnahme von Arsen kann sowohl oral als auch inhalativ erfolgen. Früher waren Expositionen im Weinbau, bei der Herstellung, Verpackung und Anwendung arsenhaltiger Insektizide, bei der Arsenengewinnung und bei der Kupferschmelze, beim Glasschmelzen und durch arsenhaltige Bestandteile von Antifoulingfarben möglich. Ferner gab es beim Uran-Abbau in der ehemaligen DDR (Wismut AG) zwischen 1946 und 1955 teilweise beachtenswerte Arsen-Expositionen.

Heute finden sich Expositionen noch in der Laugenreinigung in Zinkelektrolysen, bei der Herstellung und Verarbeitung von Glas sowie bei der Herstellung von NE-Metalllegierungen für die Halbleiterindustrie, wobei die höchsten Expositionen beim Zerkleinern und Mischen in der Glasindustrie gemessen wurden.

3.7.12. Nickel, metallisch und Nickelverbindungen

Erhöhte Nickel-Expositionen treten vor allem bei Schweißern, ferner beim Schleifen und Polieren, in der galvanischen Oberflächenbeschichtung, beim Mischen, Verdichten und Plasmaschneiden in der Metallbearbeitung und im Maschinenbau sowie in der Formenreparatur in der Glasindustrie auf.

1990 wurden Nickel und seine Verbindungen aufgrund einer erhöhten Lungenkrebssterblichkeit in Nickelraffinerien von der International Agency of Research on Cancer (IARC) als Humankarzinogen (Gruppe 1) eingestuft. Metallisches Nickel gilt dagegen als „möglicherweise krebserregend“ (Gruppe 2B). Die krebserzeugende Wirkung wurde den wasserlöslichen Nickelverbindungen zugeschrieben. Die MAK-Kommission stuft 1972 metallisches Nickel und Nickel in wasserunlöslichen Verbindungen – in Form atembare Stäube – als krebserregend beim Menschen ein. Seit 2001 gehören auch die wasserlöslichen Verbindungen in Form von Aerosolen dazu [58].

3.7.13. Dichlordimethylether, Monochlordimethylether

Beide Stoffe werden in der chemischen Industrie als Zwischenprodukte für die Synthese organischer Substanzen und in der Zubereitung von Ionen-Austausch-Harzen genutzt.

Sie sind im Tierversuch stark kanzerogen. Monochlordimethylether erwies sich bislang nicht als eindeutig kanzerogen, jedoch kann technischer Monochlordimethylether bis zu 7 % mit Dichlordimethylether verunreinigt sein. Die Inzidenz des Lungenkarzinoms kann bei Männern, die gegenüber Dichlordiphenylether oder Monochlordiphenylether exponiert waren, bis zum Faktor 8 erhöht sein [59], [60].

3.7.14. Beryllium

Beryllium wird als Konstruktionswerkstoff in der Luft- und Raumfahrt, im Boots- und Fahrzeugbau und überall dort eingesetzt, wo Bauteile sehr leicht sein müssen und hohen Beschleunigungen und Fliehkräften ausgesetzt sind. Es wird auch als Legierungszusatz für Kupfer und Nickel verwendet. Expositionen finden sich vor allem in der Flugzeug-, Raumfahrt-, Elektronik- und Nuklearindustrie.

Erhöhte Todesraten durch Lungenkrebs wurden in verschiedenen retrospektiven Studien unter Arbeitern in Berylliumproduktionswerken ermittelt. Die IARC bewertete Beryllium und seine Verbindungen bereits 1993 als humankanzerogen [61], die MAK-Kommission 2003. Die Daten weisen insgesamt darauf hin, dass die beschriebenen kanzerogenen Effekte überwiegend bei hohen Dosen auftreten, die an den heute anzutreffenden Arbeitsplätzen in der Regel nicht mehr zu erwarten sind.

Zur Gesundheitsüberwachung bei Beryllium-Exposition und zum diagnostischen Vorgehen bei Beryllium assoziierter Erkrankung siehe auch die entsprechende S3-Leitlinie unter: https://www.baua.de/DE/Angebote/Publikationen/Kooperation/Beryllium-Exposition-2.pdf?__blob=publicationFile&v=3.

3.7.15. Wolfram- und kobalthaltige Hartmetallstäube

Hartmetalle sind pulvermetallurgisch erzeugte Werkstoffe, die sich durch ihre große Verschleißfestigkeit, Temperatur- und Korrosionsbeständigkeit auszeichnen. Man unterscheidet Sinterhartmetalle, Aufschweißlegierungen und Aufspritzpulver auf Carbidbasis. Nur noch geringe Bedeutung haben heute Gusscarbide.

Sinterhartmetalle bestehen vorwiegend aus hochschmelzenden Carbiden von besonders geeigneten Metallen, wie Wolfram, Titan, Tantal, Niob, Molybdän, Chrom und Vanadium. Als Bindemittel sind Kobalt, selten Nickel oder Eisen zugesetzt. Die Herstellung von Sinterhartmetallen verläuft über mehrere Stufen.

Die IARC bewertete Cobalt- und Wolframcarbidgehaltige Hartmetallstäube in 2006 neu und stufte sie in 2a ein (begrenzte Evidenz für Humankanzerogenität bezüglich eines erhöhten Risikos für Lungenkrebs) [62].

Die MAK-Kommission hat vorgeschlagen, bei der Herstellung und Bearbeitung von Hartmetallen entstehende, einatembare Stäube als krebserzeugend der Kategorie 1 einzustufen. Für die epidemiologische Klärung eines möglichen Dosis-Wirkungs-Zusammenhangs ist es wesentlich zu wissen, welche Expositionen üblicherweise bei der Hartmetallverarbeitung auftreten. Eine erste Übersichtsauswertung ergab viele Substanzen, die in der Hartmetallverarbeitung beobachtete Effekte verursachen können. Eine genaue epidemiologische Klärung steht noch aus. Eine Arbeitsgruppe des BGIA ermittelt zurzeit die Expositionshöhen bezüglich Wolframcarbidgehaltige Hartmetallstäube und Cobalt [63].

Die nachfolgende Tabelle (Quelle [15]) enthält eine Zusammenstellung derjenigen Noxen, die nach deutschem Berufskrankheitenrecht als Auslöser für Lungenkarzinome in Frage kommen, jeweils unter der entsprechenden Berufskrankheiten-Nummer

subsumiert. Die Aufstellung typischer Vorkommen dieser Arbeitsstoffe soll eine Orientierung für das Gespräch mit dem Patienten geben, die Aufstellung ist nicht abschließend.

Tabelle 12: Zusammenstellung von Noxen, die nach deutschem Berufskrankheitenrecht als Auslöser für Lungenkarzinome in Frage kommen

| Schädlicher Arbeitsstoff (Berufskrankheitennummer) | Typisches Vorkommen/Anmerkungen |
|--|---|
| "Silikotisches Narbenkarzinom" (4101) | Ein solcher Tumor steht nur dann zur Diskussion, wenn eine Silikose, also eine Quarzstaublungenerkrankung vorliegt. Dies erkennt der Arzt auf dem Röntgenbild oder im Computertomogramm, evtl. in der feingeweblichen Untersuchung. Hierbei handelt es sich um eine ohnehin meldepflichtige Berufskrankheit. Die Quarzstaublungenerkrankung (Silikose) entsteht durch Einatmung von Staubpartikeln, die Quarz, Cristobalit oder Tridymit enthalten. |
| | Gewinnung, Bearbeitung oder Verarbeitung von Sandstein, Quarzit, Grauwacke, Kieselerde (Kieselkreide), Kieselschiefer, Quarzitschiefer, Granit, Porphy, Bimsstein, Kieselgur, Steinkohle und keramischen Massen |
| | auch silikatisches Material kann, wenn freie kristalline Kieselsäure darin enthalten ist, eine Gefahrenquelle sein, z. B. Talkum |
| | gefährdet: Erz- (einschließlich Uranerz-) und Steinkohlenbergleute, Tunnelbauer, Gussputzer, Sandstrahler, Ofenmaurer, Former in der Metallindustrie |
| | Personen, die bei der Steingewinnung, -bearbeitung und -verarbeitung oder in grob- und feinkeramischen Betrieben sowie in Dentallabors beschäftigt sind |
| Kristallines Siliziumdioxid (4112) | Siliziumdioxid: Quarz, Cristobalit und Tridymit. Quarzhaltige Stäube in Kohlengruben sind nicht Gegenstand dieser Berufskrankheit. |
| | Staubentwicklung bei der Gewinnung, Be- oder Verarbeitung insbesondere von Sandstein, Quarzit, Grauwacke, Kieselerde (Kieselkreide), Kieselschiefer, Quarzitschiefer, Granit, Gneis, Porphy, Bimsstein, Kieselgur und keramischen Massen |
| | Natursteinindustrie bei der Gewinnung, Verarbeitung und Anwendung von Festgesteinen, Schotter, Splitten, Kiesen, Sanden |
| | Gießereiwesen – insbesondere beim Aufbereiten von Formsand und Gussputzen, die Glasindustrie (Glasschmelzsande) |
| | Emaill- und keramische Industrie (Glasuren und Fritten, Feinkeramik) |

| Schädlicher Arbeitsstoff (Berufskrankheitennummer) | Typisches Vorkommen/Anmerkungen |
|---|--|
| | <p>Herstellung feuerfester Steine sowie die Schmucksteinverarbeitung</p> <p>Quarzsand bzw. Quarzmehl als Füllstoff (Gießharze, Gummi, Farben, Dekorputz, Waschpasten), als Filtermaterial (Wasseraufbereitung) und als Rohstoff, z. B. für die Herstellung von Schwingquarzen, Siliziumcarbid, Silikagel, Silikonen und bei der Kristallzüchtung</p> <p>Verwendung als Schleif- und Abrasivmittel (Polier- und Scheuerpasten) oder als Strahlmittel</p> <p>Cristobalit und Tridymit: wenn Diatomeenerden, Sande oder Tone einer hohen Temperatur ausgesetzt wurden, so z. B. in feuerfesten Steinen und gebrannter Kieselgur. Solche Cristobalitsande und -mehle werden als Füllstoffe in Farben, Lacken und Kunststoffputz, in keramischen Fliesenmassen, in Scheuermitteln sowie als Bestandteil von Einbettmassen für den Dental-, Schmuck- und anderen Präzisionsguss verwendet.</p> <p>Erz-(einschließlich Uranerz-)bergleute, Schachthauer sowie Gesteinshauer (auch im Steinkohlenbergbau), Tunnelbauer, Gussputzer, Sandstrahler, Ofenmaurer, Former in der Metallindustrie</p> <p>Personen, die bei der Steingewinnung, -bearbeitung und -verarbeitung oder in grob- und feinkeramischen Betrieben sowie in Dentallabors beschäftigt sind</p> |
| Ionisierende Strahlung (2402) | <p>Erzgewinnung und -verarbeitung insbesondere in Sachsen-Anhalt, Thüringen, Sachsen (v. a. SDAG Wismut)</p> <p>Arbeiten mit Uran und Thorium</p> <p>Zu Heilzwecken betriebene Radonbäder</p> |
| Arsen, -verbindungen (1108) | <p>Verhüttung und Rösten arsenhaltiger Mineralien</p> <p>Herstellung von Arsenik, arsenhaltigen Farben und Anstrichmitteln (Schiffbodenanstrich)</p> <p>Verwendung arsenhaltiger Ausgangsstoffe in der Pharmazie, in der chemischen, keramischen und Glasindustrie</p> <p>Gerbereien, Kürschnereien (Beizmittel), zoologische Handlungen</p> <p>Herstellung und Verwendung arsenhaltiger Schädlingsbekämpfungsmittel</p> |

| Schädlicher Arbeitsstoff (Berufskrankheitennummer) | Typisches Vorkommen/Anmerkungen |
|---|--|
| | <p>Beizen von Metallen mit arsenhaltiger Schwefel- oder Salzsäure und Nassbearbeitung von Erzen, Schlacken oder Metallspeisen</p> <p>Einwirken von Feuchtigkeit auf Ferrosilicium, das mit As und Phosphiden verunreinigt ist</p> <p>Arsenrichlorid zum Beizen und Brünieren von Metallen</p> |
| Dichlormethylether (1310) | <p>als Zwischenprodukte in der chemischen Industrie, z. B. für Epoxidharze (Epichlorhydrin)</p> <p>als Chloralkylierungsmittel (Monochlordimethylether, Dichlor-diethylether)</p> <p>für Pflanzenschutzmittel (Chlorphenole, Chlorkresole)</p> <p>als Holzkonservierungsmittel (z. B. Pentachlorphenol)</p> <p>zur Herstellung von Desinfizienten (Chlorphenole)</p> <p>Entstehung als unerwünschtes Nebenprodukt, z. B. Tetrachlordibenzo-p-dioxin bei der Herstellung von Trichlorphenol, Dichlordimethylether bei der Herstellung von Monochlordimethylether</p> |
| Chrom, -verbindungen (1103) | <p>Aufschluss von Chromerzen und Herstellung von 6-wertigen Chromverbindungen</p> <p>Glanz- und Hartverchromung in der Galvanotechnik</p> <p>Anstricharbeiten mit chromhaltigen Korrosionsschutzmitteln in Spritzverfahren</p> <p>Brennschneiden, Schweißen und Schleifen von Blechen mit chromhaltigen Anstrichstoffen</p> <p>Herstellung und Verwendung von Chrom(VI)-Pigmenten, insbesondere Zink- und Bleichromat, in der Lack-, Farben- und Kunststoffindustrie</p> <p>Verwendung von Chrom(VI)-Oxid und Alkalichromaten, z. B. in der Lithographie, der fotografischen Industrie, der Textil- und Teppichindustrie, der Glas- und keramischen Industrie, bei der Herstellung von Feuerwerkskörpern und Zündhölzern sowie von Pflanzenleimen</p> <p>Holzimprägnierung</p> <p>Herstellung und Verwendung von Schneidölen</p> |

| Schädlicher Arbeitsstoff (Berufskrankheitennummer) | Typisches Vorkommen/Anmerkungen |
|---|---|
| | <p>Gerben und Leder</p> <p>Beizen und Reinigen von Metallen</p> <p>Glasfabrikation (Chromschwefelsäuren)</p> <p>Herstellung und Verwendung von gefärbten Natronlaugen zum Bleichen von Ölen, Fetten, Wachsen</p> <p>Oxidationsmittel</p> <p>in Zement und Bauxit sind kleine Mengen von Verbindungen des 6-wertigen Chroms vorhanden</p> |
| Dichlordiethylsulfid (LOST) (1311) | <p>Kampfstoff: Schwefelost. 2,2-Dichlordiethylsulfid wird auch heute noch gelegentlich als Fundmunition aus vergrabenen oder versenkten Beständen geborgen und vernichtet.</p> <p>Gefährdung: in erster Linie Angehörige von Munitionsbergungs- und -beseitigungstrupps</p> <p>gelegentlich Pilzbekämpfungsmittel, Milbenbekämpfungsmittel (halogenierte Aryl- und Alkylarylsulfide)</p> |
| Nickel, verbindungen (4109) | <p>Aufbereitung und Verarbeitung von Nickelerzen zu Nickel oder Nickelverbindungen (auch Arbeiten an nachgeschalteten Staubfiltern) im Bereich der Raffination</p> <p>Elektrolytische Abscheidung von Nickel unter Verwendung unlöslicher Anoden</p> <p>Herstellen und Verarbeiten von Nickel und Nickelverbindungen in Pulverform</p> <p>Herstellen nickelhaltiger Akkumulatoren und Magnete</p> <p>Lichtbogenschweißen mit nickelhaltigen Zusatzwerkstoffen in engen Räumen oder ohne örtliche Absaugung in ungenügend belüfteten Bereichen</p> <p>Plasmaschneiden von nickelhaltigen Werkstoffen</p> <p>thermisches Spritzen (Flamm-, Lichtbogen-, Plasmaspritzen) mit nickelhaltigen Spritzzusätzen</p> <p>Schleifen von Nickel und Legierungen mit erheblichem Nickelgehalt</p> <p>Elektrogalvanisation (elektrolytisches Vernickeln von z. B. Eisenoberflächen)</p> |

| Schädlicher Arbeitsstoff (Berufskrankheitennummer) | Typisches Vorkommen/Anmerkungen |
|---|---|
| | <p>Fabrikation von nickelhaltigen Spezialstählen (z. B. Ferronickel)</p> <p>Plattieren (mechanisches Vernickeln)</p> <p>Verwendung von feinverteiltem Nickel als großtechnischer Katalysator in der organischen Chemie (z. B. bei der Fetthärtung)</p> <p>Nickeltetracarbonyl: Herstellung von Nickel nach dem MOND-Verfahren</p> |
| <p>Kokereirohgase, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (4110, 4113, auch 4114)</p> | <p>Schmelzung (450 bis 700° C) und Verkokung (über 700° C) von Kohle. Gefährdung: am Ofenblock und in unmittelbaren Umgebung eingesetztes Personal, insbesondere:</p> <p>Füllwagenfahrer</p> <p>Einfeger (Deckenmann)</p> <p>Steigohrreiniger</p> <p>Teerschieber</p> <p>Druckmaschinenfahrer</p> <p>Kokskuchenführungswagenfahrer bzw. Koksüberleitungsmaschinist</p> <p>Löschwagenfahrer</p> <p>Türmann</p> <p>Rampenmann</p> <p>regelmäßige Wartungen von Rohgasleitungen, wenn die Möglichkeit des Freiwerdens von Gasen besteht</p> <p>außerdem:</p> <p>Teerraffinerien</p> <p>Elektrographitindustrie</p> <p>Aluminiumherstellung</p> <p>Eisen- und Strahlenerzeugung</p> <p>Gießereien</p> |

| Schädlicher Arbeitsstoff (Berufskrankheitennummer) | Typisches Vorkommen/Anmerkungen |
|---|---|
| | Straßenbau |
| | Dachdecker |
| | Schornsteinfeger |
| Passivrauchen am Arbeitsplatz | praktisch nur bei lebenslangen Nichtrauchern relevant: Gefährdung vor allem im Gaststättengewerbe, z.B. als Schankkellner |
| Beryllium, -verbindungen (1110) | Herstellung hoch feuerfester Geräte und Materialien sowie keramischer Farben |
| | Herstellung von Aluminium-Schweißpulver |
| | Herstellung von Spezialporzellan |
| | Herstellung von Glühkörpern und Leuchstoffen |
| | Verarbeiten trockener, staubender Berylliumverbindungen, hauptsächlich das Mahlen und Abpacken, in etwas geringerem Maße das Gewinnen des Berylliums aus seinen Erzen und Zwischenprodukten |
| | Gefährdung auch an Arbeitsplätzen, an denen Beryllium oder seine Verbindungen in Dampfform auftreten |
| Cadmium, -verbindungen (1104) | Zinkgewinnung als Nebenprodukt |
| | Zusatz von Legierungen beim galvanischen Metallisieren und in der Akkumulatorenfabrikation |
| | Herstellung von Kontrollstäben in Atomreaktoren |
| | Herstellung von Cadmiumlegierungen |
| | Herstellen von Nickel-Cadmium-Akkumulatoren (Stahlakkumulatoren) |
| | Herstellung von Cadmiumüberzügen mittels Elektrolyse |
| | Herstellung von Cadmiumfarbstoffen (Cadmiumgelb, Cadmiumrot) |
| | Schweißen, Schmelzen und Schneiden von mit Cadmium überzogenen, legierten sowie verunreinigten Metallen |
| | Goldschmieden |
| Lungennarben | nach Tuberkulose als Berufskrankheit (BK 3101) |

| Schädlicher Arbeitsstoff (Berufskrankheitennummer) | Typisches Vorkommen/Anmerkungen |
|--|--|
| | nach thorakalen Perforationstraumen (ggfs. als Arbeitsunfallfolge) |
| Asbest (4104, 4105, 4114) | Asbestaufbereitung. Hierbei wird in Kollergängen, Prall- oder Schlagmühlen entweder asbesthaltiges Muttergestein zerkleinert und/oder Rohasbest zu stärker aufgeschlossenen Fasern aufgelockert. |
| | Herstellung und Verarbeitung von Asbesttextilprodukten wie Garne, Zwirne, Bänder, Schnüre, Seile, Schläuche, Tücher, Packungen, Kleidung usw. Dabei kommen Tätigkeiten wie Abfüllen, Einwiegen, Mischen, Krempeln, Spinnen, Zwirnen, Flechten, Weben und Zuschneiden vor. Auch das Tragen unbeschichteter Asbestarbeitsschutzkleidung ist ggf. zu berücksichtigen. |
| | industrielle Herstellung und Bearbeitung von Asbestzementprodukten, speziell witterungsbeständiger Platten und Baumaterialien einschließlich vorgefertigter Formelemente, z. B. für Dacheindeckungen, Fassadenkonstruktionen, baulichen Brandschutz usw. |
| | Bearbeitung und Reparatur der vorgenannten Asbestzementprodukte, z. B. Tätigkeiten wie Sägen, Bohren, Schleifen usw. im Baustoffhandel oder Bauhandwerk |
| | industrielle Herstellung und Bearbeitung von asbesthaltigen Reibbelägen, speziell Kupplungs- und Bremsbelägen |
| | Ersatz von solchen Reibbelägen, z. B. Tätigkeiten wie Überdrehen, Schleifen, Bohren, Fräsen von Bremsbelägen in Kfz-Reparaturwerkstätten usw. |
| | Herstellung, Anwendung, Ausbesserung und Entsorgung von asbesthaltigen Spritzmassen zur Wärme-, Schall- und Feuerschutzdämmung (Isolierung) |
| | Herstellung, Verarbeitung und Reparatur von säure- und hitzebeständigen Dichtungen, Packungen usw., z. B. im Leitungsbau der chemischen Industrie |
| | Herstellung, Be- und Verarbeitung von Gummi-Asbest(IT)-Produkten |
| | Herstellung, Be- und Verarbeitung asbesthaltiger Papiere, Pappen und Filzmaterialien |
| Verwendung von Asbest als Zusatz in der Herstellung von Anstrichstoffen, Fußbodenbelägen, Dichtungsmassen, Gummireifen, Thermoplasten, Kunststoffharzpreßmassen usw. | |

| Schädlicher Arbeitsstoff (Berufskrankheitennummer) | Typisches Vorkommen/Anmerkungen |
|---|--|
| | Entfernen, z. B. durch Abbrucharbeiten, Reparaturen usw. sowie Beseitigung der vorgenannten asbesthaltigen Produkte |
| | Außerdem enthalten verschiedene Minerale, z. B. Speckstein (Talkum), Gabbro, Diabas usw., geringe Asbestanteile, u. a. als Tremolit und Aktinolith. Sie können infolgedessen über eine Mischstaubexposition zu Asbestrisiken führen. |

3.7.16. Cadmium

Relevante Expositionen finden sich insbesondere in der Herstellung von Nickel-Cadmium-Batterien, Cadmiumpigmenten, Cadmiumlegierungen und in der Galvanisation. Im Jahr 1993 wurde Cadmium von der IARC auf der Basis hinreichender Evidenz für Lungenkrebs als Humankanzerogen der Gruppe I eingestuft. Grundlage hierfür waren epidemiologische Studien an exponierten Kollektiven in Cadmium erzeugenden oder -verarbeitenden Gewerken [61]. Die MAK-Kommission folgte im Jahr 2004 mit einer Einstufung in die Kategorie I der Krebs erzeugenden Arbeitsstoffe, die sich auf neuere Untersuchungen an gegenüber Cadmium exponierten Arbeitern gründete.

Konsultation

4. Prävention

4.1. Definition, Einführung

Primäre Prävention umfasst Maßnahmen, die die Entwicklung einer Erkrankung vermeiden.

Sekundäre Prävention zielt auf die frühe Krankheitserkennung und wird daher im Kapitel zur Früherkennung behandelt, während **tertiäre Prävention** als Maßnahmen zur Reduktion der negativen Auswirkungen einer bereits aufgetretenen Erkrankung beim Lungenkrebs vornehmlich Thema der supportiven Therapie und Palliativmedizin ist.

Die herausragende Rolle des Rauchens, das im kausalen Zusammenhang mit über 85 % aller Lungenkrebsfälle steht und ein ca. 20-fach erhöhtes Risiko gegenüber dem Nichtraucher bedingt, beeinflusst zudem das Erkennen und die Berechnung weiterer Parameter, die einen negativen oder positiven Einfluss auf die Entstehung der Erkrankung haben. Das gilt sowohl für berufliche Risikofaktoren wie auch private Verhaltensweisen.

4.2. Tabakrauchen und Lungenkarzinom

| | | |
|-----------------------------|---|------|
| 4.1. | Evidenzbasierte Empfehlung | 2010 |
| Empfehlungsgrad A | Tabakrauchen sollte konsequent vermieden bzw. beendet werden. | |

| | | |
|-----------------------------|---|------|
| 4.2. | Evidenzbasierte Empfehlung | 2010 |
| Empfehlungsgrad A | Passivrauchexposition sollte in jeder Weise vermieden werden. | |

| | | |
|-----------------------------|---|------|
| 4.3. | Evidenzbasierte Empfehlung | 2010 |
| Empfehlungsgrad A | Bei Patienten mit Lungenkarzinom sollte der Tabakkonsum regelmäßig erfragt und dokumentiert werden. | |

| | | |
|-----------------------------|--|------|
| 4.4. | Evidenzbasierte Empfehlung | 2010 |
| Empfehlungsgrad A | Patienten mit Lungenkarzinom, die noch rauchen, sollten dazu motiviert werden, den Tabakkonsum zu beenden. Ihnen sollte eine qualifizierte Tabakentwöhnung angeboten werden. | |

Jede Maßnahme, die verhindert, dass mit dem Zigarettenrauchen begonnen wird, oder die das Aufhören mit dem Rauchen bei abhängigen Rauchern fördert, ist ein Schritt zur Prävention des Lungenkrebses. Erforderlich sind politische Maßnahmen der Tabakkontrolle wie Tabaksteuer, rauchfreie Arbeitsplatzgesetzgebung sowie Interventionen auf individueller Ebene, um das Beginnen oder die Fortsetzung des Rauchens zu verhindern. Hierzu zählen insbesondere die Begrenzung der Zigarettenwerbung, die Reduzierung des Zugangs von Kindern zu Zigaretten, das Verbot des Rauchens am Arbeitsplatz. Klagen gegen die Zigarettenhersteller haben sich in den USA als wirksame Maßnahme der Tabakkontrolle erwiesen.

4.2.1. Aktives Rauchen und Lungenkarzinom

Die epidemiologischen Zusammenhänge zwischen aktivem Rauchen und dem damit verbundenen Lungenkrebsrisiko sind im Kapitel "Epidemiologie" dargestellt. Die Anzahl täglich gerauchter Zigaretten sowie die Dauer des Tabakkonsums verhalten sich proportional zum konsekutiven Krebsrisiko; ein Schwellenwert, unterhalb dessen eine Exposition gefahrlos erfolgen könnte, existiert nicht [64]. Folglich müssen alle Bemühungen um die Prävention darauf hin gerichtet sein, aktives Tabakrauchen in jeder Weise zu reduzieren.

Die Prognose bei manifestem Lungenkarzinom ist besser, je früher vor Manifestation der Erkrankung der Tabakkonsum beendet wurde. So lag bei einer Studie von 543 Patienten mit lokal begrenztem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) die 5-Jahres-Überlebensrate bei 50 % für aktuelle Raucher, 54 % für Exraucher seit 1-8 Jahre, 59 % für Exraucher seit 9-17 Jahre und 76 % für Nieraucher [65]. Zu vergleichbaren Ergebnissen kommt eine retrospektive Längsschnittuntersuchung an 1370 Patienten mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenen NSCLC. Es fand sich ein signifikant besseres Überleben bei Nierauchern im Vergleich zu aktuellen oder früheren Rauchern [66] (Evidenzgrad 2b).

4.2.2. Passivrauchen und Lungenkarzinom

Wie im Kapitel "Epidemiologie" dargelegt, ist Passivrauchen heute zweifelsfrei als wichtiger Risikofaktor für das Lungenkarzinom anerkannt. In einer Meta-Analyse [67] fand sich für passivrauchende weibliche Ehepartner gegenüber Nicht-Exponierten ein um 24 % erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Lungenkarzinoms. Passivrauchen am Arbeitsplatz geht mit einer 22 %igen Risikoerhöhung für die Entstehung eines Lungenkarzinoms einher. Nach Berechnungen des Deutschen Krebsforschungszentrums führt Passivrauchen in Deutschland bei Nichtraucher jährlich zu 263 Neuerkrankungen an Lungenkarzinom [68]. Aktuelle internationale Übersichten kommen zu ähnlichen Ergebnissen [69], [64], [70] (Evidenzgrad 1a).

4.2.3. Beendigung des Rauchens nach Diagnose Lungenkarzinom

Patienten mit Lungenkarzinom sind oft motiviert, den Tabakkonsum zu beenden [71]. Trotzdem rauchen etwa 50 % der Patienten mit neu diagnostiziertem Lungenkarzinom weiter [71], [72] (Evidenzgrad 2b). Eine erfolgreiche Tabakentwöhnung mit pharmakologischer Unterstützung ist auch bei Patienten mit Lungenkarzinom möglich [71] (Evidenzgrad 2a). Auch für fortgesetzte Passivrauchexposition nach der Diagnose Lungenkarzinom ist ein ungünstiger Effekt bekannt [65], [73] (Evidenzgrad 2b).

4.2.3.1. Beendigung des Rauchens vor chirurgischer Therapie

In einer retrospektiven Analyse an 261 Patienten, bei denen eine Pneumonektomie bei Lungenkarzinom durchgeführt wurde, erwies sich ausschließlich der Zeitpunkt, zu dem

das Rauchen aufgegeben wurde, als Prädiktor für schwere pulmonale Komplikationen. Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor der Operation noch rauchten, hatten ein signifikant erhöhtes Risiko an einer schweren pulmonalen Komplikation zu versterben [74] (Evidenzgrad 2b). In einer aktuellen Metaanalyse von Patienten mit überwiegend orthopädischen und allgemeinchirurgischen Eingriffen, war der präoperative Rauchstopp mindestens 1 Monat vor OP mit reduzierten postoperativen Komplikationen verbunden [75] (Evidenzgrad 1a). Oft vergehen zwischen der Diagnosestellung und der definitiven chirurgischen Therapie mehrere Wochen, z.B. durch Staginguntersuchungen. In dieser Zeit kommt es zu zahlreichen Kontakten zwischen Patienten und Ärzten, bei denen auf den Sinn einer Tabakentwöhnung vor der Operation hingewiesen werden sollte.

4.2.3.2. Beendigung des Rauchens vor Chemotherapie

In einer retrospektiven Untersuchung an 1370 Patienten mit neu diagnostiziertem, fortgeschrittenem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) zeigte sich kein Unterschied zwischen aktuellen und früheren Rauchern [66]. In einer weiteren retrospektiven Längsschnittuntersuchung bei Patienten mit neu diagnostiziertem NSCLC war die Beendigung des Rauchens nach 12 Monaten in einer multivariaten Analyse mit einem besseren Performancestatus assoziiert [76]. Ein signifikanter Unterschied im Überleben wurde nicht beschrieben.

Diesen Studien steht eine Reihe von Untersuchungen entgegen, die bei Rauchstopp eine bessere Prognose für Patienten mit Lungenkarzinom zeigen. In einer retrospektiven Längsschnittuntersuchung bei 1155 Patienten mit NSCLC war der aktuelle Rauchstatus neben Alter, sozioökonomischen Daten und Alkoholkonsum ein unabhängiger Risikofaktor für Mortalität [77]. Auch bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Rauchgewohnheiten und Prognose festgestellt werden [78]. Insgesamt spricht die Datenlage für mögliche positive Effekte der Tabakentwöhnung vor einer Chemotherapie [71] (Evidenzgrad 2b).

Tabakrauchen beeinflusst die Pharmakokinetik einer Vielzahl von Substanzen. Für Patienten mit Lungenkarzinom ist z.B. relevant, dass Raucher mit einer Dosis von 300 mg Erlotinib pro Tag etwas niedrigere Plasmakonzentrationen hatten, als Nichtraucher mit einer Dosis von lediglich 150 mg Erlotinib pro Tag [79]. Ursächlich ist hier die Induktion der hepatischen Metabolisierung von CYP3A4 und CYP1A2 durch den Tabakrauch.

Die erhöhten Kohlenmonoxid-Konzentrationen bei Rauchern können zu einer Gewebshypoxie führen und damit die Effektivität der Chemotherapie beeinträchtigen [80], [72]. Inhaltsstoffe des Tabakrauchs interagieren mit verschiedenen Rezeptoren, wie z.B. dem nicotinergen Acetylcholin-Rezeptor, die eine Chemoresistenz begünstigen [81]. Darüber hinaus unterdrückt Nikotin an humanen Zellen die Chemotherapieinduzierte Apoptose [81].

4.2.3.3. Beendigung des Rauchens vor Strahlentherapie/Radiochemotherapie

Bei Patienten mit NSCLC im Stadium I und II, die sich einer Strahlentherapie unterzogen, war Tabakrauchen ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität [82]. Bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC) im Stadium limited disease, die mit einer Radiochemotherapie behandelt wurden, konnte gezeigt werden, dass die Beendigung des Tabakrauchens die Prognose verbessert [83] (Evidenzgrad 2b).

Während einer Bestrahlung treten Infektionen bei Rauchern gehäuft auf [73], [84]. In einer dieser Untersuchungen war das Langzeitüberleben verkürzt, wenn Infektionen auftraten [84] (Evidenzgrad 4). Eine andere Studie untersuchte 83 Patienten, die eine kurative Strahlentherapie bei Lungenkarzinom erhielten, hinsichtlich des Auftretens

einer Strahlenpneumonitis. Neben dem Performance-Status und der Lungenfunktion war der Raucherstatus ein Prädiktor für das Auftreten einer Strahlenpneumonitis [85].

4.2.3.4. Entwicklung eines Zweitkarzinoms

Rauchen ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von Zweitkarzinomen auch der Lunge [86], [87] (Evidenzgrad 2b). Bei Patienten mit SCLC lag z.B. das relative Risiko für ein Zweitkarzinom zwei Jahre nach Beendigung der initialen Therapie für Raucher 3-mal so hoch wie für die Patienten, die den Tabakkonsum beendeten [88] (Evidenzgrad 2b).

Zusammenfassung: Die Beendigung des Tabakrauchens bei Patienten mit Lungenkrebs zeigt positive Effekte insbesondere auf postoperative Komplikationen und das Auftreten von Zweittumoren (Evidenzgrad 2b).

4.3. Berufliche Exposition und Lungenkrebs

| 4.5. | Evidenzbasierte Empfehlung | 2010 |
|-----------------------------|--|------|
| Empfehlungsgrad A | Die Einhaltung der gesetzlichen Arbeitsschutzvorschriften und Verordnungen gewährleistet in Zusammenarbeit mit einer ständigen wissenschaftlichen Überprüfung und Risikobewertung von Gefahrstoffen eine weitgehende Minimierung der Gefährdung durch kanzerogene Noxen am Arbeitsplatz. | |

Die Zusammenhänge zwischen exogenen Noxen und der Entstehung von Lungenkrebs sind im Kapitel „Epidemiologie“ dargestellt. Grundsätzlich kann eine berufliche Tätigkeit zu einer Exposition gegenüber jeder dieser Noxen führen.

In Deutschland ist der Arbeitsschutz und damit grundsätzlich die Prävention und die Minimierung jeglicher Gefährdungen gesetzlich geregelt (Arbeitssicherheitsgesetz 1973, Arbeitsschutzgesetz 1995). Die Gefahrstoffverordnung nimmt explizit Bezug auf kanzerogene Stoffe und legt im Anhang IV Herstellungs- und Verwendungsverbote für bestimmte Stoffe, Zubereitungen und Erzeugnisse, die krebserzeugende oder erbgutverändernde Eigenschaften haben, fest. In Österreich bestehen analoge Regelungen.

Entsprechend der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die kanzerogene Wirkung von Arbeitsstoffen werden Gefahrstoffe regelmäßig von verschiedenen Organisationen (z. B. DFG und IARC) bewertet und eingestuft.

Die Festlegung von gesundheitlich unbedenklichen Grenzwerten für kanzerogene Stoffe ist nicht möglich, da nach den bisherigen Erkenntnissen über die Pathomechanismen der Karzinogenese auch im Niedrigdosisbereich zumindest eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung angenommen werden muss, so dass das Risiko mit abnehmender Expositionshöhe sich zwar verringert, dann epidemiologisch nicht mehr nachweisbar, aber nicht völlig auszuschließen ist. Die bislang bezüglich karzinogener Arbeitsstoffe veröffentlichten Grenzwerte beziehen sich daher auf den Stand der technischen Möglichkeiten der Minimierung.

Gleichfalls aus der Gefahrstoffverordnung ergibt sich die Pflicht des Arbeitgebers die Arbeitsplätze bezüglich ihrer Gefährdungen zu beurteilen. Für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Stoffen werden folgende Vorgaben gemacht:

- Es ist eine Substitution des Stoffes durch einen weniger gefährlichen anzustreben.
- Wenn dies technisch nicht möglich ist, soll eine Verarbeitung im geschlossenen System erfolgen.
- Die Einhaltung von Arbeitsplatzgrenzwerten ist sicherzustellen.
- Wenn diese nicht gewährleistet werden kann, sind weitere technische und persönliche Schutzmaßnahmen notwendig.

Der Problematik der Beurteilung von neuentwickelten Arbeitsstoffen versucht die Europäische Gemeinschaft mit der sog. REACH-Verordnung zu begegnen, die die Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe regelt. Die Verantwortung für die Einhaltung dieser Verordnung liegt bei den Herstellern bzw. Importeuren.

Grundsätzlich wird trotz der verbesserten gesetzlichen Vorschriften eine Grauzone beziehungsweise Latenzzeit zwischen der Verwendung neuer Arbeitsstoffe und endgültiger Risikobewertung verbleiben. Als Beispiel für den Einsatz neuer Arbeitstoffe, deren Risikobewertung noch nicht abgeschlossen ist, seien die Nano-Partikel genannt.

Nur durch eine konsequente und verantwortungsvolle Zusammenarbeit von Wissenschaftlern, Gesetzgebern, Herstellern und Arbeitgebern können so folgenschwere Fehler und Verzögerungen in der Primärprävention durch Nichtberücksichtigen von Erkenntnissen, wie sie z. B. seinerzeit beim Asbest eingetreten sind (Bestätigung der Lungenkancerogenität 1933, durchgängiges Asbestverbot in Deutschland 1993, EU-weites Verbot 2005), vermieden werden. Der Erfolg dieser spät eingeführten Präventionsmaßnahmen wird auf Grund der langen Latenzzeiten von ca. 30 Jahren erst ab ca. 2020 durch einen stetigen Rückgang der Zahlen für asbestbedingten Lungenkarzinome zu belegen sein. Ein Rückgang der als Berufkrankheit anerkannten Fälle konnte bereits 2015 festgestellt werden (2013: 793; 2014: 832; 2015: 771) (Quelle: <http://www.dguv.de>).

Die Sekundärprävention in der Arbeitsmedizin ist bezüglich Krebserkrankungen v. a. durch lebenslange nachgehende (nach Expositionsende erfolgende) arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen geregelt. Diese werden durch die ZeBWis (Zentrale Betriebsstelle Wismut) für die im Uranbergbau tätig gewesenen Arbeitnehmer, durch die ZAs (Zentrale Erfassungsstelle asbeststaubgefährdeter Arbeitnehmer) für die Asbestexponierten und durch ODIN (Organisationsdienst für nachgehende Untersuchungen) für alle übrigen krebserzeugenden Arbeitsstoffe organisiert.

4.4. Strahlung

| 4.6. | Evidenzbasierte Empfehlung | 2010 |
|-----------------------------|---|------|
| Empfehlungsgrad A | Zur Verminderung des Lungenkrebsrisikos durch Radon muss die Exposition in Wohnungen durch bautechnische Maßnahmen konsequent vermindert werden. Bei der Indikationsstellung für die medizinische Anwendung ionisierender Strahlung gilt es, den Nutzen der Strahlenanwendung kritisch gegenüber dem Risiko der Strahlenexposition abzuwägen. | |

| 4.7. | Evidenzbasierte Empfehlung | 2010 |
|-----------------------------|---|------|
| Empfehlungsgrad A | Das Lungenkrebsrisiko durch Luftschadstoffe kann am effektivsten durch Reduktion der Emission von Dieselruß verringert werden | |

Epidemiologische Studien (Hiroshima und Nagasaki, berufliche und medizinische Expositionen) haben im Dosisbereich oberhalb von 100 mSv klar nachgewiesen, dass ionisierende Strahlung das Krebsrisiko erhöht. Dieses zusätzliche Krebsrisiko, wie auch das durch ionisierende Strahlung erzeugte, genetische Risiko wird als stochastische Strahlenwirkung bezeichnet. Entsprechend dem aktuellen Stand des Wissens [89] geht man auch weiterhin davon aus, dass das Krebsrisiko linear, ohne untere Schwellendosis, mit der Dosis ansteigt (sog. Linear-Non-Threshold-Hypothese). Die epidemiologischen Studien haben belegt, dass die Lunge zu den relativ stark strahlenempfindlichen Organen zählt. Eine detaillierte Darstellung der Zusammenhänge findet sich im Kapitel "Epidemiologie".

Beruhend auf der Linear-Non-Threshold-Hypothese gilt als oberster Strahlenschutzgrundsatz das sog. „ALARA-Prinzip“ (As Low As Reasonable Achievable), also das Ziel jegliche Strahlenexposition so gering wie vernünftigerweise erreichbar zu halten. Davon abgeleitet gelten im deutschen Strahlenschutzrecht (Röntgen- und Strahlenschutzverordnung) die drei Strahlenschutzgrundsätze:

- Rechtfertigung,
- Vermeidung (Optimierung) und
- Grenzwerteinhaltung (nur bei beruflich Strahlenexponierten).

Jegliche Strahlenexposition muss so gering wie vernünftigerweise erreichbar sein (Minimierung). Für die Bevölkerung und beruflich Strahlenexponierte gelten bei der Nutzung zivilisatorischer Strahlenquellen Dosisgrenzwerte. Diese Grenzwerte für die effektive Dosis stellen sicher, dass bei deren Einhaltung nur Risiken (zusätzliches Mortalitätsrisiko) in der Höhe auftreten, die für die betroffenen Personen akzeptabel sind. Für medizinische Strahlenexpositionen (Strahlentherapie, Röntgendiagnostik) gelten keine Grenzwerte. Hier erfolgt die Abwägung von Risiko und Nutzen durch die Stellung der rechtfertigenden Indikation von einem Arzt mit der erforderlichen Fachkunde.

Als präventive Maßnahmen, um die Strahlenexposition so gering wie möglich zu halten, gelten allgemein die drei folgenden Regeln [90], nämlich dass:

- die Aufenthaltszeit in Bereichen erhöhter Strahlenexposition so kurz wie möglich zu halten ist. Dies bedeutet, dass man sich in Räumen mit erhöhtem Radioaktivitätsgehalt (z.B. Radon) oder in Strahlenschutzbereichen nur so lange wie unbedingt erforderlich aufhält, oder Patienten nur bei strenger fachkundiger Indikation einer radiologischen Untersuchung unterzieht.
- der Abstand zur Strahlenquelle so groß wie möglich gewählt wird. Das Abstandsquadrat-Gesetz ist eines der effektivsten Schutzmöglichkeiten für beruflich strahlenexponierte Personen. Wenn z.B. ein Arzt bei einer Röntgenuntersuchung einen Schritt vom zu untersuchendem Patienten zurücktritt (von ca. 30 cm auf 1 m) so wird die Dosis um den Faktor 10 bereits reduziert.
- Abschirmungen genutzt werden sollen. Bei Röntgenstrahlung kann z.B. eine Bleischürze je nach Strahlenqualität zwischen einem Faktor 10 und 100 die Dosis reduzieren. Bauliche und technische Strahlenschutzvorkehrungen sind einzuplanen.

Das Strahlenrisiko ist stark vom Alter bei Exposition abhängig. Aus diesem Grund gelten besondere Schutzvorkehrungen für das ungeborene Kind. Auch bei Kindern und Jugendlichen sind strengste Maßstäbe für die Schutzmöglichkeiten anzulegen.

So werden Kinder im Mutterleib heute nur noch in Notfallsituation der Mutter Röntgenstrahlung ausgesetzt und in allen anderen Fällen wird die Diagnostik mit nicht ionisierenden Strahlen (Ultraschall, Magnetresonanztomographie) durchgeführt.

Als Konsequenz aus dem Strahlenschutz sind heute, mit Ausnahme des genehmigten, qualitätsgesicherten Mammographie-Screenings, keine Reihenuntersuchungen mit Röntgenstrahlen oder „Routine-Untersuchungen“ mehr erlaubt.

Die Medizin und insbesondere die Röntgendiagnostik bewirkt im statistischen Mittel mit ca. 2 mSv/Jahr eine zusätzliche Strahlendosis zur etwa gleich hohen natürlichen Strahlenexposition. Alle Versuche, in Deutschland diese medizinische Exposition zu reduzieren, waren bisher erfolglos, wobei gerade bei der Rechtfertigung einer radiologischen Untersuchung die größten Einsparpotentiale liegen. In den letzten Jahren ist die medizinische Strahlenexposition auf Grund der stark wachsenden Nutzung von CT-Untersuchungen gestiegen [91].

Das wissenschaftliche Beratungsgremium des Bundesumweltministeriums, die Strahlenschutzkommission, hat mit ihrer Stellungnahme vom 12. Mai 2005 nach Auswertung aller vorliegenden Gesundheitsstudien zum Radon festgestellt, dass ab dem Bereich von 100 bis 200 Bq/m³ eine statistisch signifikante Erhöhung der Lungenkrebsrate durch Radon gegeben ist. Der Gedanke der Vorsorge verlangt Maßnahmen zum Schutz vor Radon unterhalb dieser Schwelle der Signifikanz. Grundsätzlich kann die Radonkonzentration in Wohnräumen durch vermehrtes Lüften oder Belüften gesenkt werden. Dabei erhöht sich aber insbesondere im Winter der Wärmeverlust. Bei höheren Radonkonzentrationen empfehlen sich bauliche Maßnahmen wie z.B. die Beseitigung undichter Stellen, die Versiegelung von Kellerböden oder das Abdichten von Wänden. In Gebieten mit erhöhter Radonkonzentration im Boden sollte die tatsächliche Innenraumbelastung ermittelt und dem Gebäudezustand angepasste Sanierungsmaßnahmen ergriffen werden. Bei Neubauten sind die entsprechenden bautechnischen Maßnahmen von vornherein einzuplanen. Das Bundesumweltministerium bietet Hilfen bei der Sanierung radonbelasteter Wohnungen an. Dafür hat das Ministerium Merkblätter zur Sanierung von radonbelasteten Häusern erstellt, die kostenlos versandt werden.

Bei beruflichen Tätigkeiten im Umfeld natürlicher Strahlenquellen (kosmische, terrestrische Strahlung, natürliche radioaktive Stoffe) sind ab Strahlendosen oberhalb von 1

mSv Auflagen für Arbeitgeber festgelegt worden, so dass z.B. die Strahlenexposition ermittelt werden muss und gegebenenfalls Schutzmaßnahmen eingeführt werden müssen. Beim Umgang mit angereicherten radioaktiven Stoffen (Kernenergie) gelten die Regelungen für beruflich strahlenexponierte Personen. Hier ist in einer Hierarchie vom Verantwortlichen über den Beauftragten der Strahlenschutz organisiert und personifiziert [90].

4.5. Private Lebensführung und Ernährung

| 4.8. | Evidenzbasierte Empfehlung | 2010 |
|-----------------------------|--|------|
| Empfehlungsgrad C | Ernährung, die reich an Früchten, frischen Gemüsen und Tomaten ist, verringert das Erkrankungsrisiko für Lungenkrebs und wird daher empfohlen. | |

Physikalische Aktivität führt im Vergleich zu sitzender Tätigkeit zu einer Verringerung des Lungenkrebsrisikos, auch unter Berücksichtigung des Zigarettenrauchens [110], [111], [112].

Ebenso wirkt eine Ernährung, die reich an Früchten und Gemüse ist, protektiv [12], [113], [114], [115], [116], [117]. In einer großen europäischen Studie sowie einer zusammenfassenden Analyse von 7 Kohorten wurde ein starker protektiver Effekt ausschließlich [118] beziehungsweise vorzugsweise [119] der Einnahme von Früchten und weniger dem Verzehr von Gemüse zugeschrieben. Nach der vorherrschenden Hypothese beruht dieser Effekt auf dem Vorhandensein von Antioxidantien, die den oxidativen DNA-Schaden der Zelle und damit das Krebsentstehungsrisiko verringern [120].

Einzelne Nahrungsbestandteile wurden in Klassen gruppiert oder auch einzeln analysiert. Dabei zeigte sich für Tomaten [121], [122], [123] und Kreuzblütengewächse (Gemüsekohlsorten wie Weißkohl, Rotkohl, Brokkoli, Blumenkohl, Rosenkohl, Senfkohl, Kohlrabi, aber auch Radieschen, Raps, Senf, Meerrettich und Kresse) [116], [123] ein verringertes Risiko (Evidenzgrad 4). Entsprechende Studien basieren entweder auf der Auswertung entsprechender Fragebögen oder der Analyse von assoziierten, antioxidativ wirksamen Mikronährstoffen im Blut, anderen Flüssigkeiten oder Körperbestandteilen. So ergab eine Metaanalyse für Selen mittels Fragebogen zwar keine positive Assoziation, während erhöhte Selenspiegel mit Blut und in Zehennägeln auf einen protektiven Effekt hinwiesen [124].

Mehrere Untersuchungen, die sowohl die Nahrungsaufnahme dokumentierten als auch Blutkonzentrationen maßen, wiesen für Carotinoide eine Protektion aus [125], [92], [93], [94], [95], [96]. Sie haben zu den großen Chemopräventionsstudien geführt, die jedoch weitgehend negativ ausfielen bzw. teilweise sogar eine schädliche Wirkung zeigten (s.u.). Kohortenstudien wiesen zwar tendenziell ebenfalls auf einen protektiven Effekt einer Vielzahl von Carotinoiden [113], [121], [97] und eines antioxidativen Index [94] hin. Die Zusammenführung der Daten von 7 solcher Studien konnte jedoch für keines der Carotinoide außer β -Kryptoxanthin eine starke protektive Assoziation aufzeigen [93]. Die Datenlage für Vitamin C ist suggestiv für einen positiven Effekt, während für Vitamin A keine Aussagen getroffen werden konnten [98]. Dagegen waren erhöhte Serumspiegel von Vitamin B6 mit einem verminderten Lungenkrebsrisiko behaftet, von Fولاتen oder Vitamin B12 hingegen nicht [99].

In den letzten Jahren wurden vermehrt pflanzenchemische Wirkstoffe wie Flavonoide und Isothiozyanate untersucht. Diese niedermolekularen Substanzen werden von Pflanzen gebildet und haben entweder eine potente antioxidative Aktivität (Flavonoide) oder induzieren Phase-2-Detoxifikationsenzyme wie Glutathion-S-Transferase (Isothiozyante) und könnten darüber antikanzerogen wirken. Bei Isothiozyanaten handelt es sich um Metabolite von Glukosinolaten, die in hoher Konzentration bei Kreuzblütengewächsen vorkommen. Ähnlich wie bei dieser Gemüsesorte war das Lungenkrebsrisiko niedriger bei vermehrter Einnahme oder erhöhten Urinspiegeln von Isothiozyanaten [100], [101], [102]. Ebenso gibt es hinreichende Evidenz, dass Flavonoide, insbesondere Quercetin, in ähnlicher Weise zu einer Reduktion der Lungenkrebsrate führen können [103], [104], [105] (Evidenzgrad 3a).

Flavonoide kommen vor in Äpfeln, Sellerie, Zwiebeln, Teeblättern, Zitrusfrüchten, Beeren und Soja [104]. Knoblauch war hingegen nicht protektiv gegenüber Lungenkrebs [106]. Insofern ist anzunehmen, dass organischer Schwefel, der sowohl in hoher Konzentration in Zwiebeln aber auch Knoblauch vorkommt, nicht für den protektiven Effekt verantwortlich ist [104].

Hoher Alkoholkonsum ist mit einem erhöhtem Lungenkrebsrisiko assoziiert [107] ebenso wie ein erniedrigter Body-Mass-Index [92], [108]. Beim Alkoholkonsum scheint Bier eher einen negativen Einfluss zu haben, während Weinkonsum eher mit einer Verringerung des Lungenkrebsrisikos assoziiert ist [109]. Der Effekt von Alkoholkonsum auf das Lungenkrebsrisiko ist epidemiologisch nur schwer von einem häufig begleitenden Zigarettenkonsum abzugrenzen, welcher möglicherweise für diese Assoziation verantwortlich ist.

4.6. Medikamentöse Primär- und Sekundärprävention (Chemoprävention)

| 4.9. | Evidenzbasierte Empfehlung | 2010 |
|-----------------------------|---|------|
| Empfehlungsgrad A | Eine medikamentöse Primär- oder Sekundärprävention kann bislang außerhalb von Studien nicht empfohlen werden. | |

Ausgehend von experimentellen Daten und weiteren Beobachtungen [120], die die Hypothese unterstützten, dass β -Carotine und Retinoide möglicherweise chemopräventiv wirken, wurden drei große randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Chemopräventionsstudien in Hochrisikopopulationen (starken Rauchern) initiiert [126], [127], [128]. Bei keiner dieser Studien konnte ein protektiver Effekt beobachtet werden (Evidenzgrad 1b). Darüber hinaus war bei zwei Studien die β -Carotingabe sogar mit einem erhöhtem Lungenkrebsrisiko assoziiert [128], [129] (Evidenzgrad 2b).

Ebenfalls negative Ergebnisse ergaben sich in großen Studien für die Gabe von Aspirin [129], [130], [131], Vitamin E [132], Retinyl palmitate [133], [134], N-Acetylcystein [134] und andere Substanzen (Übersicht bei: [134]).

Diese insgesamt ernüchternden Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Rolle von Mikronährstoffen in der Chemoprävention komplexer sind als zunächst angenommen. Auch haben sie dazu geführt, keine weiteren großen Studien mehr zu initiieren,

sondern eher kleine Studien durchzuführen, die als Zielpunkt geeignete Surrogat-Biomarker der pulmonalen Karzinogenese untersuchen [134].

Ebenso ist die Datenlage bei Studien zur sekundären Prävention des Lungenkrebs eher ernüchternd. N-(4-hydroxyphenyl)retinamide (4-HPR) war nicht effektiv bzgl. einer Reversion von Plattenepithelmetaplasie, Dysplasie oder anderer genetischer und phänotypischer Abnormitäten im Bronchialepithel von Rauchern [135]. Gleichfalls zeigte Isotretinoin keinen Einfluss auf eine Plattenepithelmetaplasie [135]. Inhalierte Kortikosteroide zeigten keinen Effekt bzgl. einer Regression älterer bronchialer Dysplasien oder der Prävention neu aufgetretener Läsionen [136]. 13-cis-retinoic acid (13cRA) wies hingegen eine signifikante Aktivität in Bezug auf eine Verringerung bzw. Reversion einer Leukoplakie der Mundschleimhaut auf. Es war ebenfalls aktiv in Bezug auf die Entstehung von sekundären Zweitkarzinomen in der Lunge oder dem Ösophagus bei Überlebenden eines Kopf-Hals-Karzinoms [137].

Konsultationssfassung

5. Früherkennung des Lungenkarzinoms

5.1. Bildgebende Verfahren

5.1.1. Einleitung

Die späte Diagnose ist mitverantwortlich für die hohe Sterblichkeit an einem Lungenkarzinom. Die Notwendigkeit eines Früherkennungsprogramms ist daher unumstritten. Mit den in den letzten Jahren erfolgten Publikationen der Ergebnisse mehrerer großer randomisiert-kontrollierter Studien zur Lungenkrebs-Früherkennung mittels Low-Dose-Computertomografie liegen nunmehr Daten vor, die in der Nutzen-Risiko-Abwägung eine positive Empfehlung zur Etablierung eines Lungenkrebsfrüherkennungs-Programms begründen können.

5.1.2. Röntgenthorax-Übersicht

| 5.1 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|--------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad A | Bei asymptomatischen Risikopersonen für ein Lungenkarzinom soll eine Früherkennung mittels Thoraxübersichtsaufnahmen allein oder in Kombination mit zytologischen Sputumuntersuchungen nicht erfolgen. | |
| Level of Evidence 1a | [138] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Hintergrund

Studien zur Früherkennung von Lungenkarzinomen bei Risikopersonen mit bildgebenden Verfahren wurden zunächst unter Einsatz der Röntgenthoraxübersichtsaufnahmen bei starken Rauchern in den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts durchgeführt. In randomisierten multizentrischen Studien in den USA [139], [140], [141], [142] und der damaligen Tschechoslowakei [143] wurde die Thoraxübersichtsaufnahme allein sowie in Kombination mit zytologischen Sputumuntersuchungen eingesetzt. Die US-amerikanische PLCO-Studie (Prostate, Lung, Colorectal, Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial) war darunter mit 154.934 Teilnehmern die größte randomisiert-kontrollierte Studie. Es wurden Raucher und Nichtraucher im Alter von 55-74 Jahre eingeschlossen. Die Mortalitäts-Daten wurden 2011 publiziert [144] und fanden mit Daten acht weiterer Studien (mit insgesamt 453.965 Probanden) Eingang in ein Cochrane-Review [138]. Jährliche Röntgenthorax-Übersichten über 4 Jahre und eine Nachbeobachtung von 13 Jahren führten in der PLCO-Studie nicht zu einer Reduktion der Lungenkarzinom-Sterblichkeit im Vergleich zur Standard-Versorgung (RR 0.99, 95% CI 0.91 bis 1.07). In der Metaanalyse und dem Vergleich verschieden intensiver Screeningkonzepte zeigte sich eine statistisch nicht signifikant erhöhte Lungenkarzinom-Sterblichkeit um 11% (RR 1.11, 95% CI 1.00 bis 1.23) bei intensiverem Screening mittels Röntgenthorax-Übersichten im Vergleich zu weniger intensivem Screening. Wenn jährliche Röntgenthorax-Übersichten mit einer zytologischen Sputumuntersuchung kombiniert wurden, war ein statistisch ebenfalls nicht signifikanter Trend zu einer reduzierten Lungenkarzinom-Sterblichkeit

(RR 0.88, 95% CI 0.74 bis 1.03) im Vergleich zu alleinigen jährlichen Röntgenthorax-Übersichten zu beobachten.

5.1.3. Computertomographie (CT) des Thorax

| 5.2 | Evidenzbasiertes Statement | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Level of Evidence 1a | <p>Asymptomatischen Risikopersonen für ein Lungenkarzinom definiert durch ein Alter zwischen 50 und höchstens 75 Jahren, einer Raucheranamnese von ≥ 15 Zigaretten/Tag für mindestens 25 Jahre oder ≥ 10 Zigaretten pro Tag für mindestens 20 Jahre sowie fehlender bzw. weniger als 10-jähriger Nikotinkarenz profitieren von einem strukturierten Lungenkarzinom-Früherkennungsprogramm mittels jährlicher Low-Dose-CT-Untersuchungen.</p> <p>Die genauen Rahmenbedingungen sind noch durch das Bundesumweltministerium, den Gemeinsamen Bundesausschuss und evtl. weitere Fachkreise festzulegen.</p> | |
| | [145]; [146]; [138]; [147] | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund zu Empfehlung 5.2.

Mit der Einführung der Computertomographie (CT) und insbesondere der dosisreduzierten helikalen Spiral-CT als sehr sensitiver Methode zur Detektion auch kleiner Lungenrundherde kam in den 1990er Jahren erneut Interesse an der radiologischen Früherkennung von Lungenkarzinomen auf. Diese frühen, nicht randomisierten, CT-Studien konnten zeigen, dass mittels CT-Screening Frühkarzinome detektiert werden können. In der Folge wurden in Europa und USA randomisiert-kontrollierte Studien initiiert, die im primären Endpunkt den Effekt eines CT-Screenings auf die Lungenkrebssterblichkeit untersuchten.

Mit der Publikation der Ergebnisse der europäischen NELSON-Studie Im Jahr 2020, liegen nunmehr Daten von (allen) 8 randomisierten Studien zum Low-Dose CT-Screening mit Ergebnissen zur lungenkarzinombedingten Mortalität vor (siehe Tabelle unten). Während die frühen europäischen Studien (DANTE, DLST, ITALUNG, MILD) nicht ausreichend gepowert waren, um eine signifikante Reduktion der lungenkarzinombedingten Mortalität mittels CT-Screening zeigen zu können, gelang dies erstmals in der großen US-amerikanischen Studie, dem National Lung Screening Trial (NLST) mit dem Vergleich von jährlichem Screening mittels Low-Dose-CT- vs. konventioneller Röntgen Thorax-Untersuchung, deren Ergebnisse im Jahr 2011 publiziert und im Weiteren sehr intensiv diskutiert wurden. In der Nutzen-Risiko Abwägung auf Basis der Daten des NLST kamen die Fachgesellschaften im europäischen Konsens damals zu keiner uneingeschränkt positiven Empfehlung für ein CT-Screening [151][152][152][153][152][154]. Insbesondere die hohe Rate an falsch-positiven Befunden und die hohe Komplikationsrate bei der Abklärung dieser Befunde trugen die Bedenken. Diese Einschätzung spiegelte sich auch in der zurückhaltenden „kann-Empfehlung“ zum CT-Screening für das Lungenkarzinom in der 2018 publizierten (letzten) Version dieser Leitlinie wider.

Sowohl die große niederländisch-belgische NELSON-Studie als auch die deutlich kleinere deutsche LUSI-Studie und die 10-Jahres-Nachauswertung der italienischen MILD-Studie konnten die positiven Ergebnisse des NLST bestätigen und ebenfalls eine signifikante Reduktion der lungenkarzinombedingten Mortalität mittels CT-Screening zeigen.

Zwei aktuelle Meta-Analysen von Hunger et al. und Passiglia et al. errechneten auf der Basis der 8 randomisierten-kontrollierten Studien mit insg. 87.876 eingeschlossenen Risikopersonen (LDCT vs. kein LDCT: ITALUNG, LUSI, MILD, NELSON, DANTE, DLCST; LDCT vs. Röntgen Thorax: NLST, LSS) eine Risikoreduktion bzgl. der lungenkarzinombedingten Mortalität von 12% (RR 0,88; 95%-KI 0,79-0,97), respektive 13% (RR 0,87; 95%-KI 0,78-0,98). Ein statistisch signifikanter Einfluss auf die Gesamtmortalität war in den Meta-Analysen bedingt u.a. durch unzureichende Power und unterschiedliche Studiendesigns der Einzelstudien nicht erkennbar, hingegen konnten in den gepoolten Low-Dose-CT-Screeningkohorten positive Effekte im Sinne von häufigerer Diagnose von Lungenkarzinomen in früheren Stadien bzw. geringeren Raten an späten Stadien sowie hieraus resultierend höheren Resektionsraten statistisch signifikant belegt werden [145][146].

Außerhalb von Deutschland wurden nationale Low-Dose-CT Lungenkrebs-Screeningprogramme bereits in den USA, Australien, Kroatien und Polen etabliert. In Europa laufen zudem regionale Pilotprogramme in Deutschland, Frankreich, Großbritannien und der Tschechischen Republik [149]. Die Analyse der initialen Screeningrunde von 5 britischen Pilotzentren wies eine Lungenkrebsprävalenz von 2,2 % (250/11.148 gescreenteten Individuen) sowie verglichen mit 8 randomisiert-kontrollierten Studien günstigere Raten bzgl. falsch-positiver Befunde (2,0%; 291/11.148) und Resektion von benignen Befunden (0,07%; 8/11.148) auf [148].

Im Hinblick auf die angestrebte Etablierung eines nationalen Lungenkrebs-Screeningprogramms in Deutschland stand eine Neubewertung der Datenlage an. Als erster entscheidender Schritt wurde im Oktober 2020 die im Auftrag des G-BA durchgeführte Evidenzbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vorgelegt. In seinem Abschlussbericht stellte das IQWiG einen Nutzen des Low-Dose-CT-Screenings gegenüber keinem Screening fest und somit, dass für (ehemalige) starke Raucherinnen und Raucher der Nutzen des Low-Dose-CT-Lungenkrebscreenings den Schaden überwiegt [147]. Die davon unabhängige wissenschaftliche Bewertung durch das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) gemäß § 84 Absatz 3 Strahlenschutzgesetz wurde im April 2021 den Fachgesellschaften zur Stellungnahme vorgelegt und im September 2021 zusammen mit einer Replik des BfS zu den Stellungnahmen der betroffenen Fachkreise veröffentlicht [150]. Darin wird festgestellt: „Die Abwägung von Nutzen und Risiko zeigt, dass die Lungenkrebsfrüherkennung mittels LDCT bei Rauchenden die Lungenkrebssterblichkeit verringert, andererseits aber auch mit Strahlenrisiken und unerwünschten Wirkungen verbunden ist. Um ein möglichst vorteilhaftes Nutzen-Risiko-Verhältnis sicherzustellen, sind strenge Bedingungen und Anforderungen an eine Lungenkrebsfrüherkennungsmaßnahme mittels LDCT zu stellen.“

Mit dieser positiven Bewertung durch das BfS sind die Weichen für die erforderliche genehmigende Verordnung eines LDCT-basierten Lungenkrebsfrüherkennungsprogramms durch das Bundesumweltministerium gestellt. Diese steht allerdings zum gegenwärtigen Zeitpunkt (Februar 2022) noch aus. Im Weiteren werden derzeit durch den G-BA im Benehmen mit dem BfS und den Fachgesellschaften die Rahmenbedingungen für ein nationales Lungenkarzinom-Früherkennungsprogramm festgelegt. Dies betrifft insbesondere folgende Eckpunkte:

- Definition Einbeziehung und Adressierung der zu untersuchenden Risikopopulation
- Verpflichtendes Angebot einer begleitenden Raucherentwöhnung
- CT-Technik und strukturelle Voraussetzungen

- Abklärungsalgorithmus/Rundherdmanagement
- Einbindung in eine qualifizierte interdisziplinäre Versorgungsstruktur
- Zusatzauswertung/-Nutzen
- Dokumentation und Qualitätssicherung

Angesichts des derzeit laufenden Prozesses der nationalen und europäischen Konsensbildung beschränken wir uns in diesem Kapitel aktuell auf die tabellarische Auflistung der relevanten Studien sowie auf eine generelle Empfehlung und verweisen auf zukünftige Aktualisierungen entsprechend den weiteren Entwicklungen. Mit der Einführung eines nationalen (oder Europa-weiten) LDCT-basierten Lungenkrebsfrüherkennungsprogramms ist nach derzeitigem (Februar 2022) Sachstand nicht vor 2024 zu rechnen.

Tabelle 13: RCTs zur Früherkennung des Lungenkarzinoms mittels Low-Dose CT

| RCT/ Land | Einschlusskriterien | Vergleichsinterventionen | Anzahl an Probanden im LDCT Arm | Ergebnis bzgl. karzinomspez. Sterblichkeit |
|-----------------------------|--|---|--|--|
| NLST/ USA [158] | 55-74 Jahre, ≥ 30 Packungsjahre, Rauchstopp vor nicht mehr als 15 Jahren, Männer und Frauen, multizentrisch | Röntgen-Thorax | 26.722 | stat. signifikant (1,3% vs. 1,7%) OS: 7% vs. 7,5% |
| DANTE [159], [160]/ Italien | 60-75 Jahre, ≥ 20 Packungsjahre, nur Männer, monozentrische | Kein Screening, klinische Untersuchung Bei Studienbeginn Röntgen-Thorax + Sputum-Zytologie | 1.276 | stat. nicht sign. (4,66% vs. 4,64%) |
| MILD [162], [157]/ Italien | ≥ 49 Jahre, ≥ 20 Packungsjahre, Männer und Frauen | Kein Screening, Angebot Raucherentwöhnung | Jährlich 1.190 2-jährlich 1.186 | stat. signifikant (1,6% vs. 2,3%) stat. signifikant (1,8% vs. 2,3%) |

| RCT/ Land | Einschlusskriterien | Vergleichs- interventionen | Anzahl an Probanden im LDCT Arm | Ergebnis bzgl. karzino-spez. Sterblichkeit |
|--|--|---|---------------------------------|--|
| DLCST [163], [161]/ Däne-mark | 50-70 Jahre, ≥ 20 Packungsjahre Männer und Frauen, monozentrisch | Kein Screening, Lungenfunktions-test | 2.052 | nicht stat. signifikant (1,9% vs. 1,9%) |
| NELSON [164], [165], [166], [167], [156]/ NL | 50-75 Jahre, ≥ 15 Packungsjahre, Männer und Frauen, 4 Zentren | Kein Screening, Angebot Raucherent-wöhnung | 7.900 | stat. signifikant (2,6% vs. 3,3%) |
| LUSi [168], [155]/D | 50-69 Jahre, ≥ 25 Packungsjahre, Männer und Frauen, monozentrisch | Kein Screening, Angebot Raucherent-wöhnung | 2.029 | stat. signifikant (1,4% vs. 2,0%) |
| ITALUNG Italien 2004-2006 | 55 – 69 Jahre, ≥ 20 Packungsjahre, Männer und Frauen, multizentrisch | Kein Screening, Angebot Raucherent-wöhnung | 1.613 | stat. nicht signifikant (3,6% vs. 4,6%) |
| LSS USA 2000 | 55 - 74 Jahre, ≥ 30 Packungsjahre, Rauchstopp vor nicht mehr als 10 Jahren, Männer und Frauen, multizentrisch | Röntgen-Thorax | 1.660 | stat. nicht signifikant (1,9% vs. 1,6%) |

5.2. Sputumzytologie/ Endoskopische Verfahren/ Tumormarker

| 5.3 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-----------|--|------------------|
| EK | <p>Bei asymptomatischen Risikopersonen für ein Lungenkarzinom soll ein Screening mittels:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sputum-Zytologie und/oder • Bronchoskopie und/oder • Biomarkern (z. B. klassische Tumormarker, Liquid biopsies, Atemgas-Exhalat-Analysen) <p>nicht erfolgen.</p> | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Hintergrund

Sputumzytologie

Die großen Studien zur Sputumzytologie in den 1970er und 1980er Jahren untersuchten überwiegend die Rolle der Sputumzytologie in Verbindung mit konventionellem Röntgen-Thorax-Screening und der eigenständige Beitrag der Sputumzytologie zum Screening blieb dabei oftmals unklar (Mayo Lung Project: [139], [170], [171]; Johns Hopkins Project: [172], [173], [174], [175]; Memorial Sloan-Kettering Center Project: [141], [176]). Diese Studien waren darüber hinaus bezüglich der Rolle der Sputumzytologie oftmals nicht ausreichend „gepowert“. Insgesamt waren alle bis heute verfügbaren Studien nicht in der Lage, einen Überlebensvorteil durch das Screening mittels Sputumzytologie oder durch die Kombination der Sputumzytologie mit radiologischer Diagnostik zu belegen. Auch in einer Metaanalyse der Studiendaten (Cochrane Review) ergaben sich keine Belege für einen Überlebensvorteil durch Screening mittels Sputumzytologie [138] (Evidenzgrad 1a).

Weitere Verbesserungen der Sputumdiagnostik konnten zwischenzeitlich z.B. mit computerunterstützter zytometrischer Bildanalyse [177], [178], [179], [180] und molekularbiologischen Methoden erzielt werden [181], [182], [183], [184], [185], [186], [187], [188], [189], [190], [191], [192], [193], [194]. Auch gibt es Bemühungen um neue Strategien zur weiteren diagnostischen Abklärung von Patienten mit positiven Befunden im Sputum-Screening [195], teilweise im Kombination mit Niedrig-Dosis-CT und Fluoreszenz-Bronchoskopie [196]. Große prospektive Studien, die eine Neubewertung der Sputumzytologie auf der Basis dieser Techniken als Screeningverfahren zuließen, stehen noch aus.

Endoskopische Verfahren

Bei klinischem Verdacht auf ein Lungenkarzinom oder bei verdächtigen Befunden in den nicht-invasiven Methoden erfolgt in der Regel eine Bronchoskopie. Die klassische Weißlichtbronchoskopie erkennt zwar gut manifeste endobronchiale Tumoren, übersieht jedoch unter Umständen frühe Veränderungen im Schleimhautniveau (Dysplasie, Carcinoma in situ, frühes invasives Karzinom). Die Sensitivität der Weißlichtbronchoskopie ist somit für das „Frühkarzinom“ nicht optimal. Die Entdeckung früher neoplastischer Läsionen kann durch technische Neuentwicklungen wie die

Autofluoreszenzbronchoskopie oder das sog. „narrow-band-imaging“ deutlich verbessert werden [197], [198]).

Auf Grund der Invasivität der Bronchoskopie ist sie nicht zur Frühdiagnostik bei asymptomatischen Risikokollektiven geeignet. Empfehlungen zum Einsatz der Bronchoskopie im Rahmen der Primärdiagnostik des Lungenkarzinoms finden sich im Kapitel Diagnostik.

Tumormarker

Schneider u. Mitarbeiter [199] unterzogen ein Panel von Tumormarkern des Lungenkarzinoms (CRP, SCC, CEA, NSE, CYFRA 21-1, M2-PK) bei 647 Patienten, von denen 200 an einem Lungenkarzinom erkrankt waren, einer Fuzzy-Logik-Analyse. Die Sensitivitäten der genannten Tumormarker liegen für die Tumorstadien I und II zwischen 20 und 30 %, maximal bei 67 %. Mit Einsatz der Fuzzy-Logik-Analyse stieg die Sensitivität (bei einer zugrunde gelegten Spezifität von 95 %) auf 75 %. Der positive prädiktive Wert lag damit bei 87 %, der negative prädiktive Wert bei 89 %. Geht man unter analogen Randbedingungen von einem realistischen Screening-Kollektiv aus, in welchem die Punktprävalenz eines Lungenkarzinoms realistischerweise nicht mehr als 2 % beträgt, so liegt bei einer wiederum zugrunde gelegten Sensitivität von 75 % und einer Spezifität von 95 % der positive prädiktive Wert nur noch bei 23 %, der negative prädiktive Wert bei 99 %. Da ein positiver prädiktiver Wert von 23 % für ein groß angelegtes Screening viel zu häufig (nämlich in 77 % der „verdächtigen“ Fälle) einen später unbegründeten Tumorverdacht auslösen würde, ist das Verfahren – für sich allein genommen – zum Screening großer Kollektive ungeeignet. Es könnte seinen Stellenwert in Kombination mit anderen Screeningverfahren unter Beweis stellen.

Weiterhin sind molekularbiologische und -genetische Verfahren im peripheren Blut in Entwicklung. Hierzu zählen neben vielen anderen Methoden z. B. Analysen zirkulierender Tumorzellen (Lianidou [200], [201], [169] und zellfreier DNA [202] im Blut, aber auch Analysen aus der Ausatemluft [204] und aus dem Urin [203]. Für keines dieser neuen Verfahren konnte bislang ein Überlebensvorteil beim Einsatz zur Früherkennung des Lungenkarzinoms gezeigt werden, sodass sie bislang nicht für den Routineeinsatz empfohlen werden können.

Konsultieren Sie bitte Ihren Arzt für eine individuelle Beratung.

6. Diagnostik

6.1. Klinische Präsentation

6.1.1. Symptome

Gemäß der Übersicht von Spiro et al. aus 2007 weisen rund 90% der Patienten mit Lungenkarzinom bereits initial Krankheitssymptome auf [208]. Neuere retrospektive Beobachtungsstudien aus Spanien (9.876 Lungenkrebspatienten; Zeitraum 2016-2019) und China (7.184 Lungenkrebspatienten; Zeitraum 2005-2014) zeigen geringere Symptomraten bei Erstdiagnose um 70% [205], [206]. Die Prognose asymptomatischer Patienten ist besser als diejenige symptomatischer Patienten [208] [207]. Die Häufigkeit initialer Symptome nimmt mit höheren Lungenkrebsstadien zu, wie in der spanischen Beobachtungsstudie gezeigt (Symptome im Stadium I 40,7%, im Stadium II 57,5%, im Stadium III 69,8% und im Stadium IV 72,3%). Folgende Symptome und klinische Zeichen treten initial beim Lungenkarzinom auf:

Tabelle 14: Häufigkeit von Initialsymptomen bei Lungenkarzinom (modifiziert nach Spiro et al., 2007)

| Symptom bzw. klinisches Zeichen | Häufigkeit |
|---------------------------------------|------------|
| Husten | 8-75% |
| Gewichtsverlust | 0-68% |
| Luftnot | 3-60% |
| Brustschmerzen | 20-49% |
| Hämoptyse | 6-35% |
| Knochenschmerzen | 6-25% |
| Fingerendteilveränderungen (Clubbing) | 0-20% |
| Fieber | 0-20% |
| Schwächegefühl | 0-10% |
| Quelle :[208] | |

Basierend auf der Übersicht von Spiro et al., werden etwa ein Drittel der Symptome durch den Primärtumor verursacht. In einem weiteren Drittel der Erkrankungsfälle existieren systemische Symptome wie Anorexie, Gewichtsverlust oder Schwächegefühl (Asthenie), und in wiederum einem Drittel der Erkrankungen sind für einen definierten

Metastasierungsort spezifische Symptome vorhanden [208]. Aus den beiden bereits genannten neueren Studien aus Spanien und China ist keine eindeutige Trendumkehr ableitbar [205], [206].

Mehrwöchige bis mehrmonatige Verzögerungen in der Diagnosestellung sind häufig. Sie entstehen einerseits durch die relativ späte Vorstellung des Patienten bei seinem Hausarzt/praktischen Arzt, andererseits durch die verzögerte Überweisung an den Spezialisten für Lungentumorerkrankungen bzw. an den Lungenarzt [209]. Die Zeitpunkte und Intervalle vom ersten Symptom bis zum Behandlungsbeginn wurden im Aarhus Statement Paper gut definiert [91]. Gleichzeitig wurden in verschiedenen Ländern variierende Richtwerte für maximale Wartezeiten im Rahmen der Lungenkrebsbehandlung vorgegeben [209]. Derzeit können jedoch keine evidenzbasierten Empfehlungen zu maximalen Wartezeitintervallen gegeben werden.

6.1.2. Symptome des Primärtumors

Zentrale Lungenkarzinome führen häufiger als periphere Tumoren zu klinischen Symptomen. Husten (auch ein sich ändernder Hustencharakter des COPD-Patienten mit bekanntem chronischen Husten) ist das am häufigsten beobachtete Symptom, gefolgt von Dyspnoe, Brustschmerzen und Hämoptyse bzw. Expektorat eines blutig tingierten Sputums. Andere Manifestationen wie Vena-cava-superior-Syndrom, Dysphagie oder Stridor sind eher selten [208].

Gerade die Konstellation von Hämoptyse und unauffälligem Röntgenbild der Thoraxorgane bei >40-jährigen Patienten mit COPD und Raucheranamnese sollte Anlass sein, die Indikation für eine weitere Diagnostik wie CT-Thorax oder Bronchoskopie zu prüfen [210].

6.1.3. Symptome und klinische Zeichen der intrathorakalen Tumorausbreitung

Als Folge einer direkten Tumorausbreitung oder des Lymphknotenbefalls können durch Beteiligung von nervalen Strukturen, Brustwand, Gefäßstrukturen oder viszeralen Organen wie Ösophagus verschiedene Symptome auftreten. Dazu gehören z.B. die Heiserkeit (linksseitige Stimmbandparese bei Infiltration des N. recurrens), die Läsion des Plexus brachialis (Tumor oberhalb des Sulcus superior, Pancoast-Tumor), das Horner-Syndrom (Befall des Ganglion stellatum) und das Vena-cava-superior-Syndrom (obere Einflusstauung).

Brustwandschmerzen oder Thoraxschmerzen sind durch die Invasion des Tumors in die Pleura bzw. Brustwand bedingt und treten bei ca. 50 % der Patienten im Krankheitsverlauf auf. Auch eine Rippenmetastasierung kann für Thoraxschmerzen verantwortlich sein.

6.1.4. Symptome der extrathorakalen Tumorausbreitung

Bei ungefähr einem Drittel der Patienten sind Symptome bedingt durch extrathorakale Metastasen vorhanden. Die Prädispositionsorgane einer Metastasierung sind die Knochen (insbesondere das Achsenskelett und die proximalen Teile der langen Röhrenknochen), Leber, Nebennieren und intraabdominelle Lymphknoten, Hirn und axilläre, supraklavikuläre und zervikale Lymphknoten.

Häufige Symptome sind Schmerzen (z.B. durch Knochenbefall), Schwächegefühl, Gewichtsverlust, Ikterus (Leberbefall), Kopfschmerzen, Übelkeit, fokale neurologische

Manifestationen, Krampfanfälle, Verwirrtheit (ZNS-Befall). Der supraklavikuläre Lymphknotenbefall ist aufgrund seiner Zugänglichkeit für eine Feinnadelbiopsie von besonderer Bedeutung für Diagnosesicherung und Staging.

Wie in einer Metaanalyse gezeigt wurde, liegt bei Patienten mit klinischen Auffälligkeiten wie Gewichtsverlust, Anämie, Anorexie, Schwäche (Fatigue) häufig eine systemische Metastasierung vor [211]. Dieser Aspekt unterstreicht die Notwendigkeit einer gründlichen Anamnese und einer sorgfältigen klinischen Untersuchung.

6.2. Anamnese, klinische Untersuchung, Laboruntersuchungen

| 6.1 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-----------|--|------------------|
| EK | Bei Patienten mit vermutetem oder nachgewiesenem Lungenkarzinom soll eine sorgfältige klinische Evaluation inkl. Anamnese/Arbeitsanamnese und körperlicher Untersuchung durchgeführt werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 6.2 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|-----------|---|--------------|
| EK | Ein Patient mit Lungenkarzinom und einem paraneoplastischen Syndrom soll aufgrund der Symptome nicht von einem potenziell kurativem Therapieansatz ausgeschlossen werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Als **Basisdiagnostik** des Lungenkarzinoms kann das folgende Untersuchungsprogramm angesehen werden:

- Anamnese, klinische Untersuchung
- Laboruntersuchungen
- Röntgen Thorax (p.a. und seitlich)
- CT Thorax (inkl. Oberbauchregion bis inkl. Nebennieren)
- Bronchoskopie

Der initiale Verdacht auf ein Lungenkarzinom wird aufgrund entsprechender Symptome (s. „Klinische Präsentation“) und eines auffälligen Befundes in einer Röntgenaufnahme der Thoraxorgane gestellt. Neben der eigentlichen Krankheitsvorgeschichte sind Begleiterkrankungen und die Familienanamnese zu berücksichtigen. Zu erfragen sind außerdem die Rauchgewohnheiten (Bestimmung der sog. Packungsjahre; Konsum von 20 Zigaretten pro Tag für 1 Jahr entspricht 1 Packungsjahr; der Konsum von 40 Zigaretten pro Tag über 10 Jahre ergibt beispielsweise 20 Packungsjahre) sowie die berufliche Schadstoffexposition (z.B. Asbest, Arsenverbindungen, Chrom, Nickel etc.).

Die physikalische Untersuchung beinhaltet neben einer allgemeinen internistischen Untersuchung schwerpunktmäßig die Beurteilung der thorakalen Organe und die verschiedenen Lymphknotenstationen. Auf besondere klinische Zeichen wie obere Einflusstauung oder Horner-Syndrom ist zu achten (s. „Klinische Präsentation“).

Der Allgemeinzustand eines Patienten und seine Leistungsfähigkeit kann anhand des Karnofsky-Index und des ECOG/WHO Performance Status quantifiziert werden (s. Tab. [Tabelle 7](#)).

Die Basislaboruntersuchungen umfassen das Blutbild inkl. Differenzialblutbild, die Elektrolyte, die Leber- und Nierenparameter und die Gerinnungswerte.

Unverändert gilt, dass aufgrund der eingeschränkten Spezifität und Sensitivität eine routinemäßige Bestimmung von Tumormarkern wie CEA, NSE oder CYFRA 21-21 in der Primärdiagnostik wie auch in der Rezidivdiagnostik des Lungenkarzinoms nicht empfohlen wird [212].

Tabelle 15: Allgemeinzustand und Leistungsfähigkeit eines Patienten

| ECOG/WHO | Grad | Karnofsky | Index |
|---|------|---|-------|
| Nomale, uneingeschränkte körperliche Aktivität | 0 | Normale Aktivität, keine Beschwerden, kein Hinweis auf Tumorleiden | 100% |
| Mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität u. Arbeitsfähigkeit, nicht bettlägerig | 1 | Geringfügig verminderte Aktivität und Belastbarkeit | 90% |
| | | Normale Aktivität nur mit Anstrengung Deutlich verringerte Aktivität | 80% |
| Arbeitsunfähig, meist selbständige Lebensführung, wachsendes Ausmaß an Pflege und Unterstützung notwendig, weniger als 50 % bettlägerig | 2 | Unfähig zu normaler Aktivität, versorgt sich selbständig | 70% |
| | | Gelegentliche Hilfe, versorgt sich weitgehend selbst | 60% |
| Weitgehend unfähig, sich selbst zu versorgen, kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung notwendig, rasche Progredienz des Leidens, mehr als 50 % bettlägerig | 3 | Ständige Unterstützung und Pflege, häufige ärztliche Hilfe erforderlich | 50% |
| | | Überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe erforderlich | 40% |

| ECOG/WHO | Grad | Karnofsky | Index |
|---|------|---|-------|
| 100 % bettlägerig, völlig pflegebedürftig | 4 | Dauernd bettlägerig, geschulte Pflegekraft notwendig | 30% |
| | | Schwerkrank, Hospitalisierung, Aktive supportive Therapie | 20% |
| | | Moribund | 10% |

Quelle: [213]

Paraneoplastische Syndrome:

In ihrem Buch über paraneoplastische Syndrome definieren Darnell und Posner diese als „Störungen, die durch die Krebserkrankung verursacht werden, aber nicht als direkte Folge einer Krebsinvasion des betroffenen Gewebes oder Organs entstehen [214]. Paraneoplastische Syndrome werden durch biologisch aktive Substanzen wie z.B. Polypeptidhormone oder Zytokine, welche durch den Tumor produziert werden, oder z.B. durch Antikörper als Reaktion des Organismus auf den Tumor hervorgerufen. Paraneoplastische Syndrome können sich organbezogen oder als systemische Phänomene manifestieren. Bei ca. 10 % der Patienten mit Lungenkarzinom treten entsprechende Veränderungen auf (siehe Tabelle [Tabelle 8](#)). Das Ausmaß der klinischen Symptomatik korreliert nicht mit der Größe des Primärtumors. Die Krankheitszeichen können zeitlich vor der Diagnose der malignen Grunderkrankung auftreten, aber auch erst im Verlauf der Tumorerkrankung evident werden oder schließlich Zeichen eines Tumorzidivs sein. Wichtig ist, dass ein Patient mit Lungenkarzinom und einem paraneoplastischen Syndrom nicht auf der Basis der klinischen Symptome alleine von einer potenziell kurativen Behandlung ausgeschlossen wird [208], [215], [216] (Evidenzgrad 5).

Tabelle 16: Paraneoplastische Syndrome des Lungenkarzinoms

| Endokrine Syndrome | Hämatologische Syndrome |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Syndrom der inadäquaten ADH-Produktion (SI-ADH) • Cushing-Syndrom • Hyperkalzämie • Hyperkalzitoninämie • Gynäkomastie • Hypoglykämie • Hyperthyreoidismus | <ul style="list-style-type: none"> • Chronische Anämie • Leukozytose mit Eosinophilie • Leukämoide Reaktion • Autoimmunhämolytische Anämie • Erythrozytose • Thrombozytose, -penie • Mikroangiopathische hämolytische Anämie • Koagulopathie • Thrombophlebitis |

| | |
|---|--|
| <p>Neurologische Symptome</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subakute sensorische Neuropathie • Mononeuritis multiplex • Intestinale Pseudoobstruktion • Lambert-Eaton-myasthenisches Syndrom (LENS) • Myasthenia gravis • Enzephalomyelitis • Nekrotisierende Myelopathie • Tumorassozierte Retinopathie • Guillain-Barré-Syndrom • Limbische Enzephalopathie • Opsoclonus-Myoclonus • Subakute Myelopathie | <p>Dermatologische Symptome</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erytheme gyratum repens • Erythema multiforme • Tylosis • Erythroderma • Sweet-Syndrom • Acanthosis nigricans • Nekrolytische migrierendes Erythem • Exfoliative Dermatitis • Pruritus und Urtikara |
| <p>Skelettale Syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypertrophe Osteoarthropie (Pierre-Marie-Bamberger-Syndrom) • Trommelschlegelfinger | <p>Renale Syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glomerulonephritis • Nephrotisches Syndrom |
| <p>Metabolische Syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laktatazidose • Hypourikämie | <p>Kollagenose-vaskulitische Syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dermatomyositis • Polymyositis • Vaskulitis • Systemischer Lupus erythematodes (LE) |
| <p>Quelle: [217]</p> | |

Kon

6.3. Bildgebung und Diagnosesicherung

6.3.1. Bildgebende Verfahren

| 6.3 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad 0 | Die Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane (Strahlengang posterior-anterior und seitlich) kann als initiales radiologisches Verfahren eingesetzt werden. | |
| Level of Evidence 2a | [218]; [219]; [220] | |
| | Starker Konsens (95%) | |

| 6.4 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-----------|---|------------------|
| EK | Bei Patienten mit Verdacht auf ein Lungenkarzinom und absehbarer Therapieoption soll eine CT-Untersuchung der Thoraxorgane durchgeführt werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Bildgebende Untersuchungen unter Verwendung von ionisierenden Strahlen (Röntgenstrahlen, radioaktive Isotope) können bei Patienten nur durchgeführt werden, wenn ein im Strahlenschutz entsprechend fachkundiger Arzt vor der Untersuchung die rechtfertigende Indikation für den Einsatz ionisierender Strahlung nach § 83 des Strahlenschutzgesetzes (StrlSchG) gestellt hat. Dies beinhaltet insbesondere die Prüfung, dass der gesundheitliche Nutzen gegenüber dem Strahlenrisiko überwiegt.

In der Diagnostik des Lungenkarzinoms kommen überwiegend drei Verfahren zum Einsatz, die mit ionisierender Strahlung arbeiten: die Thoraxübersichtsaufnahme, die Computertomographie (CT) und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), letztere überwiegend in Kombination mit der CT in einem Gerät (PET/CT). Die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Thoraxsonographie erfolgen ohne ionisierende Strahlung; diese Verfahren sind bei der Diagnostik und beim Staging des Lungenkarzinoms für spezielle Fragestellungen (z.B. Hirnmetastasen, Sulcus-superior-Tumoren, Beurteilung einer möglichen Infiltration von Brustwand oder Mediastinum) etabliert.

Thoraxübersichtsaufnahme

Die Übersichtsaufnahme in zwei Ebenen ist das am häufigsten eingesetzte, initiale radiologische Verfahren für Thoraxerkrankungen. Damit werden Lungenkarzinome entweder aufgrund ihrer Symptome oder als asymptomatischer Zufallsbefund detektiert. Periphere Lungenkarzinome stellen sich direkt als Rundherd oder Raumforderung dar, zentrale Lungenkarzinome mitunter nur indirekt als Atelektase oder Mediastinalverbreiterung; ein Pleuraerguss ist mitunter der einzige Hinweis auf ein Lungenkarzinom im Röntgenbild. Die Thoraxübersichtsaufnahme wird als initiales radiologisches Verfahren in der Abklärung eines Lungenkarzinoms empfohlen.

Bei einer systematischen Literaturrecherche wurden 2 systematische Übersichten zur Sensitivität der Thoraxübersichtsaufnahme ([218]) sowie zur diagnostischen Genauigkeiten der Thoraxübersichtsaufnahme im Vergleich mit einer digitalen Tomosynthese ([219]) und eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zur Machbarkeit einer zeitnahen Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane ([220]) identifiziert. Beide systematische Übersichtsarbeiten wurden mit dem Evidenzlevel 2a und die RCT mit dem Evidenzlevel 1b bewertet.

Für die Detektion eines symptomatischen Lungenkarzinoms wurde in der Literatur eine Sensitivität vom 77-80% berichtet ([218]). Beide Übersichtsarbeiten schlussfolgerten, dass aufgrund der eingeschränkten Sensitivität der Thoraxübersichtsaufnahme bei negativem Befund und klinischen Verdacht auf ein Lungenkarzinom insbesondere bei Patienten mit einem hohen Risiko für Lungenkrebs eine weiterführende Diagnostik erfolgen soll.

Computertomographie (CT)

Die CT dient sowohl zur Detektion des Lungenkarzinoms als auch zur Ausbreitungsdiagnostik beim Staging. Sofern keine Kontraindikationen gegen Röntgenkontrastmittel bestehen (European Society of Urogenital Radiology (ESUR) 2018), soll zum Staging des Lungenkarzinoms grundsätzlich eine CT von Thorax und Oberbauch mit intravenöser Kontrastmittelgabe durchgeführt werden. Die Oberbauchorgane, insbesondere die Leber, sind dabei komplett abzubilden. Dabei ist die Startverzögerung für die CT nach der Kontrastmittelinjektion so zu wählen, dass der Oberbauch in der portalvenösen Kontrastmittelpphase dargestellt wird (etwa 70 Sekunden), eine zusätzliche arterielle Phase ist für das Staging des Lungenkarzinoms nicht erforderlich. Für eine suffiziente Beurteilung der Ausbreitung, insbesondere der Infiltration in benachbarte anatomische Strukturen, ist eine Schichtdicke von maximal 2 mm erforderlich; 5 mm Schichten, auch wenn sie in allen drei räumlichen Orientierungen (axial, coronar, sagittal) vorliegen, sind dafür unzureichend.

Für die Detektion eines Lungenkarzinoms stellt die CT das sensitivste radiologische Verfahren dar. Die Spezifität ist demgegenüber jedoch geringer, da entzündliche Prozesse im Lungenparenchym ein Lungenkarzinom vortäuschen können; eine offensichtliche Infiltration von Nachbarstrukturen oder der Nachweis von Metastasen sind dabei hoch suggestiv für einen malignen Tumor. Das Spektrum CT-morphologischer Erscheinungsbilder des Lungenkarzinoms ist breit und reicht vom typischen spikulierten Rundherd über glatt begrenzte Rundherde oder Raumforderungen bis hin zu infiltrativen Prozessen, die von einer Pneumonie kaum radiologisch unterscheidbar sind.

Da die CT genaue Informationen über die Lage von relevanten Befunden (z.B. Lungenherde, vergrößerte Lymphknoten) liefert, soll sie stets vor invasiven Maßnahmen, insbesondere vor einer Bronchoskopie oder Mediastinoskopie, durchgeführt werden. Auch können bronchoskopische Verfahren Artefakte in der CT verursachen, wie beispielsweise fokale pulmonale Hämorrhagien infolge von Biopsien, welche die diagnostische Aussagekraft der CT beeinträchtigen. Auch deshalb sollte eine CT nicht unmittelbar im Anschluss an eine Bronchoskopie erfolgen.

Die Niedrigdosis-CT ist eine CT-Untersuchung mit erheblich reduzierter Strahlenexposition, die sich zur Beurteilung von Hochkontrastobjekten im Lungenparenchym eignet, wie beispielsweise von pulmonalen Rundherden. Hingegen sind Weichteilstrukturen in der Niedrigdosis-CT nicht hinreichend beurteilbar. Aus diesem Grund ist die Applikation von intravenösem Kontrastmittel in der Regel nicht indiziert. Bei einem normalen Habitus des Patienten sollte bei einer Niedrigdosis-CT eine effektive Strahlendosis von

1,3 mSv nicht überschritten werden. Um dies zu erreichen, sind sehr detaillierte Protokollempfehlungen veröffentlicht worden, die ein großes Spektrum der installierten CT-Gerätetypen berücksichtigen (Nagel H.D. et al. 2017). Ein großer Stellenwert kommt der Niedrigdosis-CT bei Programmen zur Früherkennung von Lungenkrebs sowie bei der (volumetrischen) Verlaufskontrolle inzidentell detektierter pulmonaler Rundherde zu. Wie beim Staging des Lungenkarzinoms ist auch beim Niedrigdosis-CT eine geringe Schichtdicke zu fordern, idealerweise isotrope Voxel bei einer rekonstruierten Schichtdicke von weniger als 1,5 mm.

Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT wird wegen ihres der CT überlegenen Weichteilkontrasts beim Staging des Lungenkarzinoms insbesondere eingesetzt für die Detektion bzw. den Ausschluss von Hirnmetastasen sowie für die Darstellung des Lokalbefundes bei Sulcus-superior-Tumoren (Pancoast-Tumoren) und das Mediastinum infiltrierenden Tumoren. Ferner leistet die MRT einen Beitrag in der Differentialdiagnostik von fokalen Leberläsionen und Nennierenläsionen.

Für die Untersuchung des Hirnschädels im Rahmen des Lungenkarzinom-Stagings sind MRT-Sequenzen ohne und mit Kontrastmittel erforderlich, sofern nicht eine Kontraindikation gegen die intravenöse Applikation von MR-Kontrastmittel besteht.

Geeignete Untersuchungsprotokolle für die MRT des Thorax zur Frage nach einer Infiltration der oberen Thoraxapertur, des Mediastinums oder der Brustwirbelsäule durch ein Lungenkarzinom wurden im Jahr 2012 publiziert ([223]; [222]; [221]). Eine dynamische MRT während fortgesetzter Atmung liefert deutlich bessere Erkenntnisse zum Vorliegen einer Infiltration des Mediastinums oder der Thoraxwand als die CT in Atemstillstand.

Positronen-Emissionstomographie (PET) mit Fluor-18-Fluorodesoxyglukose (FDG)

Die PET ist ein nichtinvasives nuklearmedizinisches Schnittbildverfahren zur Darstellung und quantitativen Messung physiologischer Funktionen und biochemischer Prozesse mittels entsprechender Radiopharmaka. In der Onkologie nutzt die PET den erhöhten Tumorstoffwechsel und andere spezifische pathophysiologische Prinzipien zur Ganzkörperdiagnostik. Aufgrund des stark vermehrten Glukosemetabolismus (gemessen als „Standardized Uptake Value“, SUV) der meisten soliden Tumore sowie von Lymphomen wird in der klinischen Praxis fast ausschließlich das Glukoseanalogon 2-F-18-Fluoro-2-Desoxy-D-Glukose (F-18-FDG) eingesetzt. Ein mäßig bis deutlich gesteigerter Glukosemetabolismus kann jedoch auch bei akut inflammatorischen Prozessen (z.B. floride Tuberkulose oder Sarkoidose) nachgewiesen werden.

PET-Vollringscanner stellen heute den Standard mit bestmöglicher Bildqualität dar. Eine technische Weiterentwicklung ist die integrierte PET/CT, womit die Vorteile der PET (hohe Sensitivität) und der CT (sehr gute morphologische Auflösung und anatomische Detaildarstellung) verknüpft werden. Vergleiche bei Patienten mit Lungenkarzinomen zeigten, dass integrierte FDG-PET/CT-Bilder separat akquirierte FDG-PET-Bilder oder CT-Bilder bei der Beurteilung des Tumor-Stadiums und des mediastinalen Lymphknotenstatus übertreffen ([231]; [232]; [233]), insbesondere wegen der besseren räumlichen Zuordnung und der Möglichkeit, Atelektase und Tumor zu unterscheiden.

Thoraxsonographie

Mit dem transthorakalen Ultraschall (TTUS) steht ein einfach und überall einsetzbares Verfahren zur Verfügung. Der TTUS ist der Röntgenübersicht in dem Erkennen eines Pleuraergusses überlegen ([224]; [225]). Zur Lokalisation eines Pleuraergusses sollte sie vor einer Ergusspunktion zum Einsatz kommen ([226]; [227]).

Zur Klärung einer möglichen Brustwandinfiltration kann ergänzend zur Staging-CT eine TTUS durchgeführt werden, alternativ auch eine MRT ([228]).

Bei brystwandständigen Tumoren besteht die Möglichkeit einer TTUS-gesteuerten Punktion. Die diagnostische Ausbeute und die Komplikationsrate entsprechen der CT-gesteuerten Punktion ([229]; [230]).

Lungenperfusionsszintigraphie

Die quantitative Lungenperfusionsszintigraphie liefert den regionalen Anteil der Perfusion des zu resezierenden oder zu bestrahlenden Anteils an der Gesamtpfusion. Diese Daten sind Grundlage für die Kalkulation der erwarteten postoperativen Lungenfunktion (s. Kapitel Funktionsdiagnostik).

Knochenszintigraphie

In der systematischen Metaanalyse von Silvestri wurden die diagnostischen Testparameter der Skelettszintigraphie zusammengetragen [234]. Aus den Daten von insgesamt acht Studien an 723 Patienten wurden bei einer Knochenmetastasen-Prävalenz von durchschnittlich 20 % die kumulative Sensitivität zu 82 % (95 % KI: 57-94 %) und Spezifität zu 62 % (95 % KI: 32-85) ermittelt. Der negative prädiktive Wert lag bei 90 %, der positive prädiktive Wert bei 32 %. Daher ist die Skelettszintigraphie geeignet, mit einem unauffälligen Befund bei vertretbarem Restrisiko Knochenmetastasen auszuschließen. Demgegenüber bedarf eine positive Knochenszintigraphie weiterer Abklärung.

Falsch positive Befunde der Knochenszintigraphie sind ein bedeutendes praktisches Problem, bedingt durch die Häufigkeit degenerativer und traumatischer Veränderungen sowie der Schwierigkeit, eine definitive Klärung mittels Biopsie oder Bildgebung im Verlauf zu erreichen. Ebenso treten falsch positive Befunde in der Kernspintomographie auf, die keine bessere Genauigkeit als die Knochenszintigraphie aufweist [235].

Strahlenbelastung durch die bildgebende Diagnostik

Die typische Strahlendosis einer Thoraxübersichtsaufnahme in 2 Ebenen beträgt 0,02 bis 0,04 mSv; die Thorax-CT weist demgegenüber mit 4 bis 7 mSv eine etwa zweihundertfach höhere Strahlendosis auf (Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) 2019). Für die kombinierte Positronen-Emissions-Tomographie/Computer-Tomographie (PET-CT) werden bei der Diagnostik des Lungenkarzinoms Strahlendosen von 12 bis 15 mSv angegeben, wobei etwa die Hälfte davon auf das applizierte radioaktive Pharmakon entfällt und die andere Hälfte durch die Röntgenstrahlung der integrierten CT verursacht wird (Strahlenschutzkommission (SSK) 2005).

Im Vergleich dazu beträgt die jährliche natürliche Strahlenbelastung in Deutschland 2,1 mSv, bei einem Transatlantikflug werden Reisende einer zusätzlichen Strahlendosis von 0,03 – 0,08 mSv ausgesetzt (Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) 2019).

Allgemein wird aufgrund der wissenschaftlichen Evidenz angenommen, dass sich mit der Höhe einer medizinischen Strahlenexposition das Risiko eines strahleninduzierten malignen Tumors direkt proportional erhöht; bei Erwachsenen wird das nominelle

Risiko eines strahleninduzierten malignen Tumors mit 4,1% Sv-1 angegeben (Internationale Strahlenschutzkommission (ICRP) 2007). Da die Abschätzung der Höhe stochastischer Strahlenschäden jedoch bei Strahlendosen unter 100 mSv mit Unsicherheiten behaftet ist, wird durch die Internationale Strahlenschutzkommission (ICRP) von einer Berechnung der theoretischen Anzahl zusätzlicher Krebsfälle durch sehr niedrige Strahlendosen abgeraten (Internationale Strahlenschutzkommission (ICRP) 2007).

Bei Röntgen- und CT-Untersuchungen sind die vom Bundesamt für Strahlenschutz veröffentlichten diagnostischen Referenzwerte (DRW) bei Patienten mit einer normalen Körperkonstitution einzuhalten (Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) 2016):

- Thoraxübersichtsaufnahme: Dosis-Flächen-Produkt (DFP) für die p.a.-Aufnahme maximal 15 cGy · cm², für die laterale Aufnahme maximal 40 cGy · cm²
- CT Thorax (einschließlich Nebennieren): Volumen-CT-Dosisindex (CTDIVol) maximal 10 mGy, Dosislängenprodukt (DLP) maximal 350 mGy · cm
- CT Thorax und Oberbauch (bis einschließlich Beckeneingang): CTDIVol maximal 10 mGy, DLP maximal 450 mGy · cm
- CT Thorax und Abdomen einschließlich Becken: CTDIVol maximal 13 mGy, DLP maximal 1000 mGy · cm

Bei einer eventuellen, beispielsweise durch die Patientenkonstitution bedingten Überschreitung der DRW ist der Grund dafür zu dokumentieren (§85 Abs. 1a StrlSchG).

6.3.2. Bildgebende Staging-Untersuchungen

6.3.2.1. Allgemeine Empfehlungen

| 6.5 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad A | Bei vermutetem oder nachgewiesenem Lungenkarzinom und bestehender Therapieoption sollen die folgenden bildgebenden Staging-Untersuchungen durchgeführt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Volldiagnostisches CT des Thorax und Abdomen (Oberbauch und Becken) mit Kontrastmittel, ggfs. im Rahmen eines PET-CT • MRT des Hirnschädels, bei Kontraindikation gegen MRT ersatzweise CT des Hirnschädels mit Kontrastmittel | |
| Level of Evidence 2a | [236] | |
| | Starker Konsens (96%) | |

Mit der CT-Diagnostik von Thorax und Oberbauch im Rahmen des Stagings werden die meisten der üblichen Metastasierungsorte des Lungenkarzinoms abgebildet: lokoregionäre Lymphknoten, Lunge, Leber und Nebennieren. Es verbleiben jedoch diagnostische Lücken bei den ebenfalls häufigen Hirnmetastasen und Knochenmetastasen. Für letztere ist eine Ganzkörperbildgebung erforderlich. Diese erfolgt vor einem möglichen Einsatz lokaler Verfahren wie Operation oder Strahlentherapie, ggf. in multimodalen Therapiekonzepten, mittels PET/CT. Bei Patienten im klinischen Stadium IV und fehlender Indikation zur PET/CT kann eine Erweiterung der CT-Bildgebung auf eine

ergänzende CT des Beckens sinnvoll sein zum Ausschluss von Knochenmetastasen im Bereich des knöchernen Beckens.

Zum Stellenwert der MRT des Hirnschädels (cMRT) für den Ausschluss von Hirnmetastasen existieren international unterschiedliche Empfehlungen. Während die alte Version der S3-Leitlinie Lungenkarzinom aus dem Jahr 2011 generell zum Staging eine cMRT forderte ([237]), gibt die englische Leitlinie des National Instituts for Health and Care Excellence (NICE) von 2019 eine nach Tumorstadien differenzierte Empfehlung: bei neurologisch asymptomatischen Patienten wird beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom im klinischen Stadium I keine Bildgebung des Hirnschädels empfohlen, im Stadium II eine CT mit Kontrastmittel und nur im Stadium III eine cMRT (National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019). Die Datenlage zu solchen Empfehlungen ist uneinheitlich; überwiegend wird in den publizierten, zumeist älteren Studien die Verwendung der cMRT zur Suche nach Hirnmetastasen auch bei neurologisch asymptomatischen Patienten empfohlen ([242]; [238]; [239]; [240]), während eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2004 wegen der beobachteten geringen Inzidenz asymptomatischer Hirnmetastasen in der Studienpopulation (3 von 141 Patienten, davon 0 von 80 ohne Lymphknotenmetastasen) gegen den routinemäßigen Gebrauch der cMRT argumentierte ([241]). In einer jüngeren Metaanalyse wies die cMRT eine deutlich höhere Sensitivität für Hirnmetastasen (77%) auf als die CT (21%) im Rahmen der PET/CT, wobei allerdings nur bei einer der fünf eingeschlossenen Studien für die CT intravenöses Kontrastmittel verwandt wurde ([236]). Systematische Untersuchungen zum Zusatznutzen der cMRT für Therapieentscheidungen fehlen. Bei der guten Verfügbarkeit der MRT-Diagnostik in Deutschland und der nachgewiesenen Überlegenheit der MRT gegenüber der CT bei der Detektion von asymptomatischen Hirnmetastasen erscheint es trotz der spärlichen Datenlage sinnvoll, auf einen bestmöglichen Ausschluss von Fernmetastasen vor einer kurativ intendierten Therapie oder als Ausgangsbefund für eine Systemtherapie nicht zu verzichten.

| 6.6 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad A | Bei vermutetem oder nachgewiesenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und bestehender Therapieoption im klinischen Stadium IB–IIIB und im oligometastasierten Stadium IV soll zum Staging eine Ganzkörper-FDG-PET/CT erfolgen. Falls aus medizinischen Gründen (z. B. diabetischer Stoffwechsellage) eine FDG-PET-Untersuchung nicht durchgeführt werden kann, ist eine Untersuchung auf extrathorakale Metastasen entweder mittels Ganzkörper-MRT oder Knochenszintigrafie plus CT Abdomen oder Knochenszintigrafie plus Sonografie Abdomen indiziert. | |
| Level of Evidence 2a | [243] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 6.7 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-----------|---|------------------|
| EK | Bei vermutetem oder nachgewiesenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und bestehender Therapieoption im klinischen Stadium IA kann die Ganzkörper-FDG-PET/CT für das mediastinale und extrathorakale Staging eingesetzt werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Die FDG-PET-Untersuchung leistet einen wesentlichen Beitrag zum Lymphknoten-Staging und bei der Erkennung unerwarteter Fernmetastasen, die der herkömmlichen Diagnostik entgehen können. In einer prospektiven randomisierten Studie konnte durch eine präoperative FDG-PET bei nicht-kleinzelligem Patienten die Rate an nutzlosen („futilen“) Operationen um die Hälfte gesenkt werden, hauptsächlich wegen des genaueren mediastinalen Lymphknoten-Stagings und des Nachweises unerwarteter Fernmetastasen. Eine weitere prospektive randomisierte Studie fand eine signifikant geringere Häufigkeit durchgeführter Mediastinoskopien bei Patienten, die zusätzlich zu einem konventionellen Staging eine FDG-PET erhielten ([245]).

International wird in Leitlinien für das Staging des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms eine FDG-PET/CT zumindest bei kurativer Therapieintention empfohlen, beispielsweise in den Appropriateness Criteria des American College of Radiology (ACR) (American College of Radiology 2018) und dem englischen NICE (National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019). Der diagnostische Zusatznutzen der FDG-PET/CT ist durch zahlreiche Studien und etliche Metaanalysen belegt ([237]).

Eine systematische Literaturrecherche zum Stellenwert der PET/CT im Staging des Lungenkarzinoms identifizierte eine Metaanalyse aus dem Jahr 2017 zum Nutzen des PET/CT bei der Differentialdiagnose von Nebennierenmetastasen des Lungenkarzinoms ([243]). In neun Studien mit 707 Patienten wies dies PET/CT eine Sensitivität für die Detektion von Nebennierenmetastasen von 88,7% bei einer Spezifität von 90,8% auf.

In einer monozentrischen Studie mit 98 Patienten nach kurativ intendierter Behandlung eines nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms konnte während einer zweijährigen Nachbeobachtungszeit kein Vorteil beim Einsatz der PET/CT in der Nachsorge im Vergleich zur CT mit Kontrastmittel nachgewiesen werden ([244]).

| 6.8 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad B | Bei nachgewiesenem kleinzelligem Lungenkarzinom sollte eine FDG-PET/CT zur Bestimmung des Tumorstadiums einschließlich der Detektion von Fernmetastasen eingesetzt werden, falls nicht bereits zuvor ein M1-Stadium („extensive disease“) gesichert wurde. | |
| Level of Evidence 2a | [246]; [247] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 6.9 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|--|----------|
| EK | Bei nachgewiesenem kleinzelligem Lungenkarzinom im M-1 Stadium („extensive disease“) kann eine FDG-PET/CT zur Bestimmung der Tumorausbreitung einschließlich der Detektion von weiteren Fernmetastasen eingesetzt werden, auch wenn bereits zuvor einzelne Fernmetastasen gesichert wurden. <i>*CAVE: Die PET Untersuchung ist in dieser Indikation nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)</i> | |
| | Konsens (88%) | |

Mittels systematischer Literaturrecherche konnten zwei Metaanalysen zum Stellenwert der PET/CT beim Staging des kleinzelligen Lungenkarzinoms identifiziert werden ([246]; [247]). Diese wurden mit dem Evidenzlevel 1a- bzw. 2a bewertet. Beide Metaanalysen kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Eine Analyse aus dem Jahr 2016 mit 7 eingeschlossenen Studien (insgesamt 408 Patienten) fand kaum eine Evidenz für den Nutzen der PET/CT beim kleinzelligen Lungenkarzinom, lediglich bei der Detektion von Knochenmetastasen erwies sich die PET/CT als der Skelettszintigraphie überlegen ([247]). Eine jüngere Analyse von 2019 mit 9 eingeschlossenen Studien und insgesamt 721 Patienten fand jedoch eine Änderung im Stadium (limited vs. extensive disease) in 15% der Fälle, ohne allerdings einen Vorteil für das Überleben identifizieren zu können ([246]).

Dessen ungeachtet wird sowohl in einer amerikanischen als auch in einer englischen Leitlinie der Einsatz der PET-CT (American College of Radiology 2018; National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019) empfohlen, in letzterer allerdings eingeschränkt auf Fälle mit einer kurativen Therapieintention.

| 6.10 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-----------|--|------------------|
| EK | Bei einem Sulcus-superior-Tumor (Pancoast-Tumor) und kurativer Behandlungsintention sollte die MRT zur Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung eingesetzt werden. | |
| | Starker Konsens (96%) | |

Der bessere Weichteilkontrast machen sowohl die MRT als auch die Sonographie der CT bei der Darstellung der Tumordinfiltration in benachbarte Strukturen grundsätzlich überlegen. Die Sonographie eignet sich aufgrund der methodisch bedingten Schwierigkeiten bei der Darstellung der mediastinalen Strukturen vorrangig zur Beurteilung der Tumordinfiltration in der Thoraxwand. Die MRT kann die Tumordinfiltration ins Mediastinum, in die Wirbelsäule sowie die Thoraxwand hervorragend darstellen. Zur Klärung der Frage nach einer bestehenden Mediastinalinfiltration eignen sich besonders dynamisch Sequenzen, in denen eine Atemverschieblichkeit des Tumors gegenüber mediastinalen Strukturen gegen eine Tumordinfiltration spricht. Klinische Studien zur diagnostischen Genauigkeit dieser beiden Verfahren zur Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung eines Lungenkarzinoms wurden bei einer systematischen Literaturrecherche nicht gefunden.

| 6.11 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-----------|--|------------------|
| EK | Bei einem nachgewiesenen gut differenzierten, neuroendokrinen Tumor der Lunge kann zur Klärung der Behandlungsoptionen eine nuklearmedizinische Somatostatin-Rezeptor-Diagnostik erfolgen. | |
| | Starker Konsens (95%) | |

Neuroendokrine Tumoren mit guter Differenzierung, insbesondere Karzinoide, exprimieren Somatostatin-Rezeptoren. Diese Eigenschaft eignet sich, um mit radioaktiven Somatostatin-Rezeptor-Liganden den Primärtumor und dessen Absiedlungen szintigraphisch oder mittels PET darzustellen. Mehrere Studien haben die Ergebnisse bei neuroendokrin differenzierten Tumoren der Lunge dokumentiert ([235]; [248]; [249]; [250]). Große prospektive Studien sind wegen der geringen Inzidenz von Bronchuskarzinoiden nicht zu erwarten.

Die Primärtumoren stellten sich in 71-100 % der Fälle szintigraphisch dar. In einer Serie von 89 Patienten zeigten Yellin et al., dass die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie mit einer Sensitivität von 90 % und Spezifität von 89 % Tumormanifestationen einschließlich mediastinaler Lymphknotenmetastasen und extrathorakaler Metastasen darstellen kann (Yellin et al. 2005). Die Untersuchungsmethode eignet sich zur Rezidivdiagnostik und zeigte in einer Studie an 31 Patienten mit Rezidivverdacht in 26 % der Fälle bislang unbekannte Tumorherde ([249]).

Neuerdings stehen mit Positronenstrahlern markierte Somatostatin-Rezeptor-Liganden wie Ga-68-DOTATOC auch außerhalb von Studien für die PET-Diagnostik zur Verfügung, die eine geringere Strahlenexposition aufweisen und aufgrund der messtechnischen Vorteile der PET-Technologie eine Verbesserung der Diagnostik erwarten lassen ([251]; [252]).

6.3.2.2. Bildgebendes T-Staging

Radiologische Kriterien für die Operabilität sind bestimmte T3- (z.B. Thoraxwandinfiltration) oder T4-Situationen (z.B. Infiltration von Mediastinalorganen). Zeichen, wie Kontakt zur Aorta $<90^\circ$ der Zirkumferenz, Kontakt zum Mediastinum fehlend bzw. <3 cm, können in der CT sicher erhoben werden. Sie ergeben in 97 % eine technische Resektabilität; wenn diese Zeichen fehlen, ist in 50 % mit einer Inoperabilität zu rechnen ([253]). Dies kann für den Patienten unter Umständen eine Probethorakotomie bedeuten. Vergleichbar ist die Situation bei der Tumorbeziehung zur Thoraxwand mit einer Sensitivität zwischen 38-87 % und einer Spezifität zwischen 40-90 % [253]. Da die zugrundeliegenden Studien überwiegend aus den 80er und 90er Jahren stammen, ist bei Übertragung auf die aktuelle radiologische Untersuchungstechnik tendenziell von besseren Ergebnissen auszugehen. Ein weiterer Faktor, der eine inoperable T4-Situation bedingt, ist eine Pleura- oder Perikardkarzinose. Entsprechende Ergüsse werden mittels radiologischer Schnittbildverfahren sensitiv detektiert. Ein Pleuraerguss ist in diesem Setting meistens maligne. Eine Verdickung der Pleura wird in der CT zwar sensitiv (100 %) dargestellt, erreicht jedoch nur eine unzureichende Spezifität (40 %). Sicherer ist die Detektion einer Knocheninvasion in der CT, zumindest bei entsprechender digitaler Befundung ([253]).

Für die Beurteilung zusätzlich zum Primärtumor vorhandener pulmonaler Herde eignet sich insbesondere die PET/CT. Sie ist damit geeignet zur Unterscheidung zwischen

weiteren pulmonalen Tumormanifestationen und inzidentellen benignen Rundherden. Systematische Metaanalysen, teilweise mit quantitativer Informationssynthese ([254], [255], [256], [257], [253]) belegen die hohe Sensitivität der FDG-PET von etwa 90 %, bei einer Spezifität ca. 78 %. Die Malignität von Herden mit über 10 mm Durchmesser wird mit einer Sensitivität von 96 % erfasst [254].

6.3.2.3. Bildgebendes N-Staging

Die Verwendung der Lymphknotengröße als Indikator einer Lymphknotenmetastasierung ist ein unzuverlässiger Parameter, was für alle morphologischen bildgebenden Verfahren gilt ([253]; [258]). So können hiläre und subkarinale Lymphknoten mit einer Größe von 15 mm nicht maligne sein. Begleiterkrankungen des Lungenkarzinoms wie die Retentionspneumonie oder eine kardiale Dekompensation können eine benigne Lymphknotenvergrößerung bedingen. Andererseits können Mikrometastasen in normal großen Lymphknoten verborgen sein. Bei Anwendung eines Durchmessers von 10 mm in der kurzen Achse als Schwellenwert werden für den einzelnen Patienten Sensitivitäten und Spezifitäten von ca. 62 % erreicht ([258]). Folglich ist auch ein Drittel der Lymphknoten >2 cm in der kurzen Achse nicht maligne. Nichtsdestotrotz sind vergrößerte Lymphknoten in den Befundberichten zu erwähnen und ihre Lokalisation gemäß UICC (Union internationale contre le cancer, www.uicc.org) zu benennen, um sie im weiteren Staging konkret abklären zu können.

In Zusammenschau mit einer FDG-PET ist die Lymphknotengröße ein hilfreicher Parameter: In einer Metaanalyse wurde bei Lymphknoten <10 mm und negativer FDG-PET lediglich eine 5 % Wahrscheinlichkeit, bei >15 mm großen Lymphknoten eine 21 % Wahrscheinlichkeit einer falsch negativen N2 Bewertung gefunden ([258]). Dies bedeutet, dass bei kleinen Lymphknoten und normaler PET keine Mediastinoskopie erfolgen muss, diese jedoch bei großen Lymphknoten trotz negativer PET durchzuführen ist.

6.3.2.4. Bildgebendes M-Staging

| 6.12 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-----------|--|------------------|
| EK | Im Falle eines auffälligen klinischen Untersuchungsbefundes ohne Korrelat in der routinemäßigen Staging-Bildgebung soll dieser mit einem geeigneten Verfahren weiter abgeklärt werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 6.13 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-----------|--|------------------|
| EK | Im Falle eines metastasenverdächtigen Befundes in einem bildgebenden Verfahren soll dieser histologisch gesichert werden und das Staging komplettiert werden, bevor Patienten von einer potenziell kurativen Behandlung ausgeschlossen werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Die MRT ist das Verfahren der Wahl zur Detektion von Hirnmetastasen (siehe Abschnitt 6.3.2). Sie soll bei symptomatischen Patienten, bei kurativer Therapieindikation

höhergradiger NSCLC und SCLC sowie bei SCLC vor prophylaktischer Hirnbestrahlung eingesetzt werden, da sie der CT überlegen ist [259].

Da die MRT für die Differentialdiagnostik von Läsionen der Leber und Nebennieren tendenziell aussagefähiger ist als die CT, eignet sie sich insbesondere für die weitere Abklärung von in der Routinediagnostik aufgefallenen fokalen Läsionen dieser Organe. Auch ist sie der CT in der muskuloskelettalen Bildgebung erheblich überlegen, so dass klinisch auffällige Befunde in Knochen und Weichteilen auch bei negativem CT-Befund zum zuverlässigeren Metastasenausschluss mittels MRT untersucht werden sollten.

6.3.3. Diagnosesicherung und invasive Staging-Untersuchungen

6.3.3.1. Bronchoskopie

| 6.14 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-----------|--|------------------|
| EK | Die Bronchoskopie (BRSK) stellt die wichtigste Methode zur Diagnosesicherung dar. Zur Bronchoskopie soll eine aktuelle CT-Untersuchung der Thoraxorgane vorliegen. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 6.15 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|--------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad A | Bei einem zentralen Tumor soll die BRSK mit verschiedenen Methoden der Probenentnahme als primäre Methode der Diagnosesicherung durchgeführt werden. | |
| Level of Evidence 2a | [260] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 6.16 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad B | Bei einem peripheren Lungentumor ≥ 2 cm Durchmesser sollten die TTLB oder die BRSK mit verschiedenen Methoden der Probenentnahme unter radiologischer Kontrolle, wie z.B. Röntgendurchleuchtung, durchgeführt werden. | |
| Level of Evidence 2a | [261]; [262]; [263] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 6.17 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-----------|--|------------------|
| EK | Sofern eine kurative Behandlungsintention besteht, soll bei mediastinalen Lymphknotenvergrößerung in der CT (kurze Achse >10 mm) oder malignitäts-suspekter Traceranreicherung in mediastinalen Lymphknoten in der PET eine pathologische Evaluation des mediastinalen Lymphknotenstatus erfolgen. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 6.18 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|--------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad A | Zur pathologischen Evaluation des mediastinalen Lymphknotenstatus sollen als Methoden der ersten Wahl endoskopische Untersuchungsverfahren mit Ultraschall-gesteuerter Probenentnahme (Bronchoskopie mit endobronchialem Ultraschall und mit Nadelbiopsie/-aspiration [EBUS-TBNA]; Ösophagoskopie mit ösophagealem Ultraschall und Nadelbiopsie/-aspiration [EUS-FNA]; Kombination aus EBUS-/EUS-Verfahren) eingesetzt werden. | |
| Level of Evidence 1b | [264]; [265]; [266] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 6.19 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-----------|---|------------------|
| EK | Bei diskrepantem Befund mit metastasenverdächtigen mediastinalen Lymphknoten in der Bildgebung (CT oder PET) und negativem pathologischem Befund eines Nadelaspirationsverfahrens (z. B. EBUS-TBNA, EUS-FNA) soll eine Mediastinoskopie, eine VATS oder ein anderes geeignetes chirurgisches Verfahren durchgeführt werden. | |
| | Konsens (90%) | |

Die Bronchoskopie stellt die wichtigste Methode zur Diagnosesicherung dar. Insbesondere bei zentralen Tumoren besteht eine ausgezeichnete diagnostische Sicherheit [268] [269][260], bei peripheren Tumoren hängt die Trefferquote von der Rundherdgröße ab [270] [271].

Bei peripheren Raumforderungen sollte eine Kombination verschiedener Techniken zum Einsatz kommen (Bürste, Nadel, Katheter, Zange) [272]. Hierdurch kann unter Verwendung eines Durchleuchtungsgeräts die diagnostische Erfolgsquote gesteigert werden [270][273] [274][275]. Evtl. können innovative Navigationstechniken die Diagnostik kleiner Rundherde noch weiter verbessern [276][277][278][279][280][281] [261][262]. In einer Metaanalyse von 18 Studien zur bronchoskopischen Biopsie peripherer Lungenherde ergab eine diagnostische Ausbeute der TBNA von 53%, wobei bessere Ergebnisse bei Vorhandensein eines in die Läsion führenden Bronchus in der CT, einem vorbestehenden malignen Tumor, einer Läsionsgröße über 3 cm und bei Verwendung einer rapid on-site evaluation (ROSE) beobachtet wurden ([263]). ROSE führte in einer weiteren Metaanalyse von 5 Studien zwar nicht zu einer Erhöhung der

diagnostischen Ausbeute, erforderte jedoch weniger Nadelpassagen während einer EBUS-TBNA ([267]).

Ösophagusnahe intrapulmonale Tumoren können mittels EUS-FNA sicher und mit einer hohen diagnostischen Ausbeute von durchschnittlich 90% transösophageal punktiert werden, wobei in diese Metaanalyse 11 Studien mit insgesamt 313 Patienten eingeschlossen wurden ([265]).

Die eingriffsbezogene Letalität der Bronchoskopie liegt im Promillebereich. Die Hauptkomplikationen, insbesondere bei peripheren Läsionen, sind Pneumothorax mit einer Häufigkeit von 1-4 % und leichte Hämorrhagien [282] [270][271][274] [275].

Somit sollte ein Patient bei Verdacht auf Lungenkarzinom mit einem Durchmesser von mehr als 2 cm einer Bronchoskopie zugeführt werden. [271][274][275].

Ob auch Patienten mit Raumforderungen von weniger 2 cm Durchmesser routinemäßig zum Ausschluss eines zusätzlichen endobronchialen Tumorwachstums oder zur präoperativen Beurteilung anatomischer Besonderheiten bronchoskopiert werden sollten, ist unklar.

Vor der Bronchoskopie sollte ein CT des Thorax erfolgen. Im Falle eines vergrößerten Lymphknotens im CT und/oder eines positiven FDG-PET-Befundes sollte während der initialen diagnostischen Bronchoskopie eine transbronchiale Nadelaspiration durchgeführt werden. Hierdurch kann bei bis zu 70 % der Patienten eine zytologische Sicherung erreicht werden [283]. Durch die Hinzunahme von endoskopischen Ultraschallverfahren kann die Trefferquote auf bis zu 90 % angehoben werden, insbesondere bei nicht subkarinalen Lymphknotenstationen [284] [237].

Eine multizentrische randomisierte kontrollierte Studie (Evidenzlevel 1b) unter Einschluss von 133 Patienten fand bei Verwendung von EBUS-TBNA zum initialen mediastinalen Lymphknotenstaging eine reduzierte Zeit bis zum Behandlungsbeginn, eine verringerte Anzahl notwendiger Untersuchungen und geringere Kosten im Vergleich zu den konventionellen Stagingverfahren [264].

Im Vergleich von EBUS-TBNA und Mediastinoskopie zum mediastinalen Lymphknotenstaging des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms wurde in einer Metaanalyse von 9 Studien mit 960 Patienten eine äquivalente diagnostische Ausbeute bei einer geringeren Anzahl an Komplikationen der EBUS-TBNA gefunden ([266]).

KOMPLETT
FASZINATION

6.3.3.2. Zytologische Diagnosestellung und zytologische Differenzierung

| 6.20 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad 0 | Die zytologische Diagnose eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (z. B. Bronchoskopie, Nadelpunktionsverfahren) kann für das therapeutische Management akzeptiert werden, vorausgesetzt eine erforderliche vollständige molekulare Analytik kann durchgeführt werden. | |
| Level of Evidence 2a | [285]; [264]; [286] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 6.21 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Falls bei der zytologischen Diagnose eines kleinzelligen Lungenkarzinoms das klinische Erscheinungsbild oder der klinische Verlauf eher gegen ein kleinzelliges Lungenkarzinom sprechen, sollte ein bioptisches Verfahren zur histologischen und immunhistochemischen Diagnosesicherung durchgeführt werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Bei Patienten mit einem Lungenkarzinom hat die Differenzierung zwischen kleinzelligem und nicht-kleinzelligem Karzinom nach wie vor die größte Bedeutung, da sich deren Therapie grundsätzlich unterscheidet.

Die Abgrenzung von kleinzelligem und nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom durch die Sputumzytologie, zytologische Beurteilung transthorakaler Feinnadelaspirate sowie bronchoskopisch gewonnener Materialien wie Spülung, Bürstung bzw. BAL ist zuverlässig.

Schreiber und McCrory [287] bewerteten in einer systematischen Review 21 Studien, in denen die diagnostische Genauigkeit der Zytologie hinsichtlich der Unterscheidung von nicht-kleinzelligen und kleinzelligen Karzinomen anhand unterschiedlicher Materialien (transthorakale Feinnadelpunktionen in 14 Studien, Sputum in 5 Studien, bronchoskopisch gewonnene Bürstenbiopsien in 2 Studien und transbronchiale Feinnadelaspirationsbiopsien in 4 Studien) im Vergleich zur Histologie als "Goldstandard" geprüft wurde. Hierbei zeigte sich eine mittlere Treffsicherheit von 98 % bei einer Variabilität von 94 bis 100 %. Die Wahrscheinlichkeit, dass präoperativ ein nicht-kleinzelliges Karzinom diagnostiziert wurde, aber ein kleinzelliges Karzinom vorlag, betrug 2 % (Rate falsch-positiver Befunde zwischen 1 und 7 %). Die Wahrscheinlichkeit, dass ein kleinzelliges Karzinom zytologisch diagnostiziert wurde, obwohl es sich um ein nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom handelte, betrug durchschnittlich 9 % mit Schwankungen zwischen den einzelnen Studien von 0 bis 33 %.

In einer neueren Metaanalyse von 17 Studien mit 2235 Fällen wurde eine große Variabilität der Genauigkeit der zytologischen Diagnosen zwischen den einzelnen Studien gefunden, wobei Plattenepithelkarzinome mit einer durchschnittlichen Sensitivität von 84 % bei einer Spezifität von 90 % zuverlässiger diagnostiziert werden konnten als Adenokarzinome mit einer Sensitivität von 63 % und einer Spezifität von 95 % ([286]).

Die in einer EBUS-TBNA akquirierten Proben eignen sich, entsprechend der Auswertung einer Metaanalyse mit 33 Studien und insgesamt 2867 Patienten, in 94,5 % zur EGFR-Analyse (n=2497) und in 94,9 % zur ALK-Analyse (n=607). Aussagen zu anderen molekularen Markern, insbesondere ROS1 und PD-L1, waren anhand der publizierten Daten jedoch nicht möglich ([285]).

Wegen der höheren Rate falsch-positiver zytologischer Diagnosen eines kleinzelligen Karzinoms empfehlen [288] für Patienten, bei denen zytologisch die Diagnose eines kleinzelligen Karzinoms gestellt wurde, radiologische und klinische Befunde aber gegen dessen Vorliegen sprächen, eine Biopsie zur histologischen Diagnostik anzustreben.

6.3.3.3. Sputumzytologie

Die zytologische Untersuchung von Sputum ist die am wenigsten invasive Methode zum Nachweis eines Lungenkarzinoms. Ihre diagnostische Genauigkeit ist abhängig von der Zahl gewonnener Proben, deren Aufarbeitung sowie Tumorage und -größe.

Sie ist besonders bei zentralen Tumoren und dem Auftreten von Hämoptysen geeignet [289].

Die systematische Review von Schreiber und McCrory [287] umfasste 17 Studien zur diagnostischen Aussage der zytologischen Sputumuntersuchung mit mehr als 28.000 Patienten. Die Sensitivität der Sputumzytologie schwankte zwischen 42 und 97 %, die Spezifität zwischen 68 und 100 %. Die gepoolte Sensitivität betrug 66 %, die Spezifität 99 %, der mittlere positive prädiktive Wert 0,91, der negative prädiktive Wert 0,94. Die meisten der Studien belegten eine höhere Sensitivität von 71 % im Median für zentrale gegenüber 49 % für periphere Tumoren [290][291].

Die Indikation für die Sputumzytologie war in den Studien verschieden. Eine der Studien, die bei Patienten mit Verdacht auf ein Lungenkarzinom durchgeführt worden war, erbrachte eine Sensitivität von 87 % und eine Spezifität von 90 % [292].

Auch Agusti et al. [290] untersuchten ausschließlich Patienten (n=60), bei denen der Verdacht auf ein Lungenkarzinom vorlag. Hierbei ergaben sich eine Sensitivität von nur 43 %, eine Spezifität von 94 %, ein positiver prädiktiver Wert von 0,95 und ein negativer prädiktiver Wert von 0,44. Ohne Provokation mit ultraschallvernebelter Kochsalzlösung war die Sensitivität mit 31 % deutlich geringer.

Somit erscheint die Methode, die ausschließlich eine Artdiagnose zulässt, nur bei Patienten mit einem hohen Komorbiditätsindex sinnvoll. Zu berücksichtigen ist, dass die Sensitivität der zytologischen Sputumuntersuchung mit der Zahl der untersuchten Proben steigt (Evidenzgrad 2b).

CT = Computertomographie; EBUS-TBNA = endobronchialer Ultraschall und mit Nadelbiopsie/-aspiration; EUS-FNA = Ösophagoskopie mit ösophagealem Ultraschall und Nadelbiopsie/-aspiration; FDG-PET/CT = 18F-Fluorodeoxyglucose-Positronen-Emissionstomographie mit Computertomographie; MRT = Magnetresonanztomographie; NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

6.3.3.4. Perkutane Nadelaspiration und transthorakale Lungenbiopsie (TTLB)

| | | |
|-------------|---|-------------------------|
| 6.22 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
| EK | Bei einem peripheren Lungentumor <2 cm und Indikation zur nicht-chirurgischen Biopsie können die CT-gesteuerte TTLB oder die BRSK mit Navigationsverfahren eingesetzt werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| | | |
|-------------|---|-------------------------|
| 6.23 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
| EK | Bei einem nicht pleuraständigen peripheren Lungentumor soll im Falle einer negativen bronchoskopischen Biopsie die CT-gesteuerte TTLB erfolgen. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| | | |
|-------------|---|---------------------|
| 6.24 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
| EK | Bei einem pleuraständigen Tumor sollte die transthorakale Lungenbiopsie (TTLB) Ultraschall- oder CT-gesteuert erfolgen. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| | | |
|-------------|---|---------------------|
| 6.25 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
| EK | Bei Vorliegen eines Pleuraergusses soll eine Thorakozentese (Pleurapunktion) zur ätiologischen Abklärung durchgeführt werden. | |
| | Konsens (90%) | |

| | | |
|-------------|---|-------------------------|
| 6.26 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
| EK | Im Falle einer höchstens zweimaligen negativen zytologischen Untersuchung des Pleurapunktats sollte eine Thorakoskopie durchgeführt werden, sofern die ätiologische Abklärung von therapieentscheidender Bedeutung oder eine palliative Intervention indiziert ist. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Im Falle eines Pleuraergusses sowie pleuraständiger oder peripher gelegener Lungenläsionen kann zur pathologischen Sicherung auch eine perkutane Nadelaspiration bzw. eine transthorakale Lungenbiopsie durchgeführt werden. Pleuraständige Prozesse können mit Hilfe der Ultraschalltechnik punktiert werden [293], [294], nicht-pleuraständige Läsionen sollten hingegen unter CT-Kontrolle punktiert werden [295], [296], [297], [298], [299].

Die Sensitivität der perkutanen Punktion zur zytologischen Sicherung eines malignen Pleuraergusses liegt bei ungefähr 50 %. Die Sensitivität der Pleuraergusszytologie variiert nicht nur in Abhängigkeit vom Tumortyp. Sie steigt mit dem Volumen bzw. der Anzahl untersuchter Punktate [300]. Die mittlere Sensitivität beträgt 58 %, die Spezifität dagegen 97 % [300]. Durch immunzytochemische Untersuchungen können die Treffsicherheit und die Genauigkeit hinsichtlich der Zuordnung zu einem Tumortyp erhöht werden [301].

Zur Abklärung von Raumforderungen werden diagnostische Sensitivitäten um 90 % beschrieben [295], [296], [297], [298], [299]. Insbesondere bei pulmonalen Läsionen von weniger als 3 cm Durchmesser bestehen höhere Sensitivitäten als bei der Bronchoskopie [295], [296], [297], [298], [299].

Die hauptsächliche Komplikation der perkutanen Punktionsverfahren ist ein Pneumothorax, mit dem bei der Punktion von pulmonalen Prozessen in 10 bis 30 % der Fälle gerechnet werden muss [302].

6.3.3.5. Thorakoskopie (THSK)

| 6.27 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Bei Verdacht auf ein Lungenkarzinom sollte eine chirurgische Biopsie nur dann durchgeführt werden, falls weniger invasive Methoden der Probenentnahme keine definitive Klärung ergeben haben oder nicht durchgeführt werden konnten. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Bei Patienten mit unklarem Pleuraerguss und vor Durchführung einer kurativen Lokalthherapie (Operation, Bestrahlung) sollte bei unauffälliger Zytologie im Pleurapunktat eine Thorakoskopie entweder in Allgemeinnarkose oder in Lokalanästhesie zum Beweis bzw. zum Ausschluss einer pleuralen Tumorausssaat durchgeführt werden [303], [304]. Für die Thorakoskopie in Lokalanästhesie als dem weniger ressourcenaufwändigen Verfahren im Vergleich zur Operation bestehen hohe Sensitivitäten bis zu 95 % [303], [304]. Die Komplikationsrate liegt unter 1 %, Hauptkomplikation ist die Blutung.

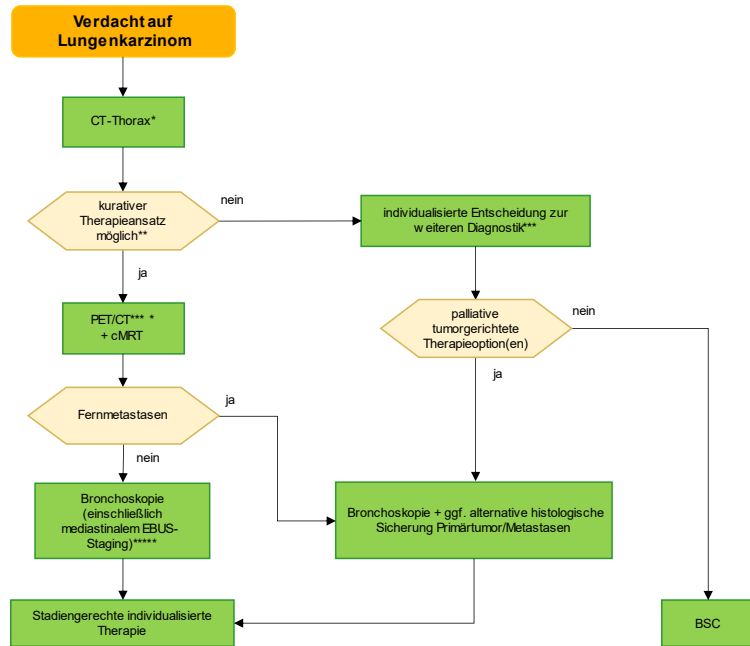
Im Falle eines kleinen peripheren Rundherds sollte hingegen primär eine videoassistierte Thorakoskopie in Allgemeinnarkose durchgeführt werden.

6.3.3.6. Mediastinoskopie (MESK)

Bei Patienten mit vergrößerten Lymphknoten bietet die Methode die Möglichkeit einer invasiven histologischen Sicherung mit einer Sensitivität von 80-90 % [305] [306] [307]. Die Mortalität liegt unter 1 %, die Morbidität beträgt 5-10 % [308] [309].

Die Mediastinoskopie erfasst routinemäßig im Wesentlichen die mediastinalen Lymphknoten in Position 2R, 2L, 4R, 4L und 7 und sollte gemäß etablierten Standards durchgeführt werden, da sonst mit einer deutlich niedrigeren Sensitivität zu rechnen ist [310] [306] [311].

6.3.3.7. Diagnostischer Algorithmus für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom



BSC: Best supportive care, EBUS: Endobronchialer Ultraschall
 * in der Regel im Niedergelassenen -Bereich veranlasst, idealerweise diagnostische CT Thorax/Oberbauch mit KM
 ** nach klinischem Befund, ECOG, und gemäß vorhandenen oder fehlenden Hinweisen auf fortgeschrittene/disseminierte Erkrankung in der bei Erstvorstellung vorliegenden Diagnostik
 *** Patienten ohne kurativen Therapieansatz, die therapiefähig sind: Staging mit Abdomen- und Kopf bildgebung (präferentiell CT-Abdomen und cMRT).
 **** idealerweise inklusive diagnostischer CT (mit KM), falls nicht bereits bei Primärdiagnostik erfolgt; alternativ diagnostische CT Thorax und CT Abdomen (Oberbauch und Becken) und Skelettszintigraphie
 ***** wenn nicht wegweisend oder diskrepanten Befund zur Bildgebung ggf. chirurgische (VATS/MESK) oder CT-gesteuerte Biopsie; bei unklarem Rundherd/Stadium I und gegebener Operabilität direkt OP möglich

Abbildung 7: Diagnostischer Algorithmus für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom

6.4. Inzidenteller Lungenrundherd (außerhalb eines Programms zur Lungenkrebs-Früherkennung)

| 6.28 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|-----------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad A | Bei jedem Patienten mit einem oder mehreren neu aufgetretenen, isolierten Lungenrundherd(en) soll ein Vergleich mit früher durchgeführten Röntgen- und CT-Untersuchungen durchgeführt werden. | |
| Level of Evidence 2, 1a | [312]; [313]; [314]; [315]; [316]; [317]; [318]; [319]; [320]; [321] 2: (übernommen aus LL 2010) 1a: (Fleischner Society Guideline, 2017) | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 6.29 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-----------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad A | Bei jedem Patienten mit neu aufgetretenem, isoliertem Lungenrundherd < 3cm Durchmesser soll die Wahrscheinlichkeit für Malignität des Lungenherdes abgeschätzt werden. Dazu sollen folgende Parameter berücksichtigt werden: Alter, Raucherstatus, bekannte Malignom-Erkrankung, sowie Größe, Lokalisation und Radiomorphologie des Rundherdes. | |
| Level of Evidence 2, 2+ | [312]; [313]; [314]; [315]; [316]; [317]; [318]; [319]; [320]; [321] 2: (übernommen aus LL 2010) 2+: (British Thoracic Society, 2015) | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 6.30 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-------------------------------|---|----------|
| Empfehlungsgrad 0 | Zur Abschätzung der Malignität eines neu aufgetretenen Lungenrundherdes kann auf ein validiertes Online-Wahrscheinlichkeits-Rechenmodell (z.B Mayo-Clinic, Herder, Brock) zurückgegriffen werden. | |
| Level of Evidence 3 | [312]; [313]; [314]; [315]; [316]; [317]; [318]; [319]; [320]; [321] 3: (British Thoracic Society, 2015) | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 6.31 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|---|----------|
| EK | Ein zufallsbefundlich diagnostizierter Lungenrundherd sollte prinzipiell nur dann Anlass zu weitergehender Diagnostik sein, wenn der Allgemeinzustand des Patienten eine Abklärung oder mögliche Therapie auch zulässt. | |
| | Konsens (87%) | |

| 6.32 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|--------------------------------|--|----------|
| Empfehlungsgrad B | Bei Patienten ohne maligne (Vor-)Erkrankung und geringem Risiko für ein Lungenkarzinom mit einem Lungenrundherd <5 mm (oder <80 mm ³) oder bei Patienten, deren Allgemeinzustand keine weitere Abklärung oder Therapie zulässt, sollte keine CT-Verlaufskontrolle durchgeführt werden | |
| Level of Evidence 2+ | [314]; [315]; [322]; [323]; [324] 2+: (British Thoracic Society, 2015) | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 6.33 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad B | Bei Patienten mit einem Lungenrundherd ≥ 5 mm bis < 8 mm (≥ 80 mm ³ bis < 300 mm ³) sollten CT-Verlaufskontrollen durchgeführt werden. | |
| Level of Evidence 2+ | [314]; [315]; [322]; [323]; [324] 2+: (British Thoracic Society, 2015) | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 6.34 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|----------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad B | CT-Verlaufskontrollen – bevorzugt mit volumetrischer Größenbestimmung - sollten nach 3, 6-12 und 18-24 Monaten durchgeführt werden. | |
| Level of Evidence 2, 3 | [314]; [315]; [322]; [323]; [324] 2: (British Thoracic Society, 2015) 3: (Fleischner Society Guideline, 2017) | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 6.35 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-------------------------------|---|----------|
| Empfehlungsgrad 0 | Patienten können aus der CT-Verlaufskontrolle entlassen werden, wenn die Volumenzunahme des Rundherdes <25% in einem Jahr beträgt, oder die Volumenverdoppelungszeit (VDT) > 600 Tage beträgt, oder der Allgemeinzustand des Patienten keine weitere Abklärung oder Therapie zulässt. | |
| Level of Evidence 2 | [314]; [315]; [322]; [323]; [324] 2: (British Thoracic Society, 2015) | |
| | Starker Konsens (96%) | |

| 6.36 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad B | Im Falle einer radiologisch dokumentierten Größenprogredienz (VDT < 400 Tage) eines isolierten Lungenrundherdes sollte eine definitive pathologische Klärung angestrebt werden. | |
| Level of Evidence 2 | [314]; [315]; [322]; [323]; [324] 2: (British Thoracic Society, 2015) | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 6.37 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-----------|--|------------------|
| EK | Über das zu wählende Verfahren zur pathologischen Diagnosesicherung eines pulmonalen Rundherdes (Bronchoskopie mit transbronchialer Biopsie oder CT-gesteuerte transthorakale Biopsie oder minimal-invasive chirurgische Resektion) sollte interdisziplinär (Pneumologie, Radiologie, Thoraxchirurgie) entschieden werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 6.38 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-------------------------------|---|----------|
| Empfehlungsgrad A | Bei Patienten mit einem in der 3-Monats-CT-Kontrolle <u>persistierenden subsoliden</u> Lungenrundherd ≥ 5 mm oder ≥ 80 mm ³) soll in Abhängigkeit vom Alter des Patienten, vom Raucherstatus, peripherer Eosinophilie, Lungenkarzinom-Vorgeschichte sowie von der Radiomorphologie des Rundherdes, insbesondere der Größe der soliden Komponente die Wahrscheinlichkeit für Malignität des Lungenherdes abgeschätzt werden. | |
| Level of Evidence 2 | [314]; [315]; [325]; [326] 2: (British Thoracic Society, 2015) | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 6.39 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad B | Bei Patienten mit einem persistierenden <u>subsoliden</u> Lungenrundherd ≥ 5 mm (oder ≥ 80 mm ³) und geringem Malignitätsrisiko sollten CT-Verlaufskontrollen über eine Dauer von 3-5 Jahren durchgeführt werden. | |
| Level of Evidence 3 | [314]; [315]; [325]; [326] 3: (British Thoracic Society, 2015) 3: (Fleischner Society Guideline, 2017) | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 6.40 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-------------------------------|---|----------|
| Empfehlungsgrad B | Bei Patienten mit einem <u>subsoliden</u> Lungenrundherd und signifikanter Größenzunahme (≥ 2 mm) - insbesondere der soliden Komponente - oder bei Hinzukommen eines soliden Anteils in der Verlaufsbeobachtung sollte in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des Patienten eine definitive pathologische Klärung angestrebt werden. | |
| Level of Evidence 3 | [314]; [315]; [325]; [326] 3: (British Thoracic Society, 2015) | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 6.41 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-------------------------------|--|----------|
| Empfehlungsgrad B | Patienten mit einem soliden Lungenrundherd mit einem anfänglichen Malignitätsrisiko $>10\%$ (Brock-Modell) sollte die Durchführung einer PET-CT angeboten werden, wenn die Rundherdgröße oberhalb der lokalen PET-CT-Erkennungsschwelle liegt. | |
| Level of Evidence 2 | [314]; [327]; [328]; [329]; [330]; [331]; [332]; [333] 2: (British Thoracic Society, 2015) | |
| | Konsens (92%) | |

| 6.42 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad B | Bei Patienten mit einem soliden Lungenrundherd >8 mm Durchmesser (≥ 250 mm ³) und einer nach ggfs. Durchführung einer PET/CT weiter bestehenden Malignitäts-Wahrscheinlichkeit $\geq 10\%$ sollte eine definitive pathologische Klärung angestrebt werden. | |
| Level of Evidence 3 | [314]; [327]; [328]; [329]; [330]; [331]; [332]; [333] 3: (British Thoracic Society, 2015) | |
| | Konsens (95%) | |

| 6.43 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|---|----------|
| EK | Bei operablen Patienten mit einem soliden Lungenrundherd >8 mm Durchmesser (≥ 250 mm ³) und einer nach Durchführung einer PET/CT bestehenden Malignitäts-Wahrscheinlichkeit $\geq 70\%$ kann ohne vorangegangene Biopsie direkt eine chirurgische Resektion mit intraoperativer Schnellschnittdiagnostik und ggf. kurativer chirurgischer Erweiterung angeboten werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 6.44 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|---|----------|
| EK | Bei <u>nicht</u> operablen Patienten mit einem soliden Lungenrundherd >8 mm Durchmesser (≥ 250 mm ³) und <ul style="list-style-type: none"> • malignomtypischer CT-Radiomorphologie und • malignomtypischer Utilisation in der FDG PET-CT und • mindestens Größenpersistenz des Herdes über mindestens 4 Wochen kann - wenn das Risiko für eine biopsische Sicherung im interdisziplinären Konsens als zu hoch eingeschätzt wird - direkt eine stereotaktische ablative Strahlentherapie angeboten werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Inzidenteller solider Lungenrundherd: Initialer Abklärungs-Algorithmus

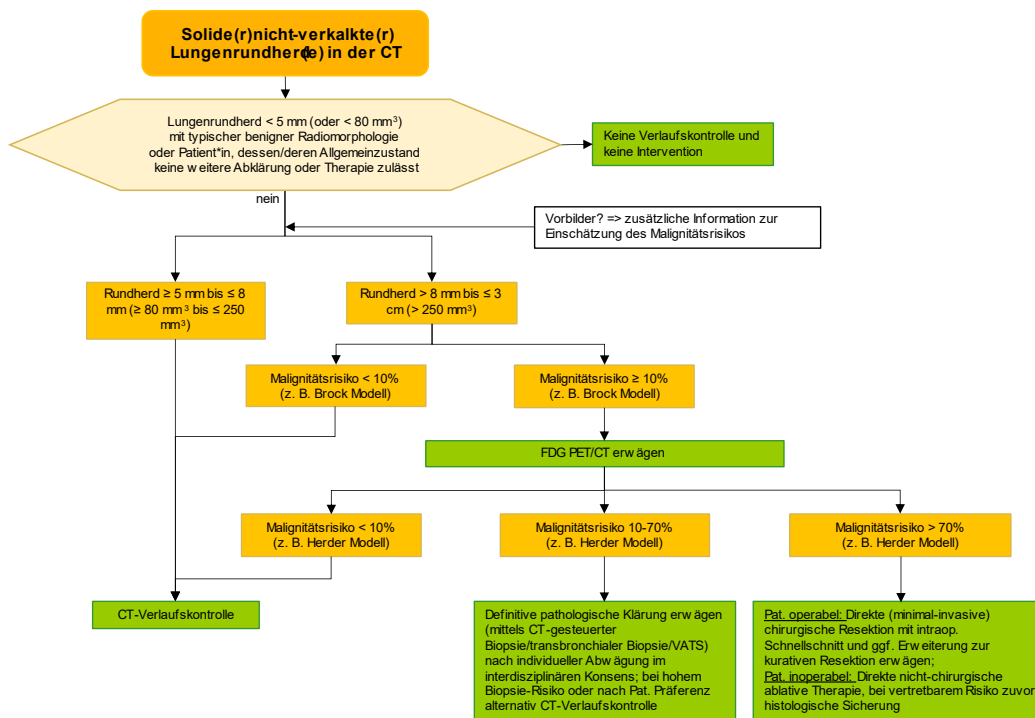


Abbildung 8: Initialer Abklärungs-Algorithmus bei inzidentellen soliden Lungenrundherden

Definition: Bei einem inzidentellen Lungenrundherd handelt es sich um einen zufallsbefundlich entdeckten, einzelnen, umschriebenen Prozess in der Lunge, der im Durchmesser 3 cm nicht überschreitet und komplett von Lungengewebe umgeben ist. Des Weiteren darf keine Atelektase verursacht sein, oder ein verplumpter Hilus oder ein Pleuraerguss oder andere Hinweise auf eine fortgeschrittene intrathorakale Tumorerkrankung vorliegen [319], [312]. Die genannten Größenangaben entsprechen dem arithmetischen Mittel aus der manuellen Messung des Längs- und Querdurchmessers des Rundherdes in derselben transversalen, koronaren oder sagittalen CT-Rekonstruktion. Sie folgen damit den aktuellen Empfehlungen der Fleischner Society. [313], [314]. In früheren Versionen der Leitlinie war die Bezugsgröße in der Regel der maximale Längsdurchmesser des Rundherdes. Insofern ist beispielsweise die Größenangabe von 8 mm in der aktuellen Version einer Größenangabe von 10 mm in früheren Versionen der Leitlinie weitgehend gleichzusetzen.

Leitlinienadaptation: Die hier formulierten Empfehlungen stellen eine aktualisierte konsentrierte Synopsis dar, basierend auf Literaturrecherche, Evidenzbeurteilung und daraus abgeleiteten Empfehlungen folgender internationaler Leitlinien:

- Guidelines for Management of incidental Pulmonary nodules Detected on CT images: From the Fleischner Society 2017 [314]
- British Thoracic Society Guidelines for the Investigation and Management of Pulmonary Nodules. [315]

Patientenpopulation(en): Wenn in den Empfehlungen nicht ausdrücklich anders erwähnt, gelten die hier formulierten Empfehlungen für folgende Patientengruppe:

- Alter > 18 Jahre
- Ein oder mehrere umschriebene Lungenrundherde, keine disseminierten Herde
- Keine bekannte maligne (Vor-)Erkrankung
- Keine Immunkompromittierung
- Außerhalb eines Lungenkrebs-Früherkennungsprogramms

Initiale Einschätzung der Malignität eines pulmonalen Rundherdes

Lungenrundherde sind ein häufiger Befund bei einer Computertomografie (CT)-Untersuchung des Thorax. Bei etwa 20-40% der CT-Thorax-Untersuchungen wird mindestens ein Lungenrundherd beschrieben; in der weit überwiegenden Zahl sind diese Herde benigne; eine kleine Anzahl entspricht jedoch einem Lungenkarzinom im Frühstadium. Lungenrundherde werden nach ihrer Radiomorphologie als solide oder subsolide Herde klassifiziert, wobei die subsoliden Herde wiederum in reine Milchglasherde (pure ground-glass, GG) und gemischt-solide (part-solid, PS) Herde unterschieden werden. [314], [313] Anamnestisch wichtige Befunde sind ältere Röntgenbilder und CT-Untersuchungen. Sie geben erste wichtige Hinweise auf Zeitdauer und Größenwachstum des Rundherdes. Evidenzlevel 1a [314]

Risikofaktoren für maligne Rundherde sind Alter, Raucherstatus, Anamnese eines extrapulmonalen Tumors, Rundherdgröße, Radiomorphologie und Lokalisation im Lungenoberlappen. Anhand dieser unabhängigen Risikofaktoren kann eine Vortest-Wahrscheinlichkeit für die Malignität des/der Rundherd(e) errechnet werden ([319] Evidenzlevel 2b; [320], [321], [315], [312]).

Extern validierte Online-Wahrscheinlichkeits-Rechenmodelle können bei der initialen Beurteilung der Malignität eines pulmonalen Rundherdes helfen (Evidenzlevel 3). Bei der klinischen Anwendung der Modelle ist es wichtig, die Population zu verstehen, aus der das jeweilige Modell abgeleitet wurde. Das Mayo-Clinic Modell wurde ursprünglich in einer Kohorte aus den 1980er Jahren entwickelt. Patienten mit einer Lungenkarzinom-Vorgeschichte sowie Patienten mit einem weniger als 5 Jahre zurückliegenden extrathorakaler Malignom-Erkrankung wurden ausgeschlossen, ebenso sind PET/CT-Befunde nicht berücksichtigt. [316] Herder et al. validierten das Mayo-Clinic Modell in einer Kohorte von 106 Patienten mit PET/CT-Diagnostik, wodurch die AUC um 13% von 0.79 auf 0.92 gesteigert werden konnte. [317], [315]. Das Brock-Modell ist das einzige multivariate Modell, das Fälle mit mehreren Rundherden berücksichtigt. Es wurde ursprünglich in einer Lungenkarzinom-Screening Population entwickelt und hat unter allen validierten Modellen die höchste AUC für Patienten mit einem hohen Lungenkarzinom-Risiko. [318]; Evidenzlevel 3 [315].

Verlaufskontrolle von Lungenrundherden

Daten zur Malignitätsbeurteilung kleiner Lungenrundherde stammen in erster Linie aus den Lungenkarzinom-Screening Studien NLST und NELSON. [322], [324]. Anhand dieser Daten konnte ein cut-off Wert für die Rundherdgröße definiert werden, unterhalb der auf weitere Kontrollen verzichtet werden kann. Konkret konnte gezeigt werden, dass Rundherde < 5 mm Durchmesser oder < 100 mm³ Rundherdvolumen keiner CT-Verlaufskontrolle bedürfen, da sie nicht mit einem signifikant erhöhten Lungenkrebsrisiko verbunden sind. [324]. Evidenzlevel 2+ [315]. Allerdings haben Studien auch gezeigt, dass die Volumenmessung zwischen verschiedenen Softwarepaketen variiert, sodass es angezeigt erscheint, die Grenze für das Rundherdvolumen hier sicherheitshalber bei 80 mm³ anzusetzen. [315]. Auch wenn in der überwiegenden Mehrzahl der Patienten bei Rundherden < 5 mm keine weiteren Kontrollen angezeigt erscheinen, kann im

Einzelfall bei Patienten mit hohem Risiko für ein Lungenkarzinom, malignomsuspekter Radiomorphologie des Herdes oder Lokalisation im Oberlappen, oder beidem, eine CT-Verlaufskontrolle gerechtfertigt sein. [314] Dies gilt gleichermaßen für Patienten mit einer bekannten malignen (Vor-)Erkrankung. [315]

Aus den Daten der NELSON Studie ließ sich weiterhin ableiten, dass bei Personen mit einem Lungenrundherd $\geq 100 \text{ mm}^3$ und $< 300 \text{ mm}^3$ ($\geq 5 \text{ mm}$ und $< 8 \text{ mm}$) das Risiko für Lungenkrebs mit 2,4% nach zwei Screening-Runden signifikant erhöht ist. (Evidenzlevel 2+). Insofern erscheint für Rundherde $< 300 \text{ mm}^3$ ($< 8 \text{ mm}$) bei denen die PET-CT weniger aussagekräftig ist, zunächst eine CT-Verlaufskontrollen ohne weitere Risikoabschätzung indiziert.

Eine CT-Verlaufskontrolle nach 3 Monaten hat primär das Ziel, inflammatorische Herde als solche zu identifizieren. In der Regel sind diese nach 3 Monaten aufgelöst und der Patient kann aus der weiteren Kontrolle entlassen werden. Evidenzlevel 3 [315]. Ein signifikantes Größenwachstum maligner Herde wird man nach diesem kurzen Intervall in der Regel nicht nachweisen können. Daher empfiehlt die Fleischner Society bei einem soliden Rundherd 6-8 mm erst nach 6-12 Monaten die erste CT-Verlaufskontrolle und bei Stabilität eine weitere Kontrolle nach 18-24 Monaten (Evidenzlevel 3, starke Empfehlung 1c). [314]

Zur Bestimmung des Größenwachstums, insbesondere bei kleinen Rundherden ($< 6 \text{ mm}$), sind automatisierte oder halbautomatische volumetrische Verfahren genauer als Durchmessermessungen und die Genauigkeit der Bestimmung der Wachstumsrate anhand der Volumen-Doppelungszeit (VDT) ist nach 1 Jahr besser als nach 3 Monaten. Evidenzlevel 2 [315] Eine Volumenänderung von mindestens 25 % ist erforderlich, damit die Änderung als signifikant angesehen werden kann. Evidenzlevel 2 [315]. Bei 2D Durchmesser-Messungen ist diese Grenze bei etwa 2 mm anzusetzen, da sowohl die Intra- als auch die Inter-Observer Variabilität bei manueller Messung groß ist. In einer retrospektiven Vergleichsstudie konnten Revel et al. zeigen, dass gemessene Größenunterschiede $< 1,7 \text{ mm}$ nur in 5% mit einer tatsächlichen Änderung in der Rundherdgröße einhergingen [323] [315] Maligne Lungenrundherde weisen abhängig vom histologischen Subtyp sehr unterschiedliche Wachstumsraten auf. Einige Lungenkrebsarten haben sehr lange VDTs, zeigen längere Stabilitätsperioden oder verkleinern sich sogar beim Intervallscreening, sodass keine Obergrenze für die VDT angegeben werden kann oberhalb derer Malignität sicher ausgeschlossen werden kann. Evidenzlevel 3 [315] Umgekehrt spricht eine sehr schnelle VDT (< 30 Tage) eher gegen Malignität und weist auf ein entzündliches Geschehen hin. In der NELSON-Studie hatten Patienten mit Rundherden und einer VDT < 400 Tagen (gemessen nach einem 3- oder 12-Monats-Intervall), eine 2-Jahres-Lungenkrebs-Wahrscheinlichkeit von 9,7 %; bei einer VDT von 400–600 Tagen betrug die 2-Jahres-Lungenkrebs-Wahrscheinlichkeit 4,1%. Damit war in beiden Populationen das Lungenkrebsrisiko signifikant höher als in einer Vergleichspopulation ohne Lungenrundherd (0,4%) und höher als in der untersuchten Screening-Population insgesamt (1,3%). [324] Evidenzlevel 2+ [315] Dieselbe Studie zeigte, dass das 2-Jahres-Lungenkrebsrisiko bei einer VDT > 600 Tage mit 0,8 % nicht signifikant höher war als bei Probanden ohne Lungenrundherd. [324] Evidenzlevel 2+ [315] Die zitierte Evidenz für die Bewertung der VDT und die Dauer der Nachbeobachtung bezieht sich auf die Abschätzung des Lungenkrebsrisikos (BTS 2015, [315]; Fleischner 2017, [314]). Es gibt keine belastbare Evidenz zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit von Lungenmetastasen durch extrapulmonale Malignome nach VDT und keine Evidenz für eine angemessene Dauer der Nachbeobachtung zum Ausschluss einer Malignität in diesem Setting [315]

Zur histologischen Sicherung pulmonaler Rundherde stehen drei mögliche Verfahren zur Verfügung: transbronchiale Biopsie, transthorakale (CT-gesteuerte) Biopsie oder minimal-invasive chirurgische Resektion (VATS). In Abhängigkeit von der Größe und Lage des Rundherdes sowie individueller Patientenfaktoren (Komorbidität, Operabilität, angestrebte diagnostische Sicherheit etc.) sollte im interdisziplinären Konsens das für den jeweiligen Patienten am besten geeigneten Verfahren gewählt werden.

Besonderheiten bei subsoliden Lungenrundherden

Subsolide Lungenrundherde sind gesondert zu bewerten, da sie Läsionen darstellen, die eine bessere Prognose haben als solide Rundherde, aber paradoxerweise häufiger maligne sind als diese, wobei wiederum eine gemischt-solide Morphologie ein unabhängiger Prädiktor für Malignität ist. Persistierende reine Milchglasherde entsprechen häufig einer atypischen adenomatösen Hyperplasie oder einem Adenokarzinom in situ (AIS), beides per se nicht-maligne aber potenziell prä-maligne Läsionen; gemischt-solide Herde mit einem soliden Anteil innerhalb der Milchglasläsion entsprechen demgegenüber häufig einem minimal-invasiven lepidischen Adenokarzinom. [326] [325]

Prädiktoren für Malignität, die schon bei der initialen Diagnostik erhoben werden können, sind höheres Alter (≥ 65 Jahre), Lungenkarzinom in der Vorgeschichte, die Größe, sowie eine gemischt-solide Natur des Herdes. Evidenzlevel 2++ [315]. Weitere Kriterien für Malignität sind die Größe der soliden Komponente, pleurale Einziehung oder ein bullös/zystisches Erscheinungsbild. Evidenzlevel 3 [315].

Während CT-Verlaufskontrollen bei einem soliden Herd dazu dienen, über die Zeit eine maligne Läsion von einer benignen Läsion zu differenzieren, dienen CT-Verlaufskontrollen bei subsoliden Lungenherden dazu, den optimalen Zeitpunkt für eine Intervention zu identifizieren bzw. eine im Kontext der Gesamtmorbidität des Patienten nicht hilfreiche Intervention komplett zu vermeiden. Denn auch bei bereits bestehender Malignität ist die Wachstumsgeschwindigkeit subsolider Lungenrundherde typischerweise außerordentlich gering, mit einer Größenkonstanz und fehlender Progression oft über mehrere Jahre. Entsprechend lang (3 - 5 Jahre) sollte die Dauer der CT-Verlaufskontrollen sein. Evidenzlevel 3 [315], [314]. Ein signifikantes Größenwachstum - insbesondere der soliden Komponente - oder das Hinzukommen eines soliden Anteils innerhalb der Milchglasläsion im Verlauf ist ein Alarmsignal und sollte Anlass sein, eine definitive pathologische Klärung oder direkt eine chirurgische Resektion zu diskutieren. Evidenzlevel 3 [315]

Weiterführende Abklärung von Lungenrundherden > 8 mm.

Die Fleischner-Society empfiehlt für Patienten mit einem solitären soliden, nicht-verkalktem Rundherd mit einem Durchmesser von mehr als 8 mm eine CT-Kontrolle nach 3 Monaten, eine weiterführende Bildgebung mit kombinierter Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und CT (PET/CT), die Gewebeentnahme oder eine Kombination aus den genannten Verfahren. Je nach Größe und Morphologie des Herdes, Komorbidität und individuellem Malignomrisiko und anderer Faktoren kann jede dieser Optionen angemessen sein. (Evidenzlevel 1A; starke Empfehlung). Eine wesentliche Rolle spielt hierbei auch die Patientenpräferenz: Zuwarten und Kontrolle oder definitive Klärung.

Die FDG PET-CT hat eine gute Sensitivität (89% - 94%) und moderate Spezifität (75% - 85%) für die Diagnose eines malignen Rundherdes bei Patienten mit hohem Malignitätsrisiko und einem soliden Rundherd unsicherer Ätiologie ≥ 10 mm, mit allerdings eingeschränkter Evidenz für Rundherde < 10 mm und einer deutlich geringen Spezifität von 61% in Regionen mit einer endemischen Häufung entzündlicher

Lungenerkrankungen [254], [328]. Eine weitere Bildgebung (CT) zur Beurteilung des Wachstums erhöht die Sensitivität der Malignitätsbeurteilung. Evidenzlevel 1 – unterstützt durch 2++ [314]. Das Herder-Modell ist geeignet, die Malignitätswahrscheinlichkeit eines soliden Lungenrundherdes nach Durchführung einer PET/CT erneut zu berechnen. Die PET-CT hat eine geringere Sensitivität und eine höhere Falsch-Negativ-Rate bei SSNs. Evidenzlevel 2++ und 3 [314].

Die VATS-Keilresektion mit intraoperativer Schnellschnittdiagnostik weist eine hohe diagnostische Sensitivität und Spezifität auf, bei generell niedrigen Komplikationsraten. Evidenzlevel 3 [314]. Die BTS-Guideline zitiert hierzu fünf Fallserien. Alle Serien berichteten über eine hohe Sensitivität und Spezifität mit einer in allen Fällen erreichten definitiven Diagnose und niedrige Morbiditäts- und Mortalitätsraten (ein Patient starb bei 1331 kombinierten Fällen). Die Rate der benignen Diagnosen in den zitierten Serien variiert allerdings erheblich. Zwei Fallserien zur chirurgischen Resektion von suspekten Lungenrundherden in CT-Screening-Populationen (aus Dänemark und Italien), berichteten über benigne Resektionsraten von 12 % bzw. 22 %. [329], [330], [314].

Die Höhe der Vortest-Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Malignoms, die es akzeptabel erscheinen lässt, direkt die Indikation zu einer chirurgischen Resektion oder einer nicht-chirurgischen ablativen Therapie zu stellen, ist nicht genau definiert. Die IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) nennt hier – basierend auf Daten der CT-Screening-Studien – eine Richtgröße von 85%, d.h. es sollten nicht mehr als 15 % der chirurgischen Resektionen zu gutartigen Diagnosen führen. [331]. Eine ähnlich hohe Vortest-Wahrscheinlichkeit wird auch für die Indikationsstellung zur stereotaktischen ablativen Strahlentherapie (SBRT) ohne vorherige pathologische Sicherung (empirische SBRT) bei nicht-operablen Patienten gefordert [332].

Einige retrospektive, kleinere, meist mono-institutionelle Fallserien zur empirischen SBRT bei inoperablen Patienten mit dem hochgradigen Verdacht auf das Vorliegen eines malignen Rundherdes zeigten ähnliche Ergebnisse mit und ohne vorherige pathologische Sicherung. [314]. Eine aktuelle Metaanalyse von Daten aus 43 Studien mit über 11.000 Patienten zeigte im Vergleich der Verläufe von Patienten mit klinisch oder pathologisch diagnostiziertem NSCLC im Frühstadium, die mit SBRT behandelt wurden, jedoch signifikante Unterschiede im Überleben mit einem kürzeren OS, CSS und DFS in der Gruppe mit zuvor pathologisch gesichertem NSCLC. [333]. Dies weist auf einen signifikanten Anteil benigner Befunde in der Gruppe der ohne pathologische Sicherung behandelten Patienten hin und unterstreicht die klare Empfehlung zur pathologischen Sicherung vor geplanter SBRT, wenn diese mit vertretbarem Risiko im individuellen Fall durchführbar ist.

6.5. Stadieneinteilung (Staging)

Eine Stadieneinteilung soll zur prognostischen Abschätzung, zur Therapieplanung und aus Gründen der Qualitätssicherung bei allen Patienten erfolgen. Lediglich bei den Patienten, bei denen wegen eines z.B. schlechten Allgemeinzustandes keine tumorspezifische Therapie durchgeführt werden kann und die somit nur supportiv-palliativ behandelt werden können, kann wegen fehlender therapeutischer Konsequenzen auf systematische Staginguntersuchungen verzichtet werden. Hier erfolgt die Diagnostik ausschließlich symptomorientiert zur Durchführung palliativer Maßnahmen.

Ein minimaler Unterschied zwischen SCLC und NSCLC besteht insofern, dass beim SCLC für das metastasierte Stadium eine Unterteilung des Stadium IV in IVA und IVB nicht notwendig ist [334].

6.5.1. TNM Klassifikation

Die klinische Klassifikation der Tumoren anhand ihrer Ausbreitung lokal, regional und fernab erlaubt eine pragmatische Handhabung der diagnostischen und therapeutischen Entscheidungen. Der Vergleich von Ergebnissen klinischer Studien und die Auswertung von Registern wird erst durch die Klassifikation der Tumoren möglich. Somit stellt die Klassifikation der Tumoren nach ihrem Ausbreitungsgrad ein zentrales Instrument in der Diagnose und Behandlung von Lungenkarzinomen dar. Die zunehmende Bedeutung anderer Parameter (Raucherstatus, Geschlecht, Mutationen, PDL-1-Expression, Grad der COPD) und die Interaktion mit der Tumorausbreitung sind bisher nicht gut untersucht, obwohl sie einen zunehmenden Einfluss auf die Prognose haben. Insofern ist die TNM-Klassifikation nur ein wichtiger, aber unverzichtbarer Baustein für die Betreuung von Patienten mit Lungenkrebs.

Die 8. Ausgabe der TNM-Klassifikation wurde von der International Association for the Study of Lung Cancer auf der Basis von fast 100.000 Datensätzen aus dem Jahr 1999 - 2010 entwickelt und der UICC zur Verfügung gestellt [335]

| 6.45 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|---|----------|
| EK | Die Diagnose Lungenkarzinom soll immer mit einer exakten TNM-Klassifikation begleitet werden. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund 6.45

Allgemeine Definitionen

Die Definitionen entsprechen den Empfehlungen des TNM Supplements, 5. Auflage von 2019. Unabhängig von Tumorart und Lokalisation ist es essentiell die Allgemeinregeln der TNM Klassifikation zu kennen und in jedem Fall, wo es möglich ist, anzuwenden.

Folgende Symbole sind von der UICC definiert worden:

T: beschreibt den primären Tumor

N: beschreibt den Status regionäre Lymphknoten

M: beschreibt den Fernmetastasen- Status

- Pulmonal: PUL
- Ossär: OSS
- Hepatisch: HEP
- Hirn: BRA
- Lymphknoten: LYM
- Knochenmark: MAR
- Pleural: PLE
- Peritoneal: PER
- Adrenal: ADR
- Hautmetastasen: SKI
- Andere Lokalisationen: OTH

cTNM: klinisches TNM

pTNM: pathologisches (postoperatives) TNM

aTNM: nur bei Fällen, die erstmalig bei einer Autopsie entdeckt wurden und zu Lebzeiten nicht bekannt waren

yTNM: nach neoadjuvanter Therapie (kann ycTNM oder ypTNM sein)

rTNM: beschreibt das Stadium zum Zeitpunkt des Rezidivs

m-Symbol: das Suffix "m" in Klammern gesetzt, wird benutzt, um multiple Tumore in einer anatomischen Region zu beschreiben

R (RX, R0, R1, R2): beschreibt den residualen Tumor nach i.d.R. operativer Therapie

- RX: residualer Tumor kann nicht beurteilt werden
- R0: kein residualer Tumor
- R1: mikroskopisch bestätigter residualer Tumor
- R2: makroskopisch bestätigter residualer Tumor (z.B. okkulter Pleurakarzinose)

L: lymphatische Invasion (LX, L0, L1)

- LX: lymphatische Invasion kann nicht beurteilt werden
- L0: keine lymphatische Invasion
- L1: lymphatische Invasion vorhanden

V: venöse Invasion (VX, V0, V1, V2)

- VX: venöse Invasion kann nicht beurteilt werden
- V0: keine venöse Invasion
- V1: mikroskopische venöse Invasion
- V2: makroskopische venöse Invasion (die Beteiligung der Venenwand ohne intraluminalen Tumoranteil ist als V2 zu definieren)

G: histopathologisches Grading (G:1-4)

- GX: Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
- G1: gut differenziert
- G2: mäßig differenziert
- G3: schlecht differenziert
- G4: undifferenziert

Pn: perineurale Invasion (PnX, Pn0, Pn1)

- PnX: perineurale Invasion kann nicht beurteilt werden
- Pn0: keine perineurale Invasion
- Pn1: perineurale Invasion

Grundregeln der TNM Klassifikation

- Alle Fälle sollen mikroskopisch bestätigt sein.
- Für jede Lokalisation werden 2 Klassifikationen beschrieben:
- Klinische Klassifikation: die prätherapeutische klinische Klassifikation, bezeichnet als TNM (oder cTNM), ist wichtig für die Auswahl und Bewertung der

Therapie. Sie basiert auf vor der Behandlung erhobenen Befunden. Solche ergeben sich aufgrund von klinischer Untersuchung, bildgebenden Verfahren, Endoskopie, Biopsie, chirurgischer Exploration und anderen relevanten Untersuchungen.

- **Pathologische Klassifikation:** die postoperative histopathologische Klassifikation, als pTNM bezeichnet, wird für die Indikation zur adjuvanten Therapie verwendet und liefert zusätzliche Daten, um die Prognose abzuschätzen und Endergebnisse zu berechnen. Bei dieser Klassifikation wird der vor der Behandlung festgestellte Befund ergänzt oder abgeändert durch Erkenntnisse, die beim chirurgischen Eingriff und durch die pathologische Untersuchung gewonnen werden. Die pathologische Beurteilung des Primärtumors (pT) erfordert eine Resektion des Primärtumors oder Biopsien, die zur Bestimmung der höchsten pT-Kategorie adäquat sind. Die pathologische Beurteilung der regionären Lymphknoten (pN) erfordert die Entfernung von Lymphknoten in einem Ausmaß, das die Aussage über das Fehlen regionärer Lymphknotenmetastasen (pN0) verlässlich macht und andererseits zur Bestimmung der höchsten pN-Kategorie ausreicht. Eine Exzisionsbiopsie eines Lymphknotens ohne pathologische Untersuchung des Primärtumors ist nicht ausreichend, um die pN-Kategorie vollständig festzulegen und entspricht deswegen einer klinischen Klassifikation (z.B. EBUS oder Medastinoskopie mit LK-Biopsie). Die pathologische Feststellung von Fernmetastasen (pM) erfordert die mikroskopische Untersuchung.
- Nach der Festlegung von T-, N- und M- und/oder pT-, pN- und pM-Kategorien können diese zu Stadien gruppiert werden. TNM-Klassifikation und Stadien müssen, einmal festgesetzt, in den medizinischen Aufzeichnungen unverändert bleiben. Klinische und pathologische Parameter können kombiniert werden, wenn nur unvollständige Informationen hinsichtlich der klinischen oder der pathologischen Klassifikation vorliegen.
- Bestehen im Einzelfall Zweifel bezüglich der korrekten Zuordnung zu der T-, N- und M-Kategorie, soll die niedrigere, d. h. weniger fortgeschrittene Kategorie gewählt werden. Dies soll auch bei der Festlegung der Stadien berücksichtigt werden.

Besonderheiten und Erläuterungen der TNM Klassifikation

T-Klassifikation

- Wenn Größe eine Rolle für den T-Status spielt, dann ist die Messung der invasiven Komponenten zu berücksichtigen.
- Tumor in Perineuralscheiden in der Nachbarschaft der Primärlokalisation wird als Teil der T-Klassifikation angesehen und kann separat als pN1 dokumentiert werden, da diese Invasion ein unabhängiger prognostischer Faktor sein kann.

N-Klassifikation

- Die klinische Kategorie N0 (keine regionären Lymphknotenmetastasen) schließt Lymphknoten ein, die klinisch nicht verdächtig auf das Vorhandensein von Metastasen sind, selbst wenn sie palpabel oder durch bildgebende Verfahren erkennbar sind. Die klinische Kategorie N1 (regionäre Lymphknotenmetastasen) wird angewandt, wenn genügend klinischer Verdacht besteht, z.B. eine Verfestigung, Vergrößerung der Lymphknoten oder Veränderung in

den bildgebenden Verfahren. Der Terminus „Adenopathie“ ist nicht ausreichend präzise, um Lymphknotenmetastasen anzuzeigen.

- Die direkte Ausbreitung eines Primärtumors in Lymphknoten wird als Lymphknotenmetastase klassifiziert.
- Metastasen in jedem Lymphknoten, der nicht zu den regionären zählt, werden als Fernmetastasen klassifiziert. Wenn Zweifel hinsichtlich der korrekten Kategorieneinordnung bestehen, zu der ein spezieller Fall zugeordnet werden soll, dann sollte die niedrigere, d.h. weniger fortgeschrittene Kategorie gewählt werden.
- Eine Invasion von Lymphgefäßen (Tumorzellen in mit Endothel ausgekleideten Kanälen, sogenannte Lymphangiosis carcinomatosa oder Lymphgefäßausbreitung) in einem fernen Organ wird als pM1 klassifiziert.
- Fälle mit einer Mikrometastasierung, d.h. keine Metastase größer als 0,2cm, können zusätzlich gekennzeichnet werden durch die Hinzufügung eines „(mi)“, z.B. pN1(mi) oder pN2(mi). Wenn Tumordeposits 0,2mm oder weniger messen, werden sie als isolierte Tumorzellen betrachtet.

M-Klassifikation

- Die Kategorie MX soll in der Anwendung der klinischen TNM-Klassifikation **nicht mehr** verwendet werden, weil Metastasen allein auf Basis einer körperlichen Untersuchung festgestellt werden können. (Die Verwendung von MX kann dazu führen, dass ein Patient aus dem Staging und der Dokumentation ausgeschlossen wird).
- pMx: kann nicht verwendet werden
- pM0: kann nur nach Autopsien verwendet werden
- pM1: darf auch nach zytologischer oder histologischer Biopsie verwendet werden (z.B. nach Punktion einer Lebermetastase eines Lungenkarzinoms mit ipsilateralen LK-MTS cT3cN2pM1b(HEP)).
- Metastasen in Lymphknoten, die nicht zu den regionären Lymphknoten zählen, werden als Fernmetastase klassifiziert.

6.5.1.1. TNM-Klassifikation beim Lungenkarzinom

Die TNM Klassifikation gilt für alle nicht-kleinzellige, kleinzellige und neuroendokrine (z.B. Karzinoide) Karzinome der Lungen und der zentralen Bronchien. Eine TNM-Klassifikation für primäre Trachea-Neoplasien existiert nicht und kann nicht verwendet werden.

6.5.1.1.1. Die T Klassifikation

Tabelle 17: Die T Klassifikation

| T-Kategorie | Erläuterung |
|-------------|--|
| Tx | Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor radiologisch oder bronchoskopisch nicht sichtbar. |
| T0 | kein Anhalt für Primärtumor |
| Tis | Carcinoma in situ mit rein lepidischem Wachstum bis 3 cm für Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom in situ. [337] |
| T1mi | minimal invasives Adenokarzinom Solitäres Adenokarzinom nicht mehr als 3 cm in der größten Ausdehnung, mit einem überwiegend lepidischen Wachstumsmuster und nicht mehr als 5 mm invasivem Anteil. |
| T1 | Tumore 3cm oder weniger in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei). Ein seltener, sich oberflächlich ausbreitender Tumor jeder Größe mit einer nur auf die Bronchialwand begrenzten Infiltration wird auch dann, wenn er sich weiter proximal ausdehnt, als T1 klassifiziert. |
| T1a | Tumor bis einschließlich 1cm in größter Ausdehnung |
| T1b | Tumor mehr als 1cm und bis einschließlich 2cm in größter Ausdehnung |
| T1c | Tumor mehr als 2cm und bis einschließlich 3cm in größter Ausdehnung |
| T2 | Tumor mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung oder Tumor mit wenigstens einem der folgenden Kennzeichen: Tumor befällt Hauptbronchus, 2 cm oder weiter distal der Carina ohne Befall der Carina Tumor infiltriert viszerale Pleura assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, entweder Teile der Lungen oder die ganze Lunge einnehmend |
| T2a | Tumor bis einschließlich 4cm |
| T2b | Tumor mehr als 4cm und bis einschließlich 5cm |

| T-Kategorie | Erläuterung |
|-------------|--|
| T3 | Tumor mehr als 5 cm, aber nicht mehr als 7 cm in größter Ausdehnung oder Tumor mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Pleura parietalis, Brustwand (eingeschlossen Sulcus superior-Tumoren), Nervus phrenicus, parietales Perikard; oder separate(r) Tumorknoten im selben Lappen wie der Primärtumor |
| T4 | Tumor größer als 7 cm oder Tumor jeder Größe mit Infiltration wenigstens einer der folgenden Strukturen: Zwerchfell, Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, N. laryngealis recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina; vom Primärtumor getrennte(r) Tumorknoten in einem anderen Lappen derselben Seite |

[336]

Häufige benötigte Erläuterungen für die T-Klassifikation:

Ein Tumor bis 3cm in maximaler Größe, der den Bronchus intermedius endoluminal infiltriert aber nicht den rechten Hauptbronchus und keine Atelektase verursacht ist als T1a-c zu definieren.

Eine Infiltration eines im TNM nicht beschriebenen Organs ist als T4 zu definieren (z.B. Leber)

Die großen Gefäße entsprechen: Aorta, Vena cava superior, Vena cava inferior, Truncus pulmonalis, intraperikardiale Abschnitte der rechten und linken Pulmonalarterie, intraperikardiale Abschnitte der Vena cava superior und inferior und der rechten und linken Pulmonalvene.

Eine Infiltration weiter distal gelegener Gefäßabschnitte qualifiziert nicht für eine Klassifikation nach T4.

Eine direkte Ausbreitung auf das parietale Perikard wird als T3, auf das viszerale Perikard als T4 klassifiziert.

Die Bezeichnung Pancoast-Tumor bezieht sich ursprünglich auf einen Symptomenkomplex oder ein Syndrom, verursacht durch einen Tumor, der von der Lunge ausgehend die Strukturen der oberen Thoraxapertur infiltriert und variable klinische Symptome auslösen kann. Die Behandlung des Lungenkarzinom mit Infiltration der oberen Thoraxapertur besteht unabhängig von der Infiltrationstiefe (mindestens Pleura parietalis), die im Einzelfall schwer zu bestimmen ist, aus einer kombinierten Radio-Chemotherapie und evtl. sekundären Resektion. Der Begriff Pancoast-Tumor kann deshalb bei Nachweis einer Infiltration der Pleura parietalis oberhalb der zweiten Rippe verwendet werden. [362] Das Ausmaß der Erkrankung variiert in diesen Tumoren und sollte nach den bekannten Regeln klassifiziert werden. Eine Invasion des Wirbelkörpers oder des Spinalkanals bzw. eine Ummauerung der Subclavia-Gefäße oder eine fortgeschrittene Beteiligung von oberen Ästen des Plexus brachialis (C8 oder darüber) wird als T4 klassifiziert. Wenn keine dieser Kriterien vorliegt, wird der Tumor als T3 klassifiziert. Aufgrund der geringen Zahl von dokumentierten Fällen ist diese Differenzierung zwischen T3 und T4 nicht gut belegt.

Kon-

6.5.1.1.2. Die N-Klassifikation

Tabelle 18: Die N-Klassifikation

| N-Kategorie | Erläuterung |
|-------------|--|
| Nx | regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden |
| N0 | keine regionären Lymphknotenmetastasen |
| N1 | Metastase(n) in ipsilateralen peribronchialen und/oder ipsilateralen Hilus- oder intrapulmonalen Lymphknoten (einschließlich eines Befalls durch direkte Ausbreitung des Primärtumors) |
| N2 | Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten |
| N3 | Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten |

[334]

Häufige Erläuterungen für die N-Klassifikation:

Die regionären Lymphknoten sind die intrathorakalen, die Skalenuslymphknoten und die supraklavikulären Lymphknoten.

Es gibt keine evidenzbasierten Leitlinien betreffend die Anzahl der Lymphknoten, die bei einem chirurgischen Eingriff hinsichtlich eines adäquaten Stagings entfernt werden sollen. Ein N-Staging wird allgemein als adäquat angesehen, wenn es eine Probenentnahme oder eine Dissektion von Lymphknoten der Stationen 2R, 4R, 7, 10R und 11R für rechtsseitige Tumoren und der Station 5, 6, 7, 10L und 11L für linksseitige Tumoren umfasst. Station 9 Lymphknoten sollten ebenfalls evaluiert werden für Tumoren der Unterlappen.

Die UICC empfiehlt, dass wenigstens 6 Lymphknoten/Stationen entfernt und durch eine histologische Untersuchung als tumorfrei bewiesen werden, um pN0 zu klassifizieren. Drei dieser Lymphknoten oder Stationen sollten mediastinaler Herkunft sein, eingeschlossen die subkarinalen Lymphknoten (Nr.7) und drei der N1-Lymphknoten/Stationen. Wenn alle resezierten und histologisch untersuchten Lymphknoten negativ sind, aber die Anzahl der empfohlenen Lymphknoten nicht erreicht wurde, ist trotzdem pN0 zu klassifizieren. Wenn eine Resektion durchgeführt wurde, die sonst die Kriterien einer kompletten Resektion erfüllt, soll in einem solchen Fall R0 klassifiziert werden.

Im Fall einer durch Lymphknotenmetastasen bedingten Recurrensparese, V.Cava-Kompression oder Phrenicusparese ist es der Befund als N2-3 und nicht als T3-4 zu klassifizieren.

KO

Tabelle 19: Klassifikation von Untergruppen des Stadiums IIIA(N2)

| Untergruppe | Beschreibung |
|-----------------------------------|---|
| III A ₁ | Inzidenteller Nachweis von mediastinalen Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation bei der postoperativen histologischen Untersuchung des Resektats |
| III A ₂ | Intraoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation |
| III A ₃ | Präoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer oder mehreren Lymphknotenstationen durch Staging mittels Mediastinoskopie, Feinnadelbiopsie oder PET |
| III A ₄ | Bulky“ (ausgedehnte) oder fixierte N2-Metastasen oder Metastasen in mehreren Lymphknotenstationen (mediastinale Lymphknoten >2-3 cm mit extrakapsulärer Infiltration; Befall mehrerer N2-Lymphknotenpositionen; Gruppen multipler befallener kleinerer (1-2 cm) Lymphknoten |
| nach Robinson et al. [338], [339] | |

Konsultatio

6.5.1.1.3. Anatomische Grenzen der Lymphknotenstationen

Tabelle 20: Anatomische Definition der thorakalen und supraclaviculären Lymphknoten nach IASLC

| Lymphknotenstation | Beschreibung | Definition |
|---|--|--|
| # 1 (links und rechts) | Untere zervikale und supraclaviculäre LK | <u>Obere Grenze:</u> Unterrand des Krikoidknorpels <u>Untere Grenze:</u> Schlüsselbeine bds. und in der Mittellinie oberer Rand des Manubriums #L1 und #R1 begrenzt durch die Mittellinie der Trachea |
| # 2 (links und rechts) | Obere paratracheale LK | <u>2R Obere Grenze:</u> Spitze von Lunge und Pleuraraum und in der Mittellinie oberer Rand des Manubrium <u>2R Untere Grenze:</u> Überkreuzung des Unterrandes der Vena innominata mit der Trachea <u>2L Obere Grenze:</u> Spitze von Lunge und Pleuraraum und in der Mittellinie oberer Rand des Manubriums <u>2L Untere Grenze:</u> Oberrand des Aortenbogens |
| #3 (a: prävasculär, p: retrotracheal, links und rechts) | Prävaskuläre und retrotracheale LK | 3a: Prävasculär <u>Obere Grenze:</u> Spitze des Thorax <u>Untere Grenze:</u> Ebene der Karina <u>Vordere Grenze:</u> Hinterseite des Sternums <u>Rechts:</u> <u>hintere Grenze:</u> Vorderwand Vena cava superior <u>Links:</u> <u>Hintere Grenze:</u> linke Arteria carotis 3p: Retrotracheal <u>Obere Grenze:</u> Spitze des Thorax Untere Grenze: Karina |

| Lymphknotenstation | Beschreibung | Definition |
|-----------------------|--|--|
| # 4 (links/rechts) | Untere paratracheale LK | <p>4R: rechts paratracheal und prätracheal bis zur linkslateralen Begrenzung der Trachea</p> <p><u>Obere Grenze:</u> Überkreuzung des Unterrandes der Vena innominata mit der Trachea</p> <p><u>Untere Grenze:</u> Unterrand der Vena azygos</p> <p>4L: linksseitig der linken Begrenzung der Trachea, medial des Lig.arteriosum</p> <p><u>Obere Grenze:</u> Oberrand des Aortenbogens <u>Untere Grenze:</u> Oberer Rand des linken Hauptstammes der Pulmonalarterie</p> |
| # 5 | Subaortale LK (aortopulmonales Fenster) | <p>Subaortal lateral des Lig. arteriosum</p> <p><u>Obere Grenze:</u> Unterrand des Aortenbogens <u>Untere Grenze:</u> Oberer Rand des linken Hauptstammes der Pulmonalarterie</p> |
| # 6 | Paraaortale LK (Aorta ascendens oder entlang des Nervus phrenicus) | <p>Anterior und lateral der Aorta ascendens und des Aortenbogens</p> <p><u>Obere Grenze:</u> Linie tangential zum oberen Rand des Aortenbogens</p> <p><u>Untere Grenze:</u> Unterer Rand des Aortenbogens</p> |
| # 7 | Subkarinale LK | <p><u>Obere Grenze:</u> Karina der Trachea</p> <p><u>Untere Grenze:</u> Oberrand des linken Unterlappenbronchus; Unterrand des Bronchus intermedius rechts</p> |
| #8 (Links und rechts) | Paraösophageale LK (unterhalb der Karina) | <p>Entlang der Wand des Ösophagus, rechts und links der Mittellinie, ausgeschlossen subkarinale Lymphknoten</p> <p><u>Obere Grenze:</u> Oberrand des linken Unterlappenbronchus; Unterrand des Bronchus intermedius rechts</p> <p>Untere Grenze: Zwerchfell</p> |
| #9 (Links und rechts) | LK des Lig. Pulmonale | Innerhalb des Lig. pulmonale |

| Lymphknotenstation | Beschreibung | Definition |
|------------------------|------------------|--|
| | | <u>Obere Grenze:</u> untere Pulmonalvene Untere Grenze: Zwerchfell |
| #10 (Links und rechts) | Hiläre LK | Unmittelbar am Bronchushauptstamm und den hilären Gefäßen, eingeschlossen die proximalen Abschnitte der Pulmonalvenen und des Pulmonalarterienhauptstammes <u>Obere Grenze:</u> Unterrand der Vena azygos auf der rechten Seite; Oberrand der Pulmonalarterie links <u>Untere Grenze:</u> Interlobärregion bilateral |
| #11 (Links und rechts) | Interlobäre LK | Zwischen dem Ursprung der Lappenbronchien. #11 rechts: zwischen dem Oberlappenbronchus und dem Bronchus intermedius rechts #11 links: zwischen dem Mittel- und Unterlappenbronchus rechts |
| #12 (Links und rechts) | Lobäre LK | In der Umgebung der Lappenbronchien |
| #13 (Links und rechts) | Segmentale LK | In der Umgebung der Segmentbronchien |
| #14 (Links und rechts) | Subsegmentale LK | In der Umgebung der Subsegmentbronchien |
| nach IASLC [340] | | |



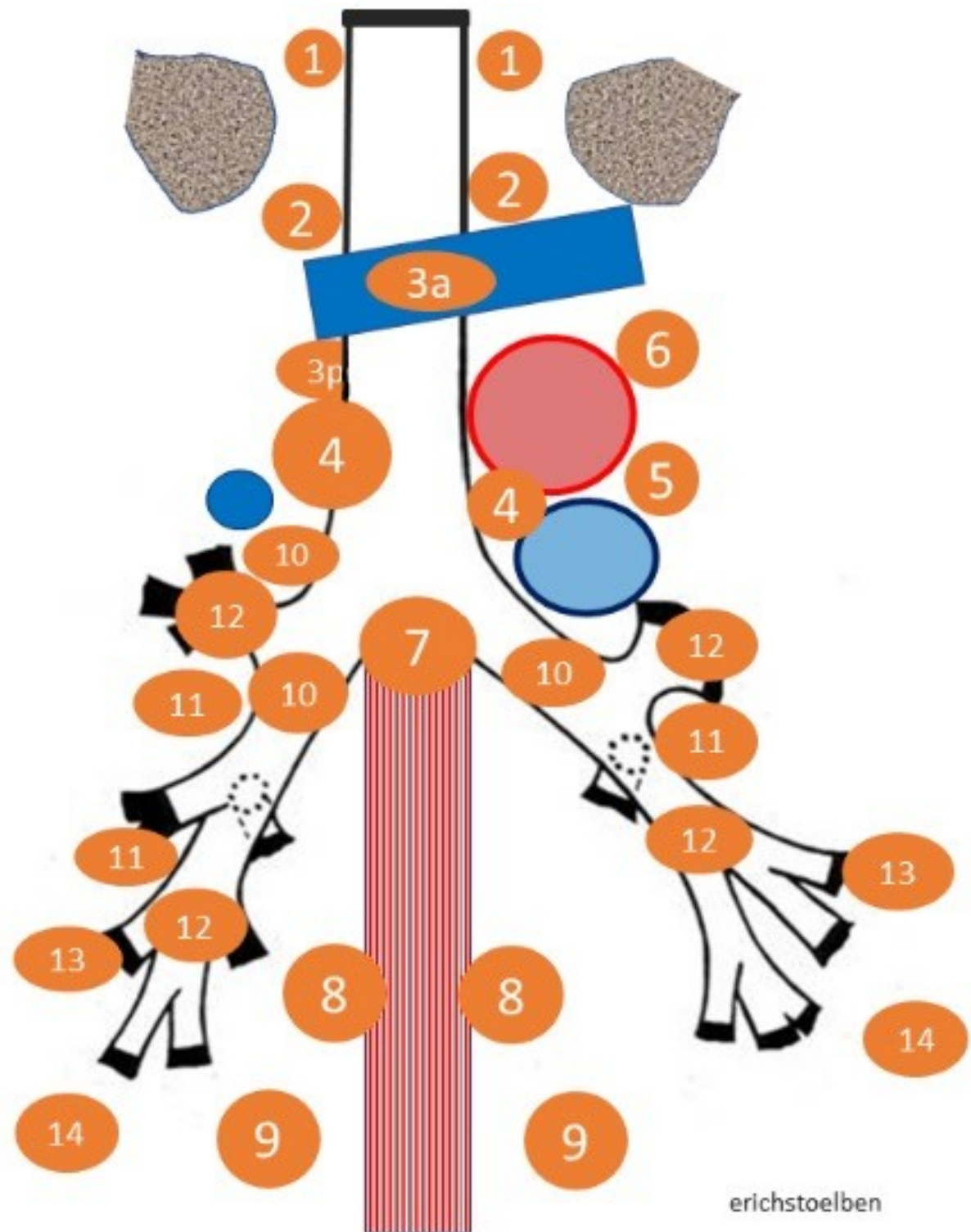


Abbildung 9: Lymphknotenatlas für Lungenkarzinome
modifiziert nach [340]

6.5.1.1.4. Die M-Klassifikation

Tabelle 21: Die M-Klassifikation

| M-Kategorie | Erläuterung |
|-------------|---|
| M0 | keine Fernmetastasen |
| M1 | Fernmetastasen |
| M1a | vom Primärtumor getrennte Tumorherde in einem kontralateralen Lungenlappen oder Tumor mit Pleura- oder Perikardmetastasen oder mit malignem Pleura- oder Perikarderguss |
| M1b | eine extrathorakale Metastase in einem Organ (dies schließt auch die Beteiligung eines nicht regionalen Lymphknotens ein) |
| M1c | multiple extrathorakale Metastasen in einem oder mehreren Organen |

[341]

Eine zweiter maligne erscheinender Lungenrundherd (spikuliert, Größenzunahme, PET-positiv) kann ein Zeittumor, eine Fernmetastase oder gutartig sein (Granulom). Die Definition und das weitere Vorgehen sollte in der interdisziplinären Tumorkonferenz entschieden werden in Abh. von der verfügbaren Information. [366]

B: mehrere nicht solide Lungenrundherde

Pleurale oder perikardiale Ergüsse werden als M1a klassifiziert. Die meisten pleuralen (perikardialen) Ergüsse, die im Zusammenhang mit einem Lungenkarzinom auftreten, sind auf den Tumor zurückzuführen. Bei wenigen Patienten jedoch können mehrfache mikroskopische Untersuchungen des Pleura- oder Perikardergusses auf Tumorzellen negativ bleiben und die Ergussflüssigkeit ist nicht blutig und ist kein Exsudat. Wenn diese Ergebnisse der Untersuchungen und die klinische Beurteilung stark dafür sprechen, dass der Erguss nicht von Tumor verursacht ist, dann sollte dieser Erguss im Staging nicht berücksichtigt werden und der Patient als M0 klassifiziert werden.

Tumorherde in der ipsilateralen parietalen und viszeralen Pleura, die diskontinuierlich von einer direkten Pleurainvasion des Primärtumors auftreten, werden als M1a klassifiziert.

Diskontinuierlicher Tumor jenseits der parietalen Pleura in der Brustwand oder im Zwerchfell wird als M1b klassifiziert.

In Fällen, die aufgrund von Fernmetastasen als M1 klassifiziert werden, ist es wichtig, alle Lokalisationen der Fernmetastasierung zu dokumentieren und anzugeben, ob nur eine einzige Lokalisation oder multiple Lokalisationen befallen sind und zusätzlich, ob die Metastasen in jeder Lokalisation solitär oder multipel aufgetreten sind.

KO

6.5.1.1.5. Kleinzelliges Lungenkarzinom

Die TNM Klassifikation soll auch für kleinzellige Lungenkarzinome verwendet werden, da sie prognostisch relevant ist und zu einer einheitlichen, detaillierten Klassifikation der Tumorausbreitung führt. Die früheren Kategorien "limited" und "extensive" waren inkonsequent definiert und angewendet worden. [334]

Tabelle 22: Klassifikation der Tumorstadien

| Stadium | Primärtumor | Lymphknoten | Fernmetastasen |
|---------|-------------|-------------|----------------|
| 0 | Tis | N0 | M0 |
| IA1 | T1a(mi) | N0 | M0 |
| | T1a | N0 | M0 |
| IA2 | T1b | N0 | M0 |
| IA3 | T1c | N0 | M0 |
| IB | T2a | N0 | M0 |
| IIA | T2b | N0 | M0 |
| IIB | T1a-c | N1 | M0 |
| | T2a,b | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| IIIA | T1a-c | N2 | M0 |
| | T2a, b | N2 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |
| | T4 | N0 | M0 |
| | T4 | N1 | M0 |
| IIIB | T1a-c | N3 | M0 |
| | T2 a,b | N3 | M0 |
| | T3 | N2 | M0 |
| | T4 | N2 | M0 |

| Stadium | Primärtumor | Lymphknoten | Fernmetastasen |
|---------|-------------|-------------|----------------|
| IIIC | T3 | N3 | M0 |
| | T4 | N3 | M0 |
| IVA | jedes T | jedes N | M1a |
| | jedes T | jedes N | M1b |
| IVB | jedes T | jedes N | M1c |

nach [342]

6.6. Pathologisch-anatomische Diagnostik

6.6.1. Einleitung

Pathologisch-anatomische Befunde bilden bei Lungentumoren die entscheidende Grundlage insbesondere für die Sicherung der Tumordiagnose, die histologische Typisierung sowie die Bestimmung des Tumorstadiums an Operationspräparaten.

Die pathologisch-anatomische Beurteilung wird durchgeführt zur:

- Sicherung der Diagnose und Bestimmung der Dignität eines Lungentumors
- histologischen Typisierung des Lungentumors (Typing)
- Bestimmung der Tumorausdehnung am Resektionspräparat (Staging)
- Bestimmung des Differenzierungsgrades (Grading)
- Beurteilung der Resektionsränder
- Bestimmung des Regressionsgradings bei neoadjuvant behandelten Tumoren
- Einleitung molekularpathologischer Untersuchungen zur Frage therapierelevanter Mutationen der Tumorzellen
- Bestimmung der Klonalität bei multiplen Lungentumoren (molekular unterstütztes Staging)

6.6.2. Bearbeitung von Lungenresektionspräparaten

| 6.46 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|-----------|---|--------------|
| EK | <p>Bei der makroskopischen Beschreibung und Präparation von Lungenresektionspräparaten sollen die folgenden Parameter erfasst werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Art und Größe des Präparates (z. B. Pneumonektomie, Lobektomie, Segmentresektion) • Tumorlokalisierung, • TumorgroÙe/Tumorausdehnung, • Beziehung/Abstand des Tumors zu den Resektionsrändern, insbesondere zum Bronchusresektionsrand, • Beziehung des Tumors zur Pleura visceralis/Thoraxwand, • Erfassung ggf. vorhandener weiterer Tumorherde, • Veränderungen des tumorfreien Lungengewebes. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 6.47 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|-----------|---|--------------|
| EK | <p>Zur histopathologischen Beurteilung des Tumorgewebes soll mindestens pro Zentimeter maximalem Tumordurchmesser ein Paraffinblock Tumorgewebe der histologischen Untersuchung zugeführt werden oder eine zentrale Tumorscheibe komplett in Paraffinblöcken eingebettet und histologisch untersucht werden.</p> <p>In Abhängigkeit von der Fragestellung (z. B. Adenocarcinoma in situ, AIS) sollen ggf. weitere histologische Untersuchungen durchgeführt werden.</p> <p>Alle im Resektionspräparat makroskopisch zur Darstellung kommenden Lymphknoten sollen präpariert und der histologischen Untersuchung zugeführt werden.</p> <p>Das tumorfreie Lungengewebe soll hinsichtlich der Frage tumorbedingter und tumorunabhängiger Veränderungen histologisch untersucht werden.</p> | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Hintergrund

Die Empfehlungen basieren auf einem Expertenkonsens (siehe Kapitel 2.3.4).

Neben einer makroskopischen Beschreibung des Resektionspräparates werden hier bereits Parameter erfasst, die Einfluss auf die TNM-Klassifikation (TumorgroÙe, Beziehung zur Pleura visceralis oder z. B. zur Thoraxwand bei erweiterten Resektionen, weitere Tumorherde) und die R-Klassifikation haben [342] (siehe [Kapitel 6.6.6](#) und [Kapitel 6.6.7.](#))

Die histopathologische Untersuchung des Tumors setzt voraus, sich einen repräsentativen Überblick über das Tumorgewebe zu verschaffen. Hierbei ist eine mögliche Heterogenität des Tumorgewebes zu erfassen, die insbesondere hinsichtlich der Subtypen eines Adenokarzinoms ein erhebliches Ausmaß erreichen kann. Aus der Definition des Adenocarcinoma in situ (AIS) und des minimal invasiven Adenokarzinoms (MIA) ergibt sich, dass diese Diagnosen die vollständige Paraffineinbettung und stufenweise

histologische Untersuchung des entsprechenden Tumorgewebes voraussetzen [343] siehe [Kapitel 6.6.4](#) und [Kapitel 6.6.8](#)). Bei der histologischen Untersuchung ist auch die für die TNM-Klassifikation relevante Beziehung des Tumors zur Pleura visceralis zu erfassen (EvG-Färbung erforderlich).

Aufgrund der Relevanz für die TNM-Klassifikation sind alle im Resektionspräparat makroskopisch zur Darstellung kommenden Lymphknoten zu präparieren und gemäß [Kapitel 6.6.3](#) zu untersuchen. Um eine möglichst vollständige Erfassung der regionären Lymphknoten zu gewährleisten, ist auf eine möglichst enge Lamellierung des Resektionspräparates zu achten und zu berücksichtigen, dass die bronchopulmonalen Lymphknoten insbesondere an Aufteilungsstellen der Bronchien nachzuweisen sind.

Das in dem entsprechenden Resektionspräparat erfasste tumorfreie Lungengewebe kann tumorbedingte und tumorunabhängige Veränderungen (z. B. Retentionspneumonie oder Lungenfibrose) aufweisen. Daher ist regelhaft auch eine histologische Untersuchung des tumorfreien Lungenparenchyms durchzuführen. Dabei ist darauf zu achten, nicht nur die häufig vorhandenen sekundären Veränderungen im Tumorrandbereich zu erfassen. Das in den entsprechenden Paraffinblöcken asservierte tumorfreie Lungengewebe ist auch für ergänzende Untersuchungen, z. B. Lungenstaubanalysen, geeignet.

Ein Template für die Pathologiebefunde von Biopsie und Resektionspräparat kann den Anlagen entnommen werden.

6.6.3. Bearbeitung von Lymphknoten

| 6.48 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|-----------|---|--------------|
| EK | Alle Lymphknoten, die im Rahmen des präoperativen Stagings, einer Mediastinoskopie, einer videoassistierten mediastinalen Lymphadenektomie (VAMLA) oder im Rahmen der Tumorsektion entnommen werden, sollen vollständig in Paraffin eingebettet und in Stufenschnitten histologisch untersucht werden (mindestens 2 Schnittstufen, HE-Färbung). | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 6.49 | Konsensbasiertes Statement | geprüft 2022 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Die pathologische Beurteilung der regionären Lymphknoten im Rahmen des präoperativen Stagings ist auch anhand von Material aus einer Feinnadelbiopsie möglich. | |
| | Konsens (81%) | |

Hintergrund

Die Empfehlungen basieren auf einem Expertenkonsens (siehe Kapitel 2.3.4).

Die Bezeichnung der regionären Lymphknoten bösartiger Lungentumoren sollte zur Vereinheitlichung und zur Verbesserung der interdisziplinären Kommunikation entsprechend den aktuellen Empfehlungen der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) [340] erfolgen. Der Vorteil dieses Lymphknoten-Mappings besteht

insbesondere in der präzisen Definition der anatomischen Grenzen der einzelnen Lymphknoten-Stationen [344].

Zur möglichst kompletten Erfassung der regionären Lymphknoten-Metastasen sollen alle Lymphknoten, die im Rahmen des präoperativen Stagings, einer Mediastinoskopie, einer videoassistierten mediastinalen Lymphadenektomie (VAMLA) oder im Rahmen der Tumorresektion entnommen werden, vollständig in Paraffin eingebettet und in Stufenschnitten (mindestens 2 Schnittstufen) histologisch untersucht werden. Zur Anzahl der dabei anzufertigenden Schnittstufen sind in der Literatur keine Untersuchungen oder Vorgaben verfügbar. Ein allgemeiner Konsens existiert in dieser Hinsicht nicht. Bei bereits makroskopisch eindeutig erkennbarer Tumorerkrankung eines Lymphknotens ist es ausreichend, eine Lamelle dieses Lymphknotens einzubetten und einen Belegschnitt anzufertigen (HE-Färbung).

Die entsprechenden prognostisch und therapeutisch relevanten Resultate gehen als pN-Status in die TNM-Klassifikation [342] ein (siehe [Kapitel 6.6.6](#)). Die Anzahl der befallenen und der untersuchten Lymphknoten soll – soweit möglich – angegeben werden. Zur Optimierung der interdisziplinären Kommunikation sollte die Summe der befallenen und der untersuchten Lymphknoten in der TNM-Klassifikation angegeben werden, z. B. pN1 (3/26).

Im Rahmen des präoperativen Stagings steht zur Beurteilung der regionären Lymphknoten alternativ durch eine Feinnadelbiopsie gewonnenes Material zur Verfügung.

Konsultationsstempel

6.6.4. Histopathologische Typisierung

| 6.50 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Die histologische Typisierung von Lungentumoren an Resektionspräparaten wie auch anhand kleiner Biopsien und zytologischer Präparate soll nach den Kriterien der jeweils gültigen WHO-Klassifikation vorgenommen werden. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Die Empfehlung basiert auf einem Expertenkonsens (siehe Kapitel 2.3.4). Die jeweils gültige WHO-Klassifikation bildet die international anerkannte Basis der histopathologischen Typisierung von Lungentumoren. In der 5. Auflage der WHO-Klassifikation der Thorakalen Tumoren [344] werden für die Lunge die folgenden histopathologischen Tumortypen voneinander unterschieden:

Tabelle 23: Die Empfehlung basiert auf einem Expertenkonsens (siehe Kapitel 2.3.4). Die jeweils gültige WHO-Klassifikation bildet die international anerkannte Basis der histopathologischen Typisierung von Lungentumoren. In der 5. Auflage der WHO-Klassifikation der

| Epitheliale Tumoren |
|--|
| • Papillome |
| • Adenome |
| • Glanduläre Vorläufer-Läsionen |
| ○ Atypische adenomatöse Hyperplasie |
| ○ Adenocarcinoma in situ |
| ▪ Adenocarcinoma in situ, nicht-muzinös |
| ▪ Adenocarcinoma in situ, muzinös |
| • Adenokarzinome |
| ○ Minimal invasives Adenokarzinom |
| ▪ Minimal invasives Adenokarzinom, nicht-muzinös |
| ▪ Minimal invasives Adenokarzinom, muzinös |
| ○ Invasives nicht-muzinöses Adenokarzinom |
| ▪ Lepidisches Adenokarzinom |
| ▪ Azinäres Adenokarzinom |
| ▪ Papilläres Adenokarzinom |
| ▪ Mikropapilläres Adenokarzinom |
| ▪ Solides Adenokarzinom |

- Invasives muzinöses Adenokarzinom
 - Gemischtes invasives muzinöses und nicht-muzinöses Adenokarzinom
- Kolloides Adenokarzinom
- Fetales Adenokarzinom
- Adenokarzinom, enteraler Typ
- Adenokarzinom, NOS
- Plattenepitheliale Vorläufer-Läsionen
 - Plattenepitheliales Carcinoma in situ
 - Leichtgradige plattenepitheliale Dysplasie
 - Mäßiggradige plattenepitheliale Dysplasie
 - Schwergradige plattenepitheliale Dysplasie
- Plattenepithelkarzinome
 - Plattenepithelkarzinom, NOS
 - Verhornendes Plattenepithelkarzinom
 - Nicht-verhornendes Plattenepithelkarzinom
 - Basaloides Plattenepithelkarzinom
 - Lymphoepitheliales Karzinom
- Großzellige Karzinome
 - Großzelliges Karzinom
- Adenosquamöse Karzinome
 - Adenosquamöses Karzinom
- Sarkomatoide Karzinome
 - Pleomorphes Karzinom
 - Riesenzelliges Karzinom
 - Spindelzelliges Karzinom
 - Pulmonales Blastom
 - Karzinosarkom
- Andere epitheliale Tumoren
 - NUT Karzinom
 - Thorakaler SMARCA4-defizienter undifferenzierter Tumor

| |
|---|
| • Tumoren vom Speicheldrüsentyp |
| o Pleomorphes Adenom |
| o Adenoidzystisches Karzinom |
| o Epitheliales-myoeitheliales Karzinom |
| o Mukoepidermoides Karzinom |
| o Hyalinisierendes klarzelliges Karzinom |
| o Myoepitheliom |
| o Myoepitheliales Karzinom |
| Neuroendokrine Neoplasien |
| • Vorläufer-Läsion |
| o Diffuse idiopathische Hyperplasie pulmonaler neuroendokriner Zellen (DIPNECH) |
| • Neuroendokrine Tumoren |
| o Karzinoid, NOS / neuroendokriner Tumor, NOS |
| ▪ Typisches Karzinoid / neuroendokriner Tumor, Grad 1 |
| ▪ Atypisches Karzinoid / neuroendokriner Tumor, Grad 2 |
| • Neuroendokrine Karzinome |
| o Kleinzelliges Karzinom |
| ▪ Kombiniertes kleinzelliges Karzinom |
| o Großzelliges neuroendokrines Karzinom |
| ▪ Kombiniertes großzelliges neuroendokrines Karzinom |
| Tumoren ektopen Gewebes |
| Mesenchymale Tumoren |
| Hämatolymphoide Tumoren |
| (modifiziert nach nach WHO Classification of Tumours Editorial Board 2021 [344]) |

Die 5. Auflage der WHO-Klassifikation bezieht nun auch ausdrücklich die Typisierung anhand kleiner Biopsien und zytologischer Präparate ein (diagnostischer Algorithmus, siehe Abbildung im Kapitel [Kapitel 6.6.10](#))

6.6.5. Immunphänotyp

| 6.51 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Im Falle einer histologischen Begutachtung eines nicht kleinzelligen Karzinoms soll die histologische Typisierung anhand der von der WHO-Klassifikation empfohlenen Strategie vorgenommen werden. Bei der histologischen Begutachtung eines neuroendokrinen Lungentumors (typisches Karzinoid, atypisches Karzinoid, kleinzelliges Karzinom, großzelliges neuroendokrines Karzinom) soll die Diagnose immunhistochemisch bestätigt und die Proliferationsfraktion des Tumorgewebes immunhistochemisch bestimmt werden. | |
| | Starker Konsens (94%) | |

Hintergrund

Die Empfehlung basiert auf einem Expertenkonsens (siehe Kapitel 2.3.4).

Nicht selten ist es erforderlich, primäre Lungenkarzinome von Metastasen zu unterscheiden. Darüber hinaus ergibt sich aufgrund aktueller Therapieoptionen auch an kleinen Biopsien und zytologischen Präparaten die Notwendigkeit einer möglichst exakten histologischen Typisierung nicht kleinzelliger Karzinome. Die aktuelle WHO-Klassifikation [344] weist ausdrücklich darauf hin, dass die Typisierung als "NSCLC-NOS" (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom, nicht weiter spezifiziert) so selten wie möglich verwendet werden sollte. Um dieses Ziel zu erreichen, sind laut WHO-Klassifikation entsprechende histochemische und immunhistochemische Untersuchungen durchzuführen. Die dafür empfohlenen Marker sind den jeweiligen Kapiteln der aktuellen WHO-Klassifikation zu entnehmen (diagnostischer Algorithmus, siehe Abbildung in [Kapitel 6.6.10](#)).

Bei den neuroendokrinen Lungentumoren fordert die WHO-Klassifikation [344] für die Diagnose eines großzelligen neuroendokrinen Karzinoms den immunhistochemischen Nachweis der neuroendokrinen Differenzierung. Zur Diagnosesicherung (z. B. Abgrenzung kleinzelliges Karzinom vs. Lymphom) sind auch bei den übrigen neuroendokrinen Lungentumoren (typisches und atypisches Karzinoid, kleinzelliges Karzinom) immunhistochemische Untersuchungen unter Anwendung eines geeigneten Marker-Panels (Details siehe WHO-Klassifikation) durchzuführen. Ebenfalls zur Bestätigung der Diagnose (z. B. Abgrenzung artifiziell veränderte Infiltrate eines typischen Karzinoids vs. kleinzelliges Karzinom) ist bei allen neuroendokrinen Tumoren die Proliferationsfraktion des Tumorgewebes immunhistochemisch zu bestimmen (Ki67, MiB1) und in dem Befundbericht anzugeben.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass die WHO-Klassifikation typische und atypische Karzinoide neben anderen Kriterien weiterhin nicht anhand der Proliferationsfraktion, sondern mittels der Anzahl der Mitosen pro 2mm² definiert. Dadurch kann bei kleinen Biopsien das Problem bestehen, dass eine Fläche von 2mm² Tumorgewebe oder 10 HPF (high power fields) nicht zur Verfügung steht. Eine sichere differentialdiagnostische Abgrenzung zwischen typischen und atypischen Karzinoiden ist dann bei fehlendem Nachweis von Nekrosen oder mindestens 2 Mitosen an der Biopsie nicht möglich, so dass hinsichtlich dieser Differentialdiagnose bei gegebener Operabilität auf das Resektionspräparat zu verweisen ist. Auch bei kleinzelligen Karzinomen und großzelligen neuroendokrinen Karzinomen der Lunge stellt die immunhistochemisch bestimmte

Proliferationsfraktion (Ki67, MiB1) kein durch die WHO-Klassifikation definiertes diagnostisches Kriterium dar [344].

6.6.6. Tumorausdehnung am Resektionspräparat (Staging)

| 6.52 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|-----------|---|--------------|
| EK | Das pathologisch-anatomische Staging soll nach den Definitionen der jeweils gültigen TNM-Klassifikation vorgenommen werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Hintergrund

Die Empfehlung basiert auf einem Expertenkonsens (siehe Kapitel 2.3.4).

Die in das Stadium eines Lungentumors eingehende lokale bzw. lokoregionäre Ausdehnung stellt einen prognostisch und therapeutisch relevanten Faktor dar [345], [346], [347], [348]. Am Resektionspräparat und den ebenfalls operativ entfernten regionären Lymphknoten ist die Tumorausdehnung daher standardmäßig zu erfassen. Dabei wird das pathologisch-anatomische Staging nach den Definitionen der jeweils gültigen TNM-Klassifikation (aktuell 8. Auflage, [342]) vorgenommen und angegeben. Die einzelnen Deskriptoren der TNM-Klassifikation und deren Definitionen sind der aktuellen Auflage der TNM-Klassifikation zu entnehmen (siehe {LINK_ba4fa19112dc4eeb99ea0f37fc97435b}).

| 6.53 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Bei multiplen Lungentumoren sollte zur Klärung der Frage einer kurativen lokalen Therapie eine Analyse zur Klonalität durchgeführt werden. | |
| | Starker Konsens (96%) | |

Hintergrund

Die Empfehlung basiert auf einem Expertenkonsens (siehe Kapitel 2.3.4).

Bei multiplen Lungentumoren stellt sich die Frage einer intrapulmonalen systemischen Metastasierung eines Tumors versus zwei oder mehreren, resektablen Primärtumoren. Neben dem Vergleich der histologischen Differenzierung sollten verschiedene Tumormanifestationen anhand der Biopsien oder Resektate immunhistochemisch und molekularpathologisch hinsichtlich ihrer Klonalität verglichen werden. Häufig und polymorph mutierte Gene eignen sich für einen molekularen Abgleich besonders (z.B. KRAS, PTEN, TP53). Klinische Daten deuten darauf hin, dass das 5-Jahres-Gesamtüberleben von Patienten mit multiplen, nicht-metastasierten Lungenkarzinomen nach chirurgischer Resektion vergleichbar ist mit Patienten mit singulären Tumoren in identischen Tumorstadien [349].

6.6.7. Resektionsränder – R-Klassifikation

| 6.54 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|-----------|---|--------------|
| EK | Bei der Beurteilung von Resektionspräparaten sollen standardmäßig die Resektionsränder histologisch untersucht werden. Dabei sollen insbesondere die Bronchus- und Gefäßresektionsränder, bei lokal fortgeschrittenen Tumoren oder erweiterten Resektionen z. B. auch die Resektionsränder des Perikards, des Mediastinums oder der Thoraxwand berücksichtigt werden. | |
| | Starker Konsens (96%) | |

Hintergrund

Die Empfehlung basiert auf einem Expertenkonsens (siehe Kapitel 2.3.4).

Die Tumorfreiheit der Resektionsränder stellt bei operativ behandelten Lungenkarzinomen einen etablierten Prognosefaktor dar [350], [351], [352], [353], [354]. Bei der Beurteilung von Resektionspräparaten sind daher standardmäßig die Resektionsränder histologisch zu untersuchen. Dabei sind insbesondere die Bronchus- und Gefäßresektionsränder, bei lokal fortgeschrittenen Tumoren oder erweiterten Resektionen z. B. auch die Resektionsränder des Perikards, des Mediastinums oder der Thoraxwand zu berücksichtigen. Bei Resektionspräparaten, bei denen der Resektionsrand durch Klammernähte verschlossen ist, ist die Beziehung des Tumors zur Klammernaht zu erfassen. Die histologische Untersuchung des unmittelbaren Resektionsrandes ist dann nicht möglich. Stattdessen wird der nach sparsamem Abschneiden der Klammernaht entstehende Rand histologisch untersucht. Insbesondere bei knapp an den Resektionsrand reichendem Tumorgewebe ist die Beurteilbarkeit des Resektionsrandes häufig eingeschränkt. Anhand der gewonnenen Resultate ist zusammenfassend die R-Klassifikation anzugeben (TNM-Klassifikation, 8. Auflage, [342]):

- R0: kein Residualtumor
- R1: mikroskopischer Residualtumor
- R2: makroskopischer Residualtumor
- RX: Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden

Die Angabe eines R2-Status erfordert entsprechende klinische Angaben des Operateurs. Laut Anmerkung in der 8. Auflage der TNM-Klassifikation "sollte im Hinblick auf die prognostische Bedeutung der R-Klassifikation stets die Fernmetastasierung mit eingeschlossen werden". In dieser Hinsicht besteht aber kein allgemeiner Konsens, da "einige davon ausgehen, dass die R-Klassifikation nur in Bezug auf den Primärtumor und seine lokale bzw. regionäre Ausbreitung angewendet werden kann. Andere haben die R-Klassifikation breiter angewendet und Fernmetastasen eingeschlossen" (TNM-Klassifikation, 8. Auflage, [342]). Die jeweilige Verwendungsweise der R-Klassifikation sollte daher angegeben werden, ggf. mit entsprechenden Zusätzen, z. B. R0 (lokal) oder R0 (lokoregionär).

6.6.8. Differenzierungsgrad (Grading)

| 6.55 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-----------|---|------------------|
| EK | Bei der Beurteilung von Resektionspräparaten pulmonaler Adenokarzinome soll der Differenzierungsgrad (Grading) gemäß den Empfehlungen der aktuellen WHO-Klassifikation (5. Auflage, 2021) angegeben werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 6.56 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|-----------|---|--------------|
| EK | Bei einigen Lungentumoren ergibt sich der Differenzierungsgrad aus der histologischen Typisierung, z. B. bei den sarkomatoiden Karzinomen (pleomorphe Karzinome, Karzinosarkome und pulmonale Blastome) oder bei den neuroendokrinen Tumoren (typische Karzinoide, atypische Karzinoide, großzellige neuroendokrine Karzinome, kleinzellige Karzinome). Bei diesen Tumoren soll daher ein histopathologisches Grading nicht gesondert angegeben werden. | |
| | Konsens (87%) | |

Hintergrund

Die Empfehlungen basieren auf einem Expertenkonsens (siehe Kapitel 2.3.4).

2020 hat das Pathologie-Komitee der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) eine Studie zum Grading resezierter pulmonaler Adenokarzinome durchgeführt und darauf basierend ein Gradingssystem vorgeschlagen, dem sich die aktuelle WHO-Klassifikation (5. Auflage, 2021) angeschlossen hat. Demnach basiert das am besten mit der Prognose korrelierende Modell auf einer Kombination aus prädominantem Wachstumsmuster und dem Anteil eines high-grade Musters mit einer Grenze bei 20%:

- Gut differenziert (G1): prädominant lepidisch und < 20% high-grade Muster.
- Mäßiggradig differenziert (G2): prädominant azinär oder papillär und < 20% high-grade Muster.
- Schlecht differenziert (G3): jeder Tumor mit \geq 20% high-grade Muster (solide, mikropapillär, kribriform oder komplexes glanduläres Muster).

[355]

Plattenepithelkarzinome und adenosquamöse Karzinome können grundsätzlich einem dreistufigen Gradingssystem zugeordnet werden (G1 - G3). Letztlich besteht aber nur eine unzureichende Datenlage hinsichtlich der dabei zu berücksichtigenden Kriterien [[344]].

Bei anderen Lungentumoren ergibt sich der Differenzierungsgrad aus der histologischen Typisierung. So gelten z. B. sarkomatoiden Karzinome (pleomorphe Karzinome, Karzinosarkome und pulmonale Blastome) als schlecht differenziert. Auch bei den neuroendokrinen Tumoren (typische Karzinoide, atypische Karzinoide, großzellige neuroendokrine Karzinome, kleinzellige Karzinome) beinhaltet die histologische Typisierung

bereits das Grading. Bei diesen Tumoren wird daher ein histopathologisches Grading nicht gesondert angegeben [[344]].

Literatur: WHO Classification of Tumours Editorial Board, WHO Classification of Tumours, 5th ed.; Thoracic Tumours, Lyon 2021

6.6.9. Regressionsgrading

| 6.57 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|-----------|---|--------------|
| EK | Nach vorausgegangener Radio- und/oder Chemotherapie sollte im Resektat das Ausmaß der therapieinduzierten Tumorregression mikroskopisch ermittelt und entsprechend dem Regressionsgrading nach Junker angegeben werden. | |
| | Starker Konsens (97%) | |

Hintergrund

Die Empfehlung basiert auf einem Expertenkonsens (siehe Kapitel 2.3.4).

Nach vorausgegangener Radio- und/oder Chemotherapie stellt das Ausmaß der therapieinduzierten Tumorregression im Bereich des Primärtumors und der regionären Lymphknoten einen unabhängigen Prognosefaktor dar [356], [357]. Hierbei werden die Ausdehnung des vitalen Tumorgewebes und der Tumornekrosen sowie reaktive Veränderungen wie Schaumzellreaktion, Granulationsgewebsbildung, Cholesterinkristallausfällungen und riesenzellige Reaktion anhand der mikroskopischen Untersuchung des Tumorgewebes ermittelt und entsprechend dem Regressionsgrading nach Junker angegeben [357]. Andere Studien zur neoadjuvanten Therapie bei Lungenkarzinomen haben die Resultate mit dem Anteil der Tumoren mit histopathologisch ausgeprägter oder kompletter Regression (major pathologic response/MPR bzw. complete pathologic response/pCR/CPR) korreliert. Auch diese Parameter ergeben sich aus dem hier empfohlenen Regressionsgrading (RG IIb bzw. RG III, s. u.).

Zur möglichst genauen quantitativen Erfassung der therapieinduzierten Tumorregression ist es im Allgemeinen ausreichend, zunächst einen repräsentativen Querschnitt durch den Primärtumor vollständig in Paraffin einzubetten und histologisch zu untersuchen. Insbesondere zur Frage einer vollständigen therapieinduzierten Tumorregression sind ggf. weitere histologische Untersuchungen erforderlich [356], [357]. Die Aufarbeitung der regionären Lymphknoten entspricht dem oben beschriebenen Vorgehen (siehe [Kapitel 6.6.3](#)).

Folgende Regressionsgrade (RG) werden unterschieden:

Tabelle 24: Folgende Regressionsgrade (RG) werden unterschieden:

| | |
|---------|--|
| RG I: | keine Tumorregression oder eine ausschließlich spontane Tumorregression im Bereich des Primärtumors und der regionären Lymphknoten |
| RG IIa: | morphologischer Nachweis einer therapieinduzierten Tumorregression mit mindestens 10% vitalem Resttumor im Bereich des Primärtumors und/oder mehr als kleinherdiger Nachweis vitalen Tumorgewebes in den regionären Lymphknoten |
| RG IIb: | morphologischer Nachweis einer therapieinduzierten Tumorregression mit weniger als 10% vitalem Resttumor im Bereich des Primärtumors und/oder lediglich kleinherdiger Nachweis vitalen Tumorgewebes in den regionären Lymphknoten. |
| RG III: | komplette therapieinduzierte Tumorregression ohne Nachweis vitalen Tumorgewebes im Bereich des Primärtumors und der regionären Lymphknoten. |

Konsultations

6.6.10. Untersuchungen auf molekulare Zielstrukturen

| 6.58 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-----------|---|------------------|
| EK | Anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes / der Tumorzellen von allen NSCLC im Stadium IV sollen molekularpathologische Untersuchungen hinsichtlich aller therapeutisch relevanten molekularen Veränderungen (nach gegenwärtigem Stand vor Erstlinientherapie als Mindestanforderung EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21, BRAF V600 Mutationen, ALK-Fusionen, ROS1-Fusionen, RET-Fusionen und NTRK1-3-Fusionen) eingeleitet werden. | |
| | Starker Konsens (97%) | |

| 6.59 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|---|----------|
| EK | Darüber hinaus sollten bei NSCLC im Stadium IV die folgenden Biomarker getestet werden: KRAS-Mutationen, MET-Amplifikationen und MET-Exon 14-Skipping-Mutationen, NRG1-Fusionen sowie Her2-Amplifikation und HER2-Exon 20-Mutationen. | |
| | Starker Konsens (97%) | |

| 6.60 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|---|----------|
| EK | Eine Testung auf EGFR-Mutationen in den Exonen 19 und 21 soll anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes nach Tumorresektion auch bei NSCLC in frühen Tumorstadien (IB – IIIA) vorgenommen werden. | |
| | Konsens (94%) | |

| 6.61 | Konsensbasiertes Statement | modifiziert 2022 |
|-----------|---|------------------|
| EK | <p>In den Gewebeproben von Therapie-naiven Patienten im Stadium IV soll parallel zu den molekularpathologischen Untersuchungen eine immunhistochemische Untersuchung auf PD-L1-Expression durchgeführt werden*.</p> <p>Soweit nur zytologische Präparate mit Tumorzellen zur Verfügung stehen, soll bei entsprechenden Patienten eine Aufarbeitung in Zellblocktechnik mit nachfolgender immunzytochemischer Untersuchung auf PD-L1-Expression (TPS, s.u.) erfolgen.</p> <p>Das Ergebnis ist als Prozentsatz membranös positiver Tumorzellen (Tumour Proportion Score, TPS) und als Prozentsatz positiver Immunzellen (Immun Cell Score, IC-Score) anzugeben. Eine externe Qualitätssicherung im Rahmen von Ringversuchen soll nachgewiesen werden.</p> <p>Eine entsprechende Untersuchung (TPS) soll auch bei Patienten im Stadium III bei geplanter definitiver Strahlenchemotherapie erfolgen.</p> <p>*Die Empfehlung zur Untersuchung der PD-L1-Expression gilt für alle histologischen NSCLC-Typen (siehe auch Therapiealgorithmus NSCLC IV)</p> | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 6.62 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|-----------|--|--------------|
| EK | <p>Bei den molekularpathologischen Untersuchungen soll eine Methodik eingesetzt werden, die innerhalb von 10 Arbeitstagen zu einer definitiven Diagnose kommt, und die sensitiv genug ist, um Mutationen auch in Geweben mit nur 10 % Tumoranteil nachweisen zu können.</p> <p>Für den Nachweis von Fusionen sollen Fluoreszenz-in-situ Hybridisierungen und immunhistochemische Nachweise oder Sequenzierverfahren nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie verwendet werden⁵.</p> <p>Es soll eine qualitätsgesicherte, gewebesparende und umfassende (therapie-relevante Targets) Methodik zum Einsatz kommen. Eine externe Qualitätssicherung im Rahmen von Ringversuchen soll nachgewiesen werden.</p> <p>⁵Siehe: https://doi.org/10.1007/s00292-016-0152-1</p> | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 6.63 | Konsensbasiertes Statement | modifiziert 2022 |
|-----------|--|------------------|
| EK | Bei nicht ausreichendem Gewebe für eine molekulare Diagnostik, und wenn eine erneute Biopsie nicht mit vertretbarem Risiko durchgeführt werden kann, soll eine Liquid Biopsy durchgeführt werden, vorausgesetzt eine histologische/zytologische Diagnosesicherung ist gegeben. | |
| | Starker Konsens (97%) | |

| 6.64 | Konsensbasiertes Statement | modifiziert 2022 |
|-----------|--|------------------|
| EK | Bei akquirierter EGFR-TKI-Resistenz sowie akquirierter Resistenz nach ALK-, ROS1- oder RET-Inhibitor-Therapie sollte eine Gewinnung von Tumorzellmaterial zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 6.65 | Konsensbasiertes Statement | modifiziert 2022 |
|-----------|--|------------------|
| EK | Bei akquirierter TKI-Resistenz und negativer Biopsie oder klinisch nicht vertretbarer Biopsie in Bezug auf den Resistenzmechanismus sollte ergänzend eine Liquid Biopsy zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden. | |
| | Konsens (94%) | |

Hintergrund

Die Empfehlungen basieren auf einem Expertenkonsens (siehe Kapitelverweis!).

Nach Sicherung der Tumordiagnose und Abschluss der histologischen Typisierung können anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes / der Tumorzellen molekularpathologische Untersuchungen eingeleitet werden. Therapeutisch relevant sind

derzeit EGFR- und BRAF V600-Mutationen sowie ALK-, und ROS-1-, RET- und NTRK1-3-Translokationen sowie BRAF V600-Mutationen bei pulmonalen Adenokarzinomen und nicht-kleinzelligen Karzinomen mit einer Adenokarzinom-Komponente sowie Plattenepithelkarzinomen von Nie- oder Leichtrauchern im Stadium IV (siehe Kapitel {LINK_dbb6124314524ddc9f715b667bfef7e7}). Es ist davon auszugehen, dass sich dieses Spektrum sukzessive erweitern wird. Für entsprechende Untersuchungen stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Dabei sind derzeit Empfehlungen hinsichtlich einer bestimmten anzuwendenden Methode nicht möglich.

In der Regel ist die Sanger-Sequenzierung hierfür nicht geeignet da eine Sensitivität von 10 % nicht erreicht wird. Mit der Sangersequenzierung wird ein mittleres Signal aus vielen Einzelstrang-Sequenzierungen gebildet. Daher wird zum Nachweis von Mutationen ein Mindestgehalt an Tumorzellen im Gewebe benötigt, der 10 %-20 % nicht unterschreiten darf. In der Parallelsequenzierung werden viele Einzelstrangsequenzierungen nebeneinander durchgeführt, so dass auch kleine Anteile an mutierten Tumorallelen nachgewiesen werden können. Mehrere Studien haben die überlegene Sensitivität von Parallelsequenzierungen oder PCR-basierten Methoden gegenüber klassischen Sanger-Technologien gezeigt [359], [360].

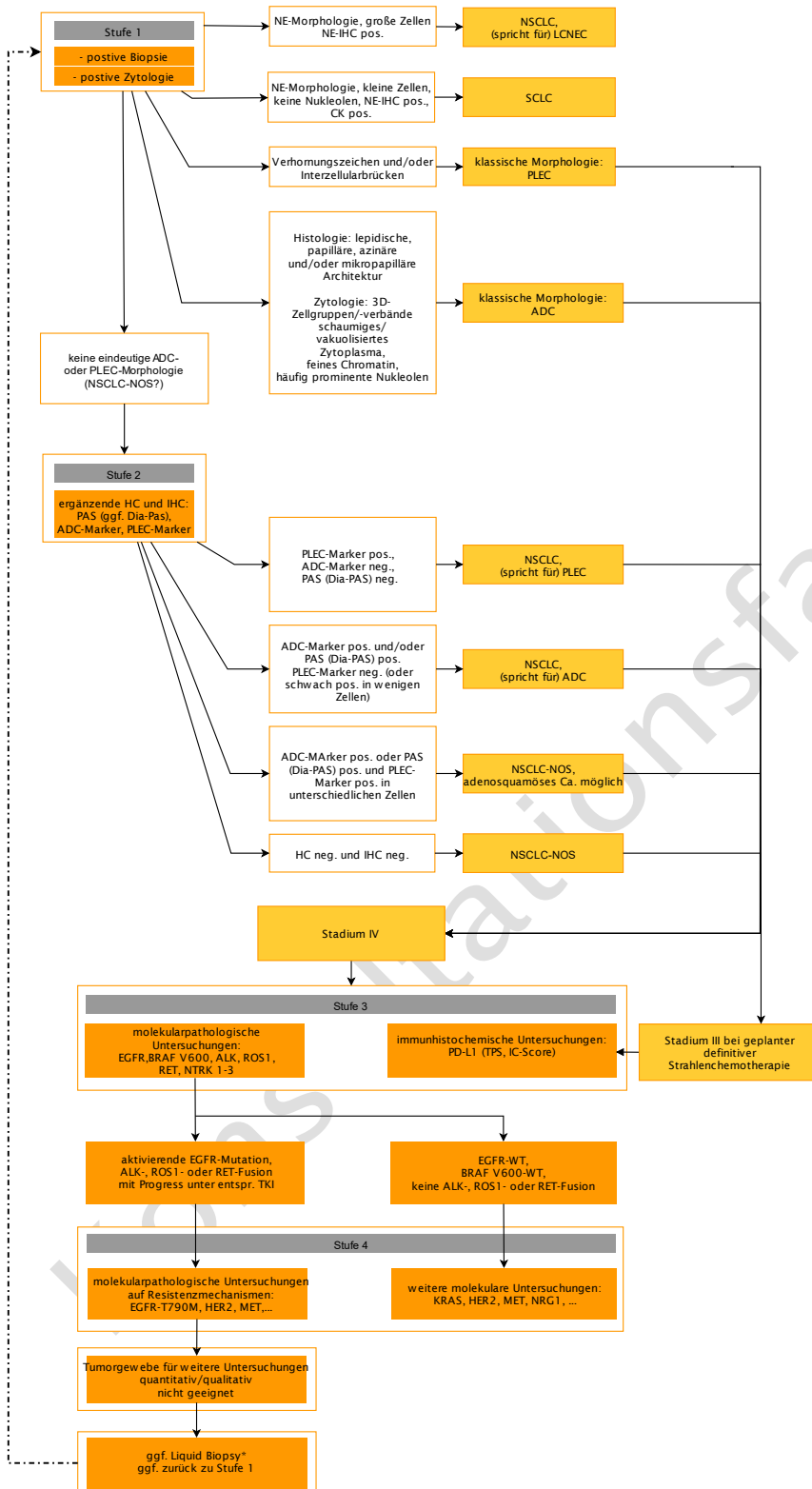
Bei nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen mit nachgewiesener aktivierender EGFR-Mutation und Tumorprogress unter einer Therapie mit einem entsprechenden Tyrosinkinaseinhibitor ist bei Durchführung einer erneuten Mutationsanalyse insbesondere auf s. g. Resistenzmutationen (insbesondere T790M-Mutation, Met Amplifikation, Her2Amplifikation und -Mutation sowie ggf. weitere Targets) zu achten.

Bei Patienten, bei denen Tumorgewebe / Tumorzellen nicht in ausreichendem Ausmaß zur Verfügung steht / stehen, sollte alternativ DNA aus Plasma isoliert werden und daran eine molekulare Analyse aller Gene, für die eine targeted Erstlinientherapie zugelassen ist, durchgeführt werden. Hierfür ist die Einhaltung von speziellen Protokollen für die Plasmapräparation zur ctDNA Gewinnung notwendig. Im Falle einer Resistenzanalyse nach targeted Therapie bei Patienten, bei denen Tumorgewebe / Tumorzellen nicht in ausreichendem Ausmaß zur Verfügung steht / stehen, sollte ebenfalls ein umfassendes Genpanel an ctDNA sequenziert werden, das Mutationen in der Tyrosinkinase, Bypassmutationen und Genfusionen mit einschließt [358].

Testung auf PD-L1-Expression

Bei NSCLC konnte in verschiedenen Studien eine Korrelation zwischen der immunhistochemisch nachgewiesenen PD-L1-Expression und dem Ansprechen auf eine Therapie mit gegen PD-1 oder PD-L1 gerichteten monoklonalen Antikörpern nachgewiesen werden. Daher sollen immunhistochemische Untersuchungen zur Frage einer PD-L1-Expression durchgeführt und das Ergebnis als Prozentsatz membranös positiver Tumorzellen angegeben werden (Tumour Proportion Score/TPS) und bei Tumoren im Stadium IV auch als Flächen-Prozentsatz positiver Immunzellen (Immune Cell Score/IC-Score) angegeben werden [361], [362], [363]. Da sich der IC-Score auf die von den PD-L1-positiven Immunzellen eingenommene Fläche bezieht, ist seine Angabe bei zytologischen Präparaten und vielen EBUS-TBNA-Präparaten allerdings nicht möglich.

Da mittlerweile gegen PD-1 oder PD-L1 gerichtete monoklonale Antikörper für das Lungenkarzinom zugelassen sind (siehe Kapitel 8.6.2), ist diese Testung bedeutsam für die Therapieplanung (siehe Abbildung)



Abkürzungen:
 ADC = Adenokarzinom, Ca.= Karzinom, CK = Zytokeratine, Dia-PAS = Diastase-Periodsäure-Schiff, HC = Histochemie, IHC = Immunhistochemie,
 LCNEC = großzelliges neuroendokrines Karzinom, NE = neuroendokriner, neg. = negativ, NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom,
 NSCLC-NOS = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom - nicht weiter spezifiziert, PAS = Periodsäure-Schiff, PLEC = Plattenepithelkarzinom, pos. = positiv,
 SCLC = kleinzelliges Karzinom; TKI=Tyrosinkinase-Inhibitor, WT=Wildtyp
 *Bei nicht ausreichendem Gewebe für eine molekulare Diagnostik und wenn eine erneute Biopsie nicht mit vertretbarem Risiko durchgeführt werden kann

Abbildung 10: Algorithmus zur histologischen Typisierung und weiteren Aufarbeitung von Biopsiepräparaten und zytologischen Präparaten bei Verdacht auf Lungenkarzinom

6.7. Abschätzung der klinischen und funktionellen Operabilität

In dieser Leitlinie werden Menschen mit 70 oder mehr Jahren als älter definiert und sehr alte Menschen als 80 Jahre oder älter.

6.7.1. Alter über 70 Jahre

| 6.66 | Evidenzbasierte Empfehlung | 2010 |
|-----------------------------|--|------|
| Empfehlungsgrad B | Bei Patienten im höheren Lebensalter (>70 Jahre) sollte eine besonders sorgfältige Diagnostik und klinische Bewertung von Komorbiditäten erfolgen. | |

Die perioperative Morbidität erhöht sich mit zunehmendem Alter. Bei älteren Patienten, die einer Lungenresektion unterzogen werden, besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass sie eine intensive perioperative Betreuung benötigen [364], [365], [366], [368] (Evidenzgrad 3b). Präoperativ muss eine sorgfältige Bewertung von Komorbiditäten durchgeführt werden, da die Assoziation von zunehmendem Alter und operativer Letalität auf das breitere Spektrum von Komorbiditäten und nicht auf das Alter alleine zurückzuführen ist [369], [367], [368], [370]. Wie bei jüngeren Patienten zeigt sich auch bei den Älteren, dass die Letalität bei Pneumonektomie gegenüber einer Lobektomie erhöht ist; insbesondere gilt dies bei rechtsseitiger Pneumonektomie [365], [366] (Evidenzgrad 3b). Die perioperative Letalität steigt bei sehr hohem Alter (>80 Jahre) in Abhängigkeit vom biologischen Gesamtzustand, dem Tumorstadium, dem Schweregrad, der Anzahl der Komorbiditäten und der Ausdehnung der Lungenresektion an. Besonders hoch ist das Letalitätsrisiko nach Pneumonektomie. Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Alterssyndroms (Intelligenzabbau, Immobilität, Instabilität, Inkontinenz und Impairment) ist ein geriatrisches Basis-Assessment indiziert [371], [364] (Evidenzgrad 2b).

6.7.2. Lungenfunktion

| 6.67 | Evidenzbasierte Empfehlung | 2010 |
|-----------------------------|--|------|
| Empfehlungsgrad B | Bei der Bewertung der Lungenfunktion sollte in Grenzfällen und bei komplexem klinischem Bild eine enge interdisziplinäre Absprache zwischen Pneumologen, Thoraxchirurgen und Strahlentherapeuten erfolgen. | |

| 6.68 | Evidenzbasierte Empfehlung | 2010 |
|-----------------------------|---|------|
| Empfehlungsgrad B | Bei einer geplanten Lobektomie sollte bei einem postbronchodilatatorischen FEV1 >1,5 l und einer Diffusionskapazität (TLCO) >60 % des Sollwertes und bei einer geplanten Pneumonektomie bei einem postbronchodilatatorischen FEV1 >2,0 l und einer TLCO >60 % des Sollwertes keine weitere Lungenfunktionstestung erfolgen. | |

| 6.69 | Evidenzbasierte Empfehlung | 2010 |
|-----------------------------|--|------|
| Empfehlungsgrad B | Bei Patienten, die basierend auf FEV1- und TLCO-Werten nicht eindeutig operabel sind, sollten eine Ganzkörperplethysmographie, eine Blutgasanalyse in Ruhe, eine quantitative Lungenperfusionsszintigrafie und eine Spiroergometrie durchgeführt werden. | |

6.7.2.1. Prinzipien

Bei einer Lungenresektion bei Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion muss mit erhöhter perioperativer Morbidität und Letalität sowie auch langfristig mit einer Einschränkung der Lebensqualität infolge der reduzierten Lungenkapazität oder einer respiratorischen Insuffizienz gerechnet werden. Diese Risiken sind hauptsächlich von der kardiopulmonalen Funktion präoperativ und dem Ausmaß der geplanten Lungenresektion abhängig. Handelt es sich um ein heterogenes Lungenemphysem und ist der zu entfernende Tumor in einem emphysematös umgebauten Lungenlappen lokalisiert, der im Rahmen einer Lungenvolumenreduktion entfernt werden kann, fällt die postoperative Funktionseinschränkung geringer aus als rechnerisch prognostiziert [372]. Die Entscheidung zu diesem operativen Kombinationseingriff sollte in einer interdisziplinären Konferenz getroffen werden.

Die präoperative Lungenfunktionsdiagnostik sollte erst durchgeführt werden, wenn sich der Patient unter maximaler, optimierter Therapie einschließlich Raucherberatung in einem klinisch stabilen Zustand befindet [373], [374].

Einen evidenzbasierten Algorithmus für die Abschätzung der klinischen und funktionellen Operabilität vor Lungenkarzinomresektion stellt Abbildung 7 dar.

6.7.2.2. Spirometrie

Lungenfunktionsdaten von mehr als 2000 Patienten mit Lungenkarzinom in drei großen Serien haben gezeigt, dass eine Letalitätsrate unter 5 % erwartet werden sollte, wenn das präoperative FEV1 > 1,5 l für eine Lobektomie und > 2,0 l für eine Pneumonektomie beträgt [375] (Evidenzgrad 2b). Von diesen Daten kann jedoch nicht auf die prädiktive Bedeutung der präoperativen Werte in %-Soll geschlossen werden. Daher werden die Werte des FEV1 als Absolutwerte angegeben. Doch ist das perioperative Risiko eines thoraxchirurgischen Eingriffs bei COPD-Patienten schon bei einem FEV1 <60 % des Sollwertes relevant erhöht, wobei die Komplikationsrate vom Ausmaß der Resektion und der Resektionstechnik abhängt ([376], [377], [378]) (Evidenzgrad 2b).

Wegen der häufigen Koinzidenz von Lungenkarzinom mit Lungenemphysem und interstitiellen Lungenerkrankungen soll eine präoperative Lungenfunktionsprüfung primär die Bestimmung der TLCO beinhalten, zumal die Spirometrie bei diesen Patienten noch normal sein kann, die TLCO also ein unabhängiger prognostischer Faktor ist [379], [380], [381], [383], [384], [378], [382], [385], [386]. Eine TLCO <60 % Soll identifiziert Patienten mit hohem Risiko für eine Pneumonektomie [379] (Evidenzgrad 2b).

Für eine Lobektomie sind keine weiteren Lungenfunktionstests erforderlich, wenn die postbronchodilatatorisch gemessenen FEV1-Werte über 1,5 l und die TLCO über 60 % des Soll betragen. Für eine Pneumonektomie werden keine weiteren Lungenfunktionstests benötigt, wenn die entsprechenden FEV1-Werte >2,0 l bzw. >80 % vom Soll und die TLCO über 60 % liegen ([365], [387]) (Evidenzgrad 2b).

Bei allen Patienten mit einem erhöhten funktionellen Risiko sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

Tabelle 25: Bei allen Patienten mit einem erhöhten funktionellen Risiko sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

| | |
|-----|--|
| (a) | eine komplette Lungenfunktionsprüfung mit Spirometrie - besser noch Ganzkörperplethysmographie - und CO-Transfer-Faktor ([375], [387]) (Evidenzgrad 2b), |
| (b) | die Bestimmung der arteriellen Blutgase in Ruhe ([388], [389], [390]) (Evidenzgrad 3b), |
| (c) | eine Lungenperfusionsszintigraphie mit Quantifizierung der regionalen Radionuklidbeladung ([391], [392], [393], [394], [385], [395]) (Evidenzgrad 2b) und eine |
| (d) | Spiroergometrie [389], [396], [397], [398], [399], [400], [401], [387], [402], [381], [403] (Evidenzgrad 1b). |

Die quantitativen Daten der regionalen Lungenperfuionsverteilung werden verwendet, um ein voraussichtliches postoperatives FEV1 und eine voraussichtliche postoperative TLCO (in %Soll) zu berechnen [391], [392], [393], [394], [385]. Auch bei geplanter Lobektomie sollte die Berechnung der voraussichtlichen postoperativen Funktionsdaten mit Hilfe der quantitativen Lungenperfusionsszintigraphie erfolgen. Dabei ist zu berücksichtigen, ob die potenziell zu entfernenden Segmente ventiliert oder atelektatisch sind [365], [395].

6.7.2.3. Berechnung der postoperativen Lungenfunktion

Die Berechnung der postoperativ zu erwartenden Kenngrößen der Lungenfunktion (FEV1, CO-Transferfaktor) zur Abschätzung des Risikos für eine Pneumonektomie und Lobektomie ist in Tabelle 25 dargestellt.

Die perioperativen Resektionsrisiken stehen in Relation zum absoluten prädiktiven postoperativen FEV1 [392], [404], [385], [405], [394], [407], [406]. Dies gilt analog für die entsprechenden Werte des CO-Transferfaktors [405], [379], [408], [380].

Ein prädiktives postoperatives FEV1 von 800 ml scheint für eine Resektionsbehandlung ausreichend zu sein [392]. Bei Pneumonektomie findet sich eine gute Korrelation des postoperativ gemessenen FEV1 (%Soll) mit den präoperativ mittels Lungenfunktion und Perfusionszintigramm (Split-Lungenfunktion) berechneten Werten [375], [393], [394]. Nach Lobektomie findet sich zwar eine schlechtere, für klinische Zwecke aber ausreichend gute Korrelation dieser Werte [393], [409]. Eine alternative Methode beruht auf der Berücksichtigung der Zahl der zu resezierenden Segmente [364], [410], [395]. Diese mathematische Methode bedarf weiterer Evaluation, insbesondere hinsichtlich des Einflusses belüfteter und dystelektatischer Segmente im zu resezierenden Lungenabschnitt und der prognostischen Relevanz, der auf diese Weise errechneten, postoperativen Funktionsdaten. Aktuelle klinische Studien lassen vermuten, dass die Berechnung der postoperativen Lungenfunktion mit Hilfe der quantitativen Analyse von zu resezierendem und verbleibendem Lungenvolumen aus standardisierten Datensätzen der CT und MRT des Thorax anstelle der quantifizierten Perfusionszintigraphie mit ebenso guten Resultaten möglich ist [412], [395], [411].

Tabelle 26: Berechnung der postoperativen Lungenfunktion

| Postoperatives FEV1 |
|--|
| <p><u>Messungen:</u></p> <p>präoperatives postbronchodilatorisches FEV1 (1) (sog. Präop. FEV1)</p> <p>quantitative Lungenperfusionsszintigraphie</p> |
| <p><u>Berechnung des postoperativen FEV1 (ppo FEV1):</u></p> <p>Postop. FEV1 = präop. FEV1 × (100-prozentualer Anteil der Lungenperfusion des zu rezidierenden Bereichs an der Gesamtpfusion).</p> <p>Das kalkulierte postoperative FEV1 wird in Litern angegeben.</p> |
| <p><u>Transferfaktor:</u></p> <p>Der postoperative Transferfaktor (ppoT(LCO)) wird analog der Berechnung des postoperativen FEV1 kalkuliert.</p> |
| <p>PBD = postbronchodilatorische Messung des FEV1 nach Inhalation von Bronchodilatoren (400mikrogr Salbutamol plus/minus 0 mikrogr Ipratropiumbromid)</p> |

6.7.2.4. Schwellenwerte für postoperative prädiktive Werte

Für das postoperative FEV1 wird ein Wert von größer 800 ml bzw. über 30 % Soll als untere Grenze empfohlen [392], [364], [381], [403], [413], [414].

Für die TLCO wird gleichfalls ein Grenzwert von über 30 % Soll empfohlen [385], [379], [414].

Die aktuelle Literatur belegt, dass FEV1 und TLCO unabhängige Prognosefaktoren der perioperativen Morbidität und Letalität sind [385], [365], [383], [384].

6.7.3. Blutgase und Sauerstoffsättigung in Ruhe

Der Stellenwert des Sauerstoffpartialdruckes (PaO₂) als Risikoindikator der funktionellen Operabilität ist unklar [388]. Werte zwischen 45 und 60 mmHg wurden mit erhöhtem Risiko in Verbindung gebracht [364], [389]. Eine Hypoxämie identifiziert zwar Risikopatienten, darf aber nicht als Ausschlusskriterium gewertet werden, da eine Verteilungsstörung oder ein pulmonaler Shunt vorliegen könnten, sodass die Resektion den Gasaustausch verbessern könnte. Aktuelle Studien zeigen, dass eine Hyperkapnie nicht unbedingt prädikativ für Komplikationen nach Resektion ist [390]. Dies trifft in besonderem Maße für Patienten mit erhaltener Atemmuskelfunktion und Belastungskapazität zu [366].

Ein höheres Risiko für postoperative Komplikationen liegt bei Patienten vor, die bereits eine Sauerstoffsättigung (SaO₂) unter 90 % in Ruhe (entspricht einem PaO₂ von zirka 60 mmHg) aufweisen oder unter Belastung um mehr als 4 % entsättigten [415], [416].

Allein der Abfall der Sauerstoffsättigung unter Belastung rechtfertigt nicht den Abschluss von einer Thorakotomie [417].

6.7.4. Risikoabschätzung mittels Spiroergometrie

| 6.70 | Evidenzbasierte Empfehlung | 2010 |
|-----------------------------|---|------|
| Empfehlungsgrad B | Zur Beurteilung des Operationsrisikos im Zusammenhang mit einer Lungenresektion sollte die Spiroergometrie als standardisierter Belastungstest eingesetzt werden. | |

Präoperative Werte des FEV1 von > 2 Liter und 80 % Soll und der TLCO von >60 % entsprechen einem normalen Risiko bis Pneumektomie. Postoperative FEV1-Werte ≥ 800 ml bzw. ≥ 30 % Soll in Kombination mit TLCO Werte ≥ 30 % Soll entsprechen bis zum kalkulierten Ausmaß der Resektion einem mittleren Risiko ([392], [364]) (Evidenzgrad 2b).

Postoperative FEV1-Werte <800ml bzw. <30 % Soll und postoperative TLCO <30 % Soll entsprechen einem sehr hohen Risiko ([379], [385], [365], [383], [384], [403], [413], [381]) (Evidenzgrad 2b).

Bei allen Patienten mit mittlerem oder noch höherem Risiko ist eine Spiroergometrie zur Risikoabschätzung durchzuführen ([389], [396], [397], [398], [387], [402], [381], [403]) (Evidenzgrad 1b).

Im deutschsprachigen Raum werden präoperative Belastungsuntersuchungen vorwiegend als Spiroergometrie durchgeführt [212], [418]. International sind wegen mangelnder Verfügbarkeit dieses Goldstandards alternativ sowohl der 6-Minuten Gehetest wie auch Treppensteigen in standardisierter Form gebräuchlich [410], [419], [403].

Zahlreiche Studien haben den Stellenwert der Spiroergometrie zur Risikostratifizierung vor Lungenresektion analysiert [389], [396], [397], [398], [381], [403]. Als Risikoindikator dient die maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max). Zwei Studien ergaben ein erhöhtes perioperatives Morbiditäts- und Letalitätsrisiko für VO₂max-Werte <15 ml/kg/min [399], [400], [402]. Andere Untersucher berichteten übereinstimmend von einem geringen perioperativen Risiko selbst für eine Pneumektomie bei VO₂max-Werten >20ml/kg/min oder >75 % Soll und ≥ 35 % postoperativ vorhergesagt [401], [399], [387], [402]. Ein hohes perioperatives Risiko selbst für eine Lobektomie findet sich bei VO₂max-Werten <10ml/kg/min [420], [365], [387], [381], [403].

Spiroergometrische Untersuchungen zeigen, dass eine präoperative maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max) >20ml/kg/min mit einem niedrigen perioperativen Risiko für alle Ausmaße von Lungenresektionen verbunden ist [401], [399], [387], [402], [381], [403] (Evidenzgrad 2b).

Eine VO₂max >15 ml/kg/min geht mit einem mittleren Risiko für die perioperative Letalität und für Komplikationen einher.

Eine VO₂max unter 15 ml/kg/min weist auf ein hohes operatives/perioperatives Risiko hin [399], [400], [402]) (Evidenzgrad 3b).

Bei einer Sauerstoffaufnahme von <10 ml/kg/min besteht aufgrund der hohen Letalitätsrate grundsätzlich auch für eine Lobektomie Inoperabilität [401], [387], [403]) (Evidenzgrad 2b).

Das Management von Patienten mit mittlerem und hohem Risiko sollte in der interdisziplinären Konferenz zwischen Pneumologen, Thoraxchirurgen, Onkologen und Strahlentherapeuten besprochen werden (Evidenzgrad 5).

6.7.5. Zerebro- und kardiovaskuläres Risiko

Koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen sowie periphere Durchblutungsstörungen stellen ein erhöhtes perioperatives Risiko dar [421], [384].

| 6.71 | Evidenzbasierte Empfehlung | 2010 |
|-----------------------------|--|------|
| Empfehlungsgrad A | Vor einer geplanten Lungenresektion soll ein EKG aufgezeichnet werden. | |
| Empfehlungsgrad B | Bei einem auffälligen kardialen Auskultationsbefund oder bei klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz sollte eine Echokardiografie durchgeführt werden. | |

| 6.72 | Evidenzbasierte Empfehlung | 2010 |
|-----------------------------|---|------|
| Empfehlungsgrad B | In den ersten 6 Wochen nach einem Myokardinfarkt sollte keine Lungenresektion durchgeführt werden. | |
| Empfehlungsgrad B | Bei Patienten mit Myokardinfarkt in den zurückliegenden 6 Monaten vor einer geplanten Lungenresektion sollte eine kardiologische Untersuchung erfolgen. | |

| 6.73 | Evidenzbasierte Empfehlung | 2010 |
|-----------------------------|--|------|
| Empfehlungsgrad B | Vor geplanter Lungenresektion sollte bei Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Anamnese oder Strömungsgeräuschen über den Karotiden ein Karotis-Doppler- und eine Duplex-Sonographie durchgeführt werden. Bei symptomatischer oder hochgradiger, aber asymptomatischer Stenose (>70 %) der extrakraniellen hirnzuführenden Arterien sollte vor Lungenresektion eine interventionelle oder operative Behandlung der Stenose erwogen werden. | |

6.7.5.1. Vorausgegangener Myokardinfarkt

Es gibt keine klinischen Untersuchungen zur Dauer des mindestens einzuhaltenden Intervalls zwischen einem akuten Myokardinfarkt und der geplanten Lungenresektion. Nach Expertenmeinung reicht eine Zeitspanne von mindestens 6 Wochen aus [364], [369]. Bei Lungenresektion in den ersten 6 Monaten nach Myokardinfarkt wird präoperativ grundsätzlich eine kardiologische Untersuchung (Basisprogramm: EKG, Echokardiographie) mit Risikoeinschätzung angeraten [364], [212].

6.7.5.2. Vorausgegangene aortokoronare Bypassoperation

Bei Lungenresektionen weisen Patienten mit Zustand nach erfolgreicher aortokoronarer Bypassoperation über mindestens 5 Jahre kein erhöhtes perioperatives Risiko auf, sofern nicht wieder Symptome einer koronaren Herzerkrankung oder Herzinsuffizienz auftreten [364].

6.7.5.3. Präoperative Bewertung der kardiovaskulären Risiken

Das American College of Cardiology und die American Heart Association haben umfassende Empfehlungen für die klinische Vorhersage von perioperativen Risiken veröffentlicht [422]. Diese basieren auf klinischen Prädiktoren (Tabelle 27), der Belastungstoleranz des Patienten und dem geplanten operativen Eingriff. Kürzlich veröffentlichte Studien haben die Bedeutung von multiplen Risikofaktoren hervorgehoben (Tabelle 28) [423], [424].

6.7.5.4. Präoperative Bewertung zerebrovaskulärer Erkrankungen

Bei Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Anamnese existieren keine Daten über eine Häufung zerebrovaskulärer Komplikationen im Zusammenhang mit einer Lungenresektion, die wegen Lungenkrebs durchgeführt wurde. Das perioperative Risiko der Patienten könnte aber bei höhergradiger Karotis-Stenose erhöht sein [364]. Vor geplanter Lungenresektion sollte deshalb bei allen Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Anamnese oder mit Strömungsgeräuschen über den Karotiden ein Karotis-Doppler- und eine Duplex-Sonographie durchgeführt werden. Bei symptomatischer oder hochgradiger, aber asymptomatischer Stenose (>70 %) der extrakraniellen hirnzuführenden Arterien sollte vor Lungenresektion eine interventionelle oder operative Behandlung der Stenose diskutiert werden ([425], [421]) (Evidenzgrad 1b) (Empfehlungsgrad B).

Kongress

Tabelle 27: Klinische Prädiktoren eines erhöhten, perioperativen, kardiovaskulären Risikos. Modifiziert nach Eagle et al.

| | |
|-------------------------|--|
| Hohes Risiko | <p>Instabile oder schwere Angina pectoris:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kürzlicher Myokardinfarkt mit Hinweis auf ein bedeutendes ischämisches Risiko, basierend auf klinischen Symptomen • instabile oder schwere Angina <p>Dekompensierte Herzinsuffizienz</p> <p>Signifikante Arrhythmien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AV-Block II und III Grades • Symptomatische ventrikuläre Arrhythmien bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz • Supraventikuläre Arrhythmien mit nicht kontrollierter Herzfrequenz • Schwerer Herzklappenfehler |
| Mittleres Risiko | <p>Leichte Angina pectoris</p> <p>Vorhergehender Myokardinfarkt, basierend auf pathologischen Q-Zacken</p> <p>Kompensierte Herzinsuffizienz</p> <p>Diabetes mellitus mit Gefäßkomplikationen</p> |
| Geringes Risiko | <p>Fortgeschrittenes Alter (>70 Jahre)</p> <p>Abnormes EKG (linksventrikuläre Hypertrophie, Linksschenkelblock, Kammerendteilveränderungen)</p> <p>Fehlender Sinusrhythmus bei normfrequenter Kammeraktion (z.B. Vorhofflimmern)</p> <p>Geringe Belastbarkeit</p> <p>Schlaganfall mit Residuen</p> <p>Schlecht eingestellte arterielle Hypertonie</p> |
| [422] | |

Tabelle 28: Bedeutung von multiplen Risikofaktoren

| | |
|----------------------------------|--|
| Risikofaktoren | <ul style="list-style-type: none"> • Hohes Operationsrisiko (einschließlich intrathorakal) • Ischämische Herzerkrankung • Herzinsuffizienz • Diabetes mellitus mit vorhandenen Komplikationen (Arteriosklerose mit Neuro- und Mikroangiopathie) • Kreatinin > 1,7mg% |
| Anzahl der Risikofaktoren | Kardiale Hauptkomplikationen* |
| 1 | 1,1% |
| 2 | 4,6% |
| ≥3 | 9,7% |

modifiziert nach [364]

*Myokardinfarkt, Lungenödem, Vorhofflimmern, erstmalige kardiale Synkope, totaler AV-Block oder AV-Block III

Die Lungenoperation stellt alleine bereits einen Risikofaktor dar. Das Hinzutreten weiterer oben angeführter Erkrankungen erhöht die Letalität in Abhängigkeit von der Anzahl der Risikofaktoren.

6.7.6. Ernährungs- und Leistungsstatus

Gewichtsverlust, schlechter Ernährungszustand und geringe körperliche Leistungsfähigkeit (WHO-Skala des Allgemeinbefindens oder ECOG-Skala) sind unabhängig mit einem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium und schlechter Prognose assoziiert [426], [364], [382], [427], [428]. Solche Patienten sind oftmals aufgrund von Metastasen oder einer lokal weit fortgeschrittenen Erkrankung inoperabel.

6.7.6.1. Gewichtsverlust

Ein Gewichtsverlust von mehr als 10 % innerhalb von 6 bis 8 Wochen wird oftmals als klinisch und prognostisch relevant angegeben. Es liegen keine Studien vor, die den Gewichtsverlust als eigenständigen prädiktiven perioperativen Risikoindikator evaluiert haben.

6.7.6.2. Leistungsstatus

Es ist bekannt, dass die körperliche Leistungsfähigkeit (gemessen nach WHO, Karnofsky oder ECOG-Skala) mit der Prognose von Patienten mit Lungenkarzinom korreliert [364]. In einer Operationsserie von 331 Patienten war der Karnofsky-Index kein unabhängiger Prädiktor postoperativer Komplikationen, wobei in dieser Studie allerdings nur wenige Patienten mit geringer körperlicher Leistungsfähigkeit einer Operation unterzogen wurden [405].

6.7.7. Präoperative Bewertung sonstiger Risiken

Fortgesetztes Rauchen erhöht das perioperative Risiko von Lungenkarzinompatienten, bei denen im Rahmen der Lungenkarzinombehandlung eine Thorakotomie notwendig

wird [374], [373]. Raucherberatung und Tabakentwöhnung sind präoperativ anzuraten.

Bei Hinweisen auf das Vorliegen eines Alterssyndroms (Intelligenzabbau, Immobilität, Instabilität, Inkontinenz und Impairment) besteht die Indikation für ein geriatrisches Screening - und Basis-Assessment [371].

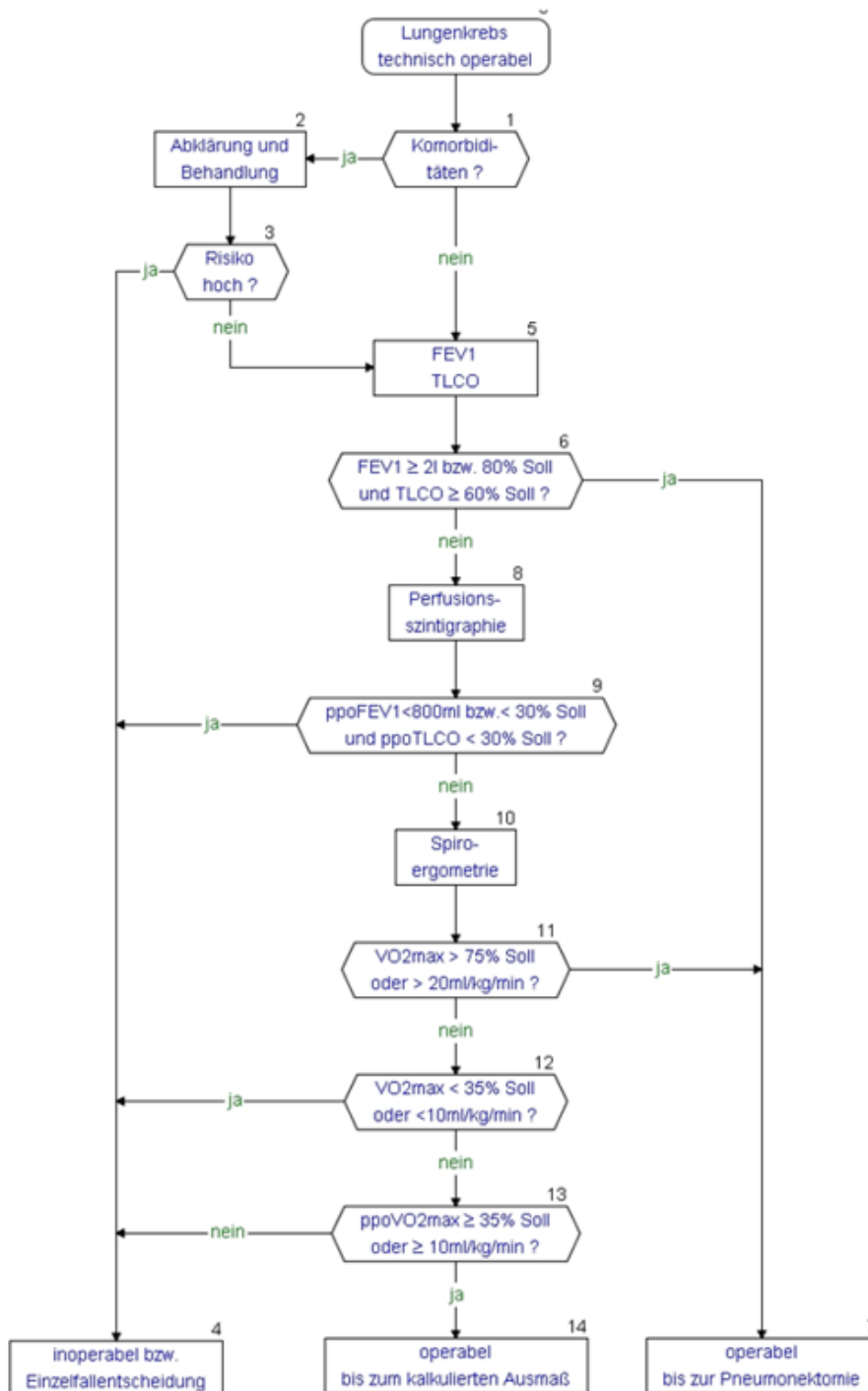


Abbildung 11: Algorithmus zur Beurteilung der Operabilität für lungenresezierende Eingriffe

7. Patientenaufklärung

7.1. Einleitung

Die Patientenaufklärung ist eine der zentralen Aufgaben des Arztes und ein entscheidender Bestandteil der Arzt-Patient-Kommunikation. Sie dient dem Aufbau eines Vertrauensverhältnisses und der aktiven Zusammenarbeit zwischen Arzt und Patient [429]. Nach geltendem Recht ist eine Aufklärung über Therapiemaßnahmen zwingend vorgeschrieben, sofern der Patient einsichtsfähig ist. Als Vorbedingung für das informierte Einverständnis des Patienten (informed consent) ermöglicht die Aufklärung erst ärztliches Handeln [431]. Das am 26. Februar 2013 in Kraft getretene Patientenrechtegesetz regelt im § 630e BGB die Aufklärungspflichten des Behandelnden [430]. Danach ist der Behandelnde verpflichtet, „den Patienten über sämtliche für die Einwilligung wesentlichen Umstände aufzuklären. Dazu gehören in der Regel insbesondere Art, Umfang, Durchführung, zu erwartende Folgen und Risiken der Maßnahme sowie ihre Notwendigkeit, Dringlichkeit, Eignung und Erfolgsaussichten im Hinblick auf die Diagnose oder die Therapie. Bei der Aufklärung ist auch auf Alternativen zur Maßnahme hinzuweisen, wenn mehrere medizinisch gleichermaßen indizierte und übliche Methoden zu wesentlich unterschiedlichen Belastungen, Risiken oder Heilungschancen führen können“. Aufklären darf nur, wer über die entsprechende Sachkunde verfügt und beteiligt ist. „Die Aufklärung muss mündlich erfolgen. Nur ergänzend kann auf schriftliche Unterlagen Bezug genommen werden“. Wenn der Arzt den Eingriff vornimmt, muss die Aufklärung durch einen Arzt erfolgen. Die Einwilligung muss verständlich und rechtzeitig erfolgen, so dass der Patient seine Entscheidung über die Einwilligung wohlüberlegt treffen kann.“ „Dem Patienten sind Abschriften von Unterlagen, die er im Zusammenhang mit der Aufklärung oder Einwilligung unterzeichnet hat, auszuhändigen“. „Der Aufklärung des Patienten bedarf es nicht, soweit diese ausnahmsweise aufgrund besonderer Umstände entbehrlich ist, insbesondere wenn die Maßnahme unaufschiebbar ist oder der Patient auf die Aufklärung ausdrücklich verzichtet hat.“

Der Wunsch nach Aufklärung ist bei Patienten erfahrungsgemäß groß [432]. In der Regel ist die Aufklärung nicht ein einziges Gespräch, sondern ein behandlungsbegleitender Prozess. Eine gelungene Aufklärung wirkt sich positiv z. B. auf die Compliance, die Toleranz von Nebenwirkungen und die Behandlungszufriedenheit aus [433], [434]. Sie dient der Selbstbestimmung des Patienten, der rechtlich ein höheres Gewicht beigemessen wird als der ärztlichen Hilfeleistungspflicht [435], [437]. Idealerweise mündet sie in einen gemeinsamen partizipativen Entscheidungsprozess (shared decision making; [436]). Die Aufklärung sollte umfassend, verständlich und wahrheitsgemäß sein. Hierbei ist insbesondere auf das Informationsbedürfnis und die Belastbarkeit des Patienten Rücksicht zu nehmen. In jedem Fall sollte der Arzt klären, ob die Informationen beim Patienten wie intendiert angekommen sind. Im Rahmen der Aufklärung sollte auch auf weiterführende Hilfen hingewiesen werden, vor allem auf Unterstützung durch Psychoonkologen, Seelsorge oder Selbsthilfegruppen.

Inhalte, Zeitpunkt und Dauer der Aufklärungsgespräche sind in der Krankenakte zu dokumentieren. Dabei kann auf standardisierte Vordrucke zurückgegriffen werden, die jedoch der individuellen Aufklärungssituation entsprechend handschriftlich ergänzt werden sollten. Nach § 630f Abs 2 BGB hat der Arzt in den Krankenunterlagen zu dokumentieren, dass er den Patienten persönlich informiert und aufgeklärt hat. Insbesondere sollte der Arzt die wesentlichen Punkte des Aufklärungsgesprächs dokumentieren. Hierzu zählen die Tatsache, dass aufgeklärt wurde, Ort und Zeitpunkt sowie der wesentliche Inhalt des Aufklärungsgesprächs. Sofern ein Aufklärungsbogen verwendet

wurde, ist dieser den Akten beizufügen. Wenn auf die Aufklärung verzichtet wurde, weil der Patient bereits aufgeklärt war oder von sich aus darauf verzichtet hat, ist dies ebenfalls zu dokumentieren (<https://www.aerztekammer-bw.de/10aerzte/40merkblaetter/10merkblaetter/aufklaerungspflicht.pdf>)

In der **S3-Leitlinie Palliativmedizin** [438] sowie anderen Organ-Leitlinien des Leitlinienprogramms Onkologie wurden zahlreiche Aspekte zur Kommunikation mit onkologischen Patienten erarbeitet. Im Rahmen der Überarbeitung der S3-Leitlinie Lungenkarzinom wurde insbesondere überprüft, welche Empfehlungen aus der S3-Leitlinie zur Palliativmedizin [438] für die Patientengruppe mit einer Lungenkarzinomerkkrankung gelten. Die Empfehlungen wurden hinsichtlich der spezifischen Charakteristika dieser Patientengruppe modifiziert. Wörtliche Zitate aus der S3-Leitlinie Palliativmedizin sind durch Anführungszeichen kenntlich gemacht.

7.2. Patientenzentrierte Kommunikation

| 7.1 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|--------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad A | Die Art der Vermittlung von Informationen und der Aufklärung der Patientin soll nach folgenden Grundprinzipien einer patientenzentrierten Kommunikation, die eine partizipative Entscheidungsfindung ermöglicht, erfolgen: <ul style="list-style-type: none"> • Ausdruck von Empathie und aktives Zuhören • direktes und einfühlsames Ansprechen schwieriger Themen • wenn möglich, Vermeidung von medizinischem Fachvokabular, ggf. Erklärung von Fachbegriffen • Strategien, um das Verständnis zu verbessern (Wiederholung, Zusammenfassung wichtiger Informationen, Nutzung von Graphiken u.ä.) • Ermutigung Fragen zu stellen • Erlaubnis und Ermutigung, Gefühle auszudrücken • Weiterführende Hilfe anbieten | |
| Level of Evidence 1b | Literatur: Adaptiert von S3-Leitlinie Mammakarzinom 2018: dort zitierte Primärquellen: [439]; [440]; [441]; [442]; [443]; [444] | |
| | Starker Konsens (92%) | |

| 7.2 | Konsensbasiertes Statement | geprüft 2022 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Die kommunikativen Kompetenzen der aufklärenden Ärzte lassen sich durch die Teilnahme an einem strukturierten Kommunikationstraining verbessern. | |
| | Starker Konsens (92%) | |

Hintergrund

„Patientenzentrierte Kommunikation zielt darauf ab, Potentiale zu aktivieren, die in der Gestaltung und Reflexion einer stärker von Wechselseitigkeit gekennzeichneten Beziehung zwischen Patient und den an der Behandlung Beteiligten liegen [447], [446]. Es wird versucht, dem Patienten ein umfassendes Verständnis seiner Situation zu ermöglichen, wobei nicht nur die kognitive Ebene, sondern auch die emotionale und soziale Dimension adressiert werden, was den Patienten in die Lage versetzt, informierte und für ihn und sein Umfeld tragbare Entscheidungen zu treffen.“[445][440] „Patientenzentrierte Kommunikation vermittelt auf diese Weise eine Annäherung an die unterschiedlichen subjektiven Wirklichkeiten der Patienten, ihrer Angehörigen und der an der Behandlung Beteiligten. Menschen mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung bevorzugen eine patientenzentrierte Kommunikation [448], [449], [450], [451], [452]. Diese ist hilfreich bezogen auf eine Verringerung von Angst und Stärkung der Selbstwirksamkeit [453], [454], Verbesserung des Vertrauens in Onkologen [455] sowie bessere Compliance [456]. Körperliche und seelische Belastungen und Probleme können besser wahrgenommen und dadurch wirksamer behandelt werden [451], [452].“[445]

„Patientenzentrierte Kommunikation ist gekennzeichnet durch folgende Merkmale [457], [458], [459]:

- Aktives Zuhören
- Wahrnehmen von Emotionen
- Eruiieren, ob und wie der Patient über seine Situation informiert werden möchte, und aufrichtiges Vermitteln dieser Informationen
- Eruiieren individueller Belastungen, Problemlagen und Nöte
- Kontinuierliche aktive Rückversicherungen, ob oder wie Botschaften „angekommen“ sind bzw. verstanden wurden (beispielsweise durch Paraphrasierung)
- Ermutigung zur aktiven Beteiligung an Entscheidungsprozessen (partizipative Entscheidungsfindung)“[445]

Studien mit Lungenkrebspatienten zeigen, dass die Betroffenen in den Aufklärungsgesprächen ihre Situation häufig nicht ausreichend erfassen; insbesondere die Intention der Therapie (palliativ vs. kurativ) wird häufig nicht richtig erinnert [460], [461], [462]. Sie unterschätzen das Ausmaß ihrer Erkrankung und überschätzen die Möglichkeiten der Heilung [460], [463], [464], [465]. Wenn Informationen zurück gehalten werden, führt das zu Anstieg von Angst und Unsicherheit bei Patienten und Familien sowie fehlender Möglichkeit sich auf die Zeit vermehrter Belastung vorzubereiten, gestörter Kommunikation in der Familie sowie fehlendem Vertrauen zwischen Betroffenen und Behandlungsteam [466].

„Qualifizierte Fortbildungsmaßnahmen durch kompetente und professionelle Ausbilder geben einen geschützten Rahmen, um die kommunikativen Kompetenzen zu fördern und die dadurch angestoßenen Lern- und Entwicklungsprozesse zu unterstützen [467], [468], [469], [471], [470], [472], [473], [474], [475].“ Durch Kommunikationstraining können die ärztlichen Kompetenzen verbessert werden, insbesondere wird ein besserer Umgang mit Emotionen und eine empathischere Haltung der Ärzte beschrieben [476], [477], [478], [479], [480]. Bei einer deutschen Untersuchung mit Lungenkrebspatienten zeigte sich, dass ein Kommunikationstraining der Ärzte auch einen patientenseitigen Nutzen hat [481]: In einer Beobachtungsstudie wurden 101 Patienten, die neu über eine Lungenkrebsdiagnose aufgeklärt worden waren, zur Erinnerung und zur Zufriedenheit hinsichtlich Diagnose, Therapie und Therapieziel befragt. Die Antworten der Patienten wurden mit den Angaben der aufklärenden Ärzte verglichen. 37 Ärzte wurden mit Schauspielpatienten anhand des SPIKES-Protokolls ausgebildet. Die von

ihnen aufgeklärten Patienten (n=100) hatten signifikant bessere Kenntnisse (61 vs. 42%, $p=0,009$) bezüglich ihres Therapieziels und ihrer Prognose und waren mit dem Gespräch über diese Inhalte signifikant zufriedener (81 vs. 53%, $p<0,001$) als die Patienten der Beobachtungsstudie, die von Ärzten ohne Training aufgeklärt worden waren [481]. Als Einschränkung dieser beiden Studien ist zu nennen, dass die beiden Patientengruppen indirekt verglichen wurden, so dass Adjustierungen für mögliche Störgrößen (z. B. vorherige Trainings der Ärzte, Einstellung zu Patienten usw.) nicht möglich waren. Der Unterschied zwischen den Ärzten kann also auch durch andere Faktoren als durch das Training zustande gekommen sein.

7.3. Spezielle Aufklärungssituationen

7.3.1. Diagnosemitteilung

| 7.3 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|-----------|---|--------------|
| EK | Die Aufklärung über die Krankheit und deren Verlauf soll primär über den behandelnden Arzt erfolgen. Bei der Auseinandersetzung mit den Informationen soll der Patient durch alle an der Behandlung beteiligten Berufsgruppen unterstützt werden. Dazu soll der Stand des Aufklärungsprozesses nachvollziehbar dokumentiert werden. | |
| | Konsens (88%) | |

| 7.4 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|-----------|---|--------------|
| EK | Vor der Informationsübermittlung soll erfragt werden, mit welchem Wissen, mit welchen Vorstellungen, Hoffnungen und Befürchtungen im Zusammenhang mit seiner Erkrankung der Patient in das Gespräch geht. | |
| | Konsens (84%) | |

| 7.5 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|-----------|---|--------------|
| EK | Informationen sollen schrittweise übermittelt werden mit regelmäßiger Rückversicherung, ob und inwieweit der Patient diese verstanden hat. Hierbei soll der Patient ausdrücklich zu Fragen ermutigt werden. | |
| | Konsens (85%) | |

| 7.6 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Angehörige sollen in ihrer Rolle als Unterstützer und Mitbetroffene wahrgenommen und gewürdigt werden. Sie sollen nach ihren Bedürfnissen gefragt und bei Bedarf zum Annehmen von Unterstützungsangeboten ermutigt werden. | |
| | Starker Konsens (92%) | |

Hintergrund

Sobald die Diagnose eines Lungenkarzinoms gesichert ist, soll der Patient durch den behandelnden Arzt aufgeklärt werden. Dabei liegt es im Ermessen des Patienten, ob der Partner, Angehörige oder Dritte einbezogen werden sollen. Förderlich für die Gesprächsführung sind aktives Zuhören und das Ausdrücken von Empathie sowie die Ermutigung des Patienten, Gefühle auszudrücken und Fragen zu stellen. Der Arzt soll den Patienten wahrheitsgemäß informieren, ohne Inhalte zu verharmlosen; trotzdem soll der Hoffnung auf Heilung oder Linderung genug Raum gegeben werden. Hierzu ist das Aufzeigen einer therapeutischen Perspektive hilfreich.

„Die primäre Aufklärung erfolgt über den Arzt, die unterstützende Begleitung des Patienten in seiner Verarbeitung der Informationen ist jedoch Aufgabe aller an der Behandlung beteiligten Berufsgruppen. Daher sind die nachvollziehbare Dokumentation und der teambezogene Austausch über den Stand der Aufklärung und Information des Patienten eine wichtige Aufgabe.“ [445]

„Im klinischen Alltag hat sich das von Buckman und Baile vorgeschlagene SPIKES-Modell in vielen Gesprächssituationen als Leitfaden bewährt [482]. Es gliedert das Gespräch in sechs Schritte, die die wesentlichen Elemente des patientenzentrierten Gesprächs umfassen:

- Setting: geeigneten Gesprächsrahmen schaffen
- Perception: Kenntnisstand (Wahrnehmung) des Patienten ermitteln
- Invitation: Informationsbedarf des Patienten ermitteln
- Knowledge: Wissensvermittlung
- Exploration of Emotions: Emotionen wahrnehmen, ansprechen und mit Empathie reagieren
- Strategy and Summary: Planen und zusammenfassen“ [445]

Die bedeutsamen Nahestehenden sollten mit Einverständnis des Patienten ausdrücklich zum Aufklärungsgespräch eingeladen werden. Ein angemessener Rahmen (störungsfreie und angenehme Umgebung, ausreichend Zeit) sollte gewährleistet werden. Das Gespräch sollte verständlich sein und auf den Informationsstand sowie die Informationsbedürfnisse des Patienten und der Angehörigen abgestimmt sein. „Knappe, klare Aussagen ohne Beschönigung, angepasst an den Sprachgebrauch des Patienten, beugen Miss- und Fehlverständnissen vor [483], [484]. Mit kurzen Pausen während des Gesprächs, mit wiederholten Rückfragen und Erläuterungen und mit der ausdrücklichen Ermutigung zu Fragen kann man sich rückversichern, wie der Patient die Mitteilungen aufgefasst hat [486], [485], [487]. Zu ausführliche und detaillierte, unerbetene (Über-)Information, die der Patient zum gegebenen Zeitpunkt nicht verarbeiten kann, können eher zu einer Verunsicherung des Patienten beitragen [488], [489].“ [445]

Das Behandlungsziel, Kuration oder Palliation, soll verdeutlicht werden.

„Die emotionale und spirituelle Dimension können für den Patienten wichtige Ressourcen sein. Lassen der Arzt und die weiteren an der Behandlung beteiligten Berufsgruppen dem emotionalen und spirituellen Erleben des Patienten – sei es verbal oder nonverbal geäußert – Raum, unterstützen sie ihn wirksam beim Wiedergewinn von Selbstwert und Kontrolle sowie in der Suche nach neuer Orientierung [485], [490].“ [445]

„Solche Gespräche stellen auch für erfahrene Ärzte eine beanspruchende Herausforderung dar. Vorbereitung auf Inhalte und Ziele, die Reflexion des eigenen Erlebens und Strukturierung des Gesprächs erleichtern es dem Arzt, handlungs- und empathiefähig

zu bleiben [457], [483], [491]. In Verbindung mit einer Haltung wertschätzender Achtung, Aufrichtigkeit und Empathie gegenüber der Person, erhöhen sie die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient dem Arzt vertrauen kann, dass er sich nicht fallengelassen fühlt und eigene Ressourcen entdecken und nutzen kann [486], [487], [492], [493], [494].“[445]

Es kann erforderlich sein, zwischen das Aufklärungsgespräch über Diagnose und ersten Therapieversuch ein zeitliches Intervall für die partizipative Entscheidung einzuräumen. „Für den Patienten geht es dabei um einen Prozess der schrittweisen inneren Annäherung an die neue Wirklichkeit in seinem eigenen Tempo, den Ärzte und andere an der Behandlung beteiligte Berufsgruppen mit kontinuierlicher Bereitschaft zu weiteren Gesprächen wirksam unterstützen können [486], [495].“[445] Die Gesprächsinhalte in einer potentiell kurativen Behandlungssituation unterscheiden sich von denen in einer palliativen Erkrankungssituation. In der palliativen Behandlungssituation stehen beim zentralen Wunsch der Patienten nach Lebensverlängerung bei guter Lebensqualität bzw. Symptomlinderung sehr unterschiedliche prinzipielle Therapieoptionen und -sequenzen im Fokus. Eine frühzeitige Integration der Palliativversorgung soll angestrebt werden [496] (siehe Kapitel 8.2.1).

7.3.2. Aufklärung über Behandlungsmaßnahmen

Der aufklärende Arzt soll die Empfehlungen für eine spezielle Behandlungsform in verständlicher Sprache erläutern, Grundsätze der Behandlung, Nutzen und Risiken darstellen. Alternativen in der Behandlung, z.B. im Rahmen einer Teilnahme an klinischen Studien, sind zu erklären. Auch die Nebenwirkungen oder Spätfolgen einer Behandlung mit ihren Auswirkungen auf die Lebensführung und Lebensqualität des Patienten sind zu erörtern. Auf das Recht, eine zweite Meinung einzuholen, soll hingewiesen werden und die Realisation unterstützt werden. Die Möglichkeiten einer onkologischen Nachsorge und der Rehabilitation nach abgeschlossener Behandlung sollen ebenfalls angesprochen werden, wie auch vorhandene Angebote psychoonkologischer, spiritueller und sozialrechtlicher Unterstützung sowie Leistungen durch Selbsthilfegruppen. Bei Bedarf sind entsprechende Kontakte sind zu vermitteln.

Inhalt der Aufklärungsgespräche sollte neben der Diagnose und der therapeutischen Optionen auch die Prognose sein. Die meisten Patienten wünschen sich, dass die Ärzte sie vollständig aufklären und die Prognose ehrlich benennen [464], [465], [497]. Eine Kommunikation, die sich an den aktuellen Bedürfnissen, Problemlagen und Präferenzen von Patienten orientiert (Patientenzentrierung), hat günstige Auswirkungen auf Behandlungszufriedenheit, Entscheidungsfindung, seelisches Befinden bzw. psychische Belastung und körperliche Beschwerden [445], [453], [492], [498], [499].

7.3.3. Gespräche über schwerwiegende Änderungen im Krankheitsverlauf

Hinsichtlich der Aufklärung von Patienten und Angehörigen über schwerwiegende Änderungen im Krankheitsverlauf wird auf die Empfehlungen aus dem Kapitel 6.3. der S3-Leitlinie Palliativmedizin verwiesen [445].

Für die Aufklärung von Tumorrezidiven nach kurativer Therapie bzw. über ein Nicht- bzw. nicht ausreichendes Ansprechen auf die tumorspezifische Therapie in einer palliativen Erkrankungssituation gelten die Grundlagen der patientenzentrierten Kommunikation [457], [458], [459]. „Schwerwiegende Veränderungen im Krankheitsverlauf durch das Wiederauftreten oder Fortschreiten der Tumorerkrankung, den ausbleibenden Erfolg der Tumorthherapie oder der nahende Tod konfrontieren Patienten mit

Begrenzungen von Lebenszeit und -perspektiven und können krisenhaftes Erleben auslösen [485].“ [445] „Die Behandlung von Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsphasen mit häufigen Übergängen und Grenzsituationen sowie die Begleitung ihrer Angehörigen stellt an die an der Behandlung Beteiligten hohe Anforderungen im Hinblick auf die Kommunikation sowie Interaktion“ [445]. Eine Schulung in kommunikativen Kompetenzen ist für das Behandlungsteam hilfreich, eigene Belastungen zu reduzieren und die Zufriedenheit der Betroffenen zu verbessern [467], [472], [481] (siehe [Kapitel 7.2](#)).

7.3.4. Vorrusschauende Versorgungsplanung (Advance Care Planning, ACP)

| 7.7 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Patienten mit einer nicht heilbaren Lungenkarzinomerkkrankung sollen das Angebot einer vorausschauenden Versorgungsplanung erhalten. | |
| | Konsens (88%) | |

| 7.8 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Gegenstand der Gespräche zur vorausschauenden Versorgungsplanung soll sein: <ul style="list-style-type: none"> • Umfang und Grenzen der Behandlung im Fall (erkrankungs-)typischer sowie häufiger und möglicher Szenarien und Komplikationen; • individuelle Präferenzen hinsichtlich der Versorgung in der letzten Lebensphase, des Betreuungs- und Sterbeortes sowie ggf. der Bestattung; Benennung eines Vorsorgebevollmächtigten oder Vorschlag eines Betreuers. | |
| | Starker Konsens (94%) | |

Hintergrund

„Die „vorausschauende Versorgungsplanung“ beschreibt einen systematischen, interprofessionell begleiteten Kommunikations- und Implementierungsprozess zwischen Patienten, Angehörigen und relevanten an der Behandlung des Patienten beteiligten Personen. Der Prozess umfasst die bestmögliche Sensibilisierung, Reflexion, Dokumentation und ggf. klinische Umsetzung der Behandlungspräferenzen von Patienten hinsichtlich künftiger hypothetischer klinischer Szenarien.“ [445] „Das Ziel der vorausschauenden Versorgungsplanung ist die bestmögliche Umsetzung der individuellen Präferenzen des betroffenen Patienten und seiner Angehörigen. Diese Präferenzen beziehen sich nicht nur auf das übergeordnete Therapieziel (Lebensverlängerung und/oder Lebensqualität in einer palliativen Situation) und der darauf basierenden Therapieentscheidungen (Therapie der Krebserkrankung sowie von Notfällen und Krisen), sondern ebenso auf Präferenzen und Prioritäten in der verbleibenden Lebenszeit, z. B. hinsichtlich Lebensgestaltung, Lebensort, Sterbeort oder Versorgungsgestaltung.“ [445]

„Die Gesprächsbegleitung zur vorausschauenden Versorgungsplanung soll frühzeitig im Verlauf sowie wiederholt bei wesentlichen Veränderungen von Befinden und Prognose angeboten werden.“ [438]

In die Gespräche zur vorausschauenden Versorgungsplanung sollen im Einvernehmen mit dem Patienten dessen Angehörige sowie gegebenenfalls Vorsorgebevollmächtigter/ Betreuer einbezogen werden.“ [438]

„Gespräche zu Inhalten des ACP, teilweise unterstützt durch schriftliche Dokumente, führten zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität und des Gemütszustandes der Patienten [501], [500].“ [445] „In den Kohortenstudien zeigte sich, dass die Gespräche zu Inhalten des ACP mit einer signifikant geringeren Rate aggressiver Therapien in der letzten Lebenswoche sowie mit einer früheren Aufnahme in Hospizen assoziiert waren. Weniger aggressive Therapien in der letzten Lebenswoche gingen mit einer höheren Lebensqualität sowohl der Patienten als auch der trauernden Angehörigen einher [202], [502], [503]. Gespräche zu Inhalten des ACP waren mit einer signifikant erhöhten Rate an Präferenz orientierter Therapie verbunden [504].“ [445]

7.3.5. Thematisieren von Tod und Sterben

| 7.9 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|-----------|---|--------------|
| EK | Patienten mit einer nicht heilbaren Lungenkarzinomerkkrankung soll frühzeitig und bei Krankheitsprogress die ausdrückliche Bereitschaft vermittelt werden, über das Sterben an der Erkrankung zu sprechen. Dabei sollten auch Worte wie „Sterben“ und „Tod“ von den an der Behandlung Beteiligten in einfühlsamer und situativ angemessener Weise ausgesprochen werden. | |
| | Konsens (88%) | |

| 7.10 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|-----------|---|--------------|
| EK | Der Äußerung eines Sterbe-/Todeswunsches eines Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung soll mit Empathie und Gesprächsbereitschaft begegnet werden. | |
| | Konsens (82%) | |

Hintergrund

„Gespräche über Sterben und Tod gehören zu den großen Herausforderungen in der Behandlung von Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. Untersuchungen haben Defizite in der Kommunikation über die Themen „Prognose, Lebensende und Tod“ gezeigt [505], [507], [508], [506], [509], [510]. Es bedarf einer besonderen Aufmerksamkeit und dem Bewusstsein über die Bedeutung dieser Gesprächsinhalte, um dem Patienten und seinen Angehörigen frühzeitig und wiederholt im Krankheitsverlauf ein offenes Gespräch über das Sterben in allen Dimensionen anzubieten. Gespräche über Sterbe-/Todeswünsche sollten ebenfalls proaktiv erfolgen [511], [512].

Die meisten Patienten möchten über Belange des Lebensendes sprechen [513], [514], [515], [516]. Wenn Patienten diese Inhalte nicht selbstständig thematisieren, sollte

nicht angenommen werden, dass diese Inhalte nicht angesprochen werden möchten. Das Bedürfnis der Patienten nach Information und Gespräch soll aktiv und empathisch erfragt werden. Der Gesprächszeitpunkt im Erkrankungsverlauf und die Informationstiefe sollten von den Patienten und ihren Angehörigen festgelegt werden [513]. Ärzte sollen im Gespräch über das Lebensende in klaren Worten mit den Patienten und ihren Angehörigen sprechen. Es wird deshalb empfohlen, dass Worte wie „Sterben“ und „Tod“ von den an der Behandlung Beteiligten in einfühlsamer und situativ angemessener Weise ausgesprochen werden [518], [517]. Gerade wenn Patienten selbst ahnen, dass Sterben und Tod für sie eine reale Bedeutung erlangen, können sie Trost und Sicherheitsgefühl dadurch erfahren, dass sie mit dieser Thematik nicht allein gelassen werden. Instrumente wie Gesprächsleitfäden können hilfreich sein, damit diese Inhalte nicht übergangen werden [519], [520].“ [445]

Konsultationssfassung

8. Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

8.1. Bedeutung von Alter, Komorbidität, prognostischer Einschätzung und Symptomlast als Selektionskriterium für Therapiemaßnahmen

| 8.1 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Ein höheres Lebensalter sollte kein alleiniger Ausschlussgrund zur Behandlung mit einer Therapiemodalität (Chemotherapie, Radiotherapie, Operation) sein. Von größerer Relevanz ist das Spektrum der Komorbiditäten. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

In verschiedenen retrospektiven Kohortenanalysen wurde, bezogen auf Registerdaten bzw. auf Daten einer Institution, beim NSCLC analysiert, welchen Einfluss Komorbidität, Aktivität im täglichen Leben und Lebensalter auf

- Indikationsstellung für eine intensive Therapie und
- Outcome haben.

Zur Erfassung von Komorbidität/Aktivität im täglichen Leben wurden unterschiedliche Scores eingesetzt (Cumulative Illness Rating Score – Geriatric; Charlson Comorbidity Index; Simplified Comorbidity Score). Die Analysen zeigen, dass:

- Ein höheres Lebensalter sollte kein alleiniger Ausschlussgrund zur Behandlung mit einer Therapiemodresektion ein Komorbiditätsscore ein besserer Prädiktor für postoperative Komplikationen ist als einzelne Komorbiditäten [521] und ältere Patienten (> 75 Jahre) ohne relevante Komorbidität gleichermaßen von einer Resektion profitieren wie jüngere [522];
- im Hinblick auf die Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie ein ungünstiger Komorbiditätsscore prädiktiv ist für ein ungünstigeres Outcome (nicht aber ein höheres Alter), allerdings die Indikationsstellung für eine Radiochemotherapie nicht nur vom Komorbiditätsscore, sondern auch vom Alter beeinflusst wird [523]
- ältere Patienten – unabhängig vom Komorbiditätsprofil –seltener eine Chemotherapie erhalten als jüngere [524];
- unter definierter Therapie ein Komorbiditätsscore prädiktiven Charakter für das Outcome hat, nicht aber das Alter [525].

Diese Daten zeigen, dass höheres Lebensalter kein alleiniger Ausschlussgrund zur Behandlung mit einer Therapiemodalität (systemische Therapie, Radiotherapie, Operation) bzw. Durchführung einer intensiven Therapie sein sollte. Von größerer Relevanz ist das Spektrum der Komorbidität. Angesichts der Bedeutung von Komorbidität bzw. dem Aktivitätsprofil im täglichen Leben sollten entsprechende Scores in Studien prospektiv geprüft werden.

8.2. Konzept der frühzeitigen Integration palliativmedizinischer Versorgung

8.2.1. Einleitung

Die frühe und routinemäßige Integration der Palliativversorgung versteht sich als eine Verbindung onkologischer und palliativmedizinischer Versorgung in einem Behandlungskonzept - in Abhängigkeit von der Phase der Krebserkrankung, kontinuierlich angepasst an den Bedarf und die Belastungen der Patienten und seiner Angehörigen im Verlauf [496]. Hierbei handelt es sich um einen kooperativen und nicht konkurrierenden Charakter der Fachbereiche durch die Hinzuziehung einer weiteren Disziplin und die Therapieführung durch den primär behandelnden Pneumologen bzw. Onkologen.

Das Konzept der frühzeitigen Integration von Palliativversorgung bei Patienten mit nicht-heilbarer Lungenkarzinomerkkrankung umfasst ein komplexes Angebot medizinischer und kommunikativer Kompetenz mit dem Ziel, für die jeweilige Patientensituation individuell angepasste und angemessene Therapieempfehlungen zu geben, eine rasche Symptomkontrolle zu erreichen und durch eine vorausschauende Versorgungsplanung (ACP – siehe Kapitel 6.6) die Lebensqualität und erheblich einschränkende Begleitsymptome zu verbessern. Mehrere positive Studien konnten eine signifikante Effektstärke der frühzeitigen Integration von Palliativversorgung auf Lebensqualität und Depression bei Patienten mit metastasierten Lungenkarzinom belegen [496], [530], [526], [527], McCartney: <https://www.theguardian.com/science/blog/2014/nov/25/palliative-care-can-provide-a-better-death-and-even-a-longer-life>. Außerdem ließ sich eine Reduktion onkologischer Therapien, ein verlängerter Zeitraum zwischen der letzten Chemotherapie und dem Versterben und damit der Zeitraum der hospizlichen Begleitung, ein verbessertes Verständnis der Prognose, eine geringere Belastung von Angehörigen sowie eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens zeigen. Des Weiteren wurden mehr Vorausverfügungen bezüglich Reanimationssituationen erstellt und es wurden weniger Patienten in der Notaufnahme oder im Krankenhaus aufgenommen [531], [532], [533], [534], [535]. Als Nebeneffekt fiel auf, dass durch die frühzeitige Einbeziehung palliativer Strukturen Kosten reduziert werden konnten [531], [536],[528].

Für die Empfehlung einer frühen Integration der Palliativversorgung ist die Studienlage für das metastasierte Lungenkarzinom beispielhaft, da bereits zum Diagnosezeitpunkt 40% aller Patienten mit Lungenkarzinom Fernmetastasen aufweisen. Die Symptomlast ist hoch und oft diagnoseführend. Die mediane Überlebenszeit der Gesamtgruppe liegt auch bei palliativer Chemo- und Strahlentherapie nur bei ~1222-- 18 Monaten. Im Vergleich zu einem 5 Jahre zurückliegendem Zeitraum (2007 bis 2009) sind die Überlebensraten für NCLC insgesamt leicht angestiegen (Männer: +0,8 %, Frauen: +0,6 %) [538] [529]. Somit stellt der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität ein wesentliches Therapie/Interventionsziel dar.

Die Erkenntnis des Nutzen eines frühzeitigen integrativen Konzeptes zwischen onkologischer Standardtherapie und palliativer Behandlung führte in den USA bereits zu offiziellen Empfehlungen onkologischer und pneumologischer Fachgesellschaften, Lungenkrebs-Patienten im fortgeschrittenen Stadium eine frühzeitige palliativmedizinische Mitbetreuung anzubieten [490], [537]. Auch in der S3-Leitlinien für Palliativmedizin wird dieses Konzept empfohlen [445].

| 8.2 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|--------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad A | Patienten mit einer nicht-heilbaren Lungenkarzinomerkrankung sollen nach Diagnosestellung frühzeitig das Angebot einer Integration von Palliativberatung und -versorgung erhalten. | |
| Level of Evidence 2b | [496]; [501]; [531]; [539] | |
| | Starker Konsens (90%) | |

| 8.3 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|--------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad B | Das Angebot zur Integration von Palliativberatung und -versorgung bei Patienten mit einer nicht-heilbaren Lungenkarzinomerkrankung sollte frühzeitig (innerhalb der ersten 2 Monate) nach Diagnosestellung erfolgen. | |
| Level of Evidence 2b | [501] | |
| | Starker Konsens (81%) | |

| 8.4 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|--------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad B | Die palliative Versorgung sollte durch palliativmedizinische qualifizierte Fachkräfte in allen palliativmedizinisch relevanten Dimensionen (physische, psychische, soziale und spirituelle Bedürfnisse) erfolgen und dokumentiert werden. | |
| Level of Evidence 2b | [496]; [501]; [531]; [539] | |
| | Starker Konsens (88%) | |

| 8.5 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|--------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad B | <p>Im Rahmen der Palliativberatung und -versorgung von Patienten mit nicht-heilbarer Lungenkarzinomerkrankung sollten folgende Aufgaben bewältigt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • regelmäßiges Einschätzen physischer, psychosozialer und spiritueller Belastungen und Behandlung der entsprechenden Symptome • Beratung und Koordination von Hilfestellungen • aktive Initiierung von Gesprächen über Vorausverfügungen mit Blick auf mögliche Komplikationen und auf Aspekte des Lebensendes • Wahrnehmung von Belastungen in der Familie und bei Freunden mit Angebot der Unterstützung • Beratungen und Vermittlung hospizlicher, pflegerischer und anderer Versorgungsangebote. | |
| Level of Evidence 2b | [496]; [501]; [531]; [539]; [540]; [541] | |
| | Konsens (79%) | |

| 8.6 | Konsensbasiertes Statement | geprüft 2022 |
|-----------|---|--------------|
| EK | In Studien wurden die positiven Effekte der frühzeitigen Palliativberatung und -versorgung dann erzielt, wenn: (a) die Kontakte wenigstens in monatlichen Abständen und (b) nach einem Primärkontakt 3 Folgekontakte erfolgten. | |
| | Konsens (82%) | |

| 8.7 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|-----------|---|--------------|
| EK | Strukturierte Palliativversorgung sollte in Entscheidungsprozesse bei Patienten mit einer nicht-heilbaren Lungenkarzinomerkrankung integriert werden (z.B. durch Beteiligung an interdisziplinäre Tumorkonferenzen oder durch einen palliativmedizinischen Konsildienst). | |
| | Starker Konsens (93%) | |

Hintergrund

Die nicht-heilbare Lungenkarzinomerkrankung ist die erste Tumorentität, für die der Nutzen einer frühen Einbeziehung der Palliativmedizin in die Behandlung wissenschaftlich belegt ist [496], [501], [531], [539]. In bewährten Modellen zur Umsetzung findet diese Integration innerhalb von wenigen Wochen nach Diagnose eines unheilbaren Erkrankungsstadiums statt [496], [540], [544], [545].

Die kooperierende palliative Mitversorgung muss durch qualifizierte palliativmedizinische Fachkräfte in allen palliativmedizinisch relevanten Dimensionen (physische, psychische, soziale und spirituelle Bedürfnisse) erfolgen. Sie ist zu dokumentieren. Sollte in diesen Beratungen eine hohe Komplexität festgestellt werden, soll die spezialisierte Palliativversorgung aktiviert werden. Die Einbindung von spezialisierten Fachkräften der Palliativversorgung muss sich an den Bedürfnissen der Patient*innen orientieren, sollte aber auch Fragen der Verfügbarkeit berücksichtigen [542].

Die Multidimensionalität legt nahe, dass ein multiprofessioneller Ansatz der palliativen Mitbetreuung sinnvoll ist. Die Beratung soll als eigenständiger Termin mit definierten Rahmenbedingungen stattfinden. Die Studienlage legt nahe, dass es definierte Kriterien geben muss, die eine frühzeitige palliative Mitbetreuung auslösen. Die Symptome und Belastungen werden v. a. dann erkannt und behandelt, wenn die Patienten aktiv, routinemäßig und strukturiert befragt werden [546].

Aus der Erfahrung heraus, dass allgemeine Empfehlungen nicht ausreichen, wurden von Gärtner et al diagnosespezifische Kriterien für den optimalen Zeitpunkt palliativer Interventionen für verschiedene Malignome entwickelt [547], [548]. Bei Lungenkarzinompatienten wurden in dieser Arbeitsgruppe folgende Kriterien festgelegt: jede Neuerkrankung im metastasierten Stadium und jedes inoperable Rezidiv. Hier zeigten sich nach Einführung der definierten Auslösekriterien positive Hinweise für eine gelungene frühere Integration der palliativen Mitversorgung [547]. Als primärer Auslöser für die Integration von spezialisierter Palliativversorgung wurden von Ferrell et al folgende Kriterien identifiziert [11]: (1) Überraschungsfrage: Sie wären nicht überrascht, wenn der Patient innerhalb der kommenden 12 Monate versterben würde? (Antwort: Nein), (2) häufige Krankenhaus-Einweisungen, (3) stationäre Einweisung aufgrund schwer zu kontrollierender körperlicher oder psychischer Symptome, (4) komplexe Pflegeanforderungen, (5) zunehmende Gewichtsabnahme (6) komplexe soziale Belastungen [543].

Zum Effekt einer frühzeitigen Integration von Palliativversorgung bei Patienten mit einem Lungenkarzinom konnten im Rahmen einer systematischen Recherche der Leitliniengruppe vier prospektive, randomisierte Studien identifiziert werden [496], [501], [539], [540] (siehe [Tabelle 15](#)).

Die Studien belegen statistisch signifikante Effekte auf die Lebensqualität und Depression bei Patienten mit metastasiertem Lungenkarzinom [496], [501], [539], [540]. Außerdem konnte in einer Studie eine signifikante Reduktion unnötiger Chemotherapien (60 Tage vor dem Lebensende) [531] und in zwei Studien eine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit gezeigt werden [501], [541].

Eine zusätzliche Säule der integrierten frühzeitigen Palliativversorgung ist die routinemäßige Einbindung eines Palliativmediziners bzw. einer medizinisch-pflegerischen Palliativfachkraft in die Tumorkonferenzen. Nach den Anforderungen der Deutschen Krebsgesellschaft soll in jedem Organzentrum mindestens einmal pro Woche eine interdisziplinäre Tumorkonferenz stattfinden, an der die Hauptbehandlungspartner regelmäßig teilnehmen und in der alle Patienten mit Erstmanifestation oder Rezidiv eines Lungenkarzinoms prätherapeutisch vorgestellt werden müssen. In Tumorkonferenzen ergeben sich häufig Fragestellungen in palliativer Behandlungssituation, die neben der Einleitung tumorspezifischer Maßnahmen auch Anlass für ein palliativmedizinisches Konsil sein sollten. Somit kann die Tumorkonferenz auch Ausgangspunkt einer strukturierten Einbeziehung der Palliativmedizin, z.B. im Sinne der Frühintegration im Tumorstadium IV sein.

Zum Effekt einer frühzeitigen Integration von Palliativversorgung bei Patienten mit einem Lungenkarzinom konnten im Rahmen einer systematischen Recherche der Leitliniengruppe vier prospektive, randomisierte Studien identifiziert werden [496], [501], [539], [540] (siehe [Tabelle 15](#)).

Tabelle 29: Studienübersicht zur frühzeitigen Integration von Palliativversorgung

| Studie | Studienpopulation | Intervention/ Kontrolle | Ergebnisse |
|-----------------------------------|--|---|---|
| Badr, H., et al., 2014 [539] | <p>Fallzahl: N=39</p> <p>Setting: USA, single center, home based care</p> <p>Patientencharakteristika: 74% weiblich, Alter im Mittel: 68 Jahre, 85% kaukasisch</p> <p>SCLC (5): 16</p> <p>NSCLC (Stage 3-4) (%): 84</p> | <p>Intervention(s):</p> <p>Manual with six items:</p> <p>Content: strategies for balancing autonomy with soliciting/accepting support, disclosing care/support needs, and supporting/acknowledging the caregiver.</p> <p>6 weekly 60-minute telephone counselling sessions with a trained interventionist</p> <p>Kontrolle</p> <p>Usual palliative care</p> | <p>Sign. Reduktion von Depressivität und Ängstlichkeit nach Wochen (gemessen mit (Patient Reported Outcomes Measurement Information System) Depressivität 11.65/16.00; SMD=-1.8; < .0001</p> <p>Ängstlichkeit 12.35/14.84; SMD=-1.3;</p> |
| Bakitas, M. et al., 2009 [501] | <p>Fallzahl: N=161</p> <p>Setting: USA, 2 sites</p> <p>Patientencharakteristika: 62% männlich, Alter im Mittel: 65 Jahre, 98% kaukasisch</p> <p>married or living with partner: 73%</p> <p>lung: 34%</p> | <p>Intervention(s):</p> <p>Advanced practice nurses with palliative care specialty training conducted 4 initial structures educational and problem solving sessions</p> <p>Manual for:</p> <p>1) problem solving</p> | <p>Mittleres Überleben 14/8,5 mo</p> <p>Gesamtüberleben 30,4/26,1 mo</p> <p>mittleres follow up 10,7 mo</p> <p>Biasrisiko: unvollständige outcome-Daten</p> |

| Studie | Studienpopula- tion | Intervention/ Kontrolle | Ergebnisse |
|--|---|--|---|
| | | 2) communication and social support 3) symptom management 4) advanced care planning and unfinished business Kontrolle Usual palliative care | |
| Temel, J.S. et al., 2010 [496] | Fallzahl: N=77 Setting: USA, single center Patientencharakteristika: 55% weiblich, Alter im Mittel: 64 Jahre, 95% kaukasisch ECOG 0 41% ECOG 1 47% Hirnmetastasen: 26% | Intervention(s) Early palliative care, monthly, with palliative care team routine oncology care Kontrolle standard palliative care and routine oncology care | QoL(tFAC-L) 98,0/91,5/59/53,21/19 Gesamtmortalität 12,9/22,9 % Biasrisiko: |
| Zimmermann, C. et al., 2014 [540] | Fallzahl: N=461 Setting: Canada, single center, 16 medical oncologists, 24 clinics Patientencharakteristika: 74% weiblich, Alter im Mittel: 68 Jahre, 85% kaukasisch | Intervention(s) Early palliative care intervention with pc physician and nurse once monthly, more often necessary Content: Kontrolle | Kein sign. Unterschied in der LQ weitere Studien notwendig zur richtigen Patientenauswahl für die Intervention Biasrisiko: keine komplette Verblindung möglich, nur ein Zentrum |

| Studie | Studienpopula- tion | Intervention/ Kontrolle | Ergebnisse |
|--------|-----------------------------|----------------------------|------------|
| | 22% lung cancer (4 clinics) | usual cancer care | |

Inzwischen liegen mehr Studien vor und im Jahr 2017 zeigten zwei Metaanalysen [573, [526] dass ein signifikanter Nutzen für die Lebensqualität der Patienten bei frühzeitiger PC besteht. Die RCT von Vanbutsele et al. [549] berichtet über statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für die Integration von spezialisierter Palliativversorgung bei Krebspatienten.

8.3. Stadium I/II

8.3.1. Therapie bei funktionell grenzwertig operablen und inoperablen Patienten

| 8.8 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|----------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungs- grad A | Ist bei Patienten im klinischen Stadium I eine Lobektomie aufgrund von Komorbiditäten oder Lungenfunktionseinschränkung nicht möglich, soll eine anatomische Segmentresektion oder eine stereotaktische Strahlentherapie angeboten werden. | |
| Level of Evidence 2a | [550]; [551]; [552]; [553]; [554]; [555]; [556]; [557]; [558]; [559]; [560]; [561]; [562]; [563]; [564]; [565]; [566]; [567]; [568]; [569]; [570]; [571]; [572]; [408]; [524]; [573]; [574]; [575]; [576]; [577]; [578]; [579]; [580]; [581] | |
| | Starker Konsens (96%) | |

| 8.9 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|----------------------------------|--|----------|
| Empfehlungs- grad A | Ist bei Patienten im klinischen Stadium II eine Lobektomie aufgrund von Komorbiditäten oder Lungenfunktionseinschränkung nicht möglich, soll eine anatomische Segmentresektion angestrebt werden. | |
| Level of Evidence 2a | [550]; [551]; [552]; [553]; [554]; [555]; [556]; [557]; [558]; [559]; [560]; [561]; [562]; [563]; [564]; [565]; [566]; [567]; [568]; [569]; [570]; [571]; [572]; [408]; [524]; [573]; [574]; [575]; [576]; [577]; [578]; [579]; [580]; [581] | |
| | Konsens (82%) | |

| | | |
|-------------|--|-------------------------|
| 8.10 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
| EK | Um eine Pneumonektomie zu vermeiden sollte bei zentralen Tumoren, falls die technische Operabilität dafür vorliegt, eine parenchymsparende Manschettenresektion durchgeführt werden. | |
| | Starker Konsens (96%) | |

| | | |
|----------------------------------|--|-------------------------|
| 8.11 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
| Empfehlungs- grad A | Bei allgemein oder funktionell inoperablen Patienten mit einem Lungenkarzinom Stadium I und IIA soll eine stereotaktische Strahlentherapie angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1b | [560]; [566]; [582]; [583]; [584] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| | | |
|-------------|---|-----------------|
| 8.12 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
| EK | Bei der Dosisverschreibung für die Lungenstereotaxie soll die Tumorlokalisation berücksichtigt werden. Für zentrale Tumoren sollen angepasste Dosisregime mit mindestens 4 Fraktionen und einer BED10 von 100-135 Gy angewendet werden. Davon sind sehr zentral gelegene Tumoren im proximalen Bronchialbaum oder in enger Lagebeziehung zum Ösophagus ausgenommen. In diesem Fall kann eine Lungenstereotaxie mit strenger Dosislimitierung der entsprechenden Risikoorgane an spezialisierten Zentren durchgeführt werden, andernfalls eine Bestrahlung in konventioneller Fraktionierung erfolgen. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| | | |
|-------------|--|-----------------|
| 8.13 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
| EK | Bei fehlender pathologischer Diagnosesicherung auf Grund zu hohem Risiko soll eine Lungenstereotaxie durchgeführt werden, wenn CT-morphologisch malignitätstypische Kriterien vorliegen, der Befund FDG-PET malignomtypisch ist und mindestens eine Persistenz im Verlauf von mindestens einem Monat besteht. Weiterhin soll eine entsprechende Empfehlung in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard gestellt werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Hintergrund 8.8 bis 8.13

Limitierte Resektionen schließen sowohl Keilresektionen als auch anatomische Segmentresektionen ein. Sie werden angewendet zur Entfernung kleinerer Tumoren in der

Lungenperipherie und erfordern die intralobäre Durchtrennung von Lungenparenchym in gegebenenfalls zu geringem Abstand zum Tumor mit der Gefahr der inkompletten Resektion (R1/R2) und des Lokalrezidivs.

Die einzige kontrolliert-randomisierte Studie zum Vergleich von Lobektomie und limitierter Resektion im Stadium I beschreibt eine dreifach höhere Rezidivrate nach 5 Jahren [574]. Andere Studien unterstreichen den funktionellen Vorteil gegenüber der Lobektomie [575], [576] oder zeigen die Gleichwertigkeit zur Lobektomie in Bezug auf die Langzeitprognose im Falle von Tumoren mit einem Durchmesser von unter 2 cm, [577] [578]. Patienten, die aufgrund ihrer Komorbidität keine Lobektomie tolerieren, sollten einer limitierten Resektion zugeführt werden.

Die Hospitalletalität nach limitierter Resektion wird in einem Bereich von 0 bis 6 Prozent berichtet. Die 30-Tage-Hospitalletalität nach Lobektomie wird mit 3 Prozent in einem Bereich von 0 bis 9 Prozent berichtet [573], [579] (Evidenzgrad 3b).

Manschettenresektion versus Pneumonektomie

Bei Tumoren, die aufgrund des zentralen Sitzes eine Pneumonektomie erfordern, stellt die Manschettenresektion eine Alternative zur Pneumonektomie dar. Bronchus-Manschettenresektionen wurden erstmals eingeführt, um bei Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion möglichst viel gesundes Lungenparenchym zu erhalten. Heutzutage stellt sich die Frage, ob Manschettenresektionen auch für Patienten mit normaler Lungenfunktion, bei denen auch eine Pneumonektomie möglich wäre, empfohlen werden sollten [408].

Die Manschettenresektion erlaubt ein parenchymsparendes Vorgehen und bietet sich als Alternative zur Pneumonektomie an, sofern unter Schnellschnittbedingungen ein tumorfreier Rand der Absetzungsebenen erzielt werden kann. Es existieren keine randomisiert-kontrollierten Studien, die die Pneumonektomie mit der Manschettenresektion vergleichen.

Es wurden systematische Reviews in diese Empfehlung eingeschlossen, die die Manschettenresektionen mit der Alternative einer Pneumonektomie bei kurativer Resektion von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen vergleichen.

Es wurden 2 Übersichtsarbeiten gefunden, die Manschettenresektionen mit der Alternative einer Pneumonektomie bei kurativer Resektion von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen vergleichen [524], [408]. Die eine Übersichtsarbeit stellt Arbeiten zusammen, die eine Manschettenresektion auch bei eingeschränkter Lungenfunktion einschließen, die andere Übersichtsarbeit schließt nur Studien ein, bei denen Patienten mit Manschettenresektionen lungenfunktionell auch eine Pneumonektomie toleriert hätten.

Die erste Übersichtsarbeit fasst 10 retrospektive Studien zusammen (n=1083), wobei nicht immer der pT- oder pN-Status angegeben wurde und somit die Studien hinsichtlich der therapierten Tumorstadien schlecht beurteilt werden können. Die durchschnittliche 5-Jahresüberlebensrate nach Manschettenresektion im Stadium II betrug 41 %. Die Lokalrezidivrate nach Manschettenresektion betrug durchschnittlich 15 % [524].

Bei der zweiten Übersichtsarbeit handelt es sich um eine Metaanalyse, die 860 Manschettenresektionen mit 746 Pneumonektomien aus 12 Studien vergleicht [408]. In dieser Arbeit zeigt sich ein signifikanter Unterschied der therapierten Tumorstadien zwischen den beiden Gruppen (p=0,001). Die durchschnittlichen 5-Jahresüberlebensraten waren in den beiden Gruppen vergleichbar (51,4 % bei Manschettenresektionen vs.

49,1 % bei Pneumonektomien). Die durchschnittliche mediane Überlebenszeit war jedoch bei Patienten mit Pneumonektomien signifikant geringer als bei Patienten mit Manschettenresektionen (70 mo. vs. 50 mo.; $p=0,02$).

In der zweiten Übersichtsarbeit wird auch die Letalität genauer betrachtet, jedoch nicht auf die Morbidität eingegangen. Die durchschnittliche Letalität betrug 4,1 % nach Manschettenresektion und 6 % nach Pneumonektomie ($p=0,3$) [408]. Die Letalität nach Manschettenlobektomie ist damit mit der nach Standard-Lobektomie vergleichbar (siehe Risiko der Operation).

Der Vorteil von Manschettenresektionen ist der Erhalt von gesundem Lungengewebe, der sich auf die mediane Überlebenszeit auswirkt, aber keinen Einfluss auf die 5-Jahresüberlebensrate hat. Die Letalität nach Manschettenlobektomie ist mit der nach Standard-Lobektomie vergleichbar und tendenziell geringer als nach Pneumonektomie.

Die Manschettenresektion ist trotz etwas höherer Lokalrezidivrate eine Alternative zur Pneumonektomie nicht nur bei funktionell eingeschränkten Patienten, da sie durch Parenchymerhalt die spezifischen Komplikationen und Spätfolgen der Pneumonektomie verhindert und mit einer signifikant verlängerten medianen Überlebenszeit assoziiert war.

Stereotaktische Radiotherapie in den Stadien I und IIA

Etwa 12 – 25 % der Patienten mit NSCLC sind auf Grund von Komorbiditäten funktionell inoperabel [580], [572]. Die Lungenstereotaxie (SBRT) erreicht bei Patienten in den frühen Stadien I und IIA hohe Raten an lokaler Kontrolle in der Größenordnung von 79 – 95 % und einen kurativen Erfolg im Sinne eines krankheitsspezifischen Überlebens nach 5 Jahren in 73 – 82 % [557]. Auf Grund ihrer therapeutischen Überlegenheit im Vergleich zur hochdosierten, konventionell fraktionierten 3D-konformalen Strahlentherapie [558], stellt die SBRT nun den Therapiestandard für die inoperablen frühen Stadien dar.

Die Durchführung der SBRT setzt eine entsprechende für Hochpräzisionstechniken geeignete Ausstattung und Erfahrung des Zentrums sowie eine anspruchsvolle Qualitätssicherung voraus. Für die Körperstereotaxie werden üblicherweise dedizierte stereotaktische Lagerungsmittel wie etwa individuell abformbare und formstabile Vakuumsysteme verwendet. Darüber hinaus ist zur Zielvolumendefinition eine bildgebende Kontrolle der Atemexkursion des Tumors durch atemgetriggerte 4D-Computertomographie-Serien in Bestrahlungsposition notwendig. Detaillierte Standards zur Zielvolumendefinition, Dosisverschreibung und medizinphysikalischen Qualitätssicherung in der Hochpräzisions-Strahlentherapie des Lungenkarzinoms sind u. a. in Leitlinien bzw. Positionspapieren der Fachgesellschaften EORTC [585], DEGRO [557] und AAPM [571] definiert. Bei den im Folgenden genannten Dosierungsangaben handelt es sich in der Regel um die Referenzdosis, die das Zielvolumen umschließt. Die tatsächliche Dosisverteilung ist dabei durch weitere Parameter wie die Zielpunktdosis, den Berechnungsalgorithmus und die Planungstechnik definiert. Daher ist die exakte dosimetrische Umsetzung klinisch validierter Protokolle und Qualitätsstandards unumgänglich. Generell wird üblicherweise zwischen zwei SBRT-Fraktionen ein Intervall von mindestens 40 Stunden eingehalten.

Zur SBRT gibt es eine Vielzahl klinischer Studien, in denen z.T. sehr unterschiedliche Dosis- bzw. Fraktionierungsregime angewendet wurden. Es existieren klinisch hinreichend validierte Dosisverschreibungen, die ein klinisch sinnvolles Verhältnis von Tumorkontrolle und Nebenwirkungen aufweisen. Bedeutsam ist der BED10 – Wert als Maß

für die biologisch effektive Dosis und zur Definition eines therapeutischen Zielbereichs. In einer retrospektiven japanischen Studie an 257 mit SBRT behandelten Patienten mit NSCLC im Stadium I zeigte sich eine signifikant geringere Lokalrezidivrate mit einer BED10 \geq 100 Gy vs. BED10 $<$ 100 Gy (8,4 % vs. 42,9 %, p [581]). Stahl et al. führten eine größere retrospektive, multizentrische Analyse durch zur SBRT des NSCLC im Stadium T1-2 N0 [570]. Die höhere BED10 \geq 105 Gy (n = 581) vs. BED10 $<$ 105 Gy (n = 166) war auch nach Adjustierung von Prognosefaktoren in beiden Gruppen mit einem signifikant verbesserten medianen Überleben assoziiert (28 Monate vs. 22 Monate, p [569]).

Für die Wahl eines entsprechenden Dosiskonzeptes sind weiterhin die Tumorlokalisation und die Nähe zu kritischen Normalgeweben entscheidend. Eine kritisch erhöhte Toxizitätsrate bei zentraler Tumorlokalisation zeigte sich in einer prospektiven Studie, in der mit 3x 20 Gy (T1-Tumore) bzw. 3x 22 Gy (T2-Tumore) sehr hohe Dosen appliziert wurden [568]. Als „zentral“ werden dabei alle Tumoren innerhalb eines 2 cm großen Saumes um den proximalen Bronchialbaum klassifiziert. In einer retrospektiven Analyse von 63 Patienten mit zentraler Tumorlokalisation oder Tumoren nahe dem Perikard oder Mediastinum, die mit 8x 7,5 Gy behandelt wurden, zeigte sich keine exzessive Toxizität im Vergleich mit 445 Patienten mit aggressiver dosierter SBRT von Tumoren in peripherer Lokalisation (3x 20 Gy oder 5x 12 Gy) [567]. Beide Gruppen hatten eine vergleichbare lokale Kontrolle nach drei Jahren (92,6 % für zentrale vs. 90,2 % für periphere Lokalisationen, p = 0.9). In einer Dosisfindungsstudie der RTOG für zentrale Lokalisationen wurde mit 5x 12 Gy die höchste Dosisstufe (n=33) erreicht; diese war effektiv bezüglich der lokalen Kontrolle (87,9 % nach 2 Jahren) und führte zu einer akzeptablen dosislimitierenden Toxizität bei 7,2 % der Patienten [559]. Entsprechend wurde auch in einem systematischen Review von 20 Studien (315 Patienten mit zentralen Tumoren) bestätigt, dass bei Wahl angepasster Dosisregime und Berücksichtigung definierter Normalgewebsgrenzen die SBRT auch in zentralen Lokalisationen mit moderatem Risiko durchführbar ist [551]. Die „ultrazentrale“ Tumorlokalisation, d. h. die Überlappung des Zielvolumens mit dem proximalen Bronchialbaum, oder die unmittelbar an den Ösophagus angrenzenden Tumoren sind hiervon allerdings ausgenommen. Für solche Patienten sollte die Durchführbarkeit einer SBRT mit abgeschwächten Dosisregimen an Hochvolumen-Zentren individuell geprüft werden.

Eine für periphere Lokalisationen häufig verwendete Dosierung ist die Gabe von 3x 15 Gy wie von der AG Stereotaxie der DEGRO empfohlen und spezifiziert [557]. Unter Beachtung eines adäquaten Korridors in der Wahl der BED können prinzipiell auch alternative Dosierungsschemata eingesetzt werden. Die insgesamt günstige Langzeitverträglichkeit der SBRT in peripheren Lokalisationen wurde in einer zentrumsübergreifenden Analyse von 505 Patienten [552] bestätigt. Eine Pneumonitis \geq Grad II wurde lediglich in 2 %, Rippenfrakturen wurden in 8 % der Fälle beobachtet. Dosis- und volumenabhängig lag das 2-Jahres-Risiko für ein Schmerzsyndrom im Bereich der Thoraxwand bei 140 Patienten mit einer SBRT für periphere Tumoren bei 20,1%, die mediane Dauer bis zu dessen Auftreten betrug 12,6 Monate [553].

Eine größere Anzahl von retrospektiven wie prospektiven Studien beinhaltet Patienten, bei denen die SBRT ohne vorangehende histologische Sicherung durchgeführt wurde. Dieses Vorgehen ist in begründeten Ausnahmefällen zu rechtfertigen, wenn bei massiv eingeschränkter funktioneller Situation des Patienten das Pneumothorax-Risiko einer CT-gesteuerten Punktion unverhältnismäßig ist. Zusätzlich müssen bildgebende Kriterien eindeutig auf ein Lungenkarzinom hinweisen, z. B., wie in einer prospektiven kanadischen Studie definiert, der CT-basierte Größenprogress in einem Intervall von mindestens einem Monat und/oder FDG-PET-positive Befunde und eine entsprechende

Empfehlung durch ein Thorax-Onkologisches Tumorboard erfolgen [554]. In einer prospektiven niederländischen SBRT-Studie wurden 209 Patienten mit pathologischer Diagnose und 382 Patienten ohne Histologie mit streng definierter radiologischer Diagnose eines Lungenkarzinoms behandelt. Die beiden Subgruppen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich des medianen Gesamtüberlebens und der lokalen Kontrolle nach 3 Jahren [555]. Mittels validierter Diagnosemodelle unter Einbindung des FDG-PET (19) ergab sich in einer post-hoc Analyse für die nur klinisch diagnostizierten Patienten im Vergleich zu jenen mit pathologischer Diagnose kein signifikanter Unterschied in der Malignitätswahrscheinlichkeit (92.5 % vs 94.8 %).

Vergleich von SBRT und Resektion bei funktionell grenzwertigen Patienten

Die Kriterien zur zuverlässigen Abschätzung der Operabilität – bezüglich unterschiedlicher Resektionsausmaße sind in Kapitel [Kapitel 6.7](#) dieser Leitlinie ausführlich dargestellt. In der ACOSOG Z4032-Studie wurde – noch restriktiver – bereits Patienten mit einer FEV1 \leq 50 % und/oder einer DLCO \leq 50 % ein hohes Risiko für eine Lobektomie attestiert [556].

Es liegen keine prospektiven Studien zum Vergleich zwischen SBRT und (limitierter) Resektion bei funktionell eingeschränkt operablen Patienten vor. Palma et al. haben die Ergebnisse der SBRT vs. OP bei Patienten mit COPD GOLD III-IV in einem systematischen Review mit Einschluss einer eigenen Serie verglichen [550]. Die 30-Tages-Mortalität war bei den operierten Patienten (gewichtet) 10 %, bei den Patienten, die mit SBRT behandelt wurden, betrug sie 0 %. Mit beiden Modalitäten konnten hohe lokale Kontrollraten von \geq 89 % und ein jeweils vergleichbares 1-Jahres- bzw. 3-Jahres-Überleben erzielt werden.

Mittels Propensity-Score-Matching konnte allerdings gezeigt werden, dass das Langzeitüberleben bei Patienten, die mit parenchymsparender Operation behandelt wurden, über dem der Patienten mit stereotaktischer Strahlentherapie lag [584], [587], [586], [588].

Die Ergebnisse mehrerer retrospektiver Studien zum Vergleich von SBRT und limitierter Resektion sind in ihren Ergebnissen insgesamt nicht eindeutig und offenbar einem ausgeprägten Selektionsbias unterworfen [560], [561], [562], [563], [564]. Wesentlich ist in diesen therapeutischen Grenzsituationen, über die Empfehlung der Tumorkonferenz hinaus, den Patienten adäquat in die Entscheidungsfindung bezüglich operativer und strahlentherapeutischer Alternative einzubinden.

Konferenz

8.3.2. Therapie bei funktionell operablen Patienten

| 8.14 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungs-grad A | Patienten im Stadium I / II soll bei adäquater Lungenfunktion und fehlenden Kontraindikationen eine radikale Resektion angeboten werden, deren Ziel die R0-Tumorentfernung ist. | |
| Level of Evidence 2a | [589]; [586]; [590]; [524]; [591]; [592]; [593]; [594]; [595]; [596]; [597]; [598] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.15 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungs-grad A | Im Stadium I/II soll bei ausreichender kardiopulmonaler Funktion die radikale Resektion als Lobektomie durchgeführt werden. Bei Tumoren < 2cm im Durchmesser kann eine anatomische Segmentresektion durchgeführt werden. | |
| Level of Evidence 1b | [599]; [376]; [524]; [591]; [592]; [594]; [600]; [597] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.16 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungs-grad B | Im Stadium I und II werden nach minimal-invasiver VATS- oder RATS-Lobektomie im Vergleich zur konventionellen offenen Lobektomie - bei gleichwertigem onkologischem Ergebnis - weniger postoperative Komplikationen und weniger postoperative Schmerzen beobachtet, woraus eine verbesserte Lebensqualität und ein kürzerer Krankenhausaufenthalt resultiert. Deswegen sollte die minimalinvasive Lobektomie der konventionellen offenen Lobektomie im Stadium I und II vorgezogen werden. | |
| Level of Evidence 2a | [601]; [602]; [603]; [604]; [605]; [606]; [607] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.17 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungs-grad A | Bei Patienten, die einer kurativen Resektion zugeführt werden, soll eine systematische Lymphknotendisektion erfolgen, um ein genaues Staging zu ermöglichen und um möglicherweise die Prognose zu verbessern. | |
| Level of Evidence 1b | [608]; [609]; [610]; [611]; [612]; [613]; [614] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.18 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungs-grad A | Bei Patienten mit Brustwandinfiltration ist eine R0-Situation entscheidend und es soll eine en bloc Resektion angestrebt werden. | |
| Level of Evidence 3 | [524]; [615]; [616]; [617]; [618]; [619]; [620] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.19 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|--|----------|
| EK | Bei einer Pleurainvasion ohne tiefere Brustwandinfiltration kann eine extrapleurale Lyse erfolgen. | |
| | Konsens (95%) | |

| 8.20 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|---|----------|
| EK | Bei tieferer Brustwandinfiltration soll eine Vollwandresektion durchgeführt werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.21 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad B | Nach R1-Resektion sollten im Thorax-Onkologischen Tumorboard die weiteren Therapiemöglichkeiten (z.B. Nachresektion oder Strahlentherapie) besprochen werden. | |
| Level of Evidence 3b | [621] | |
| | Starker Konsens (96%) | |

Hintergrund 8.14

Die Operation in kurativer Absicht ist bei funktionell operablen Patienten im Stadium I / II das Verfahren der Wahl. Voraussetzung ist eine adäquate kardiopulmonale Reserve.

Die Lobektomie einschließlich systematischer Dissektion ipsilateraler Lymphknoten ist die empfohlene chirurgische Maßnahme. In seltenen Fällen ist eine Pneumonektomie erforderlich. Bei bestimmter Tumorlokalisation ist eine Manschettenresektion zulässig, sofern ein ausreichender Sicherheitsabstand gewährleistet werden kann.

Für Tumoren < 2 cm ist im Stadium I / II eine anatomische Segmentresektion gerechtfertigt. Für Tumoren < 2 cm liefert die anatomische Segmentresektion äquivalente Ergebnisse wie die Lobektomie. Dies konnte in einer Metaanalyse bestätigt werden [599]

Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt für das postoperativ gesicherte Stadium IA 69 % bis 89 % [591], für das Stadium IB 52 % bis 75 % [592]. Das Stadium IIA, IIB (N1-Status) beschreibt den Befall intrapulmonaler und/oder hilärer Lymphknoten in Gegenwart eines T1,2- oder T3-Tumors. Die Operation in Form der Lobektomie, ergänzt durch ipsilaterale Lymphknotendissektion, ist Bestandteil der Behandlung im Stadium I und II. Das 5-Jahresüberleben beträgt 45 % [591] bis 52 % [592] für das Stadium IIA, 33 % für das Stadium IIB (N1) [591] (Evidenzgrad 3a).

Die Standarddefinition der *Operationsletalität* bezieht sich auf Todesfälle innerhalb von 30 Tagen postoperativ. Sie wird auch als perioperative Letalität bezeichnet. Die *Operationsmorbidity* definiert unerwünschte Folgen der Operation innerhalb von 30 Tagen postoperativ. Sie kann unterteilt werden in geringfügige und schwerwiegende Folgen.

Eine systematische Übersichtsarbeit [524], die 15 Studien [525], [624], [625], [626], [627], [628], [629], [630], [631], [632], [633], [634], [635], [573], [636] zusammenfasst und weitere 4 Artikel [593], [594], [595], [596] zeigen für offene Operationen bei Lungenkarzinomen eine durchschnittliche Letalität von 3,5 % (Minimum 1 %, Maximum 7,6 %) (Evidenzgrad 2b). Mit zunehmendem Alter nimmt auch die perioperative Letalität zu. Dies ergab eine weitere Review von 37 Studien [600] (Evidenzgrad 2b)

Die o.g. systematische Übersichtsarbeit [524] und weitere 3 Artikel [593], [597], [594] zeigen für offene Operationen bei Lungenkarzinomen eine durchschnittliche Morbidity von 30 % (Evidenzgrad 3b). Die höchste Morbidity findet sich bei ausgedehnten Resektionen wie Pneumonektomien (Evidenzgrad 3b) [598].

Die durchschnittliche 30-Tage-Letalität für offene Resektionen bei Lungenkarzinomen beträgt 3,5 % und die durchschnittliche 30-Tage-Morbidität 30 %.

Hintergrund 8.15

Die Entwicklung der minimal-invasiven videoassistierten thorakoskopischen Operationstechnik (VATS) hat die Diagnostik und Behandlung von Patienten mit unklaren Lungenherden stark beeinflusst. So wird die VATS heutzutage als Standardverfahren zur Rundherdabklärung eingesetzt. Zusätzlich jedoch wird die VATS immer häufiger auch für Lungenkarzinomresektionen eingesetzt. Hier wurden insbesondere Artikel berücksichtigt, welche die Rolle der VATS-Lungenresektion hinsichtlich der technischen Durchführbarkeit und Sicherheit untersuchen. Wenige Artikel gingen auf die Kosteneffizienz der VATS-Resektion im Vergleich zur konventionellen offenen Lungenresektion ein. Des Weiteren ist aufgefallen, dass die verschiedenen VATS-Techniken einer klaren Definition bedürfen. So wurden auch videoassistierte Lungenresektionen über eine Minithorakotomie in dieser Übersichtsarbeit als VATS Resektionen mit eingeschlossen. Nur wenige Publikationen gehen auf die Qualität der geforderten Lymphknotendisektion ein. Mithin sind die Publikationen kaum vergleichbar.

Zur Überprüfung der Effektivität der VATS-Lobektomie im Vergleich zur offenen Lobektomie wurden zwei systematische Übersichten [601], [602] und vier randomisiert kontrollierte Studien [603], [604], [605], [607] eingeschlossen. Alle Studien haben Patienten im Stadium I und II untersucht und die VATS-Lobektomie mit der offenen Lungenresektionen hinsichtlich Langzeitüberleben und Auftreten von Rezidiven analysiert. Die 5-Jahres Überlebensrate nach VATS Resektion im Vergleich zur offenen Lobektomie bei nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen betrug 72% vs. 67%. Kein Unterschied im 5-Jahres DFS. Zudem kam es nach VATS-Lobektomie zu einem geringeren Auftreten von Rezidiven 15% vs. 19% [601]. (Evidenzgrad 2a)

Alle oben genannten Studien zeigen nach VATS-Lobektomie ein geringeres Auftreten von Schmerzen [603], einen geringeren Blutverlust und einen kürzeren Krankenhausaufenthalt [604], Yang 2019) und weniger postoperative Komplikationen [605], Yang 2019). Widersprüchliche Ergebnisse existieren zur Operationszeit. Während Palade 2013 eine längere Operationszeit mit VATS im Vergleich zur Thoraktomie beschreibt, berichten Long 2017 und Yang 2019 über eine kürzere Operationszeit mit VATS im Vergleich zur Thoraktomie.

Die VATS-Lobektomie scheint im Vergleich zur konventionellen offenen Lobektomie eine mindestens genauso sichere Operationstechnik mit tendenziell geringerer Morbidität und Letalität zu sein. Es ist wichtig, dass auch bei VATS-Techniken die systematische Lymphadenektomie durchgeführt wird, und zwar genauso sorgfältig wie bei offenen Operationen. Die Überlebensanalysen zeigen eine Tendenz zu einer verbesserten Überlebensrate im Vergleich zur offenen Lungenresektionen, wobei die Patienten mit VATS-Resektion hier sicherlich eine selektionierte Gruppe darstellen. Zur weiteren Evaluation sind hier mehr prospektive randomisierte Studien erforderlich.

Hintergrund 8.16

Die Daten zum Einsatz der SBRT im operablen Stadium I als Alternative zur Lobektomie sind limitiert. Die Erfahrungen hierzu stützen sich im Wesentlichen auf ein retrospektives japanisches Kollektiv sowie die kombinierte Analyse von zwei abgebrochenen prospektiv randomisierten Studien.

Onishi et al. publizierten 2010 die retrospektiven Daten von 87 Patienten (Stadium IA: n = 64; Stadium IB: n = 23), die medizinisch für eine Lobektomie qualifiziert waren, sich jedoch für die SBRT entschieden [623]. Die kumulative lokale Kontrolle 5 Jahre nach SBRT (mediane BED10: 116 Gy) war bei 92 % für T1-Tumoren und 73 % für T2-Tumoren. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben lag bei 72 % bzw. 62 % (Stadium IA bzw. IB).

Es wurden zwei Versuche unternommen, die Effektivität der SBRT in prospektiv-randomisierten Studien im Vergleich zur Lobektomie zu untersuchen: die STARS-Studie sowie die ROSEL-Studie. Es erfolgte eine Veröffentlichung der zusammengefassten Daten dieser zwei Studien, nachdem beide wegen schlechter Rekrutierung abgebrochen worden waren [639]. Insgesamt wurden 58 Patienten ausgewertet, von denen 31 eine SBRT erhielten und 27 Patienten operiert wurden. Bestrahlte und operierte Patienten waren gut balanciert, allerdings war bei 8 bestrahlten Patienten aus der ROSEL-Studie keine histologische Sicherung erfolgt. Die mit SBRT behandelten Patienten zeigten ein günstigeres aktuarisches 3-Jahres-Überleben als die operierten Patienten (95 % vs 79 %, $p = 0.037$); das geschätzte rezidivfreie Überleben nach 3 Jahren betrug 86 % in der SBRT-Gruppe und 80 % bei den resezierten Patienten ($p = 0.54$). Auf Grund der insgesamt kleinen Fallzahl müssen diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

Aktuellere systematische Übersichten [566], [622], [589] zeigen zwar auf Grundlage von propensity gematchten Kohortenstudien einen Vorteil für die operierten Patienten im Gesamtüberleben und weniger Rezidive. Dennoch kann aufgrund der geringen Fallzahl keine überzeugende Empfehlung in diesem Zusammenhang ausgesprochen werden (Evidenzgrad 2a).

Hintergrund 8.17

Die wichtigsten Faktoren bei der Bewertung, welche Form der Lymphadenektomie zu favorisieren ist, sind Überleben, Rezidivrate und Morbidität. Die systematische Lymphadenektomie, wie sie erstmals von Naruke 1976 beschrieben wurde, steht dem Lymphknotensampling von tumorverdächtigen Lymphknoten gegenüber.

Es wurden ausschließlich prospektiv randomisierte Studien eingeschlossen, die eine systematische Lymphadenektomie mit einem Lymphknotensampling bei kurativer Resektion von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen vergleichen.

Es wurden 3 prospektive Studien gefunden. Eine prospektiv randomisierte Studie verglich die systematische Lymphadenektomie mit einem Lymphknotensampling bei 471 Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen im Stadium I-IIIa [608]. Im a posteriori bestimmten postoperativen Stadium I ($n=58$ vs. 98) war die 5-Jahresüberlebensrate mit 82 % vs. 58 % signifikant durch die systematische Lymphadenektomie [609], [610], [637] erhöht worden ($p=0,01$). Eine intent to treat Analyse wurde nicht vorgelegt (Evidenzgrad 2b). Die anderen 2 prospektiven Studien zeigten keinen signifikanten Überlebenseinfluss der systematischen Lymphadenektomie. Eine Metaanalyse der o.g. Studien zeigte, dass keine signifikante Heterogenität zwischen den Studien besteht und daher eine gepoolte Analyse durchgeführt werden konnte. Diese ergab, dass das Überleben insgesamt nach systematischer Lymphadenektomie signifikant besser war als nach Lymphknotensampling [638] (Evidenzgrad 1b). Zur Genauigkeit des Lymphknotenstagings existiert eine prospektive, nicht randomisierte [612] (Evidenzgrad 2b) und eine prospektive, randomisierte Studie [611] (Evidenzgrad 1b). In beiden Arbeiten wurde eine Multilevel N2-Situation signifikant häufiger nach systemischer Lymphadenektomie als nach Lymphknotensampling aufgedeckt [612] [611].

Der Vergleich der Komplikationen nach systematischer Lymphadenektomie und Lymphknotensampling zeigt keine signifikanten Unterschiede (38 % vs. 47 %) (Evidenzgrad 1b) [610]. Wenn die spezifischen Komplikationen, die durch eine systematische Lymphadenektomie verursacht werden können (Nachblutung, Chylothorax, Rekurrensparese) im Detail betrachtet werden, so finden sich tendenziell, aber nicht signifikant mehr Komplikationen nach der systematischen Lymphadenektomie [610]. Eine weitere prospektiv randomisierte Studie zeigte jedoch signifikant mehr Komplikationen nach systematischer Lymphadenektomie (27 % vs. 3 %) [609]. In keiner der drei Studien fanden sich Unterschiede in der Letalität zwischen Lymphadenektomie und Lymphknotensampling [608], [613], [610], [637] (Evidenzgrad 1b).

Da die tendenziell gehäuften Komplikationen nach systematischer Lymphadenektomie gut beherrschbar sind und durch die systematische Lymphadenektomie im Stadium I evtl. eine Prognoseverbesserung und auf jeden Fall ein akkurateres Staging erreicht werden kann, wird sie als Standardverfahren empfohlen. Die systematische ipsilaterale Lymphknotendisektion ist unveräußerlicher Anteil einer Operation in kurativer Absicht, sei es durch limitierte oder nicht-limitierte Resektion. Unabhängig von T-Faktor und Tumorlokalisierung sollte die Dissektion stets vollständig und nicht selektiv vorgenommen werden. Unterschiedliche Bezeichnungen, Begrifflichkeiten, Inhalte der Lymphknotendisektion sowie unterschiedliche Zuordnung derselben Lymphknotenkompartimente erschweren jedoch die Beurteilung der Literatur zur Lymphknotenevaluation.

Hintergrund 8.18

Lungenkarzinome mit Brustwandinfiltration zählen zu den T3 Tumoren. Eine besondere Untergruppe stellen die Pancoast-Tumoren dar, welche eine andere multimodale Therapie erfordern als die sonstigen Lungenkarzinome mit Brustwandinfiltration. Daher werden in diesem Kapitel die Pancoast-Tumoren nicht mit eingeschlossen und in Kapitel 8.4 separat aufgeführt. Die hier vorliegende systematische Übersicht der Literatur fasst ausschließlich Brustwandinfiltrationen durch Lungenkarzinome zusammen.

Etwa 10 % der resektablen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome weisen eine Brustwandinfiltration auf [524]. Ca. 60 % dieser Patienten weisen einen pN0 Lymphknotenstatus und ca. 40 % einen pN1 Lymphknotenstatus auf [524].

Es liegt eine systematische Übersichtsarbeit vor, welche 12 Studien beinhaltet, die das 5-Jahresüberleben nach Resektion von Lungenkarzinomen mit Brustwandinfiltration beschreiben. Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate war 40 % für alle pT3 Tumore mit Brustwandinfiltrationen, 44 % für pN0 Patienten und 26 % für pN1 Patienten (Evidenzgrad 3a) [524]. In dieser Übersichtsarbeit zeigte sich ein Trend zu einer besseren Überlebensrate in den Studien, die nur Patienten mit R0 Resektionen analysierten im Vergleich zu anderen Studien die auch Patienten mit R1 Resektionen einschlossen. In einem weiteren systematischen Review von 4 Studien betrug die 5-Jahres-Überlebensrate nach inkompletter Resektion 7 %, im Vergleich zu 27 % bei R0 Resektion (Evidenzgrad 3b) [615]. Das Langzeitüberleben scheint daher von der Radikalität abzuhängen. Zwei retrospektive Studien [616], [617] haben gezeigt, dass bei Patienten mit kompletter Resektion (R0) die Tiefe der Brustwandinfiltrationen ein prognostischer Parameter ist (Evidenzgrad 3b). Zusätzlich scheint auch die Technik der Brustwandresektion eine Rolle zu spielen. Mehrere kleine Fallstudien zeigten, dass ein aggressiveres Vorgehen, im Sinne einer en-bloc Resektion mit einem besseren Überleben assoziiert war als weniger aggressive Methoden (Evidenzgrad 3b) [618], [619]. Eine spätere Studie zeigte jedoch keine Überlebensunterschiede zwischen Patienten mit einer en-bloc

Vollwand-Brustwandresektion oder einem weniger aggressiven Vorgehen, falls eine komplette Resektion erreicht wird [620] (Evidenzgrad 3b).

Hinsichtlich der Aggressivität des operativen Vorgehens zeigen alle Studien keine signifikanten Unterschied in der Letalität (Evidenzgrad 3b).

Die Radikalität der Brustwandresektion ist ein signifikanter prognostischer Faktor (Evidenzgrad 3). Die Tiefe der Brustwandinfiltration könnte die Prognose beeinflussen, wobei hier eine größere Rolle die chirurgische Technik spielt, die lediglich bei einer Pleurainvasion ohne Rippeninfiltration auch eine extrapleurale Lyse erlaubt und bei tieferer Infiltration eine Vollwandresektion erfordert (Evidenzgrad 3b).

Hintergrund 8.19-8.21

Im Fall einer inkompletten Resektion (R1/R2-Situation) sollte – wenn technisch möglich – eine Nachresektion mit dem Ziel der R0-Resektion erfolgen. Ist diese nicht möglich, wird trotz fehlender vergleichender Daten eine Strahlentherapie in konventioneller Fraktionierung (60 Gy in 6 Wochen) empfohlen. Aufgrund der generellen Wirksamkeit der Bestrahlung für die Reduktion lokaler Rezidive kann diese bei Brustwandinfiltration trotz histologisch dokumentierter R0-Resektion im Einzelfall in Frage kommen [621]. Prinzipiell sollte die weitere Vorgehensweise allerdings im Thorax-Onkologischen Tumorboard diskutiert und die weiteren Therapieoptionen (z.B. Nachresektion, Strahlentherapie, systemische Therapie) nach Abwägen von Nutzen und Risiko für den Patienten festgelegt werden.

Konsultation

8.3.3. Präoperative Chemotherapie

Aktuelle Studiendaten stehen derzeit noch aus, daher ist eine möglicherweise daraus resultierende Aktualisierung derzeit nicht gegeben.

| 8.22 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|-------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungs-grad B | Im Stadium I führte eine präoperative Chemotherapie in randomisierten Studien bislang weder zu einer Verlängerung der rezidivfreien noch der Gesamtüberlebenszeit und wird deshalb außerhalb von Studien nicht empfohlen. | |
| Level of Evidence 1 | [640]; [641]; [642]; [643]; [644] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.23 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungs-grad B | Im Stadium II kann interdisziplinär diskutiert werden, ob eine Cisplatin-basierte Induktionschemotherapie gefolgt von Resektion als alternative Möglichkeit vorgenommen werden kann. Entscheidungskriterien sind Risiken R1/R2, Komorbiditäten, Compliance-Einschätzung und Patientenwunsch. | |
| Level of Evidence 3 | [640]; [641]; [645]; [642]; [643]; [644] | |
| | Starker Konsens (96%) | |

Die neoadjuvante Chemotherapie zur präoperativen Tumorreduktion als Bestandteil der „multimodalen“ Therapie ist bislang überwiegend im Stadium III untersucht worden. In einer randomisierten Studie zeigte sich in der Multivarianzanalyse eine signifikante Überlebensvorteil zugunsten einer neoadjuvanten Chemotherapie für Patienten im Stadium N0 oder N1 ($p = 0.027$, RR: 0.68) jedoch nicht für Patienten im Stadium N2 ($p = 0.85$, RR: 1.04) [640]. In zwei weiteren randomisierten Phase-III-Studien wurde die Effektivität einer neoadjuvanten Chemotherapie bei Patienten mit einem NSCLC im Stadium I – IIIA geprüft, wobei die meisten Patienten sich im Stadium I und II befanden. Während in der einen Studie weder für die progressionsfreie Überlebenszeit (HR 0.98; 95 % CI 0.77, 1.23) noch für die Gesamtüberlebenszeit (HR 1.04, 75 % CI 0.81, 1.35) ein Vorteil zugunsten einer präoperativen Chemotherapie gezeigt werden konnte [641], wurde in der anderen Studie ein Trend zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit im Chemotherapiearm beobachtet (Med. PFS: 33 M versus 21 M, präop. Chemotherapie + Operation versus Operation, HR 0.79, 75 % CI 0.60, 1.04), wobei die Gesamtüberlebenszeit vergleichbar war (HR 0.83; 75 % CI 0.61, 1.14) [645].

Seit 2009 wurden zwei weitere Studien und zwei Meta-Analysen zur Induktionstherapie veröffentlicht sowie eine weitere Studie zum Stellenwert der Strahlentherapie im Rahmen einer Induktionstherapie.

Der CHEST-Trial prüfte eine Induktionstherapie mit Gemcitabine und Cisplatin + Operation gegenüber Operation allein [642]. 270 Patienten im Stadium IB bis IIIA erhielten Gemcitabine 1250 mg/m² d+8 und Cisplatin 75 mg/m² d1 alle 3 Wochen für 3 Zyklen und nachfolgend eine Operation. Kontrollarm war die alleinige Operation. Der primäre Endpunkt wurde. Die Ansprechrate auf Chemotherapie betrug 35,4%, die HR für PFS bzw. OS betrug 0,7 (95% CI 0,5-0,97, p=0,003) bzw. 0,63 (95% CI 0,43-0,92, p=0,02) zugunsten der Chemotherapie-Induktion. Insbesondere im Stadium IIB/IIIA, in dem die adjuvante Therapie einen signifikanten Effekt aufweist, betrug die 3 Jahres PFS Rate 55,5% vs. 36,1%, p=0,002. Die Operation war nicht mit einer statistisch signifikant erhöhten Mortalität oder Morbidität verbunden [642].

Die zweite prospektiv randomisierte Studie ist die einzige, die dreiarmlig eine Induktions-Chemotherapie + Operation gegen Operation + adjuvante Chemotherapie gegen alleinige Operation verglich. Diese Studie macht insbesondere auch eine Aussage zu der Therapieadhärenz der Induktionstherapie vs. der adjuvante Therapie [643]. Im präoperativen Arm erhielten 90,4% (180 /201) der Patienten 3 Zyklen der Induktionstherapie mit Paclitaxel und Carboplatin. Im adjuvanten Therapiearm erhielten nur 60,9% (128/210) 3 Zyklen der geplanten adjuvanten Therapie. Die Operationsraten, die Mortalitäts und Morbiditätsraten waren in den drei Armen identisch. Kein Unterschied im Überleben wurde in der Gesamtgruppe bei allerdings überwiegend Stadium I Patienten (75,1%) beobachtet, für die jedoch auch die adjuvante Therapie kein Überlebensvorteil belegt ist (5 Jahre Krankheitsfreies Überleben 38,3% vs. 32,1%, HR 0,92, p=0,176). Überleben im adjuvanten Arm vs. Operation war 36,6 vs. 34,1% (HR 0,96 p=0,74). In einer post-hoc Analyse nur der Stadien II/IIIA betrug die HR für die Induktionstherapie vs. alleinige Operation 0,88 ((95% CI, 0,69 -1,12; p=0,31).

Zwei Metaanalysen untersuchten den Stellenwert einer Induktionstherapie und Operation vs. Operation. In der Metaanalyse von Song et al [646], wurden 13 randomisierte Studien mit insgesamt 3224 Patienten berücksichtigt. Die HR für das OS betrug 0,84 (95% CI 0,77-0,92, p<0,0001). Bei einer Subgruppenanalyse von Patienten im Stadium III betrug die HR 0,84 (95% CI 0,75-0,95, p<0,005). Subgruppenanalysen für Stadium I und II waren aufgrund fehlender OS-Daten für die Gruppen in den allermeisten Studien nicht möglich.

Die zweite Meta-Analyse inkludierte 15 Studien mit 2385 Patienten. Diese konnte eine HR von 0,87 (95% CI 0,78-0,96, p=0,007) für das Gesamtüberleben zeigen. Der absolute Effekt bzgl. des Gesamtüberlebens wurde mit 5 % nach 5 Jahren (40 % vs. 45 %) angeben. Keine Unterschiede konnten in der Art des Platin-Partners gesehen werden. Das PFS war mit einer HR von 0,85 ebenfalls signifikant günstiger (95% CI 0,76 -0,94, p=0,002) und das Risiko für eine Fernmetastasierung ebenfalls statistisch signifikant günstiger mit einer HR von 0,69 (95 % CI 0,58-0,82, p<0,0001. Die Nebenwirkungen der Therapie wurden in der Meta-analyse nicht ausgewertet [644].

Diese Analysen belegen, dass eine Induktionstherapie ähnliche Vorteile im Überleben erbringt wie eine adjuvante Therapie. Zu berücksichtigen bleibt, dass aufgrund der höheren Therapieadhärenz in der Induktion mehr Patienten von der Systemkomponente profitieren als im adjuvante Setting.

Aktuelle Studien untersuchen den neoadjuvanten Einsatz von Checkpointinhibitoren. Ergebnisse stehen noch aus. Es ist zu erwarten, dass sich bei positiven Ergebnissen auch der gegenwärtige Stellenwert einer neoadjuvanten Therapie ändern wird.

Empfehlungen für die künftige Therapieentwicklung

Im Rahmen der Untersuchung von neuen, zielgerichteten Medikamenten erscheint die präoperative Untersuchung vielversprechend, da hier anhand von prä- und posttherapeutischen Gewebeentnahmen Gewebeprofile und möglicherweise spezifische Gewebemarker detektiert werden könnten

8.3.4. Postoperative Chemotherapie

| 8.24 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|--------------------------------|--|----------|
| Empfehlungsgrad 0 | Patienten im Stadium II und einer aktivierenden EGFR Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) kann nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1b | [647] | |
| | Konsens (83%) | |

| 8.25 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad A | Nach R0-Resektion und systematischer Lymphknotendisektion soll Patienten im Stadium II in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) eine adjuvante Chemotherapie angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1a | [648]; [649]; [650]; [651]; [652] | |
| | Starker Konsens (96%) | |

| 8.26 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|-------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad B | Die adjuvante Chemotherapie sollte nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach der Resektion beginnen. | |
| Level of Evidence 2 | | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.27 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad A | In der adjuvanten Chemotherapie soll bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) die Gabe einer cisplatinhaltigen Kombination über 4 Zyklen erfolgen. | |
| Level of Evidence 1a | [649]; [650]; [653]; [651] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Hintergrund 8.24 - 8.26

Die Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie wurde in einer Reihe von randomisierten Studien untersucht. Darüber hinaus liegt eine zusammenfassende Auswertung der Daten in Form von verschiedenen Metaanalysen vor [651], [649], [650].

In 2 Studien wurde eine kombinierte adjuvante Chemoradiotherapie gegen eine alleinige adjuvante Strahlentherapie untersucht [655], [612].

In mehreren Studien wurden die Ergebnisse möglicherweise durch die Verwendung von alten Chemotherapiekombinationen beeinflusst [655], [656], [657], [658], [659], [660].

Alle Studienergebnisse wurden mit Hilfe einer früheren TNM-Klassifikation ausgewertet. In der aktuellen 8. Klassifikation werden beispielsweise Tumoren mit einer Größe zwischen 4 und 5 cm (T2b) und N0 Status nicht mehr als Stadium IB sondern als IIA eingeordnet.

In drei randomisierten Phase-III-Studien wurde eine signifikante Verlängerung des Überlebens durch eine adjuvante Chemotherapie beobachtet mit einem Anstieg der 5-Jahres Überlebensrate von 4.1 % bis 15 % (HR 0.69 – 0.86). Weiterhin zeigte sich in diesen Studien eine signifikante Verlängerung der tumorfreien Überlebenszeit mit einem Anstieg der 5-Jahres Rate an tumorfreiem Überleben von 5.1 % bis 12 % (HR 0.6 – 0.8) [661], [662], [663]. In 2 Metaanalysen wurde eine signifikante Steigerung der 5-Jahres Überlebensrate um 4 % - 4.2 % (HR 0.87 – 0.89) durch eine cisplatinhaltige Chemotherapie bestätigt [651], [664] (Evidenzgrad 1a).

Mehrere Studien, in denen keine Verlängerung der Überlebenszeit durch eine adjuvante Chemotherapie beobachtet worden war, zeigten dennoch eine signifikante Verlängerung der tumorfreien Überlebenszeit zugunsten der adjuvanten Chemotherapie [655], [656], [665].

Der positive Effekt der adjuvanten Chemotherapie wurde beobachtet bei Kollektiven mit Patienten im Stadium IB, II und IIIA inzidentell (d.h. operativ diagnostizierter mediastinaler Lymphknotenbefall bei unauffälliger zytologisch/histologisch oder bildgebender präoperativer mediastinaler Diagnostik). Nicht geklärt ist die Wirksamkeit der adjuvanten Chemotherapie im Stadium IB [662], [663]. Subgruppenanalysen aus Phase-III-Studien zeigten keine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit im Stadium IB. Explorative Analysen deuteten zunächst an, dass möglicherweise Patienten mit Tumoren mit einem Durchmesser ≥ 4 cm einen Überlebensvorteil bei Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie haben könnten [662], [666]. In einer Langzeitanalyse einer

randomisierten Studie, die ausschließlich bei Patienten im Stadium IB durchgeführt worden war, konnte ein signifikanter Einfluss der Chemotherapie auf die Überlebenszeit nicht bestätigt werden im Gegensatz zu den früher publizierten 4-Jahres Überlebensraten [666]. Allerdings zeigte sich weiterhin eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von 78 auf 89 Monate ($p = 0.03$). Bestätigt wurden diese Daten durch die Metaanalyse von Pignon mit einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit im Stadium II (HR 0.83) und komplett reseziertem IIIA (HR 0.83), nicht jedoch im Stadium IA (HR 1.41) oder IB (HR 0.92) [664]. Demgegenüber stehen die Ergebnisse einer randomisierten Phase-II-Studie mit signifikanter Verlängerung sowohl von tumorfreiem ($p = 0.02$) und Gesamtüberlebenszeit (5-Jahres Überlebensrate: 45 % versus 63 %, $p = 0.04$) [667] und einer monozentrischen randomisierten Phase-III-Studie ebenfalls mit signifikanter Verlängerung der tumorfreien ($p = 0.0001$) und Gesamtüberlebenszeit (5-Jahres Überlebensrate: 42 % versus 62 %, $p = 0.02$) [660].

Eine Metaanalyse von 8447 Patienten aus 34 Studien zeigte eine 4% Verbesserung des Gesamtüberlebens nach 5 Jahren (hazard ratio 0,86) für eine adjuvante Chemotherapie nach kompletter Resektion. Eine weitere Analyse von 2660 Patienten aus 13 Studien zeigte einen ähnlichen Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie nach kompletter Resektion plus Strahlentherapie (hazard ratio 0,88; Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate um 4%) (Arriagada et al). Eine weitere Metaanalyse mit Daten von insgesamt 11107 Patienten aus 47 Studien bestätigte diese Ergebnisse (Burdett et al).

Mit Osimertinib ist im Mai 2021 auch der erste Tyrosinkinaseinhibitor als adjuvante Therapieoption durch die EMA zugelassen worden: Die Phase III Studie ADAURA [647] untersuchte bei 682 NSCLC Patienten im Stadium Ib-IIIa und nachgewiesener EGFR Mutation (Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) den adjuvanten Einsatz von Osimertinib versus Placebo über 3 Jahre nach optionaler adjuvanter Chemotherapie. In der ersten Datenauswertung nach einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 22,1 Monaten für Osimertinib-behandelte Patienten wurde das primäre Studienziel, die Verbesserung des Krankheits-freien Überlebens im Stadium II-IIIa signifikant erreicht (hazard ratio 0,17; 99,06% CI, 0,11-0,26; $P < 0,001$). Das Ausmaß der Verbesserung des DFS im Stadium IB war etwas geringer (hazard ratio 0,39; 95% CI 0,18-0,76). Nach zwei Jahren waren 89% der Patienten in der mit Osimertinib behandelten Studie am Leben und krankheitsfrei gegenüber 53% unter Placebo. Konsistente DFS-Ergebnisse wurden in allen Untergruppen beobachtet, einschließlich Patienten, die mit einer Operation mit anschließender Chemotherapie behandelt wurden, und Patienten, die nur eine Operation erhielten, sowie bei asiatischen und nicht-asiatischen Patienten. Bei Bewertung der Studie muss berücksichtigt werden, dass nach aktueller Datenlage (Stand Juni 2021) der Nachbeobachtungszeitraum im Median kürzer ist als die im Studiendesign vorgesehene Behandlungsdauer von Osimertinib. Ob das deutlich verbesserte DFS indikativ für ein besseres Gesamtüberleben ist, ist ebenfalls derzeit offen. Weitere Auswertungen mit längerer Nachbeobachtungszeit werden erwartet [Wu, 2020 #45]. Die Sicherheit und Verträglichkeit von Osimertinib in dieser Studie war konsistent mit früheren Studien im metastasierenden Setting. Unerwünschte Ereignisse des Grades 3 oder höher aller Ursachen traten nach Einschätzung des Forschers bei 10% der Patienten in der Osimertinib-Gruppe gegenüber 3% in der Placebo-Gruppe auf. Aufgrund der Zulassung ist nun die molekulare Testung auf EGFR Mutationen (Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) auch in den frühen Stadien zwingend notwendig.

Hintergrund 8.27

In den größten, positiven Studien zur adjuvante Chemotherapie wurden cisplatinhaltige Chemotherapien durchgeführt. 65 % der Patienten haben Vinorelbin als

Kombinationspartner erhalten. Aufgrund von unterschiedlichen Toxizitäten lag die mediane Dosisintensität für Cisplatin bei 80 % der geplanten 100 mg/m² und bei 50 % - 60 % der geplanten 25 - 30 mg/m² für Vinorelbin [661], [662], [663].

Unverträglichkeiten, die zu einer signifikanten Dosisreduktion der Chemotherapie in der NCIC JBR.10 Studie führten, wurden bei älteren Patienten, Patienten mit Z.n. Pneumektomie und Frauen verzeichnet [668].

In einer weiteren Studie wurde die Kombination von Carboplatin (AUC 5) und Paclitaxel (200 mg/m²) im Stadium IB verwendet. Allerdings zeigte diese Studie keinen signifikanten Überlebensvorteil zugunsten einer adjuvanten Chemotherapie [666]. Eine andere, noch nicht voll publizierte, prospektive Studie war das Gesamtüberleben bei 1278 Patienten mit pathologischem Stadium I (8. TNM Klassifikation) durch eine adjuvante Chemotherapie nur bei Patienten mit Risikofaktoren (Alter ≥70 Jahre; invasive Komponente > 2 cm; viscerale Pleurabeteiligung; lymphatische oder Gefäßinvasion) verbessert [654].

Aufgrund der aktuellen Datenlage ist eine cisplatinbasierte Chemotherapie zu empfehlen, wobei die größte Evidenz für die Kombination mit Vinorelbin vorliegt. Die Startdosis für Cisplatin sollte bei 75 - 80 mg/m² liegen. Die mit der Chemotherapie assoziierte Letalität liegt in der Größenordnung von 1 - 1,5 %. Die Kombination Cisplatin und Pemetrexed zeigte im Vergleich zu Cisplatin/Vinorelbin bei 804 Patienten mit pathologischem Stadium II-IIIa, nicht squamösen NSCLC ein ähnliches Gesamtüberleben bei allerdings besserer Verträglichkeit (weniger schwergradig febrile Neutropenie, Neutropenie und Anämie) [653].

Der Therapiebeginn sollte nach abgeschlossener Wundheilung und entsprechender postoperativer Erholung des Patienten (ECOG 0 - 1 vor Therapiebeginn) in den ersten 60 Tagen nach der Operation erfolgen.

Eine sorgfältige Risikoabwägung ist bei Patienten mit Z. n. Pneumektomie durchzuführen, da bei diesen Patienten das Komplikationsrisiko besonders hoch war [662], [668]. Unter Berücksichtigung der kardialen Belastung durch die obligaten Prä- und Posthydratationen sind ggf. modifizierte Schemata der Cisplatingabe wie die in der JBR.10 Studie gewählte gesplittete Cisplatinapplikation an Tag 1 und 8 (40 - 50 mg/m²) zu favorisieren [662].

In einer prospektiv randomisierten Studie wurden vier Chemotherapie-Regime eingesetzt in Kombination mit Cisplatin +/- Bevacizumab. Hier konnte kein Unterschied im Überleben nachgewiesen werden zwischen Vinorelbine, Gemcitabine, Docetaxel, Paclitaxel und Pemetrexed. Aus den Daten ist abzuleiten, dass in der adjuvanten Therapie alle Kombinationspartner, die für die palliative Therapie zugelassen sind, eingesetzt werden können [669].

Eine adjuvante Chemotherapie mit einem cisplatinhaltigen Regime führte in 3 randomisierten Studien bei Patienten im Stadium IB-IIIa (inzidentell) zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit mit einem Anstieg der 5-Jahres Überlebensrate von 4,1 % - 15 %. Dieser Effekt wurde bestätigt durch zwei Metaanalysen, wobei die Datenlage im Stadium IB nicht konsistent ist. Es sollte beachtet werden, dass Tumoren mit einem Durchmesser > 4 cm und N0 in der aktuellen TNM-Klassifikation im Stadium IIA eingeordnet werden.

Bei älteren Patienten, Patienten mit Z.n. Pneumonektomie und Patienten im reduzierten Allgemeinzustand war die Verträglichkeit schlechter und die Dosis der applizierten

Chemotherapie erniedrigt, so dass auf diese Faktoren genauso wie auf ein postoperatives Zeitintervall von maximal 60 Tagen zu achten ist.

Empfehlungen für die künftige Therapieentwicklung

Für die zukünftige Therapieentwicklung sollte die Effektivität der adjuvanten Chemotherapie bei potentiellen Risikogruppen (ältere Patienten, Patienten im reduzierten Allgemeinzustand, Patienten mit Zustand nach Pneumonektomie) unter Berücksichtigung von Komorbidität und kardiopulmonaler Funktionalität prospektiv evaluiert werden wie auch die Effektivität von neuen, zielgerichteten Therapieansätzen.

8.3.5. Postoperative Radiotherapie

| 8.28 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad A | Im Stadium I, II soll nach R0-Resektion eine adjuvante Strahlentherapie nicht angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1a | [661]; [670]; [671]; [672]; [673]; [674]; [675]; [676] | |
| | Starker Konsens (96%) | |

Hintergrund 8.28

Die postoperative Strahlentherapie ist eine der ältesten supplementären Therapien nach Resektion des NSCLC. In einer Cochrane Analyse wurde die Effektivität und Toxizität der adjuvanten Radiotherapie anhand der Daten von 2232 Patienten aus 10 randomisierten Studien bzw. anhand der publizierten Studien untersucht [670]. Der Stellenwert einer simultanen postoperativen Chemoradiotherapie wurde in einer randomisierten und in einer nicht randomisierten Studie sowie in einer retrospektiven Analyse untersucht [671], [672], [673].

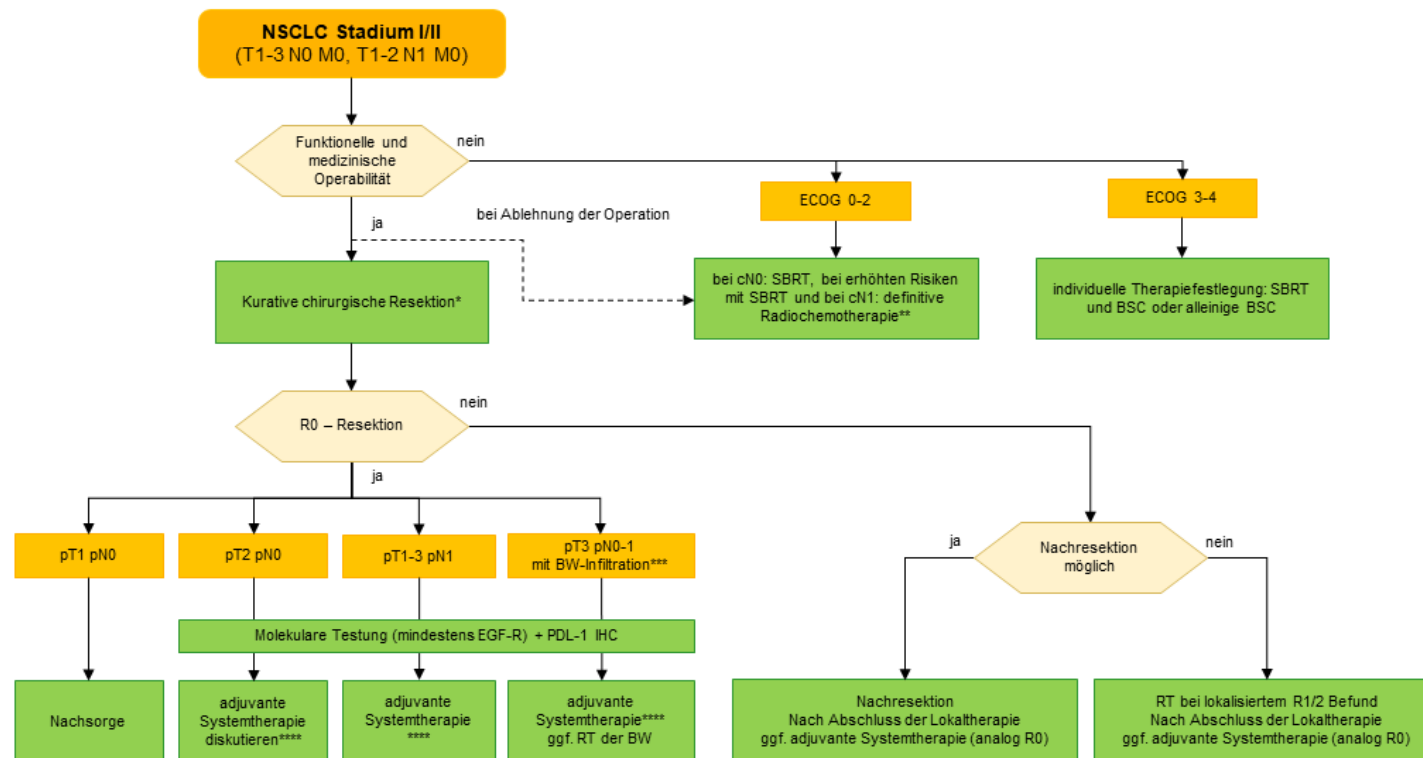
Die randomisierten Studien zur Radiotherapie, die in der initialen PORT-Metaanalyse aus dem Jahre 1998 zusammengefasst wurden, und den Hauptteil der verfügbaren Evidenz ausmachen, rekrutierten Patienten zwischen 1965 und 1995 mit dem Hauptteil der Patienten in den 70iger und 80iger Jahren und verwendeten eine heute veraltete Strahlentherapietechnik. In der adjuvanten Situation wurden Strahlendosen von 30-60 Gy in 10-30 Fraktionen verwendet. Ein Überlebensvorteil wurde in diesen Studien für die postoperative Strahlentherapie nicht gefunden. Wohl durch die therapieassoziierte Morbidität wurden die Überlebensraten durch die postoperative Strahlentherapie in der Gesamtanalyse der Patienten im Stadium I – III tendenziell und in der letzten Analyse von 2006 nicht signifikant vermindert (HR 1.1 (1.00-1.22, p=0.058)). In einer Subgruppenanalyse war dieser Effekt am deutlichsten im Stadium I (HR 1.42 (1.1.6-1.75)) und im Stadium II (HR 1.26 (1.04-1.52)), nicht aber im Stadium III (HR 0.97 (0.57-1.47)) ausgeprägt. Es gab signifikante Inkonsistenzen zwischen den Resultaten der verschiedenen Studien im Stadium I und II. Die letzte in der initialen PORT Metaanalyse von 1998 noch nicht eingeschlossene italienische Studie [674] zeigte mit moderner Strahlentherapietechnik einen signifikanten Vorteil bezüglich des rezidivfreien Überlebens bei Patienten im Stadium I (Evidenzgrad 2b).

Im Stadium III und bei Nachweis von N2-Lymphknotenmetastasen wurde das Überleben nicht negativ beeinflusst (Stadium III: HR 0.97, N2: HR: 0.96) (Evidenzgrad 1a). In der initialen PORT-Metaanalyse wurde gefunden, dass das lokale Rezidivrisiko durch die postoperative Strahlentherapie gesenkt werden kann. Während keine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit oder der progressionsfreien Überlebenszeit durch eine simultane Chemoradiotherapie im Vergleich mit einer alleinigen Strahlentherapie im Gesamtkollektiv gezeigt werden konnte, gab es Hinweise, dass möglicherweise Patienten im Stadium III von diesem multimodalen Therapiekonzept profitierten [672]. Dies folgt auch aus einer Subgruppenanalyse der IALT Studie [661]. Eine Auswertung der Eastern Cooperative Oncology Group Study E3590 und der italienischen Studie von Trodella et al. zeigte, dass die postoperative Strahlentherapie mit modernerer Technik und eng begrenzten Zielvolumina nicht zu einem erhöhten Risiko von späten, nicht tumorbedingten Todesfällen führt. Nach Daten von retrospektiven und prospektiv randomisierten Studien über die lokoregionale Effektivität der postoperativen Strahlentherapie wird diese im Stadium IIIA, einem individuell als hoch eingestuften Lokalrezidivrisiko oder nach R1/R2 Resektion im Einzelfall – bei Verwendung strahlentherapeutischer Methoden mit möglichst geringer Lungenbelastung – empfohlen [675], [676].

Weder eine postoperative Radiotherapie noch eine postoperative Chemoradiotherapie führen nach der vorliegenden Evidenz im Stadium I oder II zu einer Verlängerung der Überlebens- bzw. der rezidivfreien Überlebenszeit.

Konsultationsstandard

8.3.6. Algorithmus Stadium I/II



BW-Infiltration: Brustwand-Infiltration; SBRT: Stereotactic body radiation therapy (stereotaktische Radiotherapie); RT: Radiotherapie, BSC: Best Supportive Care

Operabilität und Resektabilität wird präoperativ seitens Thoraxchirurgie gemeinsam mit Pneumologie beurteilt.

* (ggf. erweiterte) anatomische Lungenresektion + systematische Lymphknotendissektion, bei geeignetem Situs: minimal-invasiv; bei ausgedehntem N1 inductive Chemotherapie diskutieren

**SBRT (BED10 > 100 Gy) mit lokalisationsabhängigem Dosisregime, bei ultrazentralem Tumorsitz mit Beteiligung des proximalen Bronchialbaumes vorzugsweise an spezialisierten Zentren

*** für Pancoast-Tumoren siehe gesonderte Therapieempfehlungen

****adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie, bei EGF-R Mut (Exon 19/21): zusätzlich TKI (derzeit ist Osimertinib zugelassen)

Abbildung 12: Algorithmus zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium I/II

8.4. Pancoast-Tumor

| 8.29 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-----------|--|------------------|
| EK | Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) in Form des Pancoast-Tumors (Sulcus-superior-Tumors) der Stadien T3-4 N0-1 M0 sollten im Thorax-Onkologischen Tumorboard (Pneumologen, Onkologen, Thoraxchirurgen, Strahlentherapeuten, Pathologen, Radiologen und Nuklearmedizinern) bezüglich der Durchführbarkeit eines trimodalen Therapiekonzeptes (Induktionstherapie basierend auf einer simultanen Radiochemotherapie gefolgt von Resektion) evaluiert werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.30 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad B | Bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) in Form des Pancoast-Tumors (Sulcus-superior-Tumors) der Stadien T3 N0-1 M0 sollte abweichend von den allgemeinen Vorgehensweisen für diese Stadiengruppe bei vorhandener technischer und funktioneller Operabilität eine Induktionstherapie basierend auf einer simultanen Radiochemotherapie gefolgt von einer Resektion durchgeführt werden. | |
| Level of Evidence 3b | [677]; [678] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.31 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|--------------------------------|--|----------|
| Empfehlungsgrad B | Bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) in Form des Pancoast-Tumors (Sulcus-superior-Tumors) der Stadien T4 N0-1 M0 sollte abweichend von den allgemeinen Vorgehensweisen für diese Stadiengruppe bei potentiell erreichbarer technischer und funktioneller Operabilität eine Induktionstherapie basierend auf einer simultanen Radiochemotherapie, eine unmittelbare erneute Evaluation bezüglich der Operabilität und dann entweder die Resektion oder bei Inoperabilität die unmittelbare Komplettierung der Radiochemotherapie erfolgen. | |
| Level of Evidence 3b | [677]; [678] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.32 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|--------------------------------|--|----------|
| Empfehlungsgrad B | Bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) in Form des Pancoast-Tumors (Sulcus-superior-Tumors) der Stadien T3-4 N0-1 M0 und nicht vorhandener sowie auch nicht potentiell erreichbarer technischer und funktioneller Operabilität sollte die Therapie wie bei Tumoren dieser Stadiengruppe an anderer Lokalisation erfolgen (Kapitel 8.5.6). | |
| Level of Evidence 2b | [679] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Als Pancoast-Tumoren werden Lungenkarzinome (T3 bzw. T4) mit Pancoast-Syndrom (z.B. Infiltration von Plexus brachialis, Ganglion stellatum, Rippen, Wirbelkörper) bezeichnet. Sie entstehen im Lungenapex und wachsen per continuitatem in die o.g. Strukturen. Dabei infiltrieren sie häufig die obere Thoraxwand mit Rippen und Wirbelkörpern. Ein Wachstum in den Plexus brachialis, das Ganglion stellatum und die subklavikulären Gefäße ist ebenfalls häufig. Je nach den infiltrierten Strukturen können Armschmerzen, Armparese, Horner-Syndrom (23 % der Patienten) oder Armvenenthrombosen das klinische Leitbild sein. Pancoast-Tumoren stellen eine prognostisch eigenständige klinische Entität dar, die aber dennoch in sich eine große klinische Heterogenität aufweist. Die entscheidenden Faktoren dafür sind hierbei die unterschiedlichen Tumorstadien. Ein besonderer Nutzen eines trimodalen Vorgehens konzentriert sich auch auf die Tumorstadien T3-4 N0-1, da hier die Operation in das Gesamtbehandlungskonzept einbezogen werden kann. Patienten mit einem Pancoast-Tumor des Stadiums cTX N2 oder N3 gelten als onkologisch inoperabel und werden deshalb analog dem üblichen Vorgehen (Kapitel 8.5.6) behandelt. Aufgrund der Seltenheit dieses Krankheitsbildes gibt es bislang keine prospektiv-randomisierten, klinischen Untersuchungen. Vor diesem Hintergrund kommt den einerseits monozentrischen Daten aus großen interdisziplinären Arbeitsgruppen bzw. den ersten multizentrischen Phase-II-Untersuchungen aus Nordamerika (Southwest Oncology Group Trial 9416) [678] die entscheidende therapeutische Relevanz zu.

Die Aktualisierungsrecherche für den Zeitraum 2010 bis 2019 erbrachte insgesamt 179 Treffer. Einschlusskriterien waren systematische Übersichtsarbeiten und vergleichende Studien bzw. prospektive Serien. Nach Sichtung interessierender Treffer wurden keine neuen prospektiven Studien zum Thema identifiziert. Bisherige Studien sind in den identifizierten Übersichtsarbeiten zusammengefasst, die jedoch methodisch nicht die Kriterien eines systematischen Reviews erfüllen [677] oder nur eine kleine Teilgruppe des Kollektivs betrachten (Pancoast-Tumor mit Wirbelkörperinfiltration; [682]). Die Erkenntnisse aus der Aktualisierungsrecherche bestätigen die Bedeutung des trimodalen Behandlungskonzeptes basierend auf den Daten der SWOG-Studie 9416 (Integroup 0160).

Trotz der ungünstigen Krankheitslokalisation im Sulcus superior (Infiltration von: Plexus cervicalis und/oder brachialis, Brustwand, Wirbelkörper, Rückenmark) ist die komplette Resektion des Tumors (R0: mikroskopisch freie Resektatränder) von entscheidender Bedeutung für die langfristige Prognose bei fehlendem Lymphknotenbefall.

Eine präoperative Radiotherapie kann als Induktionsbehandlung die lokale Kontrolle durch Optimierung der kompletten Resektabilität weiter verbessern. Die simultane Radiochemotherapie (45 Gy mit Cisplatin 50 mg/m² an den Tagen 1, 8, 29, 36 und Etoposid 50 mg/m² Tag 1-5 und 29-33) als Induktionsbehandlung hat nach den Daten der multizentrischen Nordamerikanischen SWOG-Phase-II-Studie 9416 (Intergroup Trial 0160) [678] zu einer deutlichen Verbesserung der lokalen Kontrollrate und des Langzeitüberlebens geführt. Die R0-Resektionsrate betrug 94%, in 32 von 88 operierten Patienten (36%) konnte eine pathologische Komplettremission nachgewiesen werden. Früh postoperativ verstarben 2,3% der Patienten. 56% der operierten Patienten erhielten zwei weitere Zyklen Cisplatin / Etoposid. Das 5-Jahres-Überleben nach kompletter Resektion betrug 54%, das Erreichen einer pathologischen Komplettresektion, nicht jedoch das T-Stadium (T3 vs. T4) waren prognostisch. In den Folgejahren wurde in retrospektiven Studien für die Anwendung von trimodalen Konzepten (Induktions-Radiochemotherapie gefolgt von Resektion) bei einer Varianz der Einschlusskriterien und der Therapiekonzepte das Konzept des Intergroup Trial bestätigt, es wurden 5-Jahres-Überlebensraten im Bereich von 36% bis 59% berichtet (Übersicht in [677]).

Das histopathologische Ansprechen (pathologische CR) nach Vorbehandlung mittels Radiochemotherapie ist bei dieser Entität typischerweise deutlich günstiger als bildgebend im CT vermutet. In der SWOG-Intergroup-Studie hatten von den 32 Patienten mit pathologischer Komplettremission nur 53% zuvor bildgebend eine messbare partielle Remission aufgewiesen. In aktuellen histopathologischen Serien wird sowohl das Vorliegen der pathologischen Komplettremission (vs. keine pCR; 5-Jahres-Überleben 70% vs. 20%) als auch der Nachweis von <10% vitalen Tumorzellen (vs. >10% vitale Tumorzellen; 5-Jahres-Überleben 65% vs. 18%) als Prognosefaktor bestätigt [681].

Die bisher publizierten Daten umfassen einerseits konventionelle Fraktionierungsschemata mit 1,8 bzw. 2 Gy pro die bis präferentiell 40 bis 50 Gy. Die best etablierte Gesamtdosis beträgt 45 Gy (SWOG/Intergroup-Studie) Andererseits sind dosisdichte Radiotherapieschemata mit hyperfraktioniert akzelerierter Therapie (2 x täglich 1.5 Gy bis 45 Gy mit simultan Cisplatin / Etoposid, nach drei Zyklen Cisplatin plus Etoposid oder Paclitaxel) berichtet worden, wobei die 30-Tages-Mortalität 6,9% betrug, das 5-Jahres-Gesamtüberleben 46%. [684].

In der deutschen ESPATUE-Studie zur trimodalen Therapie, in der jedoch keine spezifischen Daten für die anatomische Lokalisation des Pancoast-Tumors berichtet wurden, kam im operativen Arm ein ähnlich intensives Konzept zur Anwendung (drei Zyklen Cisplatin / Paclitaxel, Radiotherapie 45 Gy mit 2 x 1,5 Gy pro Tag mit simultan Cisplatin / Vinorelbin) und es wurde ein 5-Jahresüberleben von 44% erreicht, bei therapieassoziiertter Mortalität von 6,1% (vgl. Kapitel Stadium III) [680].

Die eingesetzten Chemotherapieprotokolle umfassen die typische Chemotherapiekombination aus Cisplatin und Etoposid. Mitomycinhaltige Protokolle sind aufgrund berichteter perioperativer Toxizitätsdaten nicht präferentiell einzusetzen [685]. Aus Daten zu neueren Chemotherapiekombinationen (z.B. Cisplatin und Taxol-Induktion/Cisplatin und Vinorelbin simultan) kann ein optimales Behandlungsschema nicht definiert werden. Präferentiell sollte aber Cisplatin der Kombinationspartner der Strahlentherapie sein.

Nach den Daten des Southwest Oncology Group Trials 9416 stellt die simultane Radiochemotherapie präoperativ den Goldstandard in der multimodalen Behandlung der Pancoast-Tumoren dar [678]. Konzepte mit hyperfraktionierter Bestrahlung (2 x 1,5 Gy bis 45 Gy) erreichten mindestens vergleichbare pCR-Raten (45% in der Serie Marra, 2007 [684]).

In einer Folgestudie zur SWOG 9416-Intergroup 0160-Studie der Phase II wurde eine konsolidierende Docetaxel-Behandlung im Anschluss an das trimodale Konzept evaluiert [683]. Hier zeigte sich kein Hinweis auf eine weitere Verbesserung des Gesamtüberlebens (3-Jahres-Gesamtüberleben 61%) im Vergleich zum SWOG-9416-Protokoll. Die Autoren der Folgestudie stellten in Frage, ob irgendeine Form von Konsolidierungstherapie die Effektivität verbessert [683].

Die inzwischen als Standard geltende konsolidierende Immuntherapie mit Durvalumab bei PDL1 positiven, nicht operablen Patienten im Stadium III (Kapitel 8.5) wurde bei Patienten mit Pancoast Tumoren bisher nicht untersucht. Patienten mit inoperablen Pancoasttumoren sollten analog zu anderen nicht operablen Patienten im Stadium III bei Nachweis von PDL1 mit Durvalumab als konsolidierender Therapie behandelt werden.

In der prospektiven Studie der Southwest Oncology Group [678] bestand eine perioperative Morbidität von 52,9 % nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie und anschließender Tumorresektion. Es handelte sich überwiegend um Atelektasen (15%), Pneumonien (14%), Vorhoffarrhythmien (11%) und Empyeme (6%). Diese erhöhte Morbidität wird auf die aggressive Vorbehandlung und auch auf die baldige postoperative Chemotherapie zurückgeführt [678]. Die perioperative Letalität betrug 2,3 % und ist damit mit der Letalität nach Standard-Lungenresektion vergleichbar.

Konsultations

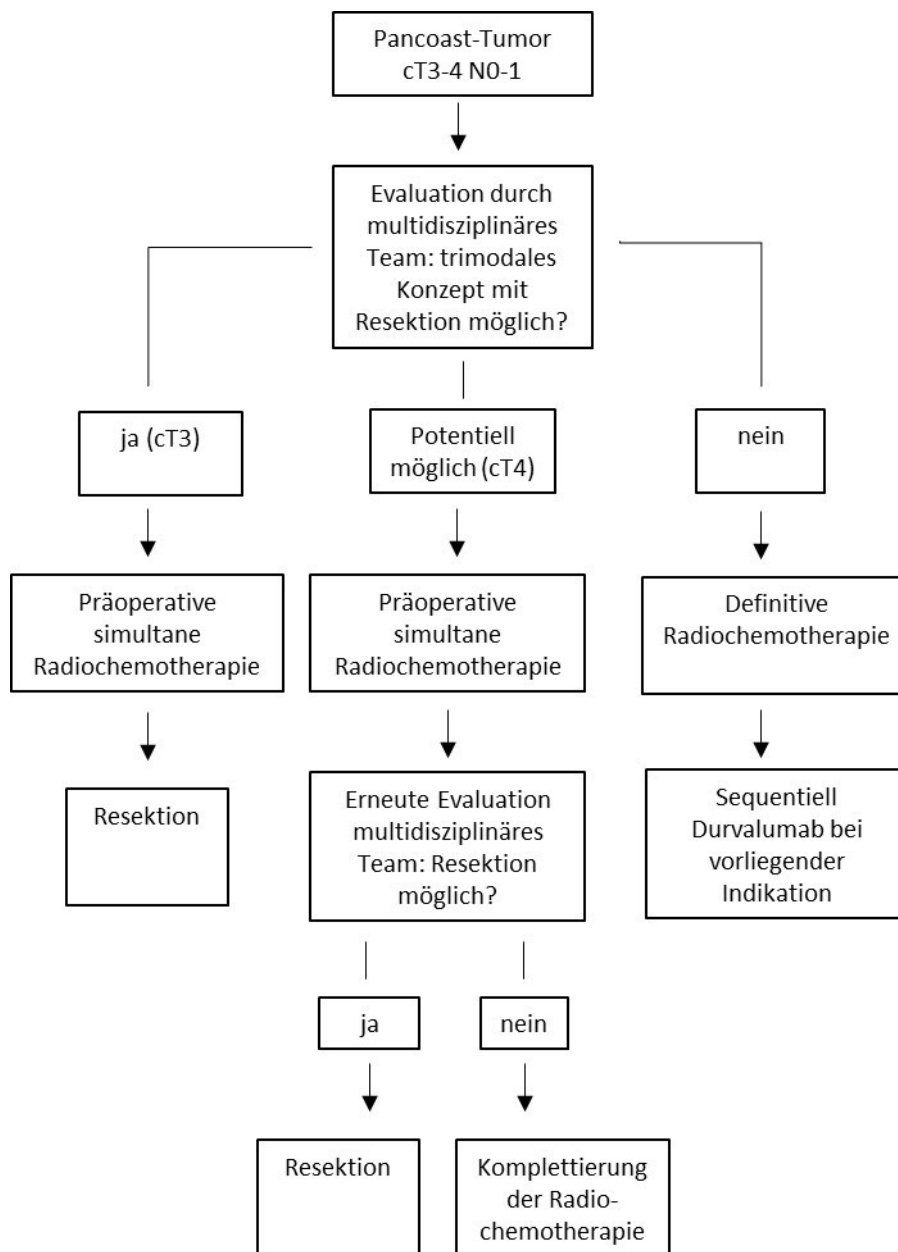


Abbildung 13: Algorithmus Pancoast-Tumor

8.5. Stadium III (T1-3N2 / T1-3N3 / T4N0-3)

8.5.1. Heterogenität des Stadium III beim NSCLC – Klinische Diagnose, Stadieneinteilung und relevante prognostische Faktoren unter klinisch-therapeutischen Gesichtspunkten

| 8.33 | Evidenzbasiertes Statement | modifiziert 2022 |
|-------------------------------|---|------------------|
| Level of Evidence 1 | Die Unterscheidung von Subgruppen hat im Stadium III für Therapiewahl und Prognose große Bedeutung. Hierzu sollen die klinische TNM –Klassifikation (Version 8) und die Unterteilung des N2 Stadium nach Robinson verwendet werden. | |
| | [686]; [687]; [688]; [338]; [339]; [335] | |
| | Starker Konsens (96%) | |

Das Stadium III des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms beinhaltet lokal fortgeschrittene Tumorformen. Es umfasst prognostisch heterogene Gruppen, die auch unterschiedlich in multimodalen Konzepten behandelt werden.

Seit 2017 wird das Stadium nach der Version 8 der TNM-Klassifikation eingeteilt. Für das Stadium III ergeben sich dadurch eine Unterteilung in IIIA, IIIB und IIIC. Aber auch diese Untergruppen sind bezüglich der Tumorausbreitung noch heterogen und rechtfertigen teilweise ein unterschiedliches Vorgehen. Das Stadium III A umfasst die Kategorien T4 N0, T3 N1, T4 N1, T1 N2 und T2 N2. Stadium III B beinhaltet T3 N2, T4 N2, T1 N3 und T2 N3. Im Stadium IIIC werden die T3- und T4-Tumoren mit kontralateralem mediastinalem Lymphknotenbefall (N3) zusammengefasst. Die prognostische Relevanz ist anhand der IASLC-Daten in Tabelle "Tabelle 16" dargelegt. Die Prognose hängt auch davon ab, mit welcher Genauigkeit das Stadium erhoben wird, wie sich hier nach der Klassifikation „klinisches“ versus „pathologisches“ zeigt. Das heißt die Prognose schwankt im Stadium III zwischen >50 % und 12 % 5-Jahres-Überleben. Entsprechend wird hier auch zusätzlich zur systemischen Therapie bezüglich der eingesetzten lokalen Verfahren zwischen Chirurgie, Strahlentherapie und Strahlentherapie plus Chirurgie unterschieden.

Tabelle 30: 5-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der Untereinteilung im Stadium III nach der Datenbank der International Association for the Study of Lung Cancer.

| TNM 8 | Klinisches Stadium | Pathologisches Stadium |
|-------|--------------------|------------------------|
| III A | 36 | 41 |
| III B | 26 | 24 |
| III C | 13 | 12 |

Modifiziert nach [686], Daten von [335]

Schwachpunkt der derzeitigen TNM-Klassifikation bleibt weiterhin das Fehlen der weiteren Unterscheidung der ipsilateralen mediastinalen Lymphknoten (N2). Die N2-

Situation hat prognostische Konsequenzen, die auch das therapeutische Vorgehen beeinflussen. Beispielsweise konnte André in einer französischen multizentrischen Untersuchung an 702 kurativ operierten Patienten, die zusätzlich eine systemische Therapie und in 65 % eine thorakale Strahlentherapie erhielten, diese Unterschiede aufzeigen [687]. Bei den Patienten wurde eine radikale mediastinale Lymphknotendisektion durchgeführt. Er unterschied den mikroskopischen Befall eines einzigen Lymphknotenlevels (mN2L1), den mikroskopischen Befall mehrerer Lymphknotenstationen (mN2L2+), den präoperativ im Computertomogramm bereits nachgewiesenen Befall einer einzigen Lymphknotenstation (cN2L1) und den bereits präoperativ bekannten Befall von mehreren Lymphknotenstationen (cN2L2+). Zwischen den vier Gruppen ergaben sich deutliche Unterschiede im Überleben, die in Tabelle "Tabelle 17" dargestellt sind. Diese Unterschiede sind klinisch relevant. Innerhalb von großen chirurgischen Serien befinden sich initial nur etwa zwischen 20 und 30 % aller Patienten mit N2-Befall in der prognostisch günstigsten Subgruppe mL1. Dies macht bereits deutlich, welchen erheblichen Einfluss die Patientenselektion auf die Ergebnisse von Studien und im klinischen Alltag hat, selbst wenn nur Patienten mit einem N2-Status eingeschlossen werden.

Tabelle 31: 5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit vom mediastinalen ipsilateralen Lymphknotenbefall

| Art des N2-Befalls | 5-Jahres-Überleben (%) |
|--------------------|------------------------|
| mN2L1 | 34 |
| mN2L2+ | 11 |
| cN2L1 | 8 |
| cN2L2+ | 3 |

Quelle: [687]

mN2L1: mikroskopischer Befall eines einzigen Lymphknotenlevels, mN2L2+: mikroskopischer Befall mehrerer Lymphknotenstationen, cN2L1: präoperativ im Computertomogramm bereits nachgewiesener Befall einer einzigen Lymphknotenstation, cN2L2+: bereits präoperativ im Computertomogramm bekannter Befall von mehreren Lymphknotenstationen

Aufgrund solcher Daten ist eine weitere Unterteilung des mediastinalen ipsilateralen Lymphknotenbefalls sinnvoll. Im TNM-System ist zur prospektiven Erfassung von Daten eine Unterteilung von N2 empfohlen [688]. Für den klinischen Alltag hat das American College of Chest Physicians in ihren Leitlinien nach den Ausführungen von Robinson und Kollegen folgende Einteilung vorgeschlagen [339], [338]: IIIA1 (mediastinale Lymphknotenmetastasen bei der postoperativen histologischen Aufarbeitung in einem oder mehreren Lymphknotenlevel), IIIA2 (intraoperative Feststellung des Befalles eines Lymphknotenlevels), IIIA3 (Befall einer oder mehrere Positionen, präoperativ festgestellt durch Mediastinoskopie, Feinnadelbiopsie oder PET, potentiell chirurgisch resektabel) und IIIA4 („bulky“ oder fixierte Lymphknoten, chirurgisch nicht resektabel). Robinson und Koautoren verstehen unter „bulky disease“ (IIIA4): mediastinale

Lymphknoten > 2 cm mit extrakapsulärer Infiltration; Befall mehrerer N2-Lymphknotenpositionen; Gruppen multipler, positiver kleinerer (1 bis 2 cm) Lymphknoten. Das American College of Chest Physicians hat auch anhand dieser Klassifikation die Literatur zur Therapie des Stadium III aufgearbeitet und ihre Empfehlungen erstellt. Da die Klassifikation klinisch gut anwendbar ist und sich für die klinischen Therapiestrategien eignet, wird diese Klassifikation zusätzlich zur TNM-Klassifikation nach Version 8 empfohlen.

| 8.34 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-----------|---|------------------|
| EK | Das Ausmaß einer notwendigen Zusatzdiagnostik, die Stadienzuordnung und optimale Behandlungswahl für den einzelnen Patienten soll vor Therapiebeginn durch ein Thorax-Onkologisches Tumorbord (mindestens Beteiligung von Pathologie, Pneumologie, Onkologie, Thoraxchirurgie, Radioonkologie und diagnostischer Radiologie, Nuklearmedizin) festgelegt werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.35 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|---|----------|
| EK | Für die lokoregionäre Stadienfestlegung im Stadium III soll ein <u>aktuelles</u> prätherapeutisches PET/CT vorliegen. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.36 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|---|----------|
| EK | Für Patienten im klinischen Stadium III, die für eine kurativ intendierte Therapie vorgesehen sind, soll eine mediastinale Ausbreitungsdiagnostik präferentiell mittels EBUS/EUS (bei unklarem Befund Ergänzung durch Mediastinoskopie oder VATS) und eine feingewebliche Sicherung erfolgen. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Im lokal fortgeschritten Stadium des NSCLC stehen verschiedene definitive multimodale Therapie-Regime zur Verfügung. Welches zur Anwendung kommt, wird wesentlich von der genauen Tumorausdehnung bestimmt. Neben dem Ausschluss einer extrathorakalen Fernmetastasierung ist die Ausdehnung der Tumorerkrankung im Mediastinum von entscheidender Bedeutung für die Prognose und das weitere interdisziplinäre therapeutische Vorgehen [704], [688], [687], [699], [703].

Eine präoperative PET-CT-Untersuchung ist für einen mediastinalen Lymphknotenbefall sensitiver und spezifischer als ein Computertomogramm und korreliert signifikant mit dem histopathologischen Befund. Ebenso entdeckt es in 10 bis 15 % nicht mit den Standardmethoden gefundene Fernmetastasen [689], [231]. Damit ist die PET-CT für eine exakte bildgebende Ausbreitungsdiagnostik unerlässlich. Nach Induktionstherapie ist ein PET-CT zur Beurteilung der N2-Lymphknoten sogar besser geeignet als eine Re-Mediastinoskopie [690].

Insgesamt liegt eine reichhaltige Literatur und Diskussion zu den Vorteilen des PET-CT zur Ausbreitungsdiagnostik vor [699], [231], [691], [692], [693].

Eine im PET-CT vermutete Beteiligung mediastinaler Lymphknoten muss feingeweblich abgeklärt werden, da der positive prädiktive Wert gering und nicht ausreichend ist [694]-Trotz negativem PET-CT ist eine feingewebliche Abklärung empfehlenswert, wenn im CT verdächtige N1-Lymphknoten vorliegen oder der Primärtumor im Durchmesser größer als 3 cm ist und hohe FDG-Aktivität aufweist, da in diesen Situationen häufig okkulte mediastinale Lymphknotenmetastasen vorhanden sind [695], [696], [697].

Für die feingewebliche Untersuchung des mediastinalen Lymphknotenbefalls stehen verschiedene Techniken zur Verfügung. Die am häufigsten verwendeten sind der endobronchiale Ultraschall mit Feinnadelaspiration/ - Stanze (EBUS-TBNA) und die Mediastinoskopie. Primär wird der endobronchiale Ultraschall zum Einsatz kommen. Der endobronchiale Ultraschall hat eine Sensitivität zwischen 83 % und 94 % [691]. Im randomisierten Vergleich zwischen EBUS-TBNA und Mediastinoskopie ergaben sich keine relevanten Unterschiede in Sensitivität und negativem prädiktiven Wert [698]. Da die Komplikationen und die Belastung für den Patienten mit EBUS-TBNA niedriger sind als mit der Mediastinoskopie wird diese als erster Schritt empfohlen. Ob nach negativer EBUS-TBNA noch eine Mediastinoskopie angeschlossen wird, hängt u.a. von der lokalen Qualität der EBUS-Diagnostik [702][701], [700], 20) und den zu ziehenden therapeutischen Konsequenzen ab. In thoraxonkologischen Zentren sollte aber in Deutschland eine entsprechende Qualität der EBUS-Diagnostik dokumentiert sein. Falls sich eine therapeutische Konsequenz für die Durchführung einer Operation ergeben kann und weiterhin der klare Verdacht auf einen mediastinalen Lymphknotenbefall besteht, sollte ein negativer EBUS Befund bei positiver PET-Anreicherung mediastinoskopisch oder durch VATS abgeklärt werden.

| 8.37 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|--------------------------------|---|----------|
| Empfehlungsgrad A | Der PD-L1-Status soll bei Patienten im Stadium III im Rahmen der Primärdiagnostik erhoben werden. | |
| Level of Evidence 1b | [705]; [706]; [707]; [708] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Im Stadium IV hat die Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren die Therapiemöglichkeiten deutlich erweitert. In früheren Stadien gibt es Daten, dass die prätherapeutische PD-L1-Expression prognostisch relevant ist [715]. Die Strahlentherapie kann zu einer Veränderung der Tumormunität führen [721], [720], [719].

Deshalb bot es sich an, Immun-Checkpoint-Inhibitoren zusätzlich zur Chemostrahlentherapie zu prüfen [720], [718], [717], [716]. Es laufen derzeit noch eine Reihe von Studien, die weitere Antworten geben werden. Es sind aber bereits die Daten einer Phase-III-Studie mit Durvalumab, einem PD-L1-Antikörper nach Chemostrahlentherapie publiziert [705][707]. In der PACIFIC-Studie wurden Patienten mit NSCLC im Stadium III nach Abschluss der Chemoradiotherapie und zumindest stabiler Erkrankung für ein Jahr in

einen Arm mit Konsolidierungstherapie mit Durvalumab oder einen Arm mit Beobachtung randomisiert. Die Daten zum Staging und exakten TNM-Stadium fehlen. Es zeigte sich ein signifikanter PFS-Vorteil mit im Median 16,8 Monaten (95% CI 13,0–18,1) versus 5,6 Monate (95% CI 4,6–7,8) mit einem stratifizierten HR von 0.52 (95% CI 0.42–0.65; $p < 0.001$). Das Gesamtüberleben war mit einem stratifizierten HR von 0,68 ebenfalls signifikant verlängert ($p = 0.0025$). Die Nebenwirkungsraten waren etwas vermehrt. In den EORTC-Fragebögen QLQ.C30 und QLQ-LC13 fand sich keine wesentliche Beeinträchtigung durch die zusätzliche Gabe von Durvalumab [708]. Daten zur Rezidivtherapie fehlen. 15,4 % der Patienten im Durvalumab-Arm und 9,8 % der Patienten im Beobachtungsarm beendeten die Studie wegen Nebenwirkungen. Eine von der EMEA geforderte Subgruppen-Analyse zeigte keinen Überlebensvorteil für die Patienten, die keine PD-L1-Expression aufwiesen [706]. Entsprechend wurde die Zulassung im EMEA-Bereich auf Tumoren beschränkt, die eine PD-L1-Expression aufweisen. Im operablen Stadium III zeigen sich in Studien der Phase I und II vielversprechende Ergebnisse in der Induktionstherapie durch Zugabe von PD-1- und PD-L1-Inhibitoren [714][713][712][711][710][722]. Randomisierte Phase-III-Studien sowohl im neoadjuvanten als auch adjuvanten Ansatz sind aktiv. Eine Studie mit Atezolizumab nach adjuvanter Chemotherapie zeigte im resezierten Stadium II – IIIA gegenüber best supportive care einen Vorteil im krankheitsfreien Überleben. Dieser Effekt war stärker bei vorhandener PD-L1-Expression [709].

Aufgrund dieser Daten ist im inoperablen Stadium III beim Nachweis von PD-L1 die Chemoradiotherapie gefolgt von Durvalumab derzeitiger Standard. Im operablen Stadium wird sich vermutlich die Inhibition von PD-1 bzw. PD-L1 ebenfalls etablieren. Die Frage des besten multimodalen therapeutischen Vorgehens ist meistens im Thorax-Onkologischen Tumorboard zu klären. Die Frage, ob ein operatives Vorgehen gewählt werden soll, ist bei der Diagnostik meistens noch nicht abschließend beantwortbar. Somit soll der PD-L1-Status bei Patienten im Stadium III erhoben werden.

| 8.38 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-------------------------------|--|----------|
| Empfehlungsgrad B | Bei Patienten im Stadium III NSCLC sollen molekulare Analysen zu in diesem Stadium therapielevanten Treibermutationen durchgeführt werden. | |
| Level of Evidence 5 | [647]; [723]; [724]; [725]; [726]; [727]; [728]; [729]; [730] | |
| | Konsens (92%) | |

Hintergrund

In der multimodalen Behandlung des NSCLC hat die molekular gezielte Therapie bisher bei Patienten mit lokal-begrenzter oder lokal-fortgeschrittener Erkrankung noch keine etablierte Rolle gespielt [723], [724], [725], [726], [727], [728]. Es gab allerdings für Patienten im Stadium IB bis IIIA schon erste Daten aus randomisierten Studien, die allerdings nur Subgruppenanalysen dieser Studien darstellten [723], [728]. Diese Studien waren nicht primäre für Patienten mit molekularer Alteration (z.B. EGF-R Mutation) konzipiert, sondern hatten zum Teil noch EGF-R Expressionsanalysen als Einschlusskriterien [728]. Nur eine Chinesische Studie hatte primär Patienten mit EGF-R Mutation als

Einschlusskriterium [729]. Die Daten dieser Studie zeigten einen Benefit beim Disease-free Survival aber nicht beim Overall-Survival [729]. Eine Adjuvante Therapie mit EGF-R TKI hat sich deshalb bisher nicht durchgesetzt. Nun sind aktuell erste Daten der ADAURA-Studie vorgestellt und publiziert worden, die bei Patienten mit klassischer EGF-R Mutation (del 19, L858R) in den Stadien IB, IIA und IIIA randomisiert die adjuvante Gabe des EGF-R TKI Osimertinib gegen Placebo getestet hat [647]. Nicht alle Patienten hatten davor adjuvant eine Chemotherapie bekommen. Die Daten zeigen einen erheblichen Benefit beim Disease-free Survival für den Arm, der die molekular-gezielte Therapie erhalten hat [647]. Allerdings sind die Ergebnisse noch präliminär, was das Gesamtüberleben anbetrifft. Wir rechnen erst in diesem oder nächsten Jahr mit den abschliessenden Daten des Gesamtüberlebens [647]. Da der Benefit beim DFS aber schon jetzt auf die Bewertung von ADAURA als Landmark-Studie hinweist (extrem günstige Hazard Rate für die Osimertinibgabe) ist diese Behandlung nach kritischer Bewertung des Risiko-Nutzen-Profiles Als Standardtherapie bereits von der EMA zugelassen worden [647], [730]. Darüber hinaus ist es jetzt schon von erheblicher Bedeutung, frühzeitig die molekularen Befunde der Patienten im Stadium III vorliegen zu haben. Es wurde deshalb als Expertenempfehlung nach Abstimmung in die Leitlinie aufgenommen, bei Patienten im Stadium III diejenigen molekularen Marker zu bestimmen, bei denen eine konsekutive medikamentöse Behandlungsoption als relevante, evidenzbasierte Massnahme nachgewiesen wurde. Daten zu Patienten mit ALK-Translokation und ROS1-Mutation sowie Braf-Mutation V600E sind bisher noch nicht im randomisierten Vergleich vorliegend.

| 8.39 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|--|----------|
| EK | Das Lebensalter sollte kein alleiniges Ausschlusskriterium für eine definitive multimodale Therapie im Stadium III sein. Dies erfordert eine besondere, auch internistisch/geriatrische Begleitevaluation. | |
| | Starker Konsens (96%) | |

Studien der multimodalen Therapie im Stadium III, die spezifisch das Alter als wesentlichen Parameter für Effektivität und Nebenwirkungen prüfen, sind selten. Insbesondere wird das Alter nicht unabhängig von Komorbiditäten betrachtet. Ebenso wird in der Regel kein geriatrisches Assessment durchgeführt. Von der thoraxchirurgischen Situation wissen wir, dass Alter per se keine Kontraindikation gegen eine Operation darstellt, dass aber Alter häufig mit Komorbiditäten assoziiert ist. Ähnliches ist von der systemischen Therapie im Stadium IV bekannt.

Für die adjuvante Chemotherapie nach kurativer Resektion im Stadium II und IIIA gibt es retrospektive Analysen aus der JBR.10-Studie [731] und der LACE-Metaanalyse [732]. Die älteren Patienten waren in diesen Studien unterrepräsentiert. Es zeigt sich jedoch ein günstiges Überleben und eine akzeptable Toxizität. Das Krebsregister von Ontario in Kanada weist auch auf einen Überlebensvorteil der adjuvanten Chemotherapie in dieser Altersgruppe mit ähnlicher Toxizität hin [733]

Für die Chemoradiotherapie gibt es vier retrospektive Subgruppen-Analysen von randomisierten Studien. Diese zeigten ähnliches Überleben und höhere Toxizität [734], [735], [736], [737]

Ältere Patienten (70 Jahre oder älter) hatten in einer zusammenfassenden Analyse der simultanen Chemoradiotherapie-Studien der US-amerikanischen Studiengruppen beim

NSCLC ein ungünstigeres Gesamtüberleben, eine höhere Toxizitätsrate und mehr Therapie-assoziierte Todesfälle [738]. In die Analyse wurden 2768 Patienten unter 70 Jahren mit 832 älteren Patienten verglichen.

In der japanische randomisierten Phase-III-Studie JCOG0301 von Strahlentherapie versus Strahlentherapie und täglichem niedrig dosierten Carboplatin wurde gezielt nach den Effekten des Alters über 70 Jahren geschaut [739], [740]. Hierbei zeigte sich ein besseres Gesamtüberleben (HR 0,743, $p=0,0239$) und keine erhöhte Toxizität.

In einer prospektiven Studie wurde der Wert eines comprehensive geriatric assessments (CGA) [741] und des vulnerable elders survey VES-13 [742] für den Einsatz einer platin-basierten simultanen Radiochemotherapie an 85 Patienten analysiert [743]. 15 % der Patienten wurden als nicht für diese Therapie geeignet eingestuft. Diese Tests waren bezüglich des Überlebens prognostisch. Der VES-13 sagte zusätzlich Toxizität voraus. Der VES-13 könnte als Screening-Instrument verwendet werden, um die Patienten zu finden, die kein CGA benötigen.

Damit kann bei beschränktem Wissen derzeit im höheren Alter eine definitive multimodale Therapie im Stadium III durchgeführt werden, wenn Komorbiditäten berücksichtigt werden und eine geriatrische Einschätzung erfolgt.

| 8.40 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|---|----------|
| EK | Relevante negative Prognosefaktoren, wie z.B. Gewichtsverlust, ECOG 2, LDH, sollen besonders im Stadium III erfasst und bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Hinweise auf deutliche Krankheitsaktivität („Tumorkrankheit“) wie prätherapeutischer Gewichtsverlust, prätherapeutischer Allgemeinzustand (nach ECOG: ECOG 2) oder die Befunde der prätherapeutisch bestimmten Serum-LDH als allgemeiner Hinweis auf Tumor-bulk und Tumolvolumen haben auch im Stadium III Relevanz bezüglich Gesamtüberleben (OS) [744], [745], [746], [756], [747]. Auch Tumordurchmesser (T-Faktor im Staging, mittlerweile nach Durchmesser in cm gruppiert) bleibt ein klassischer prätherapeutischer Prognosefaktor wie bei allen soliden Tumoren [748], [749], [336], [750]. Bezüglich der gesamten Befunde des Stagings zur prognostischen Einteilung im Stadium III siehe die Ausführungen zur modifizierten neuen Stadieneinteilung nach TNM und UICC8/IASLC oben [336]. Weitere Parameter wie CRP, Tumormarker oder zirkulierende Tumor-DNA als Krankheitsaktivitätsmarker werden intensiv wissenschaftlich analysiert, sind aber noch nicht abschließend bezüglich prognostischer Relevanz validiert worden [751], [752], [753], [754]. Interessanterweise gibt es bisher keine klaren Aussagen zu dem prognostischen Effekt unterschiedlicher Tumorhistologien im Stadium III [755].

8.5.2. Inzidentelles Stadium IIIA(N2) beim NSCLC – Stadium IIIA1 und IIIA2 nach Robinsion-Einteilung – Multimodale Therapiekonzepte

| 8.41 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad A | Im Stadium III mit inzidentellem N2-Status (IIIA1 bzw. IIIA2) soll nach kompletter Resektion (R0) und systematischer Lymphknotendisektion, bei fehlender Kontraindikation, eine adjuvante Kombinationschemotherapie erfolgen. Die Chemotherapie soll nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach Resektion erfolgen. | |
| Level of Evidence 1a | [649]; [687]; [757]; [758]; [759]; [760]; [761]; [762]; [763]; [658]; [661]; [662]; [663]; [764] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Insgesamt ist die präoperative Diagnostik in den letzten zehn Jahren durch die flächendeckende Einführung des PET-CT sowie die deutlich häufigeren Möglichkeiten des endobronchialen Ultraschalls in Deutschland eindeutig exakter geworden [757], [758], [766], [765], [759]. Dies bedeutet, dass man bei deutlich weniger Patienten erst intraoperativ oder nach der Aufarbeitung der Resektate der mediastinalen Lymphadenektomie (LAD) einen mediastinal ipsilateralen Lymphknotenbefall mikroskopisch oder makroskopisch bestätigt bekommt [765], [759]. Die Selektion dieser Patienten lässt mittlerweile hoffen, dass durch ein multimodales Vorgehen in dieser Situation durchaus sehr günstige Langzeitergebnisse zu erwarten sind [759], [687]. Seit der Publikation der LACE-Metanalyse ist klar, dass diese Patienten postoperativ im optimalen Fall einer adjuvanten Chemotherapie bedürfen [658], [760], [767], [662], [663], [764], [649].

Die LACE-Metanalyse fasste die wichtigsten in den 90er/2000er Jahren mit moderner supportiver und antiemetischer Therapie durchgeführten Studien zur adjuvanten Chemotherapie nach kompletter Tumorresektion versus Best Supportive Care zusammen [658], [760], [767], [662], [663], [764], [649], [761]. Hierzu gehörten folgende Studien:

1. Italienische ALPI-Studie
2. Anteile des Big Lung Trial (BLT)
3. Internationale IALT-Studie
4. NCI-Canada-Studie
5. ANITA-Studie
6. CALGB-Studie

Diese Studien und die daraus generierte Meta-Analyse basierend auf individuellen Patientendaten haben dann den routinemäßigen Einsatz der adjuvanten, platin-basierten Chemotherapie nach kompletter Resektion beim Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) endgültig positiv fixiert. Im Stadium II und III waren die Daten für die postoperative Chemotherapie signifikant, so dass bei Patienten mit makroskopischem oder

mikroskopischem N2 intraoperativ – über die wir hier in dieser Stellungnahme reden - die Empfehlung eindeutig zu einer adjuvanten Chemotherapie ausgesprochen werden kann. Das Zeitfenster von 60 Tagen ergibt sich aus den Einschlusskriterien aller Phase-III Studien die jeweils bei zwei Monaten/60 Tagen von der Operation bis zum Beginn der adjuvanten Chemotherapie-Applikation lagen [649]. Für einen späteren Beginn der adjuvanten Chemotherapie gibt es aus der Datenlage der randomisierten Studien keine valide Evidenz, allerdings die doch sehr interessanten Daten aus einer großen Propensity Score Matched Vergleichsanalyse in einem retrospektiven Kollektiv [762]. Man sollte also in so einer Situation die Entscheidung zur adjuvanten Chemotherapie sehr individuell gestalten und immer überlegen ob alternativ auch ein eher engmaschiges Nachsorgeschema möglich ist, um ein Rezidiv der Erkrankung möglichst frühzeitig zu entdecken und dann eine First-line Therapie für eine metastasierte Erkrankung zu wählen gegebenenfalls unter Einschluss von lokal-therapeutischen Maßnahmen je nach Ausdehnung und Lokalisation des Rezidivs [763].

| 8.42 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungs-grad A | Die Chemotherapie soll bei fehlender Kontraindikation als eine cisplatinhaltige Kombination über 4 Zyklen erfolgen. Nur bei Kontraindikation gegen Cisplatin soll der Einsatz von Carboplatin erwogen werden. | |
| Level of Evidence 1b | [768]; [769]; [770]; [771]; [772]; [773]; [774]; [775]; [776]; [777]; [778]; [779]; [780]; [761]; [760]; [680]; [781]; [658]; [661]; [662]; [663]; [669]; [782]; [756]; [783]; [764] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Cisplatin ist und bleibt die wichtigste zytostatische Substanz, die vor allem in der Kuration der Hodentumoren beim Mann eine herausragende Bedeutung hat und ohne deren Einsatz die dort mögliche Kuration in 98% der Patienten nie möglich geworden wäre [768], [780], [779], [778]. Worauf genau diese hohe Effektivität dieser Substanz bei dem geschilderten Tumor letztendlich beruht, ist heute immer noch nicht abschließend geklärt [779], [778]. Dennoch gab und gibt es auch beim Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom Hinweise zur hohen Effektivität des Cisplatin gegenüber seinem Derivat, dem Carboplatin.

- In der metastasierten Erkrankung ergeben Cisplatin-haltige Kombinationen versus Carboplatin-basierte Kombinationen signifikant höherer Remissionsergebnisse (Metaanalyse Ardizzoni et al - basierend auf individuellen Patientendaten) [783]
- Bei neueren Substanzkombinationen aus Platin + Neue Substanz ist in dieser Meta-Analyse in der metastasierten Situation auch ein signifikanter Überlebensvorteil durch die Cisplatin-basierte Kombination darstellbar [783].
- Cisplatin wirkt bei Tumorzellen auch auf G0-Zellen (außerhalb des Zyklus, nicht proliferierend) zytotoxisch [777].

Alle diese Punkte lassen es sinnvoll erscheinen, dass in der adjuvanten Chemotherapie-situation - bei einem Einsatz gegen die minimal-residuelle Erkrankung - die Cisplatin-basierte Therapiekombination den Vorzug erhalten sollte.

In der Tat konnte die LACE-Meta-Analyse genau diesen Punkt herausarbeiten. Für einen Benefit beim Gesamtüberleben war besonders eine kumulative Cisplatin-Dosis von 300 mg/m² notwendig (Subgruppenanalyse) [764]. Basierend auf diesen Daten ist die weiterhin bestehende Empfehlung zur adjuvanten Chemotherapie basiert auf Cisplatin-Kombinationen eindeutig.

Die aktuelle Empfehlung kann deshalb nur Cisplatin-basierte Kombinationen zum Einsatz in der adjuvanten Chemotherapie umfassen.

Die einzige Studie, die Carboplatin/Paclitaxel primär in dieser Situation geprüft hat (CALGB-Studie), ist prompt negativ bezüglich des Überlebensendpunktes verlaufen und nur eine Subgruppenanalyse von Patienten mit Tumoren über 4 cm zeigte einen gewissen positiven Effekt der Chemotherapie [761]. Dennoch bestand in allen randomisierten Studien mit primärem Cisplatineinsatz unisono die Option bei Intoleranz der Cisplatintherapie auf die Carboplatin-Kombination zu wechseln [658], [760], [661], [662], [663].

Mit den heutigen Standards der Antiemese und der Hyperhydratation als Supportion unter Cisplatin sowie der einfachen Möglichkeit der Splittung der Cisplatin-Dosis auf zwei bis drei geteilte Dosierungen (33-50 mg/m²) sollte allerdings die Compliance zur Cisplatintherapie deutlich zugenommen haben [662], [663]. Wir würden heute eher die höheren Cisplatin-Dosierungen an einem Tag verlassen (80-100 mg/m²) und dafür Tag 1 und Tag 8 Applikationen präferieren (50 mg/(m² d 1+8) oder Dreitagesregime durchführen (33 mg/m² d1,d2,d3) [662], [663], [776], [775], [756], [774], [680], [782], [773]. Bei anderen soliden Tumoren sind solche Applikationsweisen des Cisplatin bereits seit den 80er Jahren voll akzeptiert und anerkannt [784], [781], [772], [771]. Beim Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom spricht nichts dagegen, die Cisplatingabe entsprechend zu modifizieren. Einzelne Studien in der Adjuvanz (NCI-Canada-Studie) haben dieses Vorgehen bereits sehr erfolgreich und mit hoher Patientencompliance und letztlich auch mit hervorragenden Überlebensdaten vorgeführt [662].

Typische Regime zur postoperativen Chemotherapie als adjuvante Chemotherapie sind die Kombinationen aus Cisplatin und Vinorelbin und die (alte) Kombination aus Cisplatin und Etoposid. Cisplatin und Pemetrexed ist leider für diese Indikation nicht zugelassen worden [662], [770], [769]. Bisher ist nur eine randomisierte Phase-II Studie für diese Kombination publiziert worden, aus deren Daten natürlich keine validen Survival-Ergebnisse abgeleitet werden können. Die zusätzliche Einführung einer antiangiogenetischen Substanz (Bevacizumab) ist in einer grossen randomisierten Phase-III Studie getestet worden [669]. Es ergab sich kein Benefit für die Zugabe von Bevacizumab zu einer Cisplatin-basierten Kombinationschemotherapie, so dass der Standard Cisplatin + X (Vinorelbin) sich hiernach aktuell auch nicht geändert hat [764], [662].

Da die momentane Situation an den Deutschen Lungenkrebszentren relativ klar aufzeigt, dass die Durchführung der adjuvanten Chemotherapie nach kompletter Resektion im Wesentlichen aufgrund von relevanten Comorbiditäten (kardial, vaskulär, pulmonal, endokrin, Infektion, verzögerte operative Wundheilung, operative und postoperative Komplikationen) nur in zirka 35 bis 65% der Patienten wirklich stattfindet, macht es dennoch Sinn, bei solchen Patienten auch die primäre Gabe einer Carboplatinkombination zu erwägen [783]. So ein Vorgehen sollte aber Einzelfall, und nicht die Regel sein.

| 8.43 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-----------|--|------------------|
| EK | Bei Patienten mit klinisch relevanter Komorbidität aufgrund der vorangegangenen Resektion oder vorbestehender Erkrankungen sollte die Durchführung einer adjuvanten Kombinationschemotherapie individuell geprüft und in einem interdisziplinär ausgerichteten Team mit entsprechender Erfahrung erfolgen. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Hintergrund

Charakteristisch für das operierte Lungenkarzinom im Vergleich zu anderen operierten soliden Tumoren (z.B. Mammakarzinom, Kolonkarzinom, Ovarialkarzinom) ist das deutlich höhere mediane Alter der Behandlungskollektive und die Anzahl und klinische Bedeutung der vorhandenen Komorbiditäten der Patienten [766][799][798][800][800]. Da weiterhin mehr als 85% der Lungenkarzinompatienten eine jahrelange Raucheranamnese besitzen, stehen im Vordergrund pulmonale Grunderkrankungen (COPD, Emphysem) und kardiale Befunde (KHK) [796]. Wenn man hierzu die aktuellen Daten der Deutschen Lungenkrebszentren zu Rate zieht, wird klar, dass nur etwa ein Anteil von 35 bis ca. 65% der Patienten nach kompletter Resektion in den entsprechenden Stadien letztlich wirklich eine adjuvante Chemotherapie erhält [766][799][798][800]. Faktoren, die hier eine relevante Rolle spielen, sind einerseits der Wunsch des Patienten, andererseits aber auch die ganz objektive Einschätzung des potentiellen Risikos einer adjuvanten Chemotherapie (z.B. Sepsis, Pneumonie, Lungenembolie, Herzinfarkt, Schlaganfall) durch das behandelnde interdisziplinäre Team.

Insbesondere ist auf allgemeine Risiken wie eine stark eingeschränkte kardiopulmonale Reserve, die jede komplikationsträchtige Zusatztherapie verbietet und spezifische Risiken abzuheben:

- Niereninsuffizienz und Cisplatin/Pemetrexed
- Diabetes mellitus und Taxan/Pemetrexed (wenn keine höherdosierten Kortikosteroide möglich sind)
- Embolien oder Thrombosen und Vinorelbin
- Pneumonitis / COPD und Gemcitabin

Es versteht sich, dass eine Entscheidung interdisziplinär zu fällen ist. In den zertifizierten Zentren wird in der gemeinsamen Tumorkonferenz durch Onkologen, Pneumologen, Strahlentherapeuten, Thoraxchirurgen und Radiologen eine gemeinsame Absprache vorgenommen [795]. Anhand dieses Votums wird dann der Patient aufgeklärt und ihm die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie nahegelegt oder alternativ abgeraten. Bei den Patienten mit hohen Risiken für Komplikationen muss natürlich die Kuratation durch die adjuvante Chemotherapie mittlerweile auch – im Falle eines Rezidivs – einer möglichen Langzeitbehandlung durch Immuntherapie oder molekulargezielter Therapie gegenübergestellt werden [794], [788], [789], [786], [785], [790]. Bei den Patienten, bei denen eine adjuvante Therapie nicht durchgeführt wird, sollte deshalb mittlerweile auch eine enge Überwachung durchgeführt werden, damit auftretende Rezidive frühzeitig erneut behandelt werden können und eine zwar „palliativ“ intendierte systemische Behandlung durchaus noch jahrelanges Überleben bei guter Lebensqualität möglich machen kann [787], [791], [792], [793]. Postoperative Komplikationen nach der Resektion können den frühzeitigen Beginn der adjuvanten Chemotherapie innerhalb des 60-Tage-Zeitfenster eventuell unmöglich machen. Auch hier

sollte dann als Alternative eine engmaschige Nachsorge angeschlossen werden, ohne den Patienten unkalkulierbaren Infektionsrisiken oder erneuten Komplikationen auszusetzen. Bei späterer Evaluation zur adjuvanten Chemotherapie als nach 60 Tagen kann dies nur basierend auf einer sehr individuellen Einzelfallentscheidung geschehen (siehe Zitate und Abschnitt unter F10). Da die adjuvante Chemotherapie bereits seit zirka 2008 zum Standard beim R0-resezierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom geworden ist und die zertifizierten deutschen Lungenkrebszentren seit zirka 2009 dies auch anhand der Daten evaluieren, ist in den größeren Zentren mittlerweile auch eine ausreichende Kompetenz der Einschätzung dieser sensiblen Entscheidung vorhanden [797][766][799][798].

| 8.44 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|--------------------------------|---|----------|
| Empfehlungsgrad 0 | Patienten im Stadium Stadium IIIA1 und IIIA2 und einer aktivierenden EGFR Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) kann nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1b | [647] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Siehe Hintergrundtext zu Osimertinib im Kapitel 8.3.4. (gleiche Studie)

| 8.45 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-------------------------------|--|----------|
| Empfehlungsgrad A | Für Patienten mit inkompletter Resektion soll primär die Möglichkeit einer Nachresektion geprüft werden. Sofern keine R0-Resektion sinnvoll zu erzielen ist, soll innerhalb eines multimodalen Gesamtkonzeptes nach Indikationsstellung im Thorax-Onkologischen Tumorboard eine postoperative Strahlentherapie angeboten werden. | |
| Level of Evidence 2 | [680]; [606]; [801]; [802]; [803]; [804]; [805]; [806]; [807]; [808]; [809]; [350]; [612]; [673]; [800]; [810] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Hintergrund

Kontrollierte Studien für diese seltene Situation und des Randomisierungshindernisses für einen Kontrollarm existieren nicht. Wichtiges Ziel und Ergebnis der prätherapeutischen, interdisziplinären Absprachen und Konzeptplanung in den zertifizierten Zentren ist, die Zahl der inkompletten Resektionen weiter zu reduzieren [811], [799], [798].

Bei Vorliegen einer R1- oder R2-Resektion soll in der interdisziplinären Gruppe der Tumorkonferenz eine gemeinsame Entscheidung basierend auf dem intraoperativen Befund sowie dem pathologischen Befund des Resektates für das mögliche weitere Vorgehen erfolgen [800]. Der Operateur soll in Absprache mit dem Pathologen evaluieren,

ob eine radikalere Nachresektion möglich ist [801], [802], [350]. Zweiteingriffe sind nicht einfach. Dennoch können Nachresektionen wie Bilobektomien oder Pneumonektomie in Einzelfällen sinnvoll und machbar sein [350]. Wegen des Stadiums III muss auch gemeinsam mit dem thorakalen Onkologen die anschließende Durchführbarkeit einer adjuvanten Chemotherapie bejaht werden. Adjuvante Chemotherapie nach Pneumonektomie ist prinzipiell möglich, aber nicht unproblematisch [803], [804]. Der Patient soll in diese Entscheidungen transparent eingebunden werden.

Im Falle einer inkompletten Resektion soll ebenfalls interdisziplinär in der Tumorkonferenz eine postoperative Strahlentherapie diskutiert werden [800], [801]. In einer monoinstitutionellen Auswertung aus China hatten 113 von 1547 Patienten im Stadium IIIA-N2 eine R+ Resektion, davon waren 76 Patienten R1. Das mediane Überleben betrug 52 Monate für Patienten mit Nachbestrahlung versus 22 Monate für Patienten ohne Lokaltherapie. Patienten mit R2 Resektion profitierten nicht. In der Registerstudie des NCI (3395 Patienten mit R1 Resektion zwischen 2005 und 2011) erhielten 1207 Patienten eine postoperative Bestrahlung zwischen 50 und 74 Gy. Unabhängig vom Lymphknotenstatus war das Überleben in der bestrahlten Gruppe signifikant besser (5-Jahres-Überleben 32.4% versus 23.7 %; HR 0.8 (CI 0.7 – 0.92) [Wang EH]. In einer Fallserie aus Warschau (81 bestrahlte Patienten nach R1 Resektion) betrug die In-Feld Kontrolle 85 % bei einem 3 Jahresüberleben von 36 %. Isolierte, angrenzende Lymphknotenrezidive waren erhöht, wenn nur die R1-Region bestrahlt wurde.

Derzeit typische Vorgehensweisen sind die Durchführung der adjuvanten Chemotherapie über vier Zyklen und danach sequentiell die Gabe einer alleinigen Radiotherapie von 50-60 Gy über fünf bis sechs Wochen [805], [806]. Bei Überwiegen des lokalen Risikos kann eine umgekehrte Sequenz oder ein simultanes Vorgehen diskutiert werden. Solche Entscheidungen können nur individuell unter Abwägung der Strahlentherapie Risiken vorgenommen werden. Eine nordamerikanische randomisierte Studie im operierten Stadium IIIA(N2), die eine alleinige postoperative Bestrahlung mit einer simultanen, platinbasierten Radiochemotherapie verglich ergab keinen Unterschied zwischen den Studienarmen, jedoch ein 5-Jahres Überleben von 35 %. In dieser Studie wurde postoperativ die Radiotherapie simultan zur Chemotherapie eingesetzt [612]. In der Langzeitnachbeobachtung waren interkurrente Todesfälle nicht erhöht [673].

Die enge Absprache zwischen Operateur und Strahlentherapeut kann die Komplikationsrate der postoperativen Radiotherapie im Vergleich zu alten Daten, die meist aus den 90er Jahren stammen, deutlich reduzieren. [810], [807], [808], [809].

| 8.46 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad B | Für Patienten mit R0 Resektion und mediastinalem Lymphknotenbefall im Stadium IIIA1 bzw. IIIA2 sollte zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Indikation zur postoperativen Mediastinalbestrahlung individuell geprüft aber nicht routinemäßig gestellt werden. | |
| Level of Evidence 1a | [812]; [813]; [814]; [815]; [816]; [817]; [818] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Hintergrund:

Eine postoperative Bestrahlung im Stadium III mit N2-Befall führt zu einer signifikanten Reduktion lokoregionärer Rezidive. Ein Überlebensvorteil für unselektionierte Kollektive ist jedoch nicht gesichert. Die PORT-Metaanalyse - allerdings unter Einschluss von Studien mit aus heutiger Sicht inadäquater Technik und Dosierung der Radiotherapie - hatte in der Gesamtheit der Stadien I-III einen Überlebensnachteil aufgrund nicht tumorbedingter, speziell kardialer Letalität gezeigt [817]. Dieser Nachteil war in der Untergruppe IIIA jedoch nicht vorhanden. Dies bestätigt sich in neueren Daten, die zeigen, dass das Risiko eines Lokalrezidives unter der postoperativen Radiotherapie bei N2-Situation vermindert werden kann [812]. Nach Erfolgen der adjuvanten Chemotherapie in den 2000er Jahren wurde die Frage der adjuvanten Bestrahlung erneut aufgeworfen, da aufgrund konkurrierender Risiken bei Verbesserung der systemischen Kontrolle das lokale Risiko wieder stärker in den Vordergrund rücken könnte. In der Tat konnte die Langzeitanalyse der ANITA-Studie, in der eine zentrumsbezogene Entscheidung für oder gegen eine postoperative Bestrahlung bei N2-Befall erfolgte, einen Vorteil für die bestrahlte Patientengruppe im Stadium IIIA(N2) zeigen [813]. Dies war aber eine ungeplante Subgruppenanalyse und kein randomisierter Vergleich. Eine retrospektive Auswertung auf dem Boden der National-Cancer Center-Database zeigte ebenfalls Vorteile für zusätzliche postoperative Radiotherapie [814]. Auch die Analyse der SEER Initiative - also ein sogenannter „Outcome Research“ Ansatz- mit 7465 zwischen 1988-2002 behandelten Patienten ergab einen signifikanten Vorteil für die postoperative Bestrahlung im Stadium N2 bei nicht erhöhter Begleitmortalität [818]. Die früheren Versionen der S3-Leitlinie haben diese Daten berücksichtigt. Aktuell sind jedoch die final publizierten Daten der ersten randomisierten Phase-III (LUNG-ART / EORTC) [815] zu beachten. Es wurden mehr als 501 Patienten mit N2-Erkrankung (komplett reseziert) nach adjuvanter Chemotherapie in eine Weiterbehandlung mit Radiotherapie (54 Gy in 5.5 Wochen) versus BSC randomisiert. Praktisch alle Patienten erhielten eine postoperative Chemotherapie, bei knapp 40 % erfolgte die N2-Diagnose erst postoperativ und in knapp 50% war nur eine Lymphknotenstation im Mediastinum betroffen. Aktuell sind Subgruppenanalysen bzgl. Ausmaß des mediastinalen Befalles noch nicht abschließend publiziert. Die Daten wurden im Herbst 2020 auf der ESMO als Vortrag vorgestellt [816] und 2022 publiziert [819]. Die Studie ergab zwar einen hochsignifikanten Vorteil bzw. lokoregionäre Rezidivfreiheit für die bestrahlte Gruppe (mediastinale Rezidive 25 vs. 46 %), jedoch keinen Überlebensvorteil. Die Rate nicht tumorbedingter Mortalität und die pulmonale Toxizität waren erhöht.

Wichtige Diskussionspunkte zu dieser randomisierten Phase-III Studie sind allerdings nach der oralen Präsentation deutlich geworden. So ist das Gesamtkollektiv der Studie eigentlich dreigeteilt:

- Patienten ohne präoperativen Nachweis von N2- Befall, intraoperativ aber dann mikroskopischer oder makroskopischer Nachweis eines N2-Befalles und Randomisation (IIIA1 und IIIA2 nach Robinson, knapp 40% der Patienten)
- Patienten mit primär schon Darstellung eines minimalen N2-Befalles in nur einem Lymphknoten, die dann operiert wurden (R0) und im Folgenden randomisiert wurden (IIIA3 nach Robinson, etwa 25-30%)
- Patienten mit initial nachgewiesenem N2-Befall (minimal oder multipel, IIIA3 oder IIIA4, zirka 20 bis 30%) die primär mit Induktionschemotherapie behandelt und danach operiert wurden, Nachweis des N2-Befalles und Randomisierung in der Studie)

Diese drei Patientengruppen haben eine deutlich unterschiedliche Prognose. Dadurch wird die Power der Studie, die sowieso aufgrund von Rekrutierungsproblemen sekundär reduziert wurde, durch Heterogenität belastet. Die Patienten, für die die

Leitlinienempfehlung gilt, sind in Gruppe 1 und perspektivisch IIIA3 single level. Für diese Untergruppen ist die Power hinsichtlich der Fragestellung (TRT postop oder nicht) wohl nicht ausreichend. Disease-free-survival war im Arm mit Strahlentherapie günstiger, aber overall survival gegenüber dem Vergleichsarm nicht verbessert. Das kurze Intervall für vermehrten Tod durch Zweitmalignome im Bestrahlungsarm deutet mögliche Imbalancen und das Problem des zu kleinen Patientenkollektivs an.

Es wurde weiterhin 2021 eine chinesische Studie (PORT-C) zur postoperativen Strahlentherapie bei Patienten mit pIIIA-N2 publiziert [820], die ebenfalls keinen Vorteil der postoperativen Strahlentherapie bezüglich Gesamtüberleben zeigen konnte.

Eine obligate postoperative Bestrahlung für jedes N2 Stadium nach R0 Resektion ist aufgrund der obigen Datenlage kritisch zu sehen. Weitere Risikofaktoren wie multipler N2-Befall, Kapselüberschreitung und Befall des obersten dissezierten Lymphknotens bleiben jedoch relevante regionäre Risikoparameter und sollten die Indikationsstellung zu einer postoperativen Radiotherapie beeinflussen.

8.5.3. Stadium IIIA3 nach Robinson-Einteilung beim NSCLC – Multimodale Therapiekonzepte

| 8.47 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad A | Patienten im Stadium IIIA3 und technischer und funktioneller Operabilität sollen multimodal behandelt werden. Derzeitige multimodale Optionen sind die definitive Radiochemotherapie +/- Durvalumab und die Operation nach neoadjuvanter Therapie. | |
| Level of Evidence 1a | [821]; [822]; [823]; [824]; [825]; [826]; [827]; [828]; [829]; [830]; [831]; [832]; [833]; [834]; [807]; [784]; [774]; [759]; [356]; [675]; [835]; [756]; [810]; [836]; [837]; [838]; [839]; [840] | |
| | Konsens (91%) | |

Hintergrund

Die Ergebnisse für die primäre Operation oder eine alleinige Radiotherapie bei Patienten mit primär nachgewiesener N2-Erkrankung sind unbefriedigend [837], [838], [839], [821], [834], [833], [759]. Für die meisten Patienten mit prätherapeutisch nachweisbarer, makroskopischer und bioptisch gesicherter N2-Situation (speziell bei multi-level Befall) ist die definitive Radiochemotherapie die Therapie der Wahl. In aktuellen Studien (Staging mit PET-CT und mediastinaler Evaluation mit EBUS/Mediastinoskopie) werden Vier-Jahresüberlebensraten zwischen 30 und 36 % erreicht [832], [835]. Eine Konsolidierung mit Immuntherapie scheint dieses Niveau weiter zu verbessern (s.u.).

Darüberhinaus ist auch der Wert der Operation in einem multimodalen Ansatz erprobt. Die genaue Definition einer Subgruppe, die von einem so intensivierten Ansatz profitiert, ist aber nicht exakt konsentiert.

Die erste randomisierte Studie ([675], n = 332) soll hier aus historischen Gründen Erwähnung finden. Getestet wurde bei nachgewiesenem Stadium IIIA(N2) (Nachweis Mediastinoskopie oder transbronchiale Punktion von LK) ein Vorgehen mit Induktionschemotherapie und dann die Randomisierung definitive Operation versus Radiotherapie

[675]. Die Patienten wurden eingeschlossen vor der Ära des PET-CT als Einschlussuntersuchung. Die Induktionstherapie bestand aus der Möglichkeit, 18 verschiedene Chemotherapieprotokolle zu benutzen, es wurden sowohl Cisplatin-basierte Kombinationen, Carboplatin-basierte Kombinationen als auch Platin-freie Kombinationen eingesetzt. Im Wesentlichen wurden primär nicht resektable Tumoren eingeschlossen. Wegen des ungünstigen Downsizing und Downstaging war in dieser Studie die Pneumonektomie-Rate und die Rate von inkompletten Resektionen sehr hoch [675], [831]. Das 5-Jahres-Überleben lag um 15 % in beiden Armen. Die sehr weit fortgeschrittenen Tumorstadien und die suboptimale Systemtherapie erklären die ungünstigen Langzeitergebnisse der EORTC-Studie. Aufgrund der nicht adäquaten systemischen Kontrolle machten sich die Unterschiede in der Lokaltherapie nur geringfügig bemerkbar.

Die vier größten, kontrollierten Studien, die Patienten im (noch operablen) Stadium III mit einer multimodalen Therapie unter Einschluss von Chirurgie behandelt haben, sind:

1. German Lung Cancer Study Group Trial [784]
2. Intergroup-Studie 0139 [835]
3. ESPATÜE-Studie [680]
4. SAKK-Studie [784]

Der German Lung Cancer Study Group Trial behandelte alle Patienten initial mit einer Platin-basierten Induktionstherapie (Cisplatin und Etoposid) und in einem Randomisierungsarm wurden die Patienten dann operiert und nur bei R1 oder R2-Resektionsstatus postoperativ mit Radiotherapie nachbehandelt [841]. Im zweiten Randomisierungsarm wurden die Patienten nach der initialen Induktionstherapie dann einer simultanen Chemostrahlentherapie (allerdings Carboplatin und Vindesine als Chemotherapie-Komponente) zugeführt und daraufhin, wenn machbar, operiert. Das Patientenkollektiv der Studie umfasste Patienten mit IIIA (N2) und auch eine große Anzahl von IIIB Patienten (damals bei 6. Auflage UICC T4 oder N3). PET/PET-CT wurde nicht regelmäßig als Einschlusskriterium in der Studie eingesetzt. Die Patienten erhielten aber praktisch alle eine Mediastinoskopie. EBUS wurde zu dieser Zeit noch nicht durchgeführt. Die Patientenrekrutierung fand von Oktober 1995 bis März 2003 multizentrisch an Deutschen Zentren statt [841]. Die Studie konnte bei relativ schlechten Langzeitergebnissen zwischen den beiden Randomisierungsarmen keine signifikanten Differenzen nachweisen. Dies galt für die Outcome-Parameter Overall Survival und Progression-Free Survival (5 Jahre PFS 16% vs. 14%). Die ungünstigen Langzeitdaten lassen sich durch die Patientenselektion bei 2/3 der Patienten mit Stadium IIIB und fehlender Vorselektion durch das PET/PET-CT erklären. Wichtigstes Ergebnis der Studie war, dass eine nicht präoperativ durchgeführte Radiotherapie nach R1- oder R2-Resektion auch postoperativ mit vergleichbar guten Ergebnissen erfolgen kann. Als zweiter wichtiger Punkt konnte die pathologische Remission als richtungsweisend für die Prognose der Patienten identifiziert werden [830].

Die Nordamerikanische Intergroup-Studie 0139 (n = 396) sollte, basierend auf früheren einarmigen SWOG-Studien zur Induktionstherapie vor einer definitiven Operation, dieses Konzept dann randomisiert gegenüber einer definitiven Radiochemotherapie-Aufsättigung evaluieren [835]. Die Induktions-Chemostrahlentherapie bestand aus Cisplatin und Etoposid als Chemotherapiekomponente und einer Radiotherapie von 45 Gy. Im einen Arm wurde dann nach vier Wochen operiert, im zweiten

Randomisationsarm wurde dann die Radiochemotherapie auf 61 Gy in konventioneller Fraktionierung aufgesättigt. Patienteneinschluss erfolgte von März 1994 bis November 2004 [835]. Hierdurch war nur in der zweiten Phase der Rekrutierung die potentielle Möglichkeit in den USA ein PET bzw. ein PET-CT zum Staging zu nutzen. Die Patientenselektion lag bei IIIA(N2) mit Bestätigung des Lymphknotenbefalls durch Biopsie oder Mediastinoskopie. Kontralateraler N3 Lymphknotenbefall musste ausgeschlossen sein. Die Ergebnisse dieser großen randomisierten Phase-III Studie haben kein einheitliches Bild geliefert. Als primären Endpunkt konnte die Studie für das overall survival (vier-Jahres-Überleben etwa 30 % in beiden Armen) keinen statistischen Vorteil für die Operation in diesem multimodalen Konzept darstellen, was auch an postoperativen Komplikationen in kleinen Studienzentren mit wenig operativer Erfahrung gelegen haben kann [835]. Das Progressions-freie Überleben zeigte einen Vorteil für die Operation und eine viel kritisierte, post-hoc Subgruppenanalyse als matched-pair Analyse für Patienten mit Lobektomie konnte einen Überlebensvorteil für die Operation als Signal erbringen. Dennoch handelt es sich letztendlich um eine negative Studie mit der Aussage, dass die Operation nach Induktionstherapie im Stadium IIIA(N2) nicht besser ist als eine definitive Chemoradiotherapie [835]. Rein pragmatisch konnte man aber die Schlussfolgerung ziehen, dass es Patienten gibt, die einen Vorteil von einem operativen Vorgehen, andere die einen Nachteil haben. Wir können diese Patientengruppen jedoch nur schwer definieren [829]. Die Tumoren durften nicht so lokal infiltrierend sein, dass mehr als eine Lobektomie notwendig wurde und die operative und multimodale Expertise des multimodalen Teams musste herausgehoben sein, wenn solche invasiven Therapiekonzepte durchgeführt wurden. In Deutschland ist die Infrastruktur durch die Lungenzentren geprägt. Es gibt schon lange große Lungenkliniken, die sich um die intensive multimodale Therapie von Lungenkrebspatienten bemühen und die Expertise auch in aggressiven Behandlungsstrategien vorweisen [756], [828], [810], [840], [807], [774], [827], [356], [826], [836], [825], [824].

Vor diesem Hintergrund wurde von Januar 2004 bis Januar 2013 an wenigen Zentren in Deutschland und den Niederlanden die ESPATUE-Studie (n = 246) als Phase-III Studie durchgeführt [680]. Hier wurde die Induktionstherapie mit drei Zyklen Cisplatin und Paclitaxel durchgeführt. Dann wurde eine simultane Chemostrahlentherapie mit Cisplatin und Vinorelbin und zweimal täglicher Radiotherapie bis 45 Gy kombiniert. In der letzten Woche der Chemoradiotherapie wurde ein Restaging mittels CT oder PET-CT durchgeführt und die Resektabilität in der gemeinsamen multimodalen Gruppe evaluiert. Die Patienten, die als resektabel erschienen, wurden randomisiert in die Operation oder in einen definitiven Chemostrahlenboost, der ohne Pause weitergeführt wurde. Die späte Randomisierung sollte Drop outs vor dem Start der zu vergleichenden Therapiephasen minimieren. Das Ergebnis auf dem Überlebensendpunkt zeigt insgesamt vergleichbare Befunde zur Intergroup-Studie mit einem 5-Jahres-Überleben von 34 % (ITT) und gut über 40 % in beiden randomisierten Armen. In den primären Endpunkten overall survival und progressionsfreies Überleben finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Armen. Ein Unterschied zwischen trimodal und bimodal lag darin, dass die Operation eine höhere peritherapeutische Morbidität zur Folge hat, während die definitive Chemostrahlentherapie eher langfristige Folgen induziert (Fibrosen, pulmonale Narben, Infektfoki etc). Eine weitere Analyse der ESPATÜ-Studie konnte das PET-CT und den PET-CT Response (SUV) als wichtigen prognostischen Faktor bei den Patienten identifizieren [823].

Eine aktuelle Meta-Analyse bestätigt die Aussagen trimodale Ansätze versus einer definitiven Chemoradiotherapie [822].

Die bisher dargestellten Studien hatten Induktion-Chemoradiotherapie als Basis. Die GLCCG Studie hatte daneben einen alleinigen Induktions-Chemotherapiearm.

Die Schweizer Studie der SAKK wollte bei IIIA(N2) die alleinige präoperative Induktionschemotherapie mit Cisplatin und Docetaxel gegenüber einem Konzept unter präoperativem Einschluss einer sequentiellen Radiotherapie prüfen.

In der SAKK Studie (n = 232) wurde allerdings ein eher lokal begrenzteres Patientenkollektiv eingeschlossen [784]. Nur wenige Patienten hatten „bulky“- Mediastinalbefall und es existieren keine Angaben über die Zahl der mediastinal involvierten Lymphknoten oder Stationen innerhalb der N2-Situation. Diese Studie hatte regelmäßig PET-CT als Einschlussuntersuchung gehabt. Insgesamt konnte eine effektive Induktions-Chemotherapie in dieser mehr „single-station N2-Situation“ ein sehr gutes Langzeitergebnis erzielen. In diesem Kollektiv hat eine präoperative Radiotherapie keinen zusätzlichen Vorteil erbringen können [784], wobei diese sequentiell nach der Induktionschemotherapie durchgeführt wurde und die akzelerierte Fraktionierung Gesamtdosis von 44 Gy in 22 Fraktionen innerhalb von 3 Wochen mit einem konkomitanten Boost nicht gut validiert war; 17 % der Patienten im Radiotherapiearm erhielten keine Bestrahlung, 16% der Patienten im Induktionsarm „alleinige Chemo“ wurden postoperativ bestrahlt. Das mediane Überleben im trimodalen Arm betrug 37 Monate gegenüber 23 Monaten im Induktions-Chemotherapiearm (nicht signifikant, aber ein gewisses Signal); das 4-Jahres-Überleben lag bei 40 % in beiden Armen. Die ESPATUE- und die SAKK-Studie hatten eine Induktion mit Cisplatin und einem Taxan [680], [784]. Dies war überaus effektiv im Downsizing und Downstaging. Auch die pathologischen Remissionsergebnisse beider Studien zählen zu den günstigsten aktuell. Bei der SAKK-Studie alleine mit Cisplatin und Docetaxel 12% pathologische Komplettremissionen (pCR) und bei ESPATUE 33% pCR in der Gruppe mit Cisplatin und Paclitaxel Induktion sowie Chemoradiotherapie.

Die komplexe Datenlage verlangt, dass bei Patienten mit vermutlich resektablem Befund im Stadium IIIA3 die Entscheidung in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgenommen werden soll und die bei dem Patienten individuell vorhandenen Risiken und Komorbiditäten mit in die Diskussion um das optimale Vorgehen eingebracht werden.

| 8.48 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|--------------------------------|---|----------|
| Empfehlungsgrad B | Wird im Rahmen einer Induktion eine Phase alleiniger Chemotherapie eingesetzt, sollte präferentiell eine Kombination aus Cisplatin und einem Taxan eingesetzt werden. | |
| Level of Evidence 1b | [680]; [774]; [784]; [842]; [843]; [844]; [845] | |
| | Konsens (90%) | |

Hintergrund

Die unter F14 a genannten Argumente aus der SAKK - und der ESPATUE-Studie sprechen eindeutig für die Induktions-Chemotherapie mit Cisplatin und Paclitaxel, wenn danach eine Operation oder weitere Lokaltherapien geplant sind [680], [784], [774]. Carboplatinhaltige Protokolle im Stadium III haben bekannterweise nicht die adäquaten

Remissionsergebnisse, sodass eine Cisplatinhaltige Induktions-Chemotherapie vor Lokalthherapie gesetzt ist [680], [784], [845]. Selbst die Kombination Carboplatin und Paclitaxel, die in Nordamerika sehr häufig genutzt wird, oder Kombinationen aus Carboplatin und Pemetrexed für Nicht-Plattenepithelkarzinome zeigen aber in Studien keine eindeutigen Remissions- und Überlebensergebnisse [842], [846], [843], [844]. Evidenzbasiert ist die obige Aussage abgesichert im Vergleich zu den Daten, die z.B. für Carboplatin und Paclitaxel, Carboplatin und Pemetrexed, Carboplatin und Gemcitabin sowie Carboplatin und Vinorelbin vorliegen [842], [846], [843], [844]. Auch die Daten für Cisplatin und Pemetrexed sowie Cisplatin und Gemcitabin sind in der Induktion im Stadium III nicht besonders günstig beobachtet worden [842], [846], [843], [844]. Es ist erstaunlich, dass diese klaren Befunde - bei den aktuellen Studienprojekten in Nordamerika - einfach und konsequent negiert werden. Wir können aufgrund der vorliegenden Studiendaten deshalb evidenzbasiert nur eine Induktions-Chemotherapie mit Cisplatin und Taxan empfehlen.

| 8.49 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad B | Bei alleiniger Induktionschemotherapie sollte nach Operation und R0-Resektion im Stadium IIIA3 eine Evaluation im Thorax-Onkologischen Tumorboard und bei erhöhtem lokoregionärem Rezidivrisiko eine mediastinale Radiotherapie erfolgen. Die Dosis sollte 50-54 Gy in 5-6 Wochen betragen. | |
| Level of Evidence 2b | [847]; [848]; [849]; [850]; [851]; [852]; [853]; [854]; [855]; [688]; [856]; [857]; [858]; [816]; [813]; [802]; [784] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

In den Studien zur neoadjuvanten Chemotherapie von Patienten im Stadium IIIA beträgt die Rate kompletter Resektionen unter den operierten Patienten 70-85% [860], [784], [858]. Isolierte lokoregionale Rezidive wurden nach neoadjuvanter Chemotherapie und Operation in 25-30% beobachtet, wobei 16-21% der Patienten in diesen Studien eine postoperative Strahlentherapie bei Vorhandensein von Risikofaktoren erhalten haben [784], [858], [857]. Die postoperative Strahlentherapie senkt nach der Metaanalyse randomisierter Studien von Billiet die Häufigkeit lokoregionaler Rezidive bei Patienten im Stadium IIIA deutlich, um etwa die Hälfte [857]. Dies wird auch durch neuere, randomisierte Studien zur postoperativen Chemotherapie versus Chemotherapie und Strahlentherapie bei Patienten mit komplett resezierten NSCLC im Stadium IIIA [856], [847] und auch von Le Pechoux et al in der LungArt Studie bestätigt, bei der lokoregionale Erstrezidive im operativen Arm ohne postoperative Strahlentherapie bei 46% der Patienten und mit Strahlentherapie bei 25% der Patienten gesehen worden sind [816]. In der ANITA-Studie zur postoperativen Chemotherapie wurde die postoperative Strahlentherapie im Stadium IIIA nach einer grundsätzlichen Entscheidung jeder teilnehmenden Institution vor Beginn der Studie eingesetzt oder nicht eingesetzt, wobei 60% der Patienten im Stadium IIIA/pN2 eine postoperative Strahlentherapie erhielten. Insgesamt war nach postoperativer Strahlentherapie die Rate lokoregionaler Rezidive etwa halb so hoch wie ohne postoperative Strahlentherapie [813]. In einer Metaanalyse der randomisierten Studien zur postoperativen Strahlentherapie konnte ein Vorteil bei breiter Anwendung auf alle komplett resezierten Patienten im Stadium IIIA nicht gefunden werden, wonach die postoperative Strahlentherapie nicht unselektioniert in diesem Stadium eingesetzt werden sollte [855]. Allerdings flossen in diese Metaanalyse auch sehr

alte Studien mit einer veralteten Strahlentherapietechnik ein. Für den einzelnen Patienten mit hohem individuellem, lokoregionalen Rückfallrisiko kann jedoch eine Risikoreduktion durch die postoperative Strahlentherapie sehr wohl von erheblicher Bedeutung sein.

Das Zielvolumen richtet sich nach den postoperativ identifizierten Hochrisikoregionen. Billiet et al 2016 zeigten die Rezidivlokalisationen bei 150 Patienten im Stadium IIIA/N2 nach Induktionstherapie und Operation auf, wobei 86 Patienten eine postoperative Strahlentherapie erhielten [854]. Die Rezidivlokalisationen entsprachen dem bekannten lappenspezifischen Lymphknotenbefallsmuster, wobei Rezidive im Level 7 bei allen Primärtumorlokalisationen mehr als 10% aller Rezidive ausmachten. Bei linksseitigen Unterlappentumoren fanden sich in 19% aller Rezidive kontralaterale Rezidive in Level 4R, was bei der Zielvolumenwahl Berücksichtigung finden kann. Insgesamt wurden bei 7 von 58 Patienten mit postoperativer Strahlentherapie regionale Rezidive außerhalb des Zielvolumens beobachtet, das auf den bronchialen Absetzungsrand, den ipsilateralen Hilus, die Lymphknotenstation 7 und die befallenen Lymphknotenstationen gerichtet war. Die Risikoregionen für regionale Rezidive lagen in dem vom Sitz des Primärtumors abhängigem, Lungenlappen-spezifischen Lymphabflussgebiet [854]. Insgesamt soll die postoperative Strahlentherapie eng an die Region mit hohem Risiko angepasst werden, um Toxizitäten zu minimieren. Hierzu gehört auch der Einsatz der intensitätsmodulierten Strahlentherapie, um den Hochdosisbereich eng an das Zielvolumen anzupassen und damit das Risiko einer Pneumonitis oder Herzbelastung zu minimieren [853]. Während die Analysen der Daten des „Surveillance, Epidemiology, and End Results“ (SEER) Registers oder der „International Association for the Study of Lung Cancer“ (IASLC) keine Hinweise auf eine Übersterblichkeit an kardiopulmonalen Ursachen nach postoperativer Strahlentherapie gefunden haben [852], [851], gab es Hinweise darauf aus der Adjuvant Navelbine International Trialist Association Studie und der LungArt Studie [813], [816].

Bezüglich der Dosierung der postoperativen Strahlentherapie in konventioneller Fraktionierung wurden in den verschiedenen Studien Gesamtdosen von 50-56 Gy am häufigsten verwendet [816], [856], [847], [854], NSCLC Meta-analyses Collaborative Group 2010), wobei in den Studien mit simultaner postoperativer Strahlentherapie 50 Gy verwendet wurden [816], [856], [847]. Nach R1/R2-Resektion und alleiniger postoperativer Strahlentherapie ist aber auch eine kleinvolumige Dosiserhöhung bis zu einer Gesamtdosis von 54-60 Gy vertretbar [859].

Postoperative Risikofaktoren sind eine R1-R2 Resektion oder ein unsicherer R(un) Resektionsstatus [850], [802]. Dabei führt ein Lymphknotenbefall mit extrakapsulärer Extension zu einem R1 Status. Folgende Kriterien führen zu einem R(un)-Status: weniger als 3 analysierte N1 oder N2 Lymphknoten; der höchste entfernte mediastinale Lymphknoten ist positiv; ein Carcinoma in situ am Bronchusabsetzungsrand; weniger Lymphknotenstationen wurden disseziert als bei einer Lappen-spezifischen Lymphknoten-dissektion. Auch ist die Anzahl von befallenen Lymphknoten oder das Verhältnis aus positiven zu entfernten Lymphknoten ein wichtiger Prognosefaktor für das Überleben [688], [849], [848].

8.5.4. Stadium IIIA beim NSCLC ohne N2 (T4N0 und T4N1) – Multimodale Therapiekonzepte

| 8.50 | Konsensbasiertes Statement | modifiziert 2022 |
|-----------|---|------------------|
| EK | In den Subgruppen T4N0 und T4N1 (jeweils Stadium IIIA) ist nach interdisziplinärer Evaluation im Thorax-Onkologischen Tumorboard die primäre Operation bzw. die Integration der Operation in das Gesamtbehandlungskonzept bei technischer und funktioneller Operabilität möglich. Dies sollte gegen die Vorteile eines neoadjuvanten Vorgehens (siehe Empfehlungen 8.48 und 8.49) abgewogen werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

In den Subgruppen T4N0 und T4N1 (jeweils Stadium IIIA) ist die primäre Operation bzw. die Integration der Operation in das Gesamtbehandlungskonzept bei medizinischer und funktioneller Operabilität in folgenden Fällen möglich: Karinabefall, resektabler Trachealbefall, resektabler Befall des Diaphragmas, der Pulmonalarterie, des Vorhofs, der Vena cava superior, des Mediastinums, der Wirbelkörper sowie für Tumore >7cm oder einer ipsilobären Metastase im nicht tumortragenden Lungenlappen. Voraussetzung ist eine interdisziplinäre Therapiefestlegung (Tumorkonferenz) und ein mediastinales Staging unter Einschluss invasiver Verfahren zur sicheren Detektion von mediastinalen Lymphknotenmetastasen. Bei Infiltration des Mediastinums oder eines Wirbelkörpers sollte eine neoadjuvante Therapie durchgeführt werden. Durch den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine wird die Prognose nicht negativ beeinflusst.

Sofern die T4-Situation durch die Größe des Tumors (>7cm) bzw. eine weitere Tumormanifestation (in einem anderen Lungenlappen ipsilateral) getriggert/bestimmt wird, gelten für die Therapieplanung im Prinzip die unter Kapitel für T3-Tumoren dargestellten Überlegungen.

Sofern sich die T4-Situation über die Infiltration umgebender Organstrukturen definiert, ist eine differenzierte Betrachtung notwendig [875], [874]. Grundsätzlich gilt, dass eine mediastinale Lymphknotenmetastasierung die Prognose deutlich stärker beeinflusst als die Tumordinfiltration in benachbarte Strukturen.

Obwohl es sich um eine kleine Untergruppe der Lungenkarzinome im Stadium III handelt (<2% aller operierten Lungenkarzinome [873], ist die Gruppe dieser T4-Tumoren (T4 durch Infiltration benachbarter Strukturen bei N0 oder N1) immer noch sehr heterogen. Sowohl die Wirksamkeit der Integration der Operation in ein multimodales Therapiekonzept als auch die Frage nach einer neoadjuvanten Therapie werden beeinflusst von den durch die Tumordinfiltration betroffenen Organen bzw. Geweben. Randomisierte Daten sind auf Grund der Seltenheit von resektablen T4-Tumoren ohne Vorliegen von Fernmetastasen bzw. mediastinalen Lymphknotenmetastasen nicht zu erwarten [872], [874]. Ein breiter Konsens besteht hinsichtlich der Notwendigkeit eines gewissenhaften mediastinalen Stagings, da Resektionen von T4-Tumoren bei Vorliegen einer Metastasierung in mediastinale Lymphknotenmetastasen kritisch zu sehen ist und außerhalb von Studien sehr gut gestagten und ausgewählten Patienten vorbehalten sein sollen. Ein negativer EBUS-Befund sollte in dieser selektierten Patientengruppe mittels MESK/VAMLA oder VATS bestätigt werden.

Sehr gute Ergebnisse können nach R0-Resektionen bei Infiltration des linken Vorhofs erreicht werden [871], [870], insbesondere wenn keine N2-Situation vorliegt. In einer

retrospektiven Analyse von Tsukioka et al. betrug die 5-JÜR nach Lungenresektionen mit Vorhofteilresektion 46% für die Gesamtgruppe (n=12) und 67% für N0/N1-Tumoren (n=7) gegenüber einer 5-JÜR von 20% für Patienten mit mediastinaler Lymphknotenmetastasierung (n=5).

Für ausgewählte Patienten kann die Integration der Operation in das multimodale Therapiekonzept bei Infiltration der V. cava superior, der zentralen Pulmonalarterie bzw. der Aorta zu guten Langzeitergebnissen führen [874], [861]. Auf Grund der Seltenheit dieser onkologischen Situation gibt es nur retrospektive Fallserien mit kleinen Patientenzahlen [874]. Nach endovaskulärer Implantation eines Aortenstents beschrieben Marulli et. al (2017) eine geringere Komplikationsrate für en-bloc-Resektion von Lungenkarzinomen mit Aorteninfiltration. Für T4-Tumoren mit Infiltration der Pulmonalarterie zeigte ein best-evidence-topic [875] eine deutliche bessere 5-Jahres-Überlebensrate (52,8%) im Vergleich zu T4-Tumoren mit Infiltration anderer Strukturen.

Der Einsatz der Herz-Lungenmaschine (HLM) führt nicht zu einer Verschlechterung der Langzeitergebnisse [869], [861], [868] (Evidenzgrad 3a). Langer et al. haben retrospektiv die Ergebnisse nach Resektion von T4-Tumoren mit HLM (n=20) und ohne HLM (n=355) verglichen. Bei einer 5-Jahres-Überlebensrate von 40% und einer 10-Jahres-Überlebensrate von 26% ergab sich weder für das Langzeitüberleben noch hinsichtlich schwerer postoperativer Komplikationen ein Unterschied zwischen beiden Gruppen. In einem systematischen Review (20 Artikel eingeschlossen – 5-JÜR 37%) [868] konnte herausgearbeitet werden, dass die Langzeitergebnisse bei geplantem Einsatz der HLM (5-JÜR 54%; median 67 ± 19 Monate) signifikant besser waren als nach notfallmäßigem ungeplantem Einsatz der HLM (5-JÜR 11%; median 19 ± 6 Monate; P = .006).

Die en-bloc-Resektion von Lungenkarzinomen mit Infiltration von Wirbelkörpern ist technisch anspruchsvoll und mit langen Operationszeiten verbunden. Der Eingriff bietet jedoch für ausgewählte Patienten insbesondere nach neoadjuvanter Radiochemotherapie die Chance auf gute Langzeitergebnisse. Mody et al. berichten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 40,3% nach Lungenresektionen mit vollständiger oder partieller Wirbelkörperresektion, wobei 25 der 32 Patienten (78%) eine neoadjuvante Radiochemotherapie erhielten.

Eine neoadjuvante Therapie scheint bei T4-Situationen infolge Infiltration des Mediastinums bzw. der Wirbelkörper [867] besonders sinnvoll zu sein. Insgesamt wurde der Wert einer neoadjuvanten Therapie für T4 Tumore mit Infiltration umgebender Gewebe nicht systematisch untersucht [874]. Die Interpretation der Daten wird weiter erschwert, da in den meisten Studien der Anteil von Patienten mit mediastinalen Lymphknotenmetastasen zwischen 20 und 50% liegt [874]. In der retrospektiven Analyse zu Karzinomen mit Infiltration des Herzens oder der großen Gefäße [861] erhielten Patienten mit einer T4N2-Situation (9 Patienten) eine neoadjuvante Radiochemotherapie. Die 5-JÜR in dieser Gruppe lag bei 22,2% gegenüber 40% in der Gruppe ohne neoadjuvante Behandlung (keine präoperativ gesicherte N2-Situation - 5 Patienten). Sofern ein Downstaging erreicht wurde, betrug die 5-JÜR 50% (5 Patienten) gegenüber 0% nach neoadjuvanter Behandlung bei einer T4N2-Situation ohne messbares Ansprechen (4 Patienten).

Zur neoadjuvanten Radiochemotherapie bei T4N0/T4N1-Tumoren liegen prospektive und retrospektive Studien vor. In den prospektiven Studien stellten die T4N0-1M0 Tumoren allerdings immer Untergruppen dar [680], [866]; [826], [773]. Nach neoadjuvanter Radiochemotherapie operable Patienten mit cT4cN0-1M0 Tumoren zeigten in mehreren Studien 5-Jahres-Überlebensraten von >50% [826], [865], [864], [863]. Häufigste T4-Kriterien bei den neoadjuvant behandelten Patienten waren mediastinale

Infiltration, Befall der großen herznahen Gefäße und Karinabefall [862],[864], [865]. Insbesondere für Karzinome mit Infiltration des mediastinalen Fettgewebes oder der Wirbelkörper ist eine neoadjuvante Therapie damit zu empfehlen.

| 8.51 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|---|----------|
| EK | Bei primär eingeschmolzenen Tumoren sollten Risiken einer (Radio)chemotherapie gegenüber denen einer primären Operation abgewogen werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Das Vorliegen einer Tumorraumforderung mit Einschmelzungen schon vor Beginn einer simultanen Radiochemotherapie ist ein Risikofaktor für schwere und schwerste Komplikationen. Einschmelzungen finden sich vermehrt bei Plattenepithelkarzinomen und Tumoren grösser 8 cm. In drei retrospektiven Patientenkohorten lag das Risiko für tödliche Lungenblutungen im ersten Jahr nach Behandlung zwischen 30% und 37 %, wenn eine initiale Tumoreinschmelzung vorhanden war gegenüber 2 – 5 % bei Patienten ohne diesen Risikofaktor.

8.5.5. Stadium IIIA4 nach Robinson-Einteilung und IIIB beim NSCLC – Multimodale Therapiekonzepte inklusive Operation

| 8.52 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad 0 | Für selektierte Patienten im Stadium IIIA4 / IIIB kann nach interdisziplinärer Evaluation im Thorax-Onkologischen Tumorboard ein multimodaler Behandlungsansatz unter Integration der Operation erfolgen, sofern eine R0 Resektion sehr wahrscheinlich ist. | |
| Level of Evidence 1b | [866]; [879]; [880]; [881]; [882]; [883]; [884]; [705]; [865]; [826]; [832]; [802]; [784]; [773]; [680]; [835]; [756]; [679] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Die besten 4-5 Jahre Langzeitdaten bei dieser Patientengruppe gibt es mit der simultanen Radiochemotherapie gefolgt von einer Konsolidationstherapie mit Durvalumab [705]. Im Therapiearm mit Durvalumab betrug die 4-Jahres-Überlebensrate 49.6% und die 5-Jahres-Überlebensrate aus der Überlebenskurve 42.2% [705]. In der Pacific-Studie war die Methodik der Stadieneinteilung nicht zwingend vorgeschriebene (PET-CT?, EBUS ? Mediastinoskopie?) In dieser Studie wurden die Patienten nach Abschluss der Radiochemotherapie randomisiert. In diese Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die keinen Progression unter Strahlenchemotherapie hatten, was nach den RTOG-Daten weniger als 5% der Patienten betrifft [884]. Unter den genannten Bedingungen hatten Patienten im klinischen Stadium IIIA die gleiche Prognose wie Patienten im Stadium IIIB. Durvalumab konnte die Häufigkeit von loko-regionalen Rezidiven, von Hirnmetastasen und extrazerebralen Fernmetastasen signifikant senken [679]. Die 5-Jahres- Langzeitüberlebensraten in einer weiteren, neueren Studie zur definitiven Radiochemotherapie, der RTOG-0617 Studie, betragen 32% nach simultaner Strahlenchemotherapie bis 60 Gy [884], [883]. Bei dieser Studie hatten 65% der Patienten einen Lymphknotenbefall

der Kategorie N2 und 35% der Kategorie N3. Ähnliche Überlebensraten zeigte die Proclaim-Studie zur definitiven Radiochemotherapie mit einer Mehrzahl von Patienten im Stadium IIIB [832]. Eine Einschränkung aller bisherigen randomisierten Chemostrahlentherapie-Studien ist, dass die mediastinale Diagnostik nicht einheitlich war. So ist in der Regel das Ausmaß des mediastinalen Lymphknotenbefalls in den Patientencharakteristiken nicht histologisch definiert. Es wird nur Stadium IIIA und Stadium IIIB, häufig nach alleinigem CT oder PET/CT Befund angegeben. Das liegt aber in der Natur des klinischen Stagings und wird mit dem zunehmenden Einsatz der EBUS-TBNA verbessert, so dass Subgruppenanalysen in Zukunft besser möglich werden. Dennoch sind die Daten von Bradley und Senan günstiger als die 5-Jahres-Überlebensraten in der nordamerikanischen Intergroup-Studie zur definitiven Radiochemotherapie versus neoadjuvanter Radiochemotherapie und Operation mit 5-Jahres-Überlebensraten von 20% und 27% ohne signifikante Unterschiede zwischen den Therapiearmen ($p = 0,67$). In dieser Studie wurden keine Patienten mit N3 Lymphknoten eingeschlossen und nur 22% der rekrutierten Patienten zeigten einen Befall von mehr als einer Lymphknotenstation, wobei 20% zwei und 2% drei befallene Lymphknotenstationen hatten [835]. Diese Studie zeigte im operativen Arm günstigere Überlebensraten nach Lobektomie als nach Pneumonektomie. Auf dem sekundären Endpunkt isolierter loko-regionaler Erstrezidive zeigte sich eine Reduktion im operativen Arm mit 10% versus 22% nach definitiver Radiochemotherapie. In einer Studie der Schweizer SAKK Studiengruppe zur trimodalen Therapie unter Einschluss der Operation nach neoadjuvanter Chemotherapie und Radiotherapie im Stadium IIIB betrug die 3-Jahres-Überlebensrate 30% [866]. Allerdings hatten 26% der Patienten cT4 cN0 M0 Tumoren, nach der älteren Stadieneinteilung ein Stadium IIIB. Insgesamt betrug die Rate an R0-Resektionen 61% aller Patienten. In einer älteren Studie der SAKK zur neoadjuvanter Radiochemotherapie gefolgt von einer Operation im Stadium IIIB hatten 33% der eingeschlossenen Patienten ein Stadium cT4 cN0 M0. Die komplette Resektionsrate betrug 77%, die 5-Jahres-Überlebensrate 40% [773]. Allerdings haben Patienten mit T4 N0 M0 nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und Operation eine deutlich günstigere Prognose von über 60% nach 5 Jahren [865]. Friedel et al. schlossen 87 Patienten im Stadium IIIB, davon 15 mit T4 N0 M0 Tumoren, in eine prospektive Studie mit neoadjuvanter Radiochemotherapie und Operation ein [826]. Insgesamt wurden 65% der Patienten operiert und 48% R0-reseziert. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 18.4%. Patienten, die ein komplettes mediastinales Downstaging hatten, hatten eine bessere Überlebensprognose von 53% nach 5 Jahren. Pöttgen et al. 2015 zeigten, dass ein cN3-Status ein ungünstiger, dass Erreichen einer pathologisch kompletten Remission ein günstiger Prognosefaktor nach neoadjuvanter Radiochemotherapie ist und dass auch das T-Stadium bei cN3 Tumoren einen wichtigen prognosebestimmenden Stellenwert nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und Operation hat [882]. In der ESPATUE Studie zur Induktionschemotherapie, simultanen neoadjuvanter Radiochemotherapie gefolgt von einer Resektion im Vergleich zur Induktionschemotherapie und definitiven Radiochemotherapie hatten 37 % der Patienten ein Stadium IIIB mit mediastinalem Lymphknotenbefall [680]. Randomisiert wurden nach neoadjuvanter Radiochemotherapie ausschließlich Patienten, die nach neoadjuvanter Radiochemotherapie als R0-resektabel erschienen. Insgesamt wurden 65% der eingeschlossenen Patienten randomisiert, was die Bedeutung eines guten Downstagings bei ausgedehnterem Mediastinalbefall vor der Operation aufzeigt. Die 5-Jahres-Überlebensraten nach Randomisation lagen im bimodalen Arm bei 40% und im trimodalen Arm bei 44% nach 5 Jahren. Sie unterschieden sich damit nicht signifikant ($p=0,34$). Nach einer Metaanalyse der randomisierten Studien lässt sich die R0-Resektionsrate durch eine neoadjuvante Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen neoadjuvanter Chemotherapie deutlich erhöhen (Odds-ratio: 0,46) [881]. Die randomisierte SAKK 16/00-Studie zur neoadjuvanter Chemotherapie und Resektion gefolgt von einer Strahlentherapie bei

postoperativen Risikofaktoren im Stadium IIIA versus neoadjuvante sequentielle Radiochemotherapie plus Operation schloss auch Patienten im Stadium IIIA4 ein [784]. Die Raten postoperativer Komplikationen waren nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und Chemotherapie gleich. Die Überlebensdaten von Patienten mit Mediastinaltumoren > 5 cm waren aber nach neoadjuvanter Chemotherapie ungünstig. Hier starben 7 von 8 Patienten innerhalb der Nachbeobachtungszeit versus 4 von 8 Patienten nach neoadjuvanter Radiochemotherapie. In dieser Studie wurde eine sequentielle Radiotherapie nach einer Induktionstherapie verwendet und nur eine Rate pathologisch kompletter Remissionen von 16% bei den resezierten Patienten erzielt. Nach neoadjuvanter simultaner Radiochemotherapie wurden doppelt so hohe pCR-Raten erreicht [680]. Darüber hinaus kann ein mediastinales Downstaging zu einem pN0/N1 Status bei > 60% der Patienten durch eine neoadjuvante simultane Radiochemotherapie erreicht werden [756]. Eine wichtige Funktion kann die Operation auch als Salvage-Maßnahme nach voll dosierter simultaner Radiochemotherapie bei Tumorpersistenz haben. Cerfolio et al. und die RTOG-Studiengruppe zeigten, dass eine Operation mit Lobektomie auch nach simultaner Radiochemotherapie bis 60 Gy sicher ist [880], [879]. 63% der in der RTOG Studie operierten Patienten hatten eine komplette Remission im Mediastinum.

Insgesamt ist der Zusatznutzen einer Operation im Vergleich zur definitiven Radiochemotherapie und Durvalumab-Erhaltungstherapie in diesen fortgeschrittenen Stadien nicht erwiesen. Die Ergebnisse weiterer (laufender) konfirmatorischer Studien sind sehr wichtig. Die definitive Radiochemotherapie bleibt die Standard-Bezugstherapie, die auch bei den meisten Patienten so durchgeführt wird. Sollte ein operatives Vorgehen im Einzelfall erwogen werden, ist eine sehr gute Patientenselektion und die Vermeidung relevanter Toxizitäten von erheblicher Bedeutung. Die R0-Resektion soll in diesen Stadien auch im Mediastinum nach den Kriterien der IASLC histopathologisch evaluiert werden [802].

8.5.6. Stadium IIIA4, IIIB und IIIC beim NSCLC – Multimodale Therapiekonzepte bei klarer Inoperabilität

| 8.53 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-----------|---|------------------|
| EK | <p>Patienten im Stadium IIIA4 / IIIB und IIIC sollen in der Regel- wenn Allgemeinzustand und Tumorausdehnung dies zulassen – eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie erhalten.</p> <p>Die Chemotherapie soll bei definitiver Radiochemotherapie simultan und nur bei medizinischer Kontraindikation allein sequentiell durchgeführt werden.</p> | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Die Metaanalyse von Auperin et al. 2010 von 7 zu diesem Zeitpunkt verfügbaren randomisierten Studien bildet die Evidenzgrundlage für die Aussage, dass eine simultane Kombination aus Strahlentherapie und simultaner platinhaltiger Chemotherapie effektiver ist als eine sequentielle Kombination [888]. Fünf der 6 Studien in dieser Metaanalyse verwendeten Cisplatin bei der simultanen Radiochemotherapie, eine Studie Carboplatin. Es wurde ein signifikanter Überlebensvorteil in den Armen mit simultaner Radiochemotherapie gefunden (HR 0,84: 95% CI: 0,74-0,95). Diese Aussage wird in einer aktuelleren Metaanalyse auf dem Endpunkt der Überlebensraten nach 2-5 Jahren bestätigt [885]. Neben dem Gesamtüberleben war auch die lokale Tumorkontrolle in den Armen mit simultaner Chemotherapie verbessert. An Nebenwirkungen war die Hämatotoxizität und das Risiko einer Ösophagitis vom Grad 3-4 bei simultaner

Radiochemotherapie erhöht [888], [885]. Andere Organtoxizitäten waren bei simultaner versus sequentieller Chemotherapie gleich. Seither wurden die großen randomisierten Studien zur definitiven Radiochemotherapie mit sehr guten Langzeitergebnissen mit simultaner, platinhaltiger Kombinationschemotherapie durchgeführt [679], [883], [680], [886], [887], [832].

| 8.54 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad B | Sowohl bei der simultanen als auch einer sequentiellen Radiochemotherapie sollten zwei Zyklen einer voll-dosierten cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie (Zyklusintervall 3-4 Wochen) appliziert werden. Kombinationspartner sind bei simultaner Therapie in der Regel Vinorelbine oder Etoposid. | |
| Level of Evidence 1 | [889]; [646]; [890]; [891]; [892]; [893]; [894]; [895]; [896]; [897]; [774]; [739]; [738]; [680]; [898]; [899]; [900] | |
| | Starker Konsens (96%) | |

Unter den sechs randomisierten Studien, auf denen die Metaanalyse von Auperin et al. 2010 und der Standard einer simultanen Strahlenchemotherapie beim NSCLC im Stadium III beruht, wird eine simultane Zweierkombination aus Cisplatin/Etoposid [900] oder Cisplatin und einem Vinca-Alcaloid als Grundgerüst der simultanen Chemotherapie über 2 Zyklen verwendet [899], [897]. Etoposid/Cisplatin zeigte in einzelnen randomisierten Studien im Vergleich zu Carboplatin/Paclitaxel bei simultaner Radiochemotherapie ein günstigeres Toxizitäts- und Effektivitätsprofil [889], [896]. Die Studie von Bi et al. wurde mit Patienten im Performance-Status ECOG2 durchgeführt [889]. Eine erhöhte Wirksamkeit von Etoposid/Cisplatin im Vergleich zu Paclitaxel/Platin-Derivat wurde im direkten Vergleich auch in einer Metaanalyse gefunden [895]. In der internationalen Registerstudie von Palma et al. 2013 mit 819 Patienten wurden nach simultaner Radiochemotherapie mit Carboplatin/Taxol höhere Raten von therapieassoziierten Pneumonitiden gefunden als mit Cisplatin/Etoposid [894]. Dies wurde in den randomisierten Studien von Bi et al. (2020) und Liang et al. (2017) bestätigt. Größere randomisierte Studien mit Cisplatin/Etoposid oder Cisplatin/Vinorelbin simultan zur Strahlentherapie wurden von Fournel et al. 2005 und Senan et al. 2016 bzw. Zatloukal et al. 2004 und Eberhardt et al. 2015 durchgeführt. Im Vergleich der Vinca-Alakaloide als Kombinationspartner mit Cisplatin zeigte Cisplatin/Vinorelbin im Stadium IV eine höhere Wirksamkeit als Cisplatin/Vindesin [893]. Cisplatin/Vinorelbin als palliative Chemotherapie im Stadium IV ist weniger hämatotoxisch als Cisplatin/Vindesin/Mitomycin [892]. Nach vorausgegangener Induktionschemotherapie mit Cisplatin/Taxol war die Rate an Grad 4 Thrombozytopenien unter Cisplatin/Navelbine simultan zur Strahlentherapie mit 3% deutlich niedriger als unter Cisplatin/Etoposid mit 22% [774], [680].

In der PACIFIC-Studie erhielten 208 Patienten ein Taxan, 114 Patienten Etoposid und 125 Navelbine als Kombinationspartner von Cisplatin oder Carboplatin simultan zur Strahlentherapie [891]. Die unter der Durvalumab-Konsolidationstherapie beobachteten Toxizitäten unterschieden sich in Abhängigkeit von den verschiedenen vorausgegangenen Zytostatikakombinationen nicht [891].

Der Nutzen einer Induktions- oder Konsolidationschemotherapie über eine simultane Radiochemotherapie hinaus wurde bisher nicht direkt durch randomisierte Studien nachgewiesen [890]. Da eine Durvalumab-Konsolidation Standard für Patienten mit PD-

L1 exprimierenden Tumoren geworden ist, wird aktuell nur die Induktionschemotherapie zusätzlich zur simultanen Radiochemotherapie von einigen Gruppen eingesetzt. Unter den in die Pacific-Studie aufgenommenen Patienten erhielten 27% der Patienten eine Induktionschemotherapie. Bemerkenswert war, dass Severe Adverse Events unter der Durvalumab-Konsolidation bei Patienten mit Induktionschemotherapie seltener beobachtet wurden als bei Patienten ohne Induktion (18% vs. 33%, [705]). Eine Effektivität der Induktionschemotherapie wurde hingegen in randomisierten Studien vor OP bei Patienten mit NSCLC im Stadium III gefunden. Hier wurden 2-3 Zyklen appliziert [646].

Insgesamt müssen Allgemeinzustand und Komorbidität und Alter der Patienten bei der individuellen Therapieauswahl Berücksichtigung finden. So haben ältere Patienten mehr Nebenwirkungen bis hin zu Todesfällen unter simultaner Radiochemotherapie [738]. Im Einzelfall kann auch eine niedrigdosierte tägliche simultane Carboplatin- oder Cisplatin-Therapie bei älteren Patienten oder Patienten mit Komorbiditäten erwogen werden, die nicht für eine voll-dosierte Kombinationschemotherapie geeignet sind. Entsprechende Schemata haben in randomisierten Studien Ihre Effektivität im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie gezeigt [739], [898].

| 8.55 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-------------------------------|--|----------|
| Empfehlungs-grad B | Die Strahlentherapie sollte nach dem involved field Prinzip auf der Basis eines aktuellen prätherapeutischen PET-CT und des feingeweblichen Stagings erfolgen. Herz- und Lungenschonung sollten nach dem Stand der Technik optimiert werden. | |
| Level of Evidence 3 | [585]; [853]; [887]; [901]; [902]; [903]; [904]; [905]; [906] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Eine aktuelle PET-CT Untersuchung und eine minimal invasive Ausbreitungsdiagnostik des mediastinalen Lymphabflusses, in der Regel mittels endoskopisch ultraschallgesteuerter transbronchialer Nadelaspirationsbiopsien (EBUS-TBNA), sowie der Bronchoskopie-Befund bilden die Grundlage der Bestrahlungsplanung für Patienten mit NSCLC im Stadium III. Bei etwa 5-10% der Patienten kann mittels EBUS-TBNA ein Befall PET-negativer Lymphknoten histopathologisch nachgewiesen werden [901]. Auch kann die Falscherkennungsrate des PET/CT insbesondere in vom Primärtumor entfernt gelegenen Lymphknoten und außerhalb des lappenspezifischen Lymphabflusses recht hoch sein [902], [901]. Insgesamt ist eine Bestrahlungsplanung auf der Basis eines PET/CT ergänzt durch eine minimalinvasive mediastinale Ausbreitungsdiagnostik nach den Ergebnissen vergleichender Untersuchungen präziser als die Bestrahlungsplanung mit elektiver Lymphknotenbestrahlung nach einer Lungenlappen-spezifischen Ausbreitungswahrscheinlichkeit. Die loko-regionale Tumorkontrolle war in der PET-Plan-Studie nach PET-basierter Bestrahlungsplanung einer größervolumigen Strahlentherapie mit Einbeziehung elektiver Lymphknotenareale und von CT-positiven Lymphknoten in einer per Protokoll Analyse nicht unterlegen [887]. In dieser Studie wurde die gesamte befallene, Lymphknotenstation mit einem PET-positiven Lymphknoten ins klinische Zielvolumen einbezogen. Das Planungszielvolumen enthielt zur Berücksichtigung von Lagerungsabweichungen und internen Bewegungen einen zusätzlichen Saum von 8-10 mm. Im PET-basierten Behandlungsarm wurden gering höhere Gesamtdosen appliziert, was bei den etwas kleineren Zielvolumina innerhalb der Organtoleranzen möglich war.

Die RTOG 0617 Studie beruhte auch auf einer PET-basierten Bestrahlungsplanung, bei der PET- oder CT-positive Lymphknoten ins Gross Target Volume einbezogen wurden. Dieses wurde zur Erfassung mikroskopischer Tumorausläufer um 0,5 -1,0 cm zum klinischen Zielvolumen expandiert. Zusätzlich wurden Atmungsbewegung und Set-up Fehler bei der Festlegung der Planungszielvolumens großzügig berücksichtigt (Bradley 2020). Zur Zielvolumenkonturierung nach dem Involved-field-Prinzip nach PET-CT und klinisch-pathologischen Befunden sei auf die Konsensus-basierten Reports der ESTRO-ACROP und der EORTC Arbeitsgruppen verwiesen [585], [903].

Zur Herz- und Lungenschonung kann der Hochdosisbereich mittels Intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT) mit statischen Feldern oder der volumenmodulierten-Rotations-IMRT (VMAT) eng an das Zielvolumen angepasst werden und damit das Risiko einer Pneumonitis oder auch die Herzbelastung im Vergleich zur 3D-konformalen Strahlentherapie gesenkt werden [853]. Daten über einen Zusammenhang zwischen Dosis-Volumen-Parametern der Herzbelastung und dem Langzeitüberleben der Patienten sind widersprüchlich [904]. Welche Substrukturen des Herzens besonders bei der Formung der Dosisverteilung zu berücksichtigen sind, ist Gegenstand laufender Untersuchungen [905]. Interaktionen zwischen medikamentöser Tumortherapie und Strahlentherapie sind besonders zu berücksichtigen [906].

| 8.56 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad B | Die Dosierung der Strahlentherapie soll biologisch einer Gesamtdosis zwischen 60 und 70 Gy bei konventioneller Fraktionierung (1,8-2 Gy/die) entsprechen. | |
| Level of Evidence 2 | [680]; [907]; [908]; [909]; [910]; [911] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.57 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad B | Eine Prolongierung der Strahlentherapie durch Unterbrechungen soll vermieden werden. | |
| Level of Evidence 4 | [680]; [907]; [908]; [909]; [910]; [911] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Eine Dosis von 60 Gy in sechs Wochen ist effektiver als niedrigere Gesamtdosen [909], [910]. Die CHART-Studie (ohne gleichzeitige Chemotherapie) legte nahe, dass eine Steigerung der biologisch effektiven Dosis über 60 Gy hinaus eine Verbesserung der Langzeitergebnisse bringen kann [911]. Mit der Entwicklung hochkonformaler Bestrahlungstechniken wurden teils erhebliche Dosisescalationen (bis 90 Gy, meist in Phase I/II

Studien) untersucht. Die Metaanalyse von Ramroth (3795 Patienten aus 25 randomisierten Vergleichen zur Frage der Strahlendosis) kam aber zu dem Ergebnis, dass eine Dosisescalation über 70 Gy bei simultaner Chemotherapie zu einem schlechteren Überleben führt. In den Studien mit alleiniger Radiotherapie korrelierte die Erhöhung der biologisch effektiven Dosis mit einer besseren Tumorkontrolle und einem Überlebensvorteil.

Die RTOG 0617 randomisierte zwei Dosisstufen (n = 544; 60 Gy/30 Fraktionen versus 74 Gy /37 Fraktionen) einer simultanen Radiochemotherapie (2 Zyklen Carboplatin / Paclitaxel) gefolgt von zwei weiteren Gaben von Carboplatin/Paclitaxel. Der Hochdosisarm zeigte ein signifikant schlechteres Überleben (HR 1.8 CI 1,09-1,76). Es kam zu vermehrten Protokollverstößen und einer schlechteren lokalen Tumorkontrolle (p=0,07), aber auch zu erhöhter kardialer und ösophagealer Toxizität.

Die referierten Daten beruhen auf einer sogenannten konventionellen Fraktionierung mit täglichen Einzeldosen von 1.8 -2 Gy. Eine Erhöhung der biologischen Wirksamkeit wurde auch durch eine Änderung der Fraktionierung, meist mit Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit untersucht. Die akzelerierte hyperfraktionierte Strahlentherapie bis zu einer Gesamtdosis von 65 Gy -71 Gy in 5,5 Bestrahlungswochen liegt im selben effektiven Dosisbereich wie eine konventionell fraktionierte Strahlentherapie bis 60-70 Gy und führte mit der Trimodalität einschließlich Operation zu vergleichbaren Ergebnissen [680]. In der Metaanalyse von Mauguenetal. (1637 Patienten im Stadium III NSCLC; 10 Studien) war das 5 Jahresüberleben geringfügig besser (10.8 vs. 8.3 %), allerdings ohne Vorteil für das progressionsfreie Überleben. Die Ösophagustoxizität war relevant höher (> 3: 19 versus 9 Prozent) und der logistische Aufwand erheblich. Inwieweit moderne integrierte Boostkonzepte das Nutzenverhältnis verbessern, bedarf kontrollierter Studien. Eine Verlängerung der Behandlungszeit durch geplante oder unvorgesahene Unterbrechungen der Strahlenbehandlung ist strahlenbiologisch aufgrund der schnellen Repopulierung von Lungenkarzinomen ungünstig [907] und hat zu einer Verschlechterung der Ergebnisse geführt [908].

| 8.58 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|--------------------------------|--|----------|
| Empfehlungsgrad A | Patienten nach definitiver Radiochemotherapie ohne Progress soll bei PD-L1 Expression von $\geq 1\%$ auf Tumorzellen eine Konsolidierung mit dem PD-L1 Antikörper Durvalamab über 1 Jahr angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1b | [883]; [706]; [912]; [913]; [914]; [915]; [679] | |
| | Konsens (83%) | |

Die Hinzunahme von Immuntherapie zur definitiven Radiochemotherapie stellt einen der erheblichen therapeutischen Fortschritte im Stadium III dar. Das randomisierte STAR Trial (Vaccinierung mit Tecemotide nach Radiochemotherapie jeglicher Art; n = 1239, 2:1 Randomisierung) hatte bei insgesamt fehlendem Überlebensvorteil ein starkes Signal in der Gruppe der Patienten mit simultaner Radiochemotherapie ergeben (p=0,016; medianes Überleben 30,8 versus 20,6 Monate). Im PACIFIC Trial (713 Patienten 2:1 Randomisierung gegen Placebo) wurde der PD-L1 Inhibitor Durvalumab (3-wöchentlich über 12 Monate nach Ansprechen auf eine platinbasierte simultane

Radiochemotherapie untersucht. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der Radiochemotherapie für nicht progrediente Patienten. Ein prätherapeutisches PET-Staging war nicht obligat und die Stagingmodalitäten waren nicht festgelegt. Diese Aspekte sollten für Interstudienvergleiche bewusst sein, dürften aber für Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachrangig sein. Sowohl das mediane Überleben (48 vs. 29 Monate) wie das 4-Jahres-Überleben (50 vs. 36%) waren für die Konsolidierung mit Durvalumab signifikant besser. Ein ausgeprägter Effekt war für das metastasenfremie Überleben nachweisbar. In multivariater (post hoc) Analyse hatten nur die Patienten mit einer PD-L1 Expression < 1% keinen Vorteil. Nebenwirkungen waren geringfügig erhöht (G3/4 31% vs. 26% im Placebo-Arm, speziell Pneumonien und Schilddrüsenveränderungen). [679], [706].

Im Gegensatz zur Immuntherapie zeigten Ansätze mit zielgerichteten Substanzen (EGFR-Inhibitoren, Antiangiogenese) bisher keine positiven Ergebnisse (Übersicht bei Reck et al.) Viele Studien (Phase I/II) mit gleichzeitiger Gabe wurden vorzeitig aufgrund von teils schwerwiegenden Komplikationen abgebrochen. In einer randomisierten Phase III zur Erhaltungstherapie mit Gefitinib (SWOG S0023) mit 243 Patienten ohne Progression nach simultaner Radiochemotherapie (61 Gy simultan mit 2 Zyklen Cisplatin/Etoposide) gefolgt von 3 Zyklen Docetaxel war das Überleben in der Gefitinib-Gruppe gegen Placebo signifikant schlechter. Ursache schien eher vermehrte Tumorprogression als Toxizität.

In der RTOG-Studie 0617 (n = 544) wurde neben einer Dosisescalation die Hinzunahme von Cetuximab in einem 2x2 (faktoriellen) Design geprüft. Cetuximab wurde parallel zu Carboplatin/Paclitaxel während der Strahlentherapie gegeben. Diese wurde von einer Konsolidierung mit weiteren 2 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel gefolgt. Cetuximab führte zu keiner Verbesserung des Überlebens (HR 1,07 CI 0,84-1,35). Grad 3-5 Nebenwirkungen waren signifikant erhöht. (86 versus 76 %).

| 8.59 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad B | Nach definitiver Radiochemotherapie sollte keine konsolidierende Chemotherapie erfolgen. | |
| Level of Evidence 1b | [832]; [916]; [917]; [835]; [918]; [919] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Während eine Induktionschemotherapie mit Carboplatin-basierten Protokollen zur simultanen Chemo-/Radiotherapie die Ergebnisse nicht verbessern konnte, wurde in einer multizentrischen Phase-II-Studie mit einer Konsolidierungschemotherapie (3 Zyklen Docetaxel) im Nachgang zu einer volldosierten simultanen Radiochemotherapie (61 Gy, 2 Zyklen Cisplatin/Etoposid) ein medianes Überleben von 26 Monaten und ein 3-Jahres-Überleben von 37 % erreicht [918]. Dieses Konzept wurde in der randomisierten Studie INT 0139 (IIIA) als Standard für den Radiochemotherapie-Arm übernommen [835]. Auch in der PROCLAIM-Studie zum Stellenwert von Pemetrexed/Platin für die simultane Radiochemotherapie war eine Konsolidierungschemotherapie Teil des Protokolls [832].

Ein randomisierter Phase-III-Vergleich der Hoosier Oncology Group [919] des obigen Konsolidierungsprotokolls gegen die alleinige simultane Radiochemotherapie wurde allerdings nach 203 Patienten vorzeitig abgebrochen, da gemäß einer Interimsanalyse keine signifikante Ergebnisverbesserung mehr erreicht werden konnte. Das mediane Überleben betrug in beiden Armen 21,7 Monate, das 3-Jahres Überleben 27 %. Im Konsolidierungsarm war die Morbidität erhöht und die therapieassoziierte Letalität mit 7 % auffällig. Auch die koreanische KCSG—Lu05-04 (Konsolidierung mit Docetaxel) [916] und die deutsche GILT-Studie (Konsolidierung mit cisPT/Vinorelbine) [886] zeigen keinen Vorteil für eine Konsolidierungsschemotherapie, sodass alle 3 zur Frage der Konsolidierungsschemotherapie randomisierten Studien mit volldosierter Chemotherapie während der Strahlentherapie negativ ausfielen. Ungeklärt ist die Bedeutung zusätzlicher Chemotherapie nach einer schwächer dosierten Radiochemotherapie (z.B. wöchentliche Gabe von Carboplatin/Taxanen).

| 8.60 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|---|----------|
| EK | Beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom soll keine prophylaktische Ganzhirn-Bestrahlung durchgeführt werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Zwischen 20 und 40 % der Patienten mit NSCLC entwickeln Hirnmetastasen [920]. Im Gegensatz zur Situation beim kleinzelligen Lungenkarzinom führt eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom jedoch zu keiner Verbesserung des Gesamtüberlebens, obwohl eine hoch signifikante Reduktion für das Auftreten von Hirnmetastasen in allen bisher publizierten 8 randomisierten Studien nachweisbar war. Mehrheitlich wurden Dosen von 30 Gy in 10-15 Fraktionen verwendet. In der Metaanalyse von Li et al. [921] unter Erfassung von 1568 Patienten lag die Hazard ratio zugunsten von PCI bei 0,29 (CI 0,2-0,4). Das Gesamtüberleben war jedoch gleich (HR 1,08 (CI 0,97-1,21)). Neurokognitive Veränderungen wurden in praktisch allen Studien als sekundärer Endpunkt erhoben. Im systematischen Review von Zeng et al. ([922], 16 Studien Patienten n= 3553, sowohl SLLC wie NSCLC) werden die eingesetzten Instrumente und die Qualität der Daten als heterogen eingestuft, jedoch die Inzidenz neurokognitiver Störungen nach PCI als eindeutig erhöht gewertet. Einflüsse auf die globale Lebensqualität waren in der aktuellen NVALT-11 Studie jedoch trotz Zunahme leichter und mässiger neurokognitiver Einschränkungen im PCI-Arm nicht nachweisbar [923].

| 8.61 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|----------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungs- grad B | Eine palliative thorakale Strahlentherapie sollte bei Patienten, für die kurative Therapiekonzepte trotz lokaler Krankheitssituation nicht geeignet sind, bei bestehender oder bevorstehender thorakaler Symptomatik durchgeführt werden. Verkürzte Fraktionierungsschemata sollten in Abhängigkeit vom Zustand und Wunsch des Patienten eingesetzt werden. | |
| Level of Evidence 2 | [924]; [925]; [926]; [927]; [928]; [929]; [930]; [931]; [932] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Etwa 20-35% der Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC können aufgrund Tumorgröße, Allgemeinzustand und Comorbiditäten keine definitive multimodale Therapie erhalten [924]. Eine thorakale Bestrahlung zur Symptomlinderung oder Verhinderung von kurzfristig drohenden Komplikationen ist ausgesprochen wirksam (Übersicht bei [925]). Verkürzte Fraktionierungsschemata mit reduzierter biologisch effektiver Gesamtdosis (z.B. 1 x 10 Gy, 2 x 8.5 Gy, 5x 4 Gy, 10 x 3 Gy, 13-15x 3 Gy) wurden in prospektiv randomisierten Studien validiert. Bezgl. Effektivität fanden sich sowohl im Cochrane Review von Stevens et al. [926] wie in der Metaanalyse von Fairchild et al. [927] keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Fraktionierungen. Das mediane Überleben lag bei knapp 9 Monaten. Allerdings scheinen Patienten in gutem Allgemeinzustand bzgl. 2 Jahresüberleben von höheren Gesamtdosen (> 35 Gy BED10) zu profitieren. Auch die aktualisierte ASTRO-Leitlinie zur palliativen thorakalen Strahlentherapie von 2018 [928], die auf der Basis von 3 randomisierten Studien [929], [930] und [931] auf einen möglichen Überlebensvorteil durch simultane Radiochemotherapie bei Patienten, die für eine Chemotherapie in Frage kommen, hinweist, empfiehlt, die Dauer und Intensität der Bestrahlung zu individualisieren. Allerdings sind die Kriterien für eine entsprechende Patientenselektion noch nicht klar definiert. Inwieweit der gezielte Einsatz von Immun-Check-Point Inhibitoren die Krankheitsdynamik und Indikation zur umschriebenen lokalen Therapie verändert, ist derzeit noch unklar (siehe auch Kapitel Oligometastasierung). In einer großen retrospektiven Studie betragen die symptombezogenen Ansprechraten auf eine palliative Strahlentherapie 68% für Hämoptysen, 54% für einen tumorbedingten Husten, 51% für Thoraxschmerzen, 38% für Dyspnoe und 8% für eine Dysphagie [932].

Konsultation

8.5.7. Algorithmen Stadium III

Algorithmus IIIA prätherapeutisch

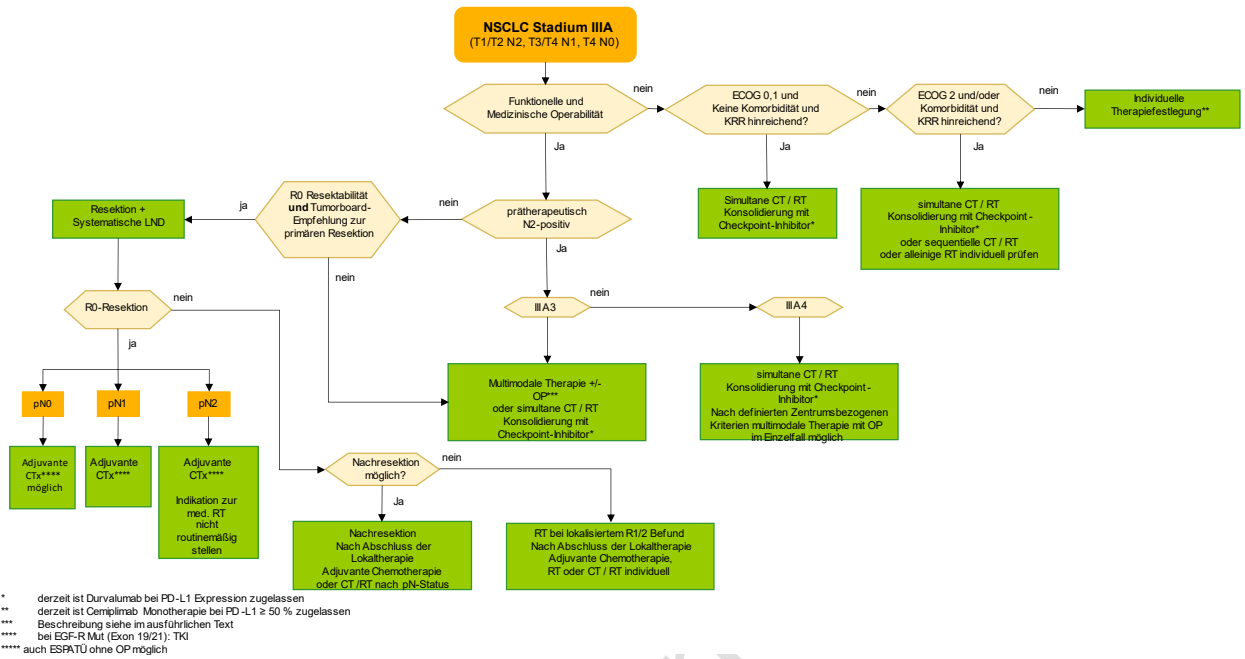


Abbildung 14: Algorithmus NSCLC Stadium IIIA

Algorithmus IIIB prätherapeutisch

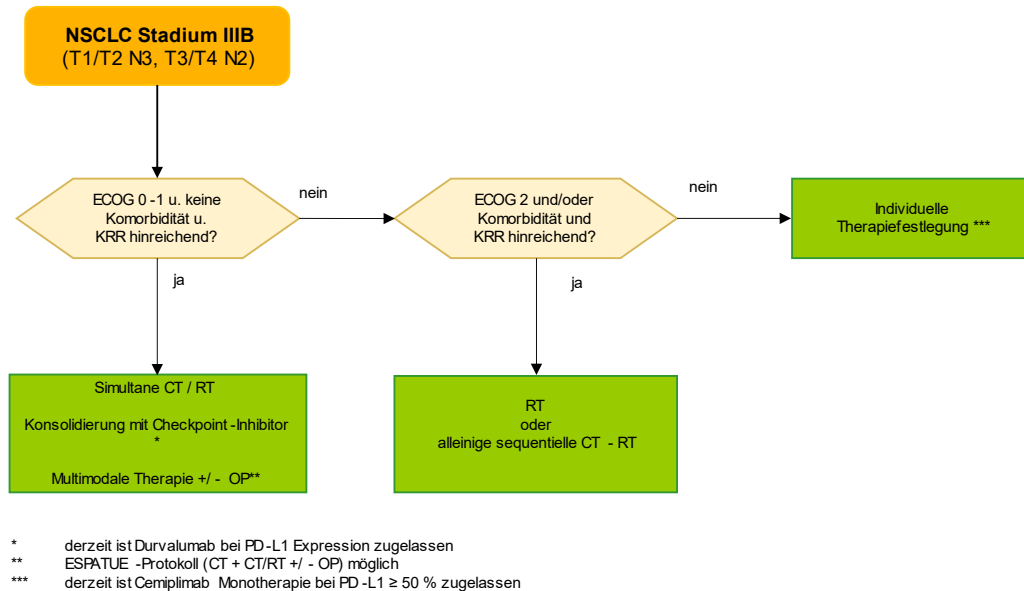
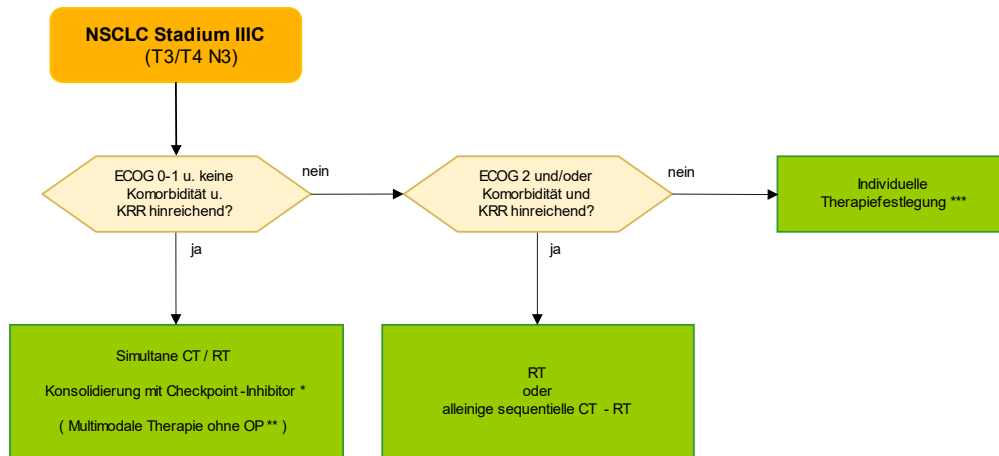


Abbildung 15: Algorithmus zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium IIIB

Algorithmus IIIC prätherapeutisch



- * derzeit ist Durvalumab bei PD-L1 Expression zugelassen
- ** ESPATJUE ohne OP möglich
- *** derzeit ist Cemiplimab Monotherapie bei PD-L1 \geq 50 % zugelassen

Abbildung 16: Algorithmus NSCLC Stadium IIIC

8.6. Stadium IV (ohne Indikation zur definitiven Lokaltherapie)

8.6.1. Allgemeine Prinzipien (inkl. molekulare Testung und Erhebung des Performance Status)

| 8.62 | Konsensbasierte Empfehlung | 2018 |
|-----------|--|------|
| EK | Die mediane Überlebenszeit von Patienten im Stadium IIIB/IV beträgt bei unselektionierter Behandlung 8-18 Monate und ist deutlich günstiger bei der zielgerichteten Therapie von ausgewählten, therapeutisch angehbaren molekularen Veränderungen (Median bis > 4 Jahre). In dieser Situation sollte von Beginn der Behandlung an ein stabiler und zuverlässiger Betreuungskontext hergestellt werden. Dafür sollte auch der unmittelbare Zugang zu einem interdisziplinären Betreuungskonzept (z. B. in zertifizierten Krebszentren) ermöglicht werden. | |
| | Starker Konsens (93%) | |

| 8.63 | Konsensbasierte Empfehlung | 2018 |
|-----------|---|------|
| EK | Neben der medizinischen Behandlung sollten die Möglichkeiten zur Rehabilitation, psychoonkologischen Unterstützung, Sozialberatung bzw. Unterstützung durch Selbsthilfegruppen und der frühen palliativen Therapie angesprochen werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.64 | Konsensbasierte Empfehlung | 2018 |
|-----------|--|------|
| EK | Im gesamten Krankheitsverlauf sollen bei Bedarf lokale Maßnahmen rasch eingeleitet werden, z.B. bei Hirnmetastasen, Pleuraerguss, drohender Querschnittslähmung, Bronchialobstruktion. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.65 | Konsensbasierte Empfehlung | 2018 |
|-----------|--|------|
| EK | Bei prätherapeutischer Vorstellung in einem interdisziplinären Zentrum sollte eine zeitnahe Entscheidungsfindung (möglichst innerhalb 10 Arbeitstagen nach Diagnosestellung) und -Umsetzung (interdisziplinäre Tumorkonferenz; Dokumentation der empfohlenen Therapie) gewährleistet sein. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.66 | Konsensbasierte Empfehlung | 2018 |
|-----------|--|------|
| EK | Vor Einleitung der Therapie soll der ECOG Performance Status erhoben werden. | |
| | Konsens (100%) | |

| 8.67 | Konsensbasierte Empfehlung | 2018 |
|-----------|--|------|
| EK | Vor Einleitung einer Therapie soll geprüft werden, ob eine OMD (oligometastatic disease) Situation mit einem potentiell kurativen Ansatz vorliegt. | |
| | Konsens (100%) | |

Tabelle 32: Empfehlungen zur molekularen Testung (siehe Kapitel 6.6.10)

| Empfehlungen zur molekularen Testung (siehe Kapitel 6.6.10) | |
|---|---|
| EK | Anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes / der Tumorzellen von allen NSCLC im Stadium IV sollen molekularpathologische Untersuchungen hinsichtlich aller therapeutisch relevanten molekularen Veränderungen (nach gegenwärtigem Stand vor Erstlinientherapie als Mindestanforderung EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21, BRAF V600 Mutationen, ALK-Fusionen, ROS1-Fusionen, RET-Fusionen und NTRK1-3-Fusionen) eingeleitet werden. |
| EK | <p>In den Gewebeproben von Therapie-naiven Patienten im Stadium IV soll parallel zu den molekularpathologischen Untersuchungen eine immunhistochemische Untersuchung auf PD-L1-Expression durchgeführt werden*. Soweit nur zytologische Präparate mit Tumorzellen zur Verfügung stehen, soll bei entsprechenden Patienten eine Aufarbeitung in Zellblocktechnik mit nachfolgender immunzytochemischer Untersuchung auf PD-L1-Expression (TPS, s.u.) erfolgen.</p> <p>Das Ergebnis ist als Prozentsatz membranös positiver Tumorzellen (Tumour Proportion Score, TPS) und als Prozentsatz positiver Immunzellen (Immun Cell Score, IC-Score) anzugeben. Eine externe Qualitätssicherung im Rahmen von Ringversuchen soll nachgewiesen werden.</p> <p>Eine entsprechende Untersuchung (TPS) soll auch bei Patienten im Stadium III bei geplanter definitiver Strahlenchemotherapie erfolgen.</p> <p>Die Empfehlung zur Untersuchung der PD-L1-Expression gilt für alle histologischen NSCLC-Typen (siehe auch Therapiealgorithmus NSCLC IV)</p> |
| EK | Bei den molekularpathologischen Untersuchungen soll eine Methodik eingesetzt werden, die innerhalb von 10 Arbeitstagen zu einer definitiven Diagnose kommt, und die sensitiv genug ist, um Mutationen auch in Geweben mit nur 10 % Tumoranteil nachweisen zu können. |

Empfehlungen zur molekularen Testung (siehe Kapitel 6.6.10)

| | |
|----|---|
| | Für den Nachweis von Fusionen sollen Fluoreszenz-in-situ Hybridisierungen und immunhistochemische Nachweise oder Sequenzierverfahren nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie verwendet werden ⁵ . Es soll eine qualitätsgesicherte, gewebesparende und umfassende (therapierelevante Targets) Methodik zum Einsatz kommen. Eine externe Qualitätssicherung im Rahmen von Ringversuchen soll nachgewiesen werden. |
| EK | Bei nicht ausreichendem Gewebe für eine molekulare Diagnostik, und wenn eine erneute Biopsie nicht mit vertretbarem Risiko durchgeführt werden kann, soll eine Liquid Biopsy durchgeführt werden, vorausgesetzt eine histologische/zytologische Diagnose-sicherung ist gegeben. |

Hintergrund

Im Gesamtkollektiv der Patienten im Stadium IV sowie Stadium IIIB ohne Indikation zur definitiven Lokalthherapie (altes Stadium IIIB, welches aufgrund der Größe bzw. Lage des Tumors oder Vorliegen eines Pleuraergusses nicht einer kurativen Radiotherapie zugeführt werden kann) liegt die mediane Überlebenszeit bei 8-18 Monaten [933], [934], [935]. Im Vergleich zum metastasierten Kolon- oder Mammakarzinom (mediane Überlebenszeit 20-24 Monate) ist diese Zeitspanne deutlich kürzer und der Altersmedian (67 Jahre) sowie die Frequenz von Komorbiditäten (COPD, KHK, pAVK) höher. In diesem Zeitfenster treten neben sonstigen Manifestationen häufig schmerzhafte oder frakturgefährdete Skelettmetastasen sowie Hirnmetastasen (meist mit zunächst diskreter Symptomatik) auf. Zum Erhalt der Lebensqualität ist eine rasche Diagnostik und Therapieeinleitung notwendig; gleichermaßen auch bei einer lokoregionären Progression mit interventioneller Behandlungsnotwendigkeit (Pleuraerguss; endobronchial okkludierendes, intramural stenosierendes oder extrabronchial komprimierendes Tumorwachstum in Lappen- oder Hauptbronchus bzw. Trachea) oder der Notwendigkeit zur palliativen lokoregionären Kontrolle (Einschmelzung mit drohender Infektion oder Blutung; Brustwandinfiltration). Hierzu bedarf es des Zugangs zu einem Betreuungskontext, in dem schnell, kompetent und sicher entschieden und therapiert wird. Voraussetzung dafür ist ein rascher Zugang zu interdisziplinär mit adäquater Expertise getroffenen Entscheidungen (Tumorkonferenz). Grundsätzlich sollten hier onkologisch erfahrene Pneumologen, Thoraxchirurgen, Radioonkologen, internistische Onkologen und im Bedarfsfall Palliativmediziner einbezogen sein.

Für eine gute Lebensqualität ist neben der kompetenten Durchführung der symptomorientierten, spezifischen Therapiemaßnahmen auch die adäquate Information des Patienten und seiner Angehörigen notwendig, um Sicherheit im Behandlungsablauf zu vermitteln und zugleich die Möglichkeit einer aktiven und betreuten Auseinandersetzung mit der begrenzten Lebensperspektive zu eröffnen. Voraussetzung hierfür ist die Information über Art, Charakter, Prognose und Behandlungsmöglichkeiten der Erkrankung für Patient und Angehörige, sowie die fortlaufende Reflexion hierzu im Behandlungsverlauf. Die Herausforderungen in physischer, psychischer, sozialer und spiritueller Dimension sind komplex. Präferenzsensitive Betreuung bedeutet, die für den einzelnen Patienten notwendigen Maßnahmen, die individuellen Ziele und die individuellen Präferenzen während des Krankheitsverlaufes auf den genannten Ebenen jeweils adäquat zu erfassen und darauf einzugehen. Grundlage ist eine realitätsbezogene, stützende

Kommunikationslinie (Prognose der Erkrankung; potentieller Nutzen krankheitsspezifischer Maßnahmen; potentielle Bedeutung palliativmedizinischer Maßnahmen mit oder ohne Verbindung zu alternativen Behandlungskonzepten) [490], [541], [936].

Die so strukturierte Kommunikation sollte frühzeitig beginnen – spätestens innerhalb von zwei Monaten nach Diagnosestellung einer metastasierten Erkrankung mit einem Erwartungswert für die mediane Überlebenszeit unter 12 Monaten (siehe [Kapitel 8.2](#)). Durch die so strukturierten Kontakte werden positive Effekte (Lebensqualität; Management von Symptomen; psychische Belastung bei Patient und Angehörigen) dann erzielt, wenn diese wenigstens in monatlichen Abständen über zumindest drei Folgekontakte geführt werden (siehe [Kapitel 8.2](#)).

Eine Besonderheit beim metastasierten Lungenkarzinom, im Vergleich zu anderen metastasierten Karzinomen, ist, dass das verfügbare Zeitfenster oft vergleichsweise kurz ist. Für den betreuenden Haus- oder Facharzt sollte die Möglichkeit bestehen, Patienten und Angehörige an eine hierfür kompetente Beratungsstelle zu vermitteln. Dafür sollte der Zugang zu einem entsprechend ausgerichtetem Zentrum (Einbindung von Pneumologie; Radioonkologie; Thoraxchirurgie; Onkologie; Ernährungsberatung und -therapie; psychologische Beratung und Betreuung; Sozialdienst; Palliativmedizin; sowie im Bedarfsfall Tumororthopädie und Neurochirurgie) ermöglicht werden. Angesichts der kurzen Lebenszeit ist es wichtig, diesen Betreuungskontext vom Diagnosezeitpunkt an verbindlich und kontinuierlich herzustellen. Damit wird ein von gegenseitigem Kennen und Vertrauen geprägtes Umfeld etabliert, das den Patienten bis hin in die terminale Lebensphase trägt [663].

In der metastasierten Situation existieren potentiell kurative Situationen, die als OMD (oligometastasierte Erkrankung) bezeichnet werden und von dem rein palliativen Ansatz im Stadium IV klar abgegrenzt werden sollten. Diese Patienten sind wie Patienten in den limitierten Stadien unter kurativem Konzept zu führen (siehe Kapitel 8.6.15).

Konsultation

8.6.2. Systemtherapie (Erstlinie) bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen

8.6.2.1. Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ und ECOG 0-1

| 8.68 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad A | <p>Bei Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom, welche keine therapierbaren Mutationen (z. B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) aufweisen, und welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen, soll</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab (200 mg i. v. alle 3 Wochen), oder Cemiplimab (350mg i.v. alle 3 Wochen), oder bei hoher PD-L1 Expression ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten) Atezolizumab (1200mg i.v. alle 3 Wochen) oder • Pembrolizumab (200 mg i. v. alle 3 Wochen) mit Chemotherapie oder Chemotherapie plus Nivolumab und Ipilimumab <p>als Erstlinientherapie angeboten werden.</p> | |
| Level of Evidence 1b | [937]; [938]; [939]; [940]; [941] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Hintergrund

In einer Phase-III-Studie (KEYNOTE-024 [940]) mit 305 unbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC wurde platinbasierte Standardchemotherapie (investigator's choice) mit Pembrolizumab Monotherapie (200 mg i. v. alle 3 Wochen) verglichen. Eingeschlossen wurden Patienten, die auf mindestens 50 % ihrer Tumorzellen PD-L1 exprimierten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation oder ALK-Fusion. Crossover vom Chemotherapiearm zu Pembrolizumab-Therapie bei Krankheitsprogression war erlaubt. Primärer Endpunkt war das mediane PFS im zentralen Review. Das mediane PFS mit Pembrolizumab betrug 10,3 Monate (95 % KI 6,7 bis nicht erreicht) und war damit signifikant dem Chemotherapiearm überlegen (6,0 Monate, KI 4,2-6,2). Die Hazard Ratio für Progression betrug 0,5 (95 % KI 0,37-0,68, $p < 0.001$). Das Überleben nach 6 Monaten betrug 80,2 % in der Pembrolizumab-Gruppe vs. 72,4 % in der Chemotherapie-Gruppe (HR 0,6, 95 % KI 0,41-0,89, $p = 0.005$). Überlebensdaten nach einer medianen Beobachtungszeit von 25,2 Monaten zeigten eine mediane Überlebenszeit von 30,0 Monaten in der Pembrolizumab-Gruppe und 14,2 Monaten in der Chemotherapie-Gruppe (HR 0,63; 95 % CI 0,47 - 0,86). Die Ansprechrate betrug in der Pembrolizumab-Gruppe 44,8 % vs. 27,8 % in der Chemotherapie-Gruppe. Die Therapie mit Pembrolizumab war weniger toxisch sowohl bezüglich aller gelisteten Nebenwirkungen (adverse events grade 1-5; Pembrolizumab 73,4 %, Chemotherapie 90,0 %) als auch bezüglich der schweren Nebenwirkungen (adverse events grade 3,4,5; Pembrolizumab 26,6 % vs. Chemotherapie 53,3 %). Neue Signale bezüglich der Art der Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Die Überlegenheit des Pembrolizumab war in allen Subgruppen gegeben (Histologie, Alter, Ethnizität u. a.). Eine Lebensqualitätsanalyse erfasste 299 der 305 in der KEYNOTE-024-Studie untersuchten Patienten. Eine Verschlechterung der Lebensqualität trat unter Pembrolizumab seltener auf und die Zeit

bis zur Verschlechterung der Lebensqualität war unter Pembrolizumab länger als unter Chemotherapie. In der Pembrolizumab-Gruppe, nicht aber in der Chemotherapie-Gruppe wurde eine Verbesserung der Lebensqualität nach 15 Wochen berichtet.

Nach Versagen der Erstlinientherapie mit Pembrolizumab wird den Patienten als Zweitlinientherapie vorzugsweise eine Kombination aus Zytostatika angeboten – entsprechend einer „Erstlinien-Kombinationstherapie“.

In einer Phase-III-Studie (Impower 110, [937]) wurden 572 Patienten mit unbehandeltem, fortgeschrittenem NSCLC zu einer Monotherapie mit Atezolizumab (1200mg i.v. alle 3 Wochen) oder Platin-basierter Chemotherapie (4 oder 6 Zyklen) mit Cisplatin 75mg/m² oder Carboplatin AUC 6 in Kombination mit Gemcitabine (1000mg/m²) bei einer Plattenepithelhistologie oder Pemetrexed (500mg/m²) bei einer nicht-plattenepithelen Histologie. Der Primärendpunkt war Gesamtüberleben bei Patienten mit hoher PD-L1 Expression (50% der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten) und EGFR- sowie ALK-Wildtyp. Gesamtüberleben war signifikant länger in der Subgruppe mit hoher PD-L1 Expression und EGFR/ALK-Wildtyp (20.2 Monate) verglichen mit Chemotherapie (13.1 Monate) (HR, 0.59; 95% confidence interval [CI], 0.40 to 0.89; P=0.01).

Eine randomisierte Phase III Studie (EMPOWER-Lung 1 [943]) untersuchte den PD-1 Inhibitor Cemiplimab, vs. Platin-basierte Chemotherapie bei Patienten mit NSCLC. Nie-Raucher wurden ausgeschlossen. Cross-over war erlaubt und erfolgte bei 74% der Patienten. Bei einer Zwischenanalyse in Februar 2020 zeigten 563 von 710 eingeschlossenen Patienten eine Tumor PD-L1 Expression von mindestens 50% (22C3 Assay). Eine geplante Analyse von dieser Subgruppe zeigte einen Vorteil für Cemiplimab vs. Chemotherapie (OS bei Cemiplimab nicht erreicht (95% CI 17.9-NE); bei Chemotherapie 14,2 Monate (11.2–17.5) (n=280; hazard ratio [HR] 0.57 [0.42–0.77]; p=0.0002). Medianes PFS betrug 8.2 Monate (6.1–8.8) bei Cemiplimab versus 5.7 Monate (4.5–6.2) bei Chemotherapie (HR 0.54 [0.43–0.68]; p<0.0001).

In einer Phase-III-Studie (CheckMate 026; [942]) wurden 541 Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem NSCLC randomisiert zwischen platin-basierter Standardchemotherapie (Histologie-abhängig) und Nivolumab (3 mg/kg i. v. alle 2 Wochen) verglichen. Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten mit einer PD-L1-Expression auf mindestens 1 % der Tumorzellen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation oder ALK-Fusion. Primärer Endpunkt ist das PFS im zentralen Review in der Patientengruppe mit ≥ 5 % PD-L1 positiven Tumorzellen. Die Studie war negativ. Bei den 423 Patienten mit einer PD-L1 Expression ≥ 5 % zeigte sich ein medianes PFS von 4,2 Monate im Nivolumabarm vs. 5,9 Monate im Chemotherapiearm (HR 1,15; 95 % CI 0,91-1,45). Auch bezüglich Gesamtüberleben zeigte sich kein Unterschied: 14,4 in der Nivolumabgruppe vs. 13,2 Monate in der Chemotherapie-Gruppe (HR 1.02; 95 % CI 0,80-1.30).

Eine gepoolte Analyse der KEYNOTE-001, -024 und -042 Studien untersuchte das Nutzen der Pembrolizumabmonotherapie bei älteren Patienten > 75 Jahre. 132 ältere Patienten mit einer PD-L1-Expression > 50 % wurden in der Analyse berücksichtigt. Die Erstlinientherapie mit Pembrolizumab führte zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich mit Chemotherapie. Dabei traten Nebenwirkungen unter der Pembrolizumabmonotherapie im Vergleich zu Chemotherapie seltener auf.

Die KEYNOTE 407 untersuchte die gleichzeitige Gabe von Chemotherapie (Carboplatin und Paclitaxel oder nabPaclitaxel) mit Pembrolizumab vs. Chemotherapie alleine in unbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Lunge

unabhängig von der PD-L1 Expression. Eine Subgruppe der Patienten hatten PD-L1 Expression auf mehr als 50 % der Tumorzellen in der Biopsie. Alle untersuchten PD-L1-Subgruppen profitierten von der Kombinationstherapie im Vergleich zu Chemotherapie alleine. Der Vorteil war in der Subgruppe mit mehr als 50 % PD-L1 Expression besonders stark (HR 0,37; 95 % CI 0,24-0,58). Bisher gibt es keine Studie, die eine Monotherapie mit Pembrolizumab mit einer Chemotherapie/Pembrolizumab-Kombination vergleicht.

8.6.2.2. Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit einer PD-L1-Expression von < 50 % und ECOG 0-1

| 8.69 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad A | Bei Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 Expression < 50% und einem guten Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine Chemo-Immuntherapie angeboten werden, z.B. eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie mit Taxan kombiniert mit Pembrolizumab oder eine Therapie mit Platin und Taxan und Nivolumab/Ipilimumab nach dem CM9LA-Schema. | |
| Level of Evidence 1b | [938]; [786]; [944] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.70 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad A | Bei Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) und Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie soll eine platinbasierte Kombinationschemotherapie angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1 | [945]; [783]; [946]; [947]; [948]; [949]; [950]; [951]; [952]; [953] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Hintergrund

Beim Plattenepithelkarzinom mit einer PD-L1-Expression zwischen 1 und 49 % und einem ECOG-Zustand 0 – 1 findet sich das kombinationstherapeutische Konzept mit Platin, (na) Paclitaxel und Pembrolizumab nach den KEYNOTE-Studie 407. Hier kam es zu einer Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit in einem Median von 4,6 Monaten gegenüber der Standardtherapie und einer HR von 0,63 für die Gesamtkohorte. Das progressionsfreie Überleben zeigte eine Verbesserung von einem Median von 1,6 Monaten und eine Verbesserung mit einer HR von 0,56 bezüglich des PFS [786]. In einer aktuellen Analyse der Subgruppe mit einem PD-L1-Status 1 – 49 % beim Plattenepithelkarzinom nach der KEYNOTE 407 Studie ist das PFS mit einer HR von 0,8 zu berechnen und das OS mit einer HR von 0,74 [944].

Die Therapie mit einer entsprechenden Erhaltungstherapie nach 4 Zyklen Triple-Therapie geht einher mit einer erhöhten immuntherapeutisch assoziierten Toxizität und diese Toxizität muss im Langzeitverlauf der IO-Erhaltung berücksichtigt werden.

Bei dem Therapiekonzept der Checkmate-9LA-Studie findet sich nach 2 Zyklen Chemoimmunonkologischer Therapie die Fortführung mit einer IO-Kombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab in der Erhaltung bis zur Progression [938]. Bei diesem, gesamten Patientkollektiv findet sich eine Verbesserung des Gesamtüberlebens von 15,6 Monaten versus 10,9 Monaten (HR 0,66) eine Verbesserung gegenüber der Standardchemotherapie von Platin/(nab) Paclitaxel.

Mit Bezug auf die Gruppe der Patienten mit einer Expression von 1 - 49 % sind die Ansprechraten sowohl für das Triple-Regime (Keynote 407) als auch für das Quadruple-Regime (Checkmate9LA) niedriger anzusetzen als für die Gruppe der > 50 % PD-L1-exprimierenden Plattenepithelkarzinompatienten. Zusammenfassend muss insbesondere bei der Kombination mit Nivolumab und Ipilimumab in der Erhaltung nach 2 Zyklen Kombinationstherapie mit Chemotherapie und dann Erhaltung mit Nivolumab und Ipilimumab an die deutlich höhere Toxizität durch die Immunonkologika Rechnung getragen werden. Die Nebenwirkung der Kombinationstherapie mit der Standardchemotherapie einer Mono- oder dualen immunonkologischen Therapieoption führt zu einem vermehrten Auftreten von z.B. endokrinologischen oder gastrointestinalen Nebenwirkungen, insbesondere das Auftreten von gastrointestinalen Beschwerden wie Hepatitis, Gastroenteritis/Colitis aber auch Endokrinopathien, hier vornehmlich der Schilddrüse und der Nebennieren ist zu berichten.

Die initiale Beurteilung der Symptomlast des Patienten, der Tumorgesamtlast und der Remissionsdruck sind als wichtige Parameter für den Einsatz dieser Kombinationstherapien als Grundlage zu betrachten. Die abschließende Beurteilung in Bezug auf das Langzeitüberleben ist für diese Kombinationstherapien sind zum jetzigen Zeitpunkt nicht abgeschlossen und Gegenstand aktueller Untersuchungen, insbesondere die Therapiesequenz nach Versagen in der Erstlinientherapie.

Zur Evidenz bezüglich der platinbasierten Kombinationschemotherapien bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) siehe das folgende Kapitel.

Konsultieren Sie bitte Ihren Arzt für eine individuelle Beratung.

8.6.2.3. Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ und ECOG 2

| 8.71 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|---|----------|
| EK | Bei Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom und ECOG 2, welche in Gewebeprobe eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen, sollte Pembrolizumab, Cemiplimab oder Atezolizumab; bei $\geq 10\%$ PD-L1 Expression der tumorinfiltrierenden Lymphozyten Atezolizumab als Erstlinientherapie angeboten werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

8.6.2.4. Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit einer PD-L1-Expression von $< 50\%$ und ECOG 2

Die Indikation, NSCLC-Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (PS 2 oder ECOG 2) eine palliative Chemotherapie anzubieten, ist interdisziplinär zu beraten. ECOG 2 beschreibt gehfähige und selbstversorgende Patienten, die nicht arbeitsfähig, aber mehr als 50 % der Wachzeit auf den Beinen, außerhalb von Bett oder Sessel, sind [954]. In den ECOG Performance Score gehen tumorbedingte Symptome, aber auch vorbestehende Komorbiditäten ein, sodass zwischen reversiblen Tumorsymptomen und generellen Einschränkungen des Gesundheitszustandes unterschieden werden muss.

Vermutlich 30 – 48 % der tatsächlich behandelten NSCLC-Patienten befinden sich im ECOG Performance Score (PS) 2 [955], wobei die Einschätzungen der Patienten (48 % ECOG 2) und Behandler (34 % im ECOG 2) nur mäßig übereinstimmten. Im Vergleich zu anderen Malignomen ist bei Lungenkarzinompatienten die Rate an PS 2-Patienten deutlich erhöht [955].

| 8.72 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad A | Bei Patienten mit ECOG 2 ohne wesentliche Komorbiditäten sollen platinbasierte Kombinationen, z. B. Carboplatin/Paclitaxel angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1a | [956] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| | | |
|-----------|--|---------------------|
| 8.73 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
| EK | Bei Patienten mit ECOG 2 mit Komorbiditäten, bei denen die Komorbiditäten eine platinhaltige Kombinationstherapie nicht erlauben, kann eine Monotherapie angeboten werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| | | |
|-----------|--|-------------------------|
| 8.74 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
| EK | Patienten mit Stadium IV NSCLC ECOG 2 können Immuntherapie bzw. Chemotherapie zusätzlich zu „Best Supportive Care“ angeboten werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Hintergrund

Üblicherweise werden ECOG-2-Patienten von Therapiestudien ausgeschlossen, sodass die Datenlage zu diesem Patientenkollektiv limitiert ist. Für ECOG 3-4-Patienten existieren keine ausreichenden Daten zur Therapie. Für einige große Phase-III-Studien existieren Subgruppenanalysen von eingeschlossenen ECOG-2-Patienten, es gibt einige Phase II- und III - Studien und eine Metaanalyse. In einigen Studien werden ECOG-2-Patienten und Ältere (über 65 oder über 70 Jahre) gemeinsam betrachtet, wobei es Überschneidungen, aber auch Unterschiede zwischen diesen Patientengruppen gibt. Bei Älteren werden im Vergleich zu Jüngeren mehr Komorbiditäten und zum Teil höhere Toxizitäten beobachtet, sodass bei Älteren, ähnlich wie beim ECOG 2, lange die Monotherapie als Therapie der Wahl galt.

Nicht zuletzt aufgrund der eingeschränkten Datenlage bleibt die aktuelle ASCO- Leitlinie 2017 bezüglich der ECOG-2-Patienten unbestimmt und erlaubt für diese Patienten die Kombinations-Chemotherapie, die Mono-Chemo oder eine alleinige palliative Therapie [957].

Bezüglich der Evidenz zu Patienten mit ECOG 2 wird auf den Hintergrundtext in {LINK_782d85b73a844f868a4b3a106cce9ef4} verwiesen

Hintergrund

Das Konzept einer Erhaltungstherapie wurde in mehreren randomisierten Studien bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (PS 0 und I) getestet. Hier wurden zur Verlängerung des Effektes einer Erstlinientherapie entweder eine Fortführung der Therapie mit einer Substanz der Erstlinientherapie (continuation maintenance) oder ein Wechsel der Substanz nach 4 Zyklen einer platinhaltigen Erstlinientherapie (switch maintenance) untersucht. Hintergrund dieser Therapiestrategie ist das Ziel Chemotherapie-Resistenz zu vermindern, den Tumor mittels einer verlängerten Exposition gegenüber einer wirksamen Substanz zu kontrollieren sowie antiangiogene Effekte und eine Veränderung der Antitumorimmunität möglicherweise zu nutzen.

Die Studie von Fidias et al. setzte einen Meilenstein in der Entwicklung der Erhaltungstherapie. 566 Patienten wurden in dieser Phase-III-Studie untersucht [935]. Nach 4 Zyklen Carboplatin und Gemcitabin erfolgte eine Switch Maintenance (d. h. die sofortige

Gabe von von Docetaxel) vs. einer Standard-Zweitlinientherapie mit Docetaxel bei Progress. Es zeigte sich eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens von 2,7 auf 5,7 Monate ($p=0,001$), jedoch konnte kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden (12,3 vs. 9,7 Monate ($p=0,0853$)). Die Studie war jedoch auch nicht gepowert, um einen Überlebensvorteil nachzuweisen. Nur 31 % der Patienten konnten eine Zweitlinientherapie mit Docetaxel erhalten, was für einen Vorteil der Substanz bei frühem Einsatz spricht

Eine Therapie mit Paclitaxel, Gemcitabin oder Vinorelbin konnte keinen Überlebensvorteil in der Erhaltungstherapie nachweisen, wobei ein signifikanter Vorteil für Gemcitabin im PFS in der IFCT-GFPC 0502-Studie nachgewiesen wurde [958], [959], [960], [961], [962], [963]. [964]. Hier wurde eine Continuation-Maintenance mit Gemcitabin mit einer Switch Maintenance mit Erlotinib und Best Supportive Care verglichen. Das Mediane PFS für Gemcitabin vs. Erlotinib vs. Best supportive Care war 3,8 Monate ($p < 0.001$, HR = 0.56, 95 %CI: 0.44-0.72) vs. 2,9 Monate ($p = 0.003$, HR = 0.69, 95 % CI: 0.54-0.88) vs 1,9 Monate. Das medianes OS betrug für Gemcitabin vs Erlotinib vs Best Supportive Care 12,1 Monate vs. 11,4 Monate vs. 10,8 Monate. Patienten mit Plattenepithelkarzinom zeigten ebenfalls ein Ansprechen auf die Therapie ohne signifikanten Überlebensvorteil.

Faktoren, die somit für einen Erfolg der Erhaltungstherapie sprechen, sind Grad des Ansprechens auf die Erstlinienchemotherapie, Performance Status, Histologie und molekulare Marker. Erheblicher Diskussionsbedarf besteht weiterhin bezüglich der Studienendpunkte, der Anzahl der Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhielten, der Lebensqualität, dem Stellenwert einer Therapiepause sowie den Kosten der Therapie.

Hintergrund

Ziele der Behandlung im Stadium IIIB/IV (neu: IVB) sind:

- die Reduktion tumorbedingter Symptome und
- die Verlängerung der Überlebenszeit.

Der Stellenwert einer platinbasierten Kombinationschemotherapie gegenüber alleiniger BSC („Best Supportive Care“) im Hinblick auf diese Punkte wurde sowohl in einer Metaanalyse als auch in weiteren Studien belegt [967], [968], [969], [970], [971], [972], [973]. Hinsichtlich der Lebensqualität gab es in einer Studie keine Unterschiede zwischen den Therapiearmen [973], während sich in der Studie von Thongprasert et al. eine Verbesserung der Lebensqualität im Interventionsarm zeigte, nicht jedoch im BSC-Arm.

Die in diese Studien/Analysen eingeschlossenen Patienten hatten in der Regel einen guten Allgemeinzustand (ECOG 0-1).

Im Rahmen von retrospektiven Meta-Analysen von Chemotherapiestudien wurden Faktoren identifiziert, die prädiktiven Charakter für den Effekt der Chemotherapie auf das Überleben zeigen. Positive Faktoren für das Überleben waren Einsatz einer Kombinationschemotherapie und Einsatz von Cisplatin und/oder Taxan sowie ein guter Performance-Status (ECOG 0,1), Oligometastasierung, Hämoglobin > 11 g/dl, Alter < 70 Jahre, Normalwerte für LDH, Lactat und Calcium.

Auch unter einer laufenden Therapie müssen regelmäßige Kontrollen erfolgen, um eine akute Symptomatik, die einer Intervention (bronchologische Intervention; palliative Radiotherapie; palliative Operation) bedarf, frühzeitig zu erkennen. Für alle Patienten mit

Lungenkarzinomen muss der Zugang zu den oben genannten Techniken und Verfahren zeitnah gewährleistet sein.

Immunchemotherapie versus Kombinationschemotherapie (ECOG 2)

2018 publizierten Paz-Ares und Kollegen (Quelle: [786]) eine Studie, in der Pembrolizumab oder Placebo in Kombination mit Paclitaxel oder nab-Paclitaxel sowie Carboplatin verglichen wurde. Die Chemotherapie wurde nach 4 Zyklen beendet. In dieser Studie zeigte sich ein Vorteil beim OS mit einem HR von 0,56 [95 % KI 0,38; 0,82] $p=0,003$ (AD: + 3,3 Monate), dem patientenberichteten Symptom Dysphagie mit einem HR von 0,52 [95 % KI 0,31; 0,86] $p=0,011$, patientenberichteter körperlicher Funktion mit einem HR von 0,71 [95 % KI 0,52; 0,96] $p=0,028$ und schweren unerwünschten Ereignissen mit einem HR von 0,69 [95% 0,53; 0,90] $p=0,006$ bei einem HR von 3,09 [95 % KI 1,66; 5,77] $p < 0,001$ bei immunvermittelten UEs.

Best Supportive Care (BSC) versus Kombinationschemotherapie + BSC

In die 1995 publizierte Metaanalyse eingeschlossen waren 11 Studien, darunter 8 mit einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie (778 Patienten). In den Studien mit cisplatinbasierter Kombination belegt die Metaanalyse eine signifikante, wenn auch absolut geringe Verbesserung der medianen Überlebenszeit im Vergleich zu BSC (HR 0,73; $p < 0,0001$; mediane Überlebensverlängerung 6 Wochen bzw. 10 %ige Verbesserung des Überlebens nach einem Jahr 5 % vs. 15 %) [572]. Dies zeigt auch eine randomisierte Phase-III-Studie (725 Patienten) im Vergleich von 4 verschiedenen cisplatinbasierten Chemotherapieregimen gegenüber BSC (HR 0,77; $p=0,0006$, medianes Überleben 8 vs. 5,7 Mon.) [557]. Zudem belegen zwei weitere kleinere Phase-III-Studien einen signifikanten Überlebensvorteil zugunsten einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie [558][565]. In einer dieser Studien wurde die Lebensqualität bewertet; es zeigte sich eine Verbesserung unter cisplatinbasierter Kombinationschemotherapie, nicht aber unter BSC [558]. Für Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) kann somit die Evidenz für einen Überlebensvorteil einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie gegenüber BSC als sicher angesehen werden.

Somit kann bei Patienten im Stadium IIIB/IV (neu: IVB) eine Chemotherapie zur Verbesserung der Überlebenszeit, der Krankheitskontrolle und der Lebensqualität als Therapieoption angeboten werden.

Platinfreie versus platinhaltige Kombinationschemotherapie

Die Frage des Stellenwerts einer platinfreien Kombinationstherapie gegenüber einer platinhaltigen Kombinationstherapie wurde in einer Metaanalyse, die 37 Studien mit 7633 Patienten einschloss, untersucht [581]. Demgemäß ist die Behandlung der Wahl eine platinbasierte Kombinationstherapie. Bei Kontraindikationen gegen eine platinhaltige Chemotherapie kann eine platinfreie Drittgenerations-Zytostatika-Kombinationstherapie empfohlen werden.

Evidenz zu nab-Paclitaxel

Der Nutzen von nab-Paclitaxel (=nab = nanoparticle albumin bound) wurde in einer Phase-III-Studie bei 1052 Patienten mit Stadium IIIB und IV untersucht [975], 786]. Geprüft wurde eine Therapie mit nab-Paclitaxel 100mg /m² wöchentlich und Carboplatin AUC 6,0 alle 3 Wochen im Vergleich zu Paclitaxel 200mg/m² und Carboplatin AUC 6,0 alle 3 Wochen. Der primäre Endpunkt war die objektive Ansprechrage. Die Studienpatienten waren stratifiziert nach Stadium IIIB vs. IV, Alter (unter oder über 70 Jahre),

Geschlecht, Histologie (Plattenepithel- vs. Adeno karzinom vs. andere) und geographische Region (Nordamerika vs. Russland/Ukraine vs. Japan vs. Australien). Nab-Paclitaxel zeigte eine signifikant höhere Ansprechrate (ORR 33 vs. 25%, ORR Ratio 1,313, 95 % CI der Response Ratio 1,082 – 1,592, $p < 0,005$). Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom betrug die Ansprechrate 41 vs. 24 % (Response rate ratio 1,680, 95 % CI 1,271 – 2,221, $p=0,001$). Bezüglich des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Gesamtkollektiv. Bei Patienten über 70 Jahre ergaben sich im Rahmen einer Subgruppenanalyse Hinweise auf einen deutlichen Überlebensvorteil (19,9 vs. 10,4 Monate, $p<0,009$). Grad-3-Neuropathien, Neutropenien, Arthralgien und Myalgien traten signifikant weniger häufig unter nab-Paclitaxel als unter Paclitaxel auf. Im Paclitaxel-Arm traten weniger Thrombozytopenien und Anämien auf.

Ein Vorteil von nab-Paclitaxel scheint die kürzere Infusionsdauer sowie wegen der veränderten Darreichungsform und damit besserer Akutverträglichkeit die fehlende Notwendigkeit der Komedikation mit hochdosierten Steroiden zu sein.

Stellenwert von Drittgenerationszytostatika

Als Kombinationspartner stehen die Zytostatika der zweiten Generation wie Etoposid, Vindesin, Mitomycin und Ifosfamid oder der dritten Generation, wie Gemcitabin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Docetaxel und Vinorelbin zur Verfügung. Im Vergleich zu Best-Supportive-Care haben die Drittgenerationszytostatika in der Mono-chemotherapie ihren Vorteil für das Gesamtüberleben gezeigt [571], [568] und sind mittlerweile in der Kombination mit Cisplatin als untereinander äquieffektiv [567], [559], [551].

Die Frage der Überlegenheit von Drittgenerations-Cisplatin Kombinationen gegenüber Zweitgenerations-Cisplatin-Kombinationen wurde in einer Reihe von Phase-III-Studien ohne einheitliches Ergebnis überprüft [553], [554], [613], [555], [556], [550].

Drei prospektiv randomisierte Studien zeigen einen signifikanten Überlebensvorteil von Drittgenerations-Kombinationen gegenüber Zweitgenerations-Kombinationen (Cisplatin/Vinorelbin versus Cisplatin/Vindesin [554]; Carboplatin/Gemcitabin versus Mitomycin, Cisplatin, Ifosfamid) [550]; Cisplatin/Docetaxel versus Cisplatin/Vindesin [560].

In zwei Metaanalysen wurden Effekte von Drittgenerations-Zytostatika gegenüber Zweitgenerationszytostatika untersucht. Eine Metaanalyse überprüfte die Effektivität von Gemcitabin-Kombinationen gegenüber einer Monotherapie sowie einer Zwei- bzw. Dreifachtherapie von II. und III. Generationssubstanzen. Die getrennte Analyse der Studien mit Kombinationschemotherapie zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für die Kombination Gemcitabin und Cisplatin gegenüber der Kombination von Platinderivat und Zweitgenerationszytostatikum [561]. In einer zweiten Metaanalyse wurde in der platinbasierten Kombinationstherapie Docetaxel gegen Vincaalkaloide (Vinorelbin oder Vindesin) verglichen. Docetaxel war statistisch signifikant überlegen gegenüber Vinkaalkaloiden hinsichtlich Überleben und Toxizität [562]. Diese Metaanalyse wurde auf Basis individueller Patientendaten aktualisiert und kommt zum identischen Ergebnis hinsichtlich der klinischen Effektivität [563].

Mono- versus Kombinationschemotherapie

Zweitgenerationszytostatika

Zwei Metaanalysen, überwiegend mit Zweitgenerationszytostatika durchgeführt, belegen einen signifikanten Vorteil einer Kombinationstherapie im Vergleich zur

Monotherapie [592], [564]. Die Kombinationstherapie ergibt ein besseres Ansprechen (20 - 35 %) und ein minimal verbessertes 1-Jahres-Überleben (24,4 % bzw. 21,7 %), allerdings bei gesteigerter Toxizität und therapiessoziierten Mortalität (< 1 % vs. 2-3 %).

Drittgenerationszytostatika

Auch für die Drittgenerationszytostatika wurde ein Vorteil der Kombination gegenüber einer Cisplatin-Monotherapie mit verbessertem Ansprechen und Überleben gezeigt [966], [640], [641], [645].

In einer Metaanalyse wurde die Frage einer Monotherapie vs. Kombinationstherapie untersucht. Die platinhaltige Kombinationstherapie war gegenüber III. Generations-Monotherapien hinsichtlich Ansprechen (OR= 2,62; 95 % CI, 2,22 bis 3,09; P< 0.0001) und Überleben (OR= 1,38; 95 % CI, 1,17 bis 1,63; P=0,0001, OS nach einem Jahr 35 % vs 25 %) signifikant überlegen [965].

Therapiedauer

In zwei randomisierten Studien wurde die Zeitdauer der Chemotherapie geprüft. Eine Studie sollte einen Unterschied der 6-monatigen Überlebensrate von > 33 % bzw. der medianen Überlebenszeit (MÜZ) von 4 auf 6 Monate beim Vergleich von 3 versus 6 Zyklen Mitomycin/Vinblastin/Cisplatin zeigen. Ein Unterschied wurde nicht festgestellt (MÜZ 6 versus 7 Monate; p = 0,2); allerdings erhielten im Vergleichsarm nur 31 % der Patienten 6 Zyklen Chemotherapie [642]. In einer weiteren Studie sollte ein Unterschied in der 1-Jahres-Überlebensrate von 15 % gezeigt werden. Geprüft wurde die Gabe von 4 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel versus fortlaufender Gabe von Carboplatin/Paclitaxel bis zur Erkrankungsprogression. Im Falle der Erkrankungsprogression wurde in beiden Armen auf wöchentliche Gabe von Paclitaxel umgestellt. Weder für die Überlebenszeit noch Lebensqualität konnte die Überlegenheit eines Therapiearmes nachgewiesen werden [643]. Aus beiden Studien wird kein Vorteil im Hinblick auf Überlebenszeit oder Lebensqualität für eine über vier Therapiezyklen hinausgehende Behandlung offensichtlich. In einer auf IPD-Basis (individual patient data) geführten Metaanalyse unter Einschluss aller randomisierten Studien, die in der Erstlinie sechs Zyklen versus eine niedrigere Zyklenanzahl einer platinbasierten Kombinationschemotherapie prüften, wird dies bestätigt [974]. Auf Basis von vier eingeschlossenen Studien (1139 Patienten) zeigt die Analyse (3-4 Zyklen versus 6 Zyklen) lediglich einen Unterschied für das progressionsfreie Überleben (Median) von 23 Tagen (5,33 vs. 6,09 Monate; HR = 0,79, p = 0,007); nicht jedoch für die Remissionsrate (36,5 % vs. 41,3 %; p = 0,16) bzw. das Gesamtüberleben (8,68 vs. 9,54 Monate; HR = 0,94, p = 0,33). Die Ansprechrate ist mit 41,3 % vs. 36,5 % geringfügig höher, wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ist (p=0,16). Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigt die Metaanalyse eine höhere Rate von schweren Anämien (> Grad 3) bei Therapieregimen mit 6 Zyklen 7,8 % vs. 2,9 %) [974].

Stellenwert der Monochemotherapie

Bei älteren Patienten (> 70 Jahre) wurde in einer randomisierten Studie (ECOG 2, 24%; > 2 Komorbiditäten, 21%) der Stellenwert einer Monochemotherapie (Vinorelbin) im Vergleich zu BSC geprüft. Tumorbedingte Symptome (Schmerz, Dyspnoe) und mediane Überlebenszeit waren signifikant gebessert bzw. verlängert, während chemotherapiebedingte Nebenwirkungen (Neuropathie; Obstipation) signifikant zunahm. In einer weiteren randomisierten Studie bei älteren Patienten (> 70 Jahre; ECOG 2, 19%; > 2 Komorbiditäten, 66 %) wurde eine Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Vinorelbin im Vergleich zur Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin geprüft. Eine

Überlegenheit (Verbesserung der medianen Überlebenszeit) der Kombination im Vergleich zur Monotherapie konnte nicht gezeigt werden [568]. Die Studien zeigen, dass Patienten, bei denen aufgrund von Komorbidität oder Allgemeinzustand eine platinbasierte Kombinationschemotherapie nicht möglich ist, von einer Monotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum profitieren (Symptomenkontrolle; mediane Überlebenszeit).

Höheres Alter

Höheres Alter (> 75 Jahre) allein sollte kein Ausschlussgrund von einer platinbasierten Kombinationstherapie sein. Die retrospektive Kohortenanalyse einer Phase-III-Studie, in der Cisplatin mit verschiedenen Kombinationspartnern geprüft wurde, zeigt, dass bei Patienten > 70 Jahre ohne relevante Komorbidität die cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie gleiche Effektivität/Nebenwirkungen hatte wie bei Patienten < 70 Jahre [644]. Die Frage, ob eine orale Therapie mit Vinorelbin einer intravenösen Vinorelbin-Therapie unterlegen ist, wurde in einer randomisierten Phase-II-Studie überprüft. In dieser Studie war die orale Vinorelbin-Applikation statistisch signifikant schlechter für Überleben und progressionsfreies Überleben als die intravenöse Vinorelbin-Applikation. Dies traf insbesondere auf die PS2-Patienten zu [651].

Aus der Subgruppenanalyse einer Phase-III-Studie ergaben sich zudem Hinweise auf Vorteile bezüglich des Überlebens bei Patienten über 70 Jahre unter nab-Paclitaxel plus Carboplatin vs. Paclitaxel plus Carboplatin (siehe Evidenz zu Nab-Paclitaxel).

8.6.3. Systemtherapie (Erstlinie) bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen

Die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIA-C, die nicht für eine lokoregionale Therapie geeignet sind, sowie Stadium IV) sollte systemisch erfolgen. Eine Ausnahme kann das oligometastasierte NSCLC darstellen (vergleiche hierzu Kapitel XXX). Bei der Auswahl der geeigneten Medikamente müssen folgende Faktoren berücksichtigt werden: Histologie (Plattenepithel-Karzinom versus nicht-Plattenepithel-Karzinom) Nachweis einer therapierbaren Mutation oder Translokation (z.B. EGFR, BRAF, ALK, ROS1, NTRK), die immunhistochemische PD-L1 Expression sowie Alter, Ko-Morbiditäten und der Allgemeinzustand (nach Karnofsky oder ECOG). Die Erstlinien-Therapie eines nicht plattenepithelialen NSCLC mit therapierbarer Mutation oder Translokation sollte, wenn nicht wichtige Ausschlusskriterien vorliegen, mit geeigneten und zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) als orale Therapie erfolgen (siehe Kapitel XXX der S3 Leitlinie).

Für Patienten mit einem nicht plattenepithelialen NSCLC ohne therapierbare Treibermutation und in palliativer Therapiesituation, war die platinbasierte Kombinations-Chemotherapie mit einem Pemetrexed haltigem Schema, gefolgt von einer Mono-Erhaltungstherapie, bislang der Standard in der Erstlinien-Behandlung.

In den letzten Jahren wurden Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) entweder als Monotherapie, oder als Kombinationstherapie gegenüber alleiniger Chemotherapie in Phase II und III Studien getestet. Die Ergebnisse dieser Studien waren zum großen Teil so eindeutig, dass eine ICI-basierte Therapie den derzeitigen Standard der palliativen Erstlinien-Therapie von Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0 oder 1) und ohne weitere Ausschlusskriterien darstellt.

Immuncheckpunkte werden von einer Reihe co-stimulierender und co-inhibitorischer Moleküle orchestriert, die die Aktivität und Effektorfunktionen von T-Lymphozyten regulieren. Dieses komplexe Konstrukt steuert sich unter normalen physiologischen Bedingungen selbst, wird aber während der malignen Transformation manipuliert [977] Immun-Checkpoints, die vor allem durch die Interaktion zwischen den Zell Oberflächenproteinen CTLA-4 und PD-1 sowie dessen Liganden PD-L1 repräsentiert werden, hemmen die T-Zell Funktion. So führen die Immun-Checkpoint vermittelten Signalwege etwa zu einer Verringerung der T-Zell Proliferation, des Zytokin-Ausstoßes sowie der Sekretion zytotoxischer Granula [976]. In den letzten Jahren wurden Antikörper, so genannte Immun-Checkpoint Inhibitoren (ICI) entwickelt, die die T-Zell Funktion wiederherstellen sollen. Beim NSCLC wurden ICI gegen PD-1 und PD-L1 sowie CTLA-4 getestet. In Phase III Studien wurde des Weiteren der Einsatz von ICI bzw. ICI+ICI in Kombination mit Chemotherapie und Chemotherapie+Antiangiogenese überprüft. Eine Monotherapie mit Pembrolizumab (bei Vorliegen einer PD-L1 Expression bei $\geq 50\%$ der Tumorzellen (TC)) oder Atezolizumab (bei Vorliegen einer PD-L1 Expression bei $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $\geq 10\%$ der tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC)) sowie mehrere ICI+Chemotherapie(+Bevacizumab)-Kombinationen sind mittlerweile für die palliative Erstlinientherapie des nicht-plattenepithelialen NSCLC (ohne Treibermutation) zugelassen.

| 8.75 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad A | Bei NSCLC Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie im UICC Stadium IV, welche keine therapierbaren Mutationen und die einen ECOG von 0 oder 1 aufweisen, soll unabhängig vom PD-L1 Status, und ohne Kontraindikation gegen Immun-Checkpoint-Inhibitoren, in der Erstlinientherapie eine Immuntherapie angeboten werden. In der Regel erfolgt diese als Chemo-Immuntherapie: <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin/Carboplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed und Pembrolizumab • Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab + Atezolizumab, alle 3 Wochen über 4-6 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab und Atezolizumab • Carboplatin + nab-Paclitaxel + Atezolizumab alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Atezolizumab • Cisplatin/Carboplatin +Pemetrexed+ Nivolumab +Ipilimumab für 2 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Nivolumab+Ipilimumab für zwei Jahre | |
| Level of Evidence 1a | [937] ; [648] ; [978] ; [938] ; [785] ; [979] ; [980] ; [981] ; [982] ; [983] ; [984] ; [940] ; [941] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Konsultationsfassung

| 8.76 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-------------------------------|--|----------|
| Empfehlungsgrad A | Patienten, deren Tumor einen PD-L1-Status $\geq 50\%$ (TPS-Score) bzw. TC3 und/oder IC3 score aufweisen, soll eine Monotherapie mit Pembrolizumab, Cemiplimab oder Atezolizumab angeboten werden, sofern nicht patienten- oder tumorbezogene Gründe für eine Kombinationsbehandlung sprechen (siehe Kapitelverweis!) | |
| Level of Evidence 1 | | |
| | Konsens (93%) | |

| 8.77 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-----------|---|------------------|
| EK | In aller Regel sollte nach 2 Zyklen (6 Wochen), spätestens aber nach 3 Zyklen (9 Wochen) eine radiologische Verlaufskontrolle erfolgen. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.78 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|--------------------------------|---|----------|
| Empfehlungsgrad A | Bei radiologischem Ansprechen oder Stabilisierung und entsprechender Verträglichkeit soll nach studienanaloger Zyklenzahl der platinhaltigen Chemo-/Immuntherapie eine Erhaltungstherapie erfolgen. | |
| Level of Evidence 1a | | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.79 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|---|----------|
| EK | Die Gesamtlänge der Chemo-ICI-Therapie bzw. der ICI-Monotherapie ist derzeit noch nicht hinreichend geklärt. Die Checkpointinhibitoren Pembrolizumab und Cemiplimab wurden in den zulassungsrelevanten Studien über zwei Jahre verabreicht. Eine Fortsetzung der Therapie über dieses Intervall hinaus kann bei weiter bestehender Tumorkontrolle und Verträglichkeit dem Patienten angeboten werden. Für Atezolizumab wurde in der Zulassungsstudie kein Therapieintervall festgelegt. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.80 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|---|----------|
| EK | <p><u>Patienten mit besonderen Risikofaktoren für eine ICI basierte Therapie:</u> Patienten mit Autoimmunerkrankungen und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann eine ICI (Kombinations-) Therapie angeboten werden, wenn die Autoimmunerkrankung nicht lebensbedrohlich und nicht aktiv ist. Ein engmaschiges Monitoring ist in solchen Fällen besonders notwendig.</p> <p>Patienten mit kontrollierter Hepatitis B oder C oder einer kontrollierten HIV Erkrankung und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann eine ICI (Kombinations-) Therapie angeboten werden. Ein engmaschiges Monitoring ist in solchen Fällen besonders notwendig.</p> | |
| | Konsens (93%) | |

| 8.81 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungs-grad A | <p>Patienten mit einem NSCLC im UICC Stadium IV und mit nichtplatteneithelialer Histologie, die für eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren nicht geeignet sind und einen guten Allgemeinzustand aufweisen (ECOG 0-1) sollen 4-6 Zyklen einer platinbasierten Kombinationschemotherapie erhalten. Folgende Schemata werden empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin/Carboplatin+Pemetrexed über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed, • Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab über 4-6 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab bei geeigneten Patienten, • Carboplatin + nab-Paclitaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Paclitaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Vinorelbine, • Cisplatin/Carboplatin + Docetaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Gemcitabin. | |
| Level of Evidence 1b | [596]; [664]; [665]; [666]; [667]; [668]; [985]; [986]; [987]; [988]; [989]; [671]; [674]; [676]; [990]; [991]; [935]; [992]; [993]; [994]; [995]; [958]; [959]; [960]; [961]; [962]; [963]; [964] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.82 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|---|----------|
| EK | <p>Bei Patienten mit ECOG 2 und einem PD-L1 Status von $\geq 50\%$ bzw. IC3 und/oder TC3 kann eine Therapie mit Pembrolizumab, Cemiplimab oder Atezolizumab Mono angeboten werden.</p> | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Hintergrund 8.74 und 8.75

In einer Phase III Studie (Keynote 189, NCT02578680) [980], [997], [789] wurde bei un-
behandelten NSCLC Patienten mit nicht-Platteneithel-Ca die Kombination einer

Chemo- Immuntherapie bestehend aus Platin plus Pemetrexed (PP) plus Pembrolizumab verglichen mit PP. In einem 2:1 Schema wurden insgesamt 616 Patienten randomisiert. Die primären Endpunkte waren Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben. Die Therapie erfolgte unabhängig vom PD-L1 Status, wurde aber stratifiziert (<1% vs >1%). Weitere Stratifikationsmerkmale waren das verwendete Platin (Cisplatin versus Carboplatin) und der Raucherstatus. Im PP Arm war das cross-over nach Progress zu einer Pembrolizumab Monotherapie möglich, was von 40,8% der Pat. in diesem Arm wahrgenommen wurde. Das Ansprechen der Gesamtgruppe lag im PP Arm bei 19,4 %, im Chemo-Immuntherapie-Arm war es mit 48 % mehr als doppelt so hoch. Der co-primäre Endpunkt PFS wurde erreicht mit einem mPFS von 9,0 Monaten versus 4,9 Monaten im PP Arm (HR 0,49). Auch der andere co-primäre Endpunkt OS wurde erreicht mit einem medianen Gesamtüberleben von 22 Monaten versus 10,6 Monaten im PP Arm (HR 0,56). Des Weiteren waren sowohl PFS als auch OS für alle drei PD-L1 Expressionsgrade (<1%, 1-49 % > 50 %) signifikant für den Kombinations-Arm. Bei Patienten mit hoher PD-L1 Expression (>50%) lag dabei die hazard ratio bei 0,59 für das OS und 0,36 für das PFS. Bei Patienten ohne PD-L1 Expression zeigte sich eine HR von 0,51 für das OS und 0,64 für das PFS. Die Toxizität (CTC Grad 3-5 betrug im PP Arm 66,8 %, im Chemo+Pembrolizumab-Arm 72,1 %; wobei CTC Grad 5 (Tod) in beiden Armen bei etwa 7 % lag. Mit 33,6 % mussten im Kombinations-Arm mehr als doppelt so viele Patienten zumindest einen Teil der Therapie abbrechen als im PP Arm. Es traten keine überraschenden Nebenwirkungsereignisse auf, die Nebenwirkungen waren beherrschbar.

In einer Phase III Studie (ImPOWER 132, NCT 026573434) [982] wurde ebenfalls eine platinbasierte Chemotherapie mit Pemetrexed (PP) verglichen mit dieser Chemotherapie plus in dieser Studie Atezolizumab (APP). Nach 4-6 Therapiezyklen konnte eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed im PP Arm oder Atezolizumab+Pemetrexed im APP Arm durchgeführt werden. 578 Patienten wurden 1:1 randomisiert. Die co-primären Endpunkte waren PFS und OS (durch den Investigator beurteilt). Der PD-L1 Status war kein Einschlusskriterium und wurde auch nicht stratifiziert. Stratifizierungsmerkmale waren das Geschlecht der Raucherstatus der Allgemeinzustand nach ECOG sowie das eingesetzte Chemotherapie-Regime. Der primäre Endpunkt PFS in der ITT Population war signifikant positiv für die Chemo-Immuntherapie mit einem PFS von 7,6 Monaten (versus 5,2 Monaten im Chemotherapie-Arm); HR 0,60, P<0.0001. In der Subgruppenanalyse waren alle stratifizierten Patientencharakteristika ebenfalls signifikant in Bezug auf ein besseres PFS unter Chemoimmuntherapie. Lediglich die Patientengruppe mit Lebermetastasen zeigte mit einer HR von 0,77 keine Signifikanz (PFS unter PP 4,0 Monate vs 4.4 Monate unter APP). Im co-primären Endpunkt Gesamtüberleben konnte für die ITT Population jedoch keine Signifikanz erreicht werden. Hier zeigte sich ein medianes Überleben von 18,1 Monaten unter der 3-fach-Therapie versus 13,6 Monaten unter Chemotherapie (HR 0,81, P = 0,0797). In der Subgruppenanalyse der stratifizierten Merkmale zeigte sich für das Gesamtüberleben lediglich die Gruppe ohne Lebermetastasen signifikant mit einer HR von 0,76 (medianes Überleben 19,9 Monate (APP) versus 14,2 Monate (PP)).

In einer Phase III Studie (ImPower 130, NCT02367781) [648] wurde die Kombination aus einer Chemotherapie (Carboplatin plus nab-Paclitaxel (CnP) und Atezolizumab verglichen mit der alleinigen Chemotherapie (CnP). In einem 2:1 Schema wurden insgesamt 723 Patienten randomisiert. Der PD-L1 Status war kein Einschluss- aber Stratifikationsmerkmal. Weitere Stratifikationsmerkmale waren Geschlecht und das Vorhandensein von Lebermetastasen. Die co- primären Endpunkte waren PFS und OS. Als Erhaltungstherapie wurden im CnP Arm Pemetrexed alle drei Wochen oder beste supportive Maßnahmen (BSC) angeboten, im Atezolizumab+CnP Arm war es Atezolizumab. 40,8% erhielten im CnP-Arm nach Progress eine Zweitlinien-Therapie mit Atezolizumab.

Stratifikationsmerkmale waren das Geschlecht, Lebermetastasen bei Studieneinschluss sowie die PD-L1 Tumorexpression. In beiden Armen hatten knapp 20 % eine hohe PD-L1 Expression; PD-L1 negativ waren etwa 52 %. Das Ansprechen lag in der Gesamtgruppe bei 49,2 % für die Kombinationstherapie; bei 31,9 % für den CnP Arm. Das PFS lag im CnP-Arm bei 5,5 Monaten, im Chemo-Immuntherapie-Arm bei 7 Monaten (HR 0,64; $P < 0.0001$). Auch der andere co-primäre Endpunkt OS war für die EDT Population signifikant positiv mit einer HR von 0,79 ($P = 0.033$). Das mediane Gesamtüberleben lag im CnP Arm bei 13,9 Monaten, im CnP+Atezolizumab-Arm bei 18,6 Monaten. Das PFS war für alle drei unterschiedenen PD-L1 Gruppen (hoch/niedrig/negativ) signifikant besser für die Dreifach-Therapie mit jeweiligen hazard ratios von 0,41, 0,61 und 0,72. Im Gesamtüberleben konnte jedoch im Gegensatz zur Gesamt-Population in keiner der drei PD-L1 Gruppen eine Signifikanz erreicht werden. Die CTC Grad 3-5 Toxizität (behandlungsbedingt) lag im Kontrollarm bei 60,7 %, im Chemo-Immuntherapie-Arm bei 74,9 %. Dabei verstarben im CnP+ Atezolizumab-Arm acht Patienten (1,7 %), im CnP Arm ein Patient (0,4 %). Unerwünschte Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Therapie führten, lagen im CnP-Arm bei 22 % vor, im Dreifach-Therapie-Arm bei 26,4 %. Das Sicherheitsprofil von Atezolizumab plus Chemotherapie stimmte mit den unerwünschten Ereignissen der Einzelsubstanzen überein, ohne neue Sicherheitssignale.

In einer Phase III Studie (ImPOWER 150, NCT02366143) [996], [983], [1000], [999] wurden 1.202 Patienten mit NSCLC im Stadium IV in drei Arme randomisiert: Arm A: Carboplatin+Paclitaxel+Atezolizumab, Arm B: Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab+Atezolizumab, Arm C: Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab (sog. „Sandler-Schema“). Stratifikationsmerkmale waren das Geschlecht der PD-L1 Status sowie Lebermetastasen. Co-primäre Endpunkte waren das PFS in der ITT Population, das PFS in einer molekularen Subgruppe (Expression der Gene PD-L1, CXCL9 und Interferon-g (Teff-high)) sowie das Gesamtüberleben der ITT Population. Das statistische Design sah vor, zunächst Arm B versus Arm C zu testen. Falls hier das Gesamtüberleben signifikant positiv ist, dann auch Arm A versus am C auszuwerten. Das PFS war signifikant positiv für die 4-fach Kombination im Vergleich zum Sandler Schema (Arm C). Das mediane PFS lag bei 8,3 Monaten versus 6,8 Monaten; HR 0,59; $P < 0.0001$. Auch das Gesamtüberleben als co-primärer Endpunkt war signifikant positiv mit einem medianen OS von 19,2 Monaten für die 4-Therapie im Vergleich zu 14,7 Monaten für das Sandler Schema, HR 0,78; $P = 0.0164$. Schließlich war auch der dritte co-primäre Endpunkt TEFF-high in Bezug auf das PFS zwischen Arm B und C signifikant positiv (HR 0,505, $P < 0.0001$). In allen drei getesteten PD-L1 Subgruppen (PD-L1 negativ/niedrig/hoch) zeichnete sich ein Trend für die 4-fach Therapie ab mit diesbezüglichen hazard ratios von 0,82, 0,80 und 0,70, es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Vorteil. Auch das Gesamtüberleben zwischen Arm C (4-fach Therapie) gegenüber Arm A (Chemo+Immuntherapie) zeigte sich lediglich ein Trend zur Signifikanz mit einer hazard ratio von 0,88 und einem P-Wert von 0.2041. Das Ansprechen war in Arm B (4-fach Therapie) am höchsten mit 56 %, in Arm A und C niedriger mit jeweils 40 bzw. 41 %. Eine besonders hohe Ansprechrate zeigte die Subgruppe der PD-L1 hoch exprimierenden Tumore mit 69 % (versus 49 % im Sandler Schema Arm). Nebenwirkungen der CTC Grade 3-5 waren im Arm der 4-fach Therapie mit 60 % am höchsten, gefolgt vom Arm C (Sandler-Schema) mit 51 %. Die niedrigste Toxizität wies Arm A (Chemo+ Immuntherapie) mit 44 % auf. Auch behandlungsbedingte Todesfälle zeigten sich im Arm B mit 3 % am häufigsten, im Arm C mit 2 % und im Arm A mit 1%. Es traten keine neuen oder überraschenden Toxizitätssignale auf. Die 4-fach Therapie führte nicht zu einem häufigeren Therapieabbruch als die 3-fach Therapie. Für diese Studie liegen auch Auswertungen zur Lebensqualität vor. Bis Zyklus 13 gab es in keinem Arm eine klinisch relevante Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes oder der körperlichen Funktionsfähigkeit. Durchschnittlich verschlechterten sich beide Parameter während der Zyklen 2-6 und verbesserten

sich nach der Chemotherapie (ab Zyklus sechs) wieder. Des Weiteren waren die Mittelwerte für den allgemeinen Gesundheitszustand und die körperliche Funktionsfähigkeit in beiden Armen ähnlich.

In einer sehr komplexen Phase III Studie (CheckMate 227 Part eins) [998], [978] wurde versucht in einem 6-armigen Design verschiedene Fragestellungen bzgl. der Effektivität einer kombinierten Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie bestehend aus Nivolumab 3 mg/kg alle zwei Wochen Plus Ipilimumab 1 mg/kg alle sechs Wochen zu beantworten. Verglichen wurde diese Immun-Immun-Therapie mit Nivolumab Monotherapie (in der ≥ 1 PDL-1 exprimierenden Kohorte) sowie mit Nivolumab+Chemotherapie in der Kohorte ohne PDL-1 Expression. In beiden Kohorten war außerdem ein dritter Arm mit einer ausschließlichen Chemotherapie vorhanden. Die sechs Arme wurden in zwei Gruppen aufgeteilt mit PDL-1 $\geq 1\%$ (N = 1.189 Patienten) und einer Gruppe $<1\%$ PDL-1 Expression (N = 550 Patienten). Die co-primären Endpunkte sind das Gesamtüberleben in PDL-1 selektierten Patientengruppen, sowie das PFS in TMB (Tumor mutational burden; Mutationslast) selektierten Populationen, die mit Nivolumab und Ipilimumab versus Chemotherapie behandelt wurden. Einschlusskriterien sind ein bisher unbehandeltes NSCLC im Stadium IV ohne EGFR/ALK Alteration und ein Allgemeinzustand ECOG 0-1. Stratifiziert wird nach Plattenepithel-versus nicht-Plattenepithel Karzinom.

Die Daten zum progressionsfreien Überleben der Kohorte mit $<1\%$ PDL-1 Expression zeigen unabhängig von der Histologie, einen signifikanten Vorteil für das progressionsfreie Überleben der Patienten, die mit Chemotherapie+Nivolumab behandelt wurden, im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie. Das mediane PFS betrug 5,6 Monate im Chemotherapie+ Nivolumab-Arm und 4,7 Monate im Chemotherapie-Arm (HR 0,74; 95%KI 0.58-0,94). In der Subgruppe der nicht-plattenepithelialen NSCLC war die hazard ratio mit 0,68 signifikant in Bezug auf das PFS.

Zudem zeigte sich eine Signifikanz für das PFS von Tumoren mit einer TMB ≥ 10 mut/MB (HR 0,56; 95%KI 0.35-0.91). In Tumoren mit einer niedrigeren TMB <10 mut/MB verliefen die Kaplan-Meier-Kurven des PFS nahezu identisch mit einer HR von 0,87 (95 KI 0,57-1,33). Das längste PFS wies mit 7,7 Monaten die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab (bei Vorliegen einer TMB ≥ 10 mut/MB) auf (HR 0,48; 95 KI 0.27-0.85). Dagegen zeigte sich bei einer TMB Rate <10 mut/MB kein PFS Vorteil für die Immun-Immun-Kombination. Das PFS betrug 3,1 Monate versus 4,7 Monate unter Chemotherapie (HR 1.17; 95%KI 0.76-1,81). Das Gesamtüberleben der Nivo-Ipi Kohorte mit einer PD-L1 Expression $<1\%$ lag bei 17.2 Monaten versus 12.2 Monaten für die Chemo-Kohorte (HR 0.62; 95%CI 0.48-0.78).

In der Kohorte mit einer PD-L1 Expression $\geq 1\%$ wurde der primäre Endpunkt OS erreicht. Die Nivo+Ipi Kohorte zeigte hier ein mOS von 17,1 Monaten im Vergleich zum Chemo-Vergleichsarm mit einem mOS von 14,9 Monaten (HR 0.79; $p=0.007$). In der Gruppe der Patienten mit einer PD-L1 Expression von $\geq 50\%$ zeigte sich ein mOS von 21.2 Monaten; der Kontrollarm blieb vom mOS unverändert (HR 0.70).

Fazit: Die CheckMate 227 Studie erreichte den primären Endpunkt OS in der Gruppe der Pat. mit PD-L1 Status $\geq 1\%$. Auch für die Gruppe der Pat. mit PD-L1 Status $<1\%$ konnte in Bezug auf das mOS ein deutliches Signal generiert werden. Der Zulassungsantrag für die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab bei der EMA wurde jedoch von der Firma zurückgezogen, so dass hier keine Zulassung kommen wird.

In einer Phase III Studie (CheckMate 9LA) [938] wurden 719 Patienten mit NSCLC im Stadium IV in zwei Arme randomisiert: Arm A Nivolumab 360 mg alle 3w und Ipilimumab 1 mg/kg alle 6w sowie eine systemische Chemotherapie alle 3 Wochen über 2

Zyklen. Arm B: Chemotherapie (bei nicht-Plattenepithel-CA Pat. war dies wie in Arm A Platin + Pemetrexed alle 3w, allerdings 4 Zyklen mit einer Möglichkeit der Pemetrexed Erhaltungstherapie. Stratifiziert wurde nach PD-L1 Status, Geschlecht und Histologie, der primäre Endpunkt war das OS. Dieser wurde erreicht mit einer HR von 0,66, $p=0,0006$. Dabei lag das mediane OS in Arm A bei 15,6 Monaten und in Arm B bei 10,9 Monaten. In der Subgruppe der Nicht-Plattenepithel-Karzinome lag das mOS in der Chemo-ICI-ICI Gruppe bei 17,0 Monaten, das der Kontrollgruppe bei 11,9 Monaten (HR 0,69). Die OS Daten waren sowohl für die PD-L1 negative Gruppe als auch für die Gruppe mit PD-L1 >1% positiv mit HR Raten von 0,62 und 0,64. In der PD-L1 Gruppe >50% lag die HR bei 0,66. Auch die mPFS Daten zeigten sich positiv gegenüber dem Behandlungsarm mit 6,7 Monaten vs 5,0 Monaten (HR 0,68). Die Länge des Ansprechens lag in Arm A bei 11,3 Monaten vs 5,6 Monaten in Arm B, wobei sich die Kurven bereits nach 3 Monaten trennen. Hinsichtlich der Toxizität zeigte sich eine Rate von CTC Grad 3 /4 Nebenwirkungen von 47% im Behandlungsarm vs 38% im Kontrollarm. CTC Grad 5 Nebenwirkungen traten in beiden Armen mit 2% auf. Aufgrund der niedrigeren Zyklenzahl an Chemotherapie im Behandlungsarm zeigten sich weniger hämatologische Nebenwirkungen, jedoch immun-bedingte Toxizität mit CTC Graden 3/4 bezüglich Haut (4%), endokrine Organe (3%), Gastro-Intestinum (6%) und Leber (4%).

Therapie bei PD-L1 Expression von $\geq 50\%$ und ECOG 0-1

In einer Phase IB Multi-Cohorten-Studie (KEYNOTE-001, NCT01295827) [785] wurde eine Pembrolizumab Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC getestet. Dabei erfolgte die Behandlung sowohl in der palliativen Erstlinie als auch in weiteren Therapie-Linien. Pembrolizumab wurde in einer Dosis von 2 oder 10 mg/kg über 30 Minuten alle drei Wochen bzw. 10 mg/kg alle zwei Wochen infundiert. Das Ansprechen wurde zunächst als zentrale Beurteilung in 2016 bewertet; in der letzten Auswertung 2019 als „immun-related“ Ansprechen (irRC) durch die Investigatoren. 550 Patienten mit fortgeschrittenen NSCLC wurden eingeschlossen, davon 101 Therapie-naiv. Nur diese Subgruppe wird im Weiteren erläutert. Das Ansprechen lag hier bei 41,6 %, die Tumorkontrollrate (DCR) bei 84 %. Es konnte ein medianes Gesamtüberleben von 22,3 Monaten (17,1-32,3 Monaten) erreicht werden. Dabei lag das mediane Gesamtüberleben der Gruppe mit einer hohen PD-L1 Expression $\geq 50\%$ bei 35,4 Monaten, das der Gruppe mit einer PD-L1 Expression von 1-49 % bei 19,5 Monaten. Das 5-Jahres Überleben für die PD-L1 hoch positive Gruppe wurde mit 29,6% angegeben, das der PD-L1 Gruppe von 1-49% mit 15,7%.

In einer Phase-III-Studie (KEYNOTE-024, NCT02142738) [940], [941], [1001], [941] mit 305 unbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC wurde platinbasierte Standardchemotherapie (investigator´s choice) mit Pembrolizumab Monotherapie (200mg i.v. alle 3 Wochen) verglichen. Eingeschlossen wurden Patienten, die auf mindestens 50 % ihrer Tumorzellen PD-L1 exprimierten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation oder ALK-Fusion. Crossover vom Chemotherapie-Arm zur Pembrolizumab-Therapie bei Krankheitsprogression war erlaubt. Primärer Endpunkt war das mediane PFS im zentralen Review. Das mediane PFS mit Pembrolizumab betrug 10,3 Monate (95 % KI 6,7 bis nicht erreicht) und war damit signifikant dem Chemotherapiearm überlegen (6,0 Mon., KI 4,2-6,2). Die Hazard Ratio für Progression betrug 0,5 (95% KI 0,37-0,68, $p<0.001$). Das mediane Gesamtüberleben war 30 Monate (95 % CI, 18,3 Monate bis noch nicht erreicht) im Pembrolizumab-Arm verglichen mit 14,2 Monaten (95% KI, 9,8-19 Monate) im Chemotherapie-Arm; HR 0,63; $P = 0.002$. Die Ansprechrate betrug in der Pembrolizumab-Gruppe 44,8 % vs. 27,8 % in der Chemotherapie-Gruppe. Die Therapie mit Pembrolizumab war weniger toxisch, sowohl bezüglich aller gelisteten Nebenwirkungen (adverse events grade 1-5; Pembrolizumab 73,4 %,

Chemotherapie 90,0 %) als auch bezüglich der schweren Nebenwirkungen (Toxizität nach CTC 3-5; Pembrolizumab 26,6 % vs. Chemotherapie 53,3 %). Neue Signale bezüglich der Art der Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Die Überlegenheit von Pembrolizumab war in allen Subgruppen gegeben (Histologie, Alter, Ethnizität u.a.). Zusätzlich wurden Lebensqualitätsdaten dieser Studie berichtet. Die Lebensqualität wurde untersucht mit den QLQ-C30, QLQ-LC13 sowie EQ-5D-3L Fragebögen. Im QLQ-C30 Fragebogen zeigte sich ein Score von 6,9 für Pembrolizumab und -0,9 für die Chemotherapie mit einer Differenz von 7,8, ($P = 0.0020$). Auch die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome war signifikant länger unter Behandlung mit Pembrolizumab als unter Chemotherapie (HR 0,66, $P = 0.029$). Zuletzt wurde eine 5-Jahresüberlebensrate von 31,9% für die Pembrolizumabgruppe berichtet [1001].

In einer weiteren Phase III Studie (KEYNOTE-042, NCT02220894) [979] wurde Pembrolizumab versus einer platin-basierten Chemotherapie als Erstlinientherapie bei NSCLC Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Tumor untersucht. Im Kontrollarm waren als Chemotherapie-Schemata Carboplatin und Paclitaxel oder Carboplatin und Pemetrexed erlaubt. Ein cross-over nach Progress war nicht zulässig. In einem 1:1 Schema wurden jeweils 637 Patienten in die beiden Arme randomisiert. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben bei Patienten mit PD-L1 Status $\geq 50\%$, $\geq 20\%$ und $\geq 1\%$. Stratifikationsmerkmale waren die Region der Allgemeinzustand nach ECOG-PS, die Histologie sowie der PD-L1 Status. Das Gesamtüberleben der Patienten mit einem hohen PD-L1 Status $\geq 50\%$ war signifikant besser im Pembrolizumab-Arm als im Chemotherapie-Arm (20 Monate versus 12,2 Monate, HR 0,69; $P = 0.0003$). Signifikant waren auch die Gesamtüberlebensdaten für die PD-L1 Subgruppen $\geq 20\%$ und $\geq 1\%$. Nicht unterschiedlich aber klinisch relevant war die Kohorte der Patienten mit einem PD-L1 Status von 1-49 %. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben der Gruppen (13,4 Monate für Pembrolizumab versus 12,1 Monat für Chemotherapie, HR 0,92 (95 % KI 0.77-1.11)). Das progressionsfreie Überleben der PD-L1 hoch positiven Patienten war ebenfalls signifikant länger im Immuntherapie-Arm als im Chemotherapie-Arm (7,1 versus 6,4 Monate, HR 0,81, $P = 0.0170$). Für die anderen Subgruppen (PD-L1 $\geq 20\%$ und $\geq 1\%$) zeigte sich kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben. Die Toxizität CTC Grad 3-5 lag bei 17,8 % im Pembrolizumab-Arm und bei 41,0 % im Chemotherapie-Arm. Mit ca. 9 % lag die Abbruchrate in beiden Armen gleich hoch.

In einer Phase-III-Studie (ImPower 110; NCT02409342) [937] wurden in einem 1:1 Design 572 unbehandelte NSCLC Patienten aller Histologien randomisiert in einen Arm A mit Atezolizumab Monotherapie oder in den Arm B mit Standardchemotherapie (Platte: Ciplatin/Carboplatin + Gemcitabin; Nicht-Platte: Cisplatin/Carboplatin + Pemetrexed). Nach 4 oder 6 Zyklen wurde eine Erhaltungstherapie mit Atezolizumab (Arm A) oder Pemetrexed (Arm B Nicht-Platte) durchgeführt. Ein Cross-over war nicht erlaubt. Es wurden alle PD-L1 Expressionsgrade eingeschlossen, aber stratifiziert. Der primäre Endpunkt war das OS der Wildtyp Patienten (also ohne EGFR Mutation oder ALK Translokation). Es zeigte sich insbesondere für die Gruppe der PD-L1 Hochexprimierer (TC3 oder IC3; $N=205$) ein signifikanter OS Unterschied von im Median 20, 2 Monaten im Atezolizumab Arm vs 12.1 Monaten im Chemotherapie Arm (HR 0,59; $p=0.0106$). Auch für die erweiterte Gruppe der TC2/3 oder IC2/3 exprimierenden Patienten zeigte sich noch eine Signifikanz (HR 0,72; $P=0.0416$). Diese dürfte aber, ähnlich wie in der KEYNOTE-042-Studie von den hoch-PD-L1 positiven Patienten beeinflusst sein. Auch das PFS als sekundärer Endpunkt war für die TC3 / IC3 Atezolizumab Gruppe signifikant (mPFS 8,1 Monate Arm A vs 5,0 Monate Arm B) (HR 0,63; $P=0.0070$). Es zeigten sich keine unerwarteten Toxizitäten in beiden Gruppen. In einer Phase-III-Studie (CheckMate 026; NCT02041533) [942] wurden 541 Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem

NSCLC randomisiert zwischen platinbasierter Standardchemotherapie (Histologie-abhängig) und Nivolumab (3mg/kg i.v. alle 2 Wochen) verglichen. Ein cross-over nach Progress war möglich und wurde von 60% der Patienten im Chemotherapie-Arm genutzt. Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten mit einer PD-L1-Expression auf mindestens 1 % der Tumorzellen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation oder ALK-Fusion. Primärer Endpunkt war das PFS im zentralen Review in der Patientengruppe mit $\geq 5\%$ PD-L1 positiven Tumorzellen. Der primäre Endpunkt dieser Studie war negativ mit einem PFS von 4,2 Monaten im Nivolumab Arm versus 5,9 Monate im Chemotherapie-Arm (HR 1,15, P = 0,25. Auch das Gesamtüberleben war statistisch nicht signifikant mit einem medianen OS von 14,4 Monaten unter Nivolumab versus 13,2 Monaten für Chemotherapie (HR 1,02). Auch für die Subgruppe der PD-L1 hoch positiven Tumore ($\geq 50\%$ PD-L1 Expression) zeigte sich weder für das PFS (HR 1,07) noch für das OS (HR 0,90) eine Signifikanz.

In einer Phase III Studie (EMPOWER Lung 1; NCT03088540) [Sazer et al., Lancet 2021] wurden in einem 1:1 Design 710 unbehandelte NSCLC Patienten aller Histologien mit einem PD-L1-Status $\geq 50\%$ randomisiert in einen Arm A mit Cemiplimab Monotherapie oder in den Arm B mit einer Standardchemotherapie. Ein Crossover von Chemotherapie zu Cemiplimab war bei Progress erlaubt. Co-primäre Endpunkte waren das PFS und OS nach Beurteilung durch ein unabhängiges Review Komitee. In der Intent to treat Population fanden sich aber auch 56 Patienten, die in einem validierten Retest einen PD-L1 Status $< 50\%$ aufwiesen und 91 Patienten bei denen der PD-L1 Status unklar war, da eine validierte Retestung nicht möglich war. Die gesicherte PD-L1 $\geq 50\%$ Gruppe bestand aus 563 Patienten, die gezielt ausgewertet wurden. Das mediane OS ist zum Zeitpunkt der Publikation (Februar 2021) für den Cemiplimab Arm (Pat mit PD-L1 Status $\geq 50\%$) noch nicht erreicht; im Chemotherapie Arm betrug es 14,2 Monate (HR 0,57). Das PFS betrug 8,2 Monate (Cem) versus 5,7 Monate (Chemotherapie) (HR 0,54, p<0,001). CTC Grad 3/ 4 Nebenwirkungen traten in 28% der Patienten im Cemiplimab Arm und in 39% der Patienten im Chemotherapie Arm auf. CTC Grad 5 Toxizitäten die mit der Therapie assoziiert werden konnten traten in Cemiplimab Arm in 9 Patienten (3%) auf und waren in 4 Patienten kardiologischer Natur.

Fazit: für Pembrolizumab liegen zwei randomisierte Phase-III-Studien vor (für Atezolizumab und Cemiplimab eine), die die Überlegenheit der ICI in der Monotherapie gegenüber einer platin-basierten Chemotherapie in der Erstlinientherapie bei Patienten mit einem NSCLC mit einem PD-L1-Status $\geq 50\%$ bzw. TC3/IC3 zeigen. Außerdem ist die Nebenwirkungsrate unter ICI (ausgenommen immun-bezogener Nebenwirkungen) deutlich niedriger gewesen als unter Chemotherapie; zudem bei Pembrolizumab die Lebensqualität signifikant besser (für Atezolizumab liegen noch keine Ergebnisse vor). Zusammen mit einer 5-Jahres Überlebensrate von 29,6% für PD-L1 hoch positive Patienten in der Erstlinie (aus einer Phase IB Studie) stellt die Pembrolizumab-Monotherapie eine wichtige Therapieoption bei Patienten mit nicht-plattenepithelialen NSCLC und PD-L1-Überexpression ($\geq 50\%$) dar. Auch Atezolizumab kann als Monotherapie in dieser Gruppe eingesetzt werden. Für Patienten mit einem PD-L1 Status von 1-49 % (analog TC2/3 IC 2/3) ist die Therapie bestenfalls als gleichwertig zur Chemotherapie einzu-stufen. Für diese Subgruppe von Patienten mit mittlerer PD-L1 Expression liegt derzeit jedoch keine Zulassung vor. Die neueste Zulassung stellt Cemiplimab dar, das bei NSCLC Patienten mit einer PD-L1 Expression von $\geq 50\%$ einer Chemotherapie überlegen war. Eine Zulassung liegt hier auch für Patienten im Stadium III vor, bei denen eine Radiochemotherapie nicht durchgeführt werden kann. Nach einer negativen Studie gibt es für den Einsatz von Nivolumab (oder andere ICI) in der palliativen Erstlinientherapie als Monotherapie derzeit keine Empfehlung und keine Zulassung.

Hintergrund 8.76-8.78

Bezüglich der Länge der Systemtherapie liegen lediglich die Studiendaten vor, die in aller Regel 4 Zyklen einer Kombinationstherapie aus Chemotherapie + ICI vorgaben, gefolgt von einer Erhaltungstherapie, wenn sich bis dahin kein Progress entwickelte. In den Atezolizumab Kombinations-Studien waren 4 oder 6 Zyklen Therapie möglich.

In Phase III Studien variierte die Länge der ICI Therapie von zwei Jahren bis hin zum Tumor Progress oder zum Verlust des klinischen Benefits. Daten von Phase I Studien zeigten unabhängig von der Länge der Behandlung keinen Unterschied im Langzeitüberleben. In der Nivolumab Studie war ein Maximum von 2 Jahren Behandlungsdauer festgelegt, in der Pembrolizumab Studie konnte bis zum Progress behandelt werden. Beide Studien zeigten ein 5-Jahres Überleben von 15 %.

In den explorativen Analysen zum Überleben der Checkmate 153 Studie (Waterhouse), bei der die kontinuierliche Nivolumab Gabe (Arm A) bis zum Progress versus der Beschränkung auf ein Jahr (Arm B) untersucht wurde, zeigte sich ein signifikant verlängertes PFS (HR 0,42;) und OS (HR 0,63) für Arm A. Dieser Benefit war unabhängig vom Ansprechen auf die Therapie. Auch wenn die Studie nicht adäquat gepowert war, die Effektivität zu überprüfen (der primäre Endpunkt waren Sicherheitsaspekte), zeigen die Ergebnisse doch, dass das Stoppen der Therapie nach einem Jahr das Risiko für einen Progress erhöht.

Das große Risiko eines Therapie-Stopps ist die Unwirksamkeit der ICI bei einer Re-Induktion. Es zeigt sich jedoch in Studien, dass, eine Re-Induktion bei Progress bei 70 % der Patienten zu einem erneuten klinischen Ansprechen führt. Allerdings scheint der klinische Benefit auf Patienten beschränkt zu sein, die A) alle Zyklen der Therapie per Protokoll erhalten haben, B) die frühestens ein Jahr nach ICI Stopp progredient werden und C) bei solchen Patienten die unter ICI Therapie ein Ansprechen hatten. Nach wie vor ist es jedoch im individuellen Fall eine große Herausforderung für die behandelten Kliniker zu entscheiden, wann die ICI-Therapie gegebenenfalls gestoppt wird.

Fazit: im palliativen Setting sollen in aller Regel 4 Zyklen der Chemo-ICI verabreicht werden. Nach Zwischenstaging ohne Progress sollte sich eine Erhaltungstherapie anschließen. In klinischen Studien wurden in aller Regel 2 Jahre Gesamtbehandlung durchgeführt. Da es aber bisher keine ausreichenden Daten zum Langzeitüberleben gibt, muss der Kliniker bei guter Verträglichkeit und Fehlen von Zeichen eines Progresses individuell mit dem Patienten über eine Fortführung der ICI sprechen. Die ICI Behandlung kann dann im Einzelfall bis zum Verlust des klinischen Benefits weitergeführt werden.

Hintergrund Autoimmunerkrankungen und virale Infektionen

In allen Studien zur palliativen Erstlinientherapie des NSCLC mit ICI oder Chemo-Immuntherapie waren bisher Patienten mit Autoimmunerkrankungen (wie etwa einer rheumatischen Arthritis oder einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung) ausgeschlossen. Auch Patienten mit Hepatitis oder HIV konnten nicht eingeschlossen werden. Es gibt aber neuere Erkenntnisse zu Patienten mit diesen Risikofaktoren, die im Folgenden dargestellt werden, um im Einzelfall eine Therapieentscheidung abzuwägen.

Autoimmunerkrankungen

Die Prävalenz von Autoimmunerkrankungen beim NSCLC beträgt 14 % und die meisten Erkrankungen betreffen die rheumatoide Arthritis, die Psoriasis und die Polymyalgie

[1018]. Real World Daten zeigen, dass bis zu 22 % der Patienten mit NSCLC, die ICI erhalten, eine Vorgeschichte mit Autoimmunerkrankungen haben [1006][1007]. Autoimmunerkrankungen beim NSCLC sind des Weiteren nicht mit einer verstärkten Mortalität assoziiert [1019].

Jedoch ist die Aussagekraft der Daten zur Effektivität und Sicherheit von ICI bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen sehr eingeschränkt, Sicherheitsdaten zeigen dennoch, dass Tumor Patienten mit Autoimmunerkrankungen zwar eine höhere Inzidenz von immun bedingten Nebenwirkungen hatten, diese waren jedoch meist mild und gut zu beherrschen. Darüber hinaus führten sie sehr selten zum Abbruch der ICI Therapie [1005][1004][1007][1014]. Die Inzidenz von Nebenwirkungen der CTC Grade ≥ 3 ist ähnlich zu denen der Gesamtpopulation ohne Autoimmunerkrankung [1005][1014][1004].

Patienten mit NSCLC und Autoimmunerkrankung haben eine Inzidenz von Nebenwirkungen der CTC Grade ≥ 3 von 11 %, sowie eine Abbruchrate von 14 %. Diese ist damit leicht höher, als die Raten, die in klinischen Studien berichtet werden. [1005]. Die Effektivität der ICI-Therapie bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen war dabei ähnlich zu der von Patienten ohne diese Erkrankungen; die Ansprechrate lag bei 22 % in einer NSCLC Kohorte [1005] und bis zu 39 % in anderen Kollektiven, die auch NSCLC Patienten beinhalteten [1014][1004]. PFS und OS waren ähnlich für Patienten mit und ohne Autoimmunerkrankung. Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung jedoch hatten ein kürzeres Gesamtüberleben [1007][1005][1014][1005]. Dabei bleibt weiterhin unklar, ob eine immunsuppressive Behandlung zu Beginn der Therapie für symptomatische Patienten, die mit ICI behandelt werden, einen möglicherweise ungünstigen Überlebenseffekt darstellt [1005][1014]. Derzeit laufen prospektive Erhebungen für diese Patientenpopulation (NCT03656672, NCT 03816345).

virale Infektionen, vor allem Hepatis B und C sowie HIV

Klinische Studien beim hepatozellulären Karzinom, bei denen ICI eingesetzt wurden, zeigten eine Effektivität unabhängig vom Virusstatus und es wurden keine Fälle mit HPV/HCV Aktivierung berichtet [1015][1016]. In einer weiteren Studie mit 14 Tumorpatienten die eine Hepatitis B aufwiesen, konnte keine vermehrte Toxizität in Bezug auf Viruslast gefunden werden [1012]. 223 Patienten mit Hepatitis C und fortgeschrittenen soliden Tumoren erhielten eine ICI Therapie. Keiner der Patienten hatte eine HCV Reaktivierung oder eine HCV assoziierte Hepatitis [1002].

Beim NSCLC wurden in einer Studie 237 Patienten mit ICI behandelt; davon hatten 14 % eine HPV Infektion. Die Inzidenz von immun-bedingten Nebenwirkungen war ähnlich zu der Gruppe von Patienten ohne HPV. Es zeigte sich aber häufiger eine CTC Grad ≥ 3 Hepatitis. (12,5 % versus 1,9 %; $P = 0,0021$) [1011].

Die Inzidenz von Lungenkarzinomen war bei HIV-Patienten generell höher als in der Kontrollgruppe ohne HIV (IRR 2,38); möglicherweise bedingt durch die höhere Prävalenz des Rauchens bei HIV infizierten Personen [1017]. Insgesamt sind bis zu 40 % der HIV Patienten Raucher, also etwa doppelt so viele wie in der allgemeinen Bevölkerung [1026]. Zusätzlich ist das generelle Überleben der Patienten mit HIV und Lungenkarzinomen schlechter als außerhalb dieser Subgruppe [1013].

In einer retrospektiven Auswertung von Tumorpatienten mit HIV, die eine ICI Therapie erhalten haben (davon waren 30 % NSCLC Patienten), konnte gezeigt werden, dass der HIV Status die Effektivität der ICI nicht einschränkt. Sie waren grundsätzlich gut toleriert worden und bei 93 % der Patienten blieb das HI Virus unter der Therapie weiterhin

unterdrückt [1010]. Zusätzlich zeigten zwei prospektive Studien ein gut tolerables Sicherheitsprofil ohne virale Reaktivierung sowie eine gute Aktivität bei fortgeschrittenen Tumoren, einschließlich dem NSCLC [1009][1003]. Die ICI Therapie kann hypothetisch sogar die HIV spezifische Immunität erhöhen, da das durch die Immuntherapie gestärkte Immunsystem HIV Reservoirs zerstören kann, die trotz retroviraler Therapie im Körper verbleiben [1008]. Es wird empfohlen CD 4 und CD8 während der ICI Therapie engmaschig zu monitorieren.

Hintergrund Nicht-ICI-basierte Therapien

Wenn eine ICI basierte Therapie nicht in Frage kommt, der Patient aber in einem guten Allgemeinzustand (ECOG 0-1) ist, soll im Einzelfall eine platinbasierte Chemotherapie oder Monotherapie angeboten werden. Im Folgenden werden daher noch einmal einzelne Aspekte der palliativen Chemotherapie/Kombinations-Chemotherapie beleuchtet.

Platin-basierte Kombinationschemotherapie

In die 1995 publizierte Metaanalyse eingeschlossen waren 11 Studien, darunter 8 mit einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie (778 Patienten). In den Studien mit cisplatinbasierter Kombination belegt die Metaanalyse eine signifikante, wenn auch absolut geringe, Verbesserung der medianen Überlebenszeit im Vergleich zu BSC (HR 0,73; $p < 0,0001$; mediane Überlebensverlängerung 6 Wochen, bzw. 10%ige Verbesserung des Überlebens nach einem Jahr 5% vs. 15%) [664]. Dies zeigt auch eine randomisierte Phase-III-Studie (725 Patienten) im Vergleich von 4 verschiedenen cisplatinbasierten Chemotherapieregimen gegenüber BSC (HR 0,77; $p = 0,0006$, mediaes Überleben 8 vs. 5,7 Mon.) [665]. Zudem belegen zwei weitere kleinere Phase-III-Studien einen signifikanten Überlebensvorteil zugunsten einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie [666], [667]. In einer dieser Studien wurde die Lebensqualität bewertet; es zeigte sich eine Verbesserung unter cisplatinbasierter Kombinationschemotherapie, nicht aber unter BSC [666]. Für Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) kann somit die Evidenz für einen Überlebensvorteil einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie gegenüber BSC als sicher angesehen werden.

In Anbetracht der absolut gesehen nur geringen medianen Überlebensverlängerung ist die Evaluation des Allgemeinzustands und der Patientenpräferenz sowie die sorgfältige Aufklärung über Nutzen und Schaden der Therapie von besonderer Bedeutung.

Als Kombinationspartner stehen die Zytostatika der zweiten Generation wie Etoposid, Vindesin, Mitomycin und Ifosfamid oder der sog. dritten Generation, wie Gemcitabin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Docetaxel, Vinorelbin und Pemetrexed zur Verfügung. Im Vergleich zu best-supportive-care haben die Drittgenerationszytostatika in der Monotherapie ihren Vorteil für das Gesamtüberleben gezeigt [668], [985] und sind mittlerweile in der Kombination mit Cisplatin als untereinander äqui-effektiv etabliert [986], [987], [988]. Für die Kombination Cisplatin/Pemetrexed wurde in einer randomisierten Studie Äquieffektivität zu Cisplatin/Gemcitabin gezeigt; eine explorative Subgruppenanalyse zeigte für nicht-Plattenepithelkarzinome eine um 1,4 Monate bessere mediane Überlebenszeit mit Cisplatin/Pemetrexed [989] und führte zur Zulassung zur Behandlung von Nicht-Plattenepithelkarzinomen.

Die Frage der Überlegenheit von Drittgenerations-Cisplatin Kombinationen gegenüber Zweitgenerations-Cisplatin-Kombinationen wurde in einer Reihe von Phase-III-Studien ohne einheitliches Ergebnis überprüft [988], [671], [643], [672], [673], [674].

Drei prospektiv randomisierte Studien zeigen einen signifikanten Überlebensvorteil von Drittgenerations-Kombinationen gegenüber Zweitgenerations-Kombinationen (Cisplatin / Vinorelbin versus Cisplatin / Vindesin [671]; Carboplatin / Gemcitabin versus Mitomycin, Cisplatin, Ifosfamid) [674]; Cisplatin / Docetaxel versus Cisplatin / Vindesin [675].

In zwei Metaanalysen wurden Effekte von Drittgenerations-Zytostatika gegenüber Zweitgenerationszytostatika untersucht. Eine Metaanalyse überprüfte die Effektivität von Gemcitabin-Kombinationen gegenüber einer Monotherapie sowie einer Zwei- bzw. Dreifachtherapie von II. und III. Generationssubstanzen. Die getrennte Analyse der Studien mit Kombinationschemotherapie zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für die Kombination Gemcitabin und Cisplatin gegenüber der Kombination von Platinderivat und Zweitgenerationszytostatikum [676]. In einer zweiten Metaanalyse wurde in der platinbasierten Kombinationstherapie Docetaxel gegen Vincaalkaloide (Vinorelbin oder Vindesin) verglichen. Docetaxel war statistisch signifikant überlegen gegenüber Vinkaalkaloiden hinsichtlich Überleben und Toxizität [990]. Diese Metaanalyse wurde auf Basis individueller Patientendaten aktualisiert und kommt zum identischen Ergebnis hinsichtlich der klinischen Effektivität [991].

Therapiedauer

In zwei randomisierten Studien wurde die Zeitdauer der Chemotherapie geprüft. Eine Studie sollte einen Unterschied der 6-monatigen Überlebensrate von > 33% bzw. der medianen Überlebenszeit (MÜZ) von 4 auf 6 Monate beim Vergleich von 3 versus 6 Zyklen Mitomycin/Vinblastin/ Cisplatin zeigen. Ein Unterschied wurde nicht festgestellt (MÜZ 6 versus 7 Monate; $p = 0,2$); allerdings erhielten im Vergleichsarm nur 31% der Patienten 6 Zyklen Chemotherapie [1020]. In einer weiteren Studie sollte ein Unterschied in der 1-Jahres-Überlebensrate von 15% gezeigt werden. Geprüft wurde die Gabe von 4 Zyklen Carboplatin / Paclitaxel versus fortlaufender Gabe von Carboplatin / Paclitaxel bis zur Erkrankungsprogression. Im Falle der Erkrankungsprogression wurde in beiden Armen auf wöchentliche Gabe von Paclitaxel umgestellt. Weder für die Überlebenszeit noch Lebensqualität konnte die Überlegenheit eines Therapiearmes nachgewiesen werden [1021]. Aus beiden Studien wird kein Vorteil im Hinblick auf Überlebenszeit oder Lebensqualität für eine über vier Therapiezyklen hinausgehende Behandlung offensichtlich. In einer auf IPD-Basis (individual patient data) geführten Metaanalyse unter Einschluss aller randomisierten Studien, die in der Erstlinie sechs Zyklen versus eine niedrigere Zyklenanzahl einer platinbasierten Kombinationschemotherapie prüften, wird dies bestätigt [1022]. Auf Basis von vier eingeschlossenen Studien (1139 Patienten) zeigt die Analyse (3-4 Zyklen versus 6 Zyklen) lediglich einen Unterschied für das progressionsfreie Überleben (Median) von 23 Tagen (5,33 vs. 6,09 Monate; HR = 0,79, $p = 0,007$); nicht jedoch für die Remissionsrate (36,5% vs. 41,3%; $p = 0,16$) bzw. das Gesamtüberleben (8,68 vs. 9,54 Monate; HR = 0,94, $p = 0,33$). Die Ansprechrate ist mit 41,3% vs. 36,5% geringfügig höher, wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ist ($p=0,16$). Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigt die Metaanalyse eine höhere Rate von schweren Anämien (>Grad 3) bei Therapieregimen mit 6 Zyklen (7,8% vs. 2,9%) [1022].

Erhaltungstherapie (Maintenance)

Das Konzept einer Erhaltungstherapie wurde in mehreren randomisierten Studien bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (PS 0 und I) getestet. Hier wurden zur Verlängerung des Effektes einer Erstlinientherapie entweder eine Fortführung der Therapie mit einer Substanz der Erstlinientherapie (continuation maintenance) oder ein Wechsel der Substanz nach 4 Zyklen einer platinhaltigen Erstlinientherapie (switch maintenance)

untersucht. Hintergrund dieser Therapiestrategie ist das Ziel Chemotherapie-Resistenz zu vermindern, den Tumor mittels einer verlängerten Exposition gegenüber einer wirksamen Substanz zu kontrollieren sowie antiangiogene Effekte und eine Veränderung der Antitumorimmunität möglicherweise zu nutzen.

Die Studie von Fidias et al. setzte einen Meilenstein in der Entwicklung der Erhaltungstherapie. 566 Patienten wurden in dieser Phase-III-Studie untersucht [935]. Nach 4 Zyklen Carboplatin und Gemcitabin erfolgte eine Switch Maintenance (d.h. die sofortige Gabe von von Docetaxel) vs. einer Standard-Zweitlinientherapie mit Docetaxel bei Progress. Es zeigte sich eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens von 2,7 auf 5,7 Monate ($p=0,001$) jedoch konnte kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden (12,3 vs. 9,7 Monate ($p=0,0853$)). Die Studie war jedoch auch nicht gepowert, um einen Überlebensvorteil nachzuweisen. Nur 31% der Patienten konnten eine Zweitlinientherapie mit Docetaxel erhalten, was für einen Vorteil der Substanz bei frühem Einsatz spricht

Eine Therapie mit Paclitaxel, Gemcitabin oder Vinorelbin konnte keinen Überlebensvorteil in der Erhaltungstherapie nachweisen wobei ein signifikanter Vorteil für Gemcitabin im PFS in der IFCT-GFPC 0502-Studie nachgewiesen wurde [958][959][960][961][962][963][964]. Hier wurde eine Continuation-Maintenance mit Gemcitabin mit einer Switch Maintenance mit Erlotinib und Best Supportive Care verglichen wurden. Das Mediane PFS für Gemcitabine vs. Erlotinib vs. Best supportive Care war 3,8 Monate ($p < 0.001$, HR = 0.56, 95%CI: 0.44-0.72) vs. 2,9 Monate ($p = 0.003$, HR = 0.69, 95% CI: 0.54-0.88) vs 1,9 Monate. Das medianes OS betrug für Gemcitabine vs Erlotinib vs Best Supportive Care 12.1 Monate vs. 11.4 Monate vs. 10.8 Monate. Patienten mit Plattenepithelkarzinom zeigten ebenfalls ein Ansprechen auf die Therapie ohne signifikanten Überlebensvorteil.

Pemetrexed zeigte in zwei randomisierten Phase-III-Studien eine Verbesserung des Überlebens (OS) und des progressionsfreien Überlebens (PFS) in der Erhaltungstherapie. In der ersten Studie (JMEN) wurde nach 4 Zyklen einer Kombinationschemotherapie und bei ausbleibendem Progress in einen Pemetrexed oder Placebo Arm randomisiert (switch maintenance). Pemetrexed verbesserte das PFS (4,3 gegen 2,6 Monate, HR 0.50 (95% CI 0,42-0,61); $p<0,0001$) und das Gesamtüberleben (13,4 gegen 10,6 Monate, HR 0,79 (95% CI 0,65-0,95); $p=0,012$). In einer geplanten Subgruppenanalyse zeigte sich kein Vorteil für Patienten mit Plattenepithelkarzinom ($n= 128$) jedoch bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen ein 5-monatiger Überlebensvorteil mit Pemetrexed (15,5 Monate vs 10,3 Monate; HR, 0,70; 95% CI 0,56-0,88; $P= 0,002$). Im Kontrollarm lag der Anteil der Patienten, die bei Progress mit Pemetrexed behandelt wurden, unter 20%. Somit lässt die Studie formal keine vergleichende Aussage über einen Maintenance-Einsatz von Pemetrexed vs. einem frühen Einsatz im Rezidiv zu.

In der zweiten Studie (PARAMOUNT) wurde Pemetrexed nach 4 Zyklen mit Cisplatin und Pemetrexed als Monotherapie (continuation maintenance) fortgeführt im Vergleich zu einem Placebo-Arm [992] [993] [994] [995]. Hier zeigte sich eine Verbesserung des PFS (4,1 vs. 2,8 Monate, HR 0,62 (95% CI 0,49-0,79); $p<0,0001$) und des Gesamtüberleben (13,9 versus 11,0 Monate, HR 0,78 (95% CI 0,64-0,96); $p=0,0195$). Allerdings erhielten weniger Patienten eine Zweitlinientherapie mit Pemetrexed-Arm bzw. eine Zweitlinienchemotherapie als im Therapiearm. Die Chemotherapie-assoziierten Grad 3,4 Nebenwirkungen betragen im Pemetrexed /Placebo Arm: 9%/<1%, $p<0,0001$. Nicht-hämatologische NW der Grade 3-5 waren im Pemetrexed-Arm höher als im Placebo-Arm: 9 vs. 4%, $p=0,080$). Die häufigste Therapie-assoziierte NW Grad 3-4 im Pemetrexed-Arm war Anämie (4%), Granulozytopenie (4%) und Fatigue (4%), im Placebo

Arm (<1%), (0%), (<1%). Die Lebensqualität war mit der Pemetrexed-Erhaltungstherapie nicht negativ beeinflusst

Eine weitere Studie prüfte das Prinzip einer Switch Maintenance mit Erlotinib vs. einer Continuous Maintenance mit Gemcitabin nach einer Induktionstherapie mit Gemcitabin und Cisplatin [1024]. Primärer Endpunkt war das PFS, sekundärer Endpunkt das OS. Im dritten Arm wurde keine Erhaltungstherapie appliziert. Alle Patienten erhielten bei Progress eine Therapie mit Pemetrexed. Der primäre Endpunkt PFS war signifikant mit Gemcitabine (Median, 3,8 v 1,9 Monate, HR 0,56, $p < 0.001$) und mit Erlotinib (Median, 2,9 vs 1,9 Monaten HR, 0,69, $P = .003$) gegenüber Beobachtung verbessert. Das Überleben war nicht-signifikant verbessert.

Der Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib wurde in der SATURN-Studie in der Erhaltungstherapie untersucht [1023]. Nach 4 Zyklen einer Platindublette wurde Erlotinib gegen Placebo randomisiert. Das PFS verbesserte sich (12,3 vs. 11,1 Wochen, HR 0,79 (95% CI 0,51–0,82); $p < 0,0001$) und das Gesamtüberleben bei Patienten die kein Progress entsprechend RECIST nach der Erstlinientherapie hatten (11,9 vs. 9,6 Monate, HR 0,72 (95% CI 0,59–0,89); $p = 0,0019$). Nicht jedoch bei Patienten die eine partielle Remission oder besser erreichten (HR 0,94; 95% CI, 0,74–1,20; $p = 0,618$; medianes Gesamtüberleben 12,5 bzw. 12,0 Monate). Dies führte zunächst zur Zulassung von Erlotinib als Switch Maintenance bei Patienten mit stabiler Erkrankung nach Induktionstherapie.

In einer retrospektiven, explorativen Auswertung der Saturn Studie zeigte sich bei Patienten mit einer EGFR Mutation ein deutlich besserer Effekt im PFS (HR 0,1, $p < 0.01$; Erlotinib vs Placebo) als bei den Patienten mit einem EGFR-Wildtyp (HR 0.78; $p = 0.019$). Allerdings stand nicht bei allen Patienten Material für eine molekulare Analyse zur Verfügung [1025].

In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie IUNO wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Erhaltungstherapie mit Erlotinib nach vier Zyklen einer platinbasierten First-Line-Standardchemotherapie bei Patienten mit nicht mutiertem NSCLC im Vergleich zu Erlotinib bei Progress nicht mehr positiv bewertet (HR = 1.02; 95% CI: 0.85, 1.22; $p = 0.8183$). Die Zulassung der First-Line-Erhaltungstherapie wurde deshalb beschränkt auf Patienten mit unverändertem Krankheitszustand nach Erstlinien-Chemotherapie, deren Tumoren eine aktivierende EGFR-Mutation aufweisen.

Faktoren, die somit für einen Erfolg der Erhaltungstherapie sprechen sind Grad des Ansprechens auf die Erstlinienchemotherapie, Performance Status, Histologie und molekulare Marker. Erheblicher Diskussionsbedarf besteht weiterhin bezüglich der Studienendpunkte, der Anzahl der Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhielten, der Lebensqualität, dem Stellenwert einer Therapiepause sowie den Kosten der Therapie.

Stellenwert der Monochemotherapie

Bei älteren Patienten (> 70 Jahre) wurde in einer randomisierten Studie (ECOG 2, 24%; > 2 Komorbiditäten, 21%) der Stellenwert einer Monochemotherapie (Vinorelbin) im Vergleich zu BSC geprüft. Tumorbedingte Symptome (Schmerz, Dyspnoe) und mediane Überlebenszeit waren signifikant gebessert bzw. verlängert, während chemotherapiebedingte Nebenwirkungen (Neuropathie; Obstipation) signifikant zunahmen. In einer weiteren randomisierten Studie bei älteren Patienten (> 70 Jahre; ECOG 2, 19%; > 2 Komorbiditäten, 66%) wurde eine Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Vinorelbin im Vergleich zur Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin geprüft. Eine Überlegenheit (Verbesserung der medianen Überlebenszeit) der Kombination im Vergleich zur Monotherapie konnte nicht gezeigt werden [985]. Die Studien zeigen, dass

Patienten, bei denen aufgrund von Komorbidität oder Allgemeinzustand eine platinbasierte Kombinationschemotherapie nicht möglich ist, von einer Monotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum profitieren (Symptomenkontrolle; mediane Überlebenszeit).

Cisplatin versus Carboplatin in der Kombinationschemotherapie

In einer Metaanalyse auf non-IPD (Individual Patient Data) Basis wurden 8 randomisierte Studien eingeschlossen, die Cisplatin (75-120 mg/m²) + Kombinationspartner mit Carboplatin (in 3 Studien 300-500 mg/m²; in 5 Studien AUC 5-6) + Kombinationspartner verglichen. Kombinationspartner war in 3 Studien Etoposid, Vindesin, Vinblastin oder Mitomycin C und in 5 Studien Gemcitabin oder Taxan. Die Analyse aller Studien zeigt für Cisplatin eine signifikante Verbesserung der Remissionsrate (HRa 1,36; p < 0,001) ohne signifikante Verbesserung der Überlebenszeit. Die Subgruppenanalyse der Studien, in denen Gemcitabin oder Taxan als Kombinationspartner eingesetzt wurde, zeigt für Cisplatin eine signifikante Verbesserung der Remissionsrate (HR 1,38; p = 0,001) und eine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit (HR 1,1; p = 0,04) [1027].

In einer weiteren Metaanalyse auf IPD (Individual Patient Data) Basis wurden 9 randomisierte Studien eingeschlossen (Altersmedian der Patienten 60 Jahre; ECOG 0,1 83%). Für Cisplatin zeigt sich eine signifikante Verbesserung der Remissionsrate (30% vs. 24%; OR 1,37; p < 0,001) ohne signifikante Verbesserung der Überlebenszeit (OR 1,07; p = 0,1). Die Subgruppenanalyse der Studien in denen Gemcitabin, Vinorelbin oder Taxan als Kombinationspartner eingesetzt wurde zeigt für Cisplatin eine signifikante Verbesserung der Remissionsrate wie auch signifikante Verbesserung der Überlebenszeit (OR 1,11; p < 0,05) [1028].

Die Metaanalysen belegen, dass Cisplatin im Vergleich zu Carboplatin in der Kombinationstherapie mit einer weiteren Substanz zu einer signifikant höheren Remissionsrate führt und bei Kombination mit Gemcitabin, Taxan oder Vinorelbin auch die Überlebenszeit signifikant länger ist. Daher wird in der Erstlinientherapie bei Patienten ohne ausschließende Komorbidität bevorzugt die Behandlung mit Cisplatin empfohlen. Bei relevanter Komorbidität (Herzinsuffizienz; Niereninsuffizienz) sollte Carboplatin bevorzugt werden).

Ein aktuelles Update der Cochrane-Metaanalyse [Vasconcellos VF, Cochrane Database of Systematic Reviews 2020], in der 2 weitere randomisierte Studien inkludiert wurden, relativiert den Vorteil von Cisplatin gegenüber Carboplatin weiter. Erneut konnte kein signifikanter Überlebensvorteil für Cisplatin festgestellt werden (HR 0.99, 95% CI: 0.82-1.20; 10 randomisierte Studien, n=2515). Auch die Subgruppenanalysen für Gemcitabine, Paclitaxel und Docetaxel blieben ohne signifikanten Überlebensvorteil. In einer weiteren Subgruppen(meta-)analyse von 6 randomisierten Studien zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil für Carboplatin, wenn im Vergleichsarm niedrige Cisplatin-dosen (40-80 mg/m²) zum Einsatz kamen (HR 1.15, 95% CI 1.03-1.28).

Allerdings sind in den publizierten Metaanalysen bislang weder die Studien mit Bevacizumab, bei denen als Kombinationspartner häufig Carboplatin eingesetzt wurde, noch die Daten der Pemetrexed-Kombinationstherapie enthalten, welche als Chemotherapiestandard für das nicht-plattenepitheliale NSCLC in erster Linie gelten und auch die Basistherapie für die zugelassenen Chemo-Immuntherapien in dieser Indikation darstellen. Auch die Daten zur Kombination von nab-Paclitaxel und Carboplatin sind in der Metaanalyse nicht berücksichtigt. Die Frage, ob die vermeidlichen Unterschiede der Platinderivate in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit durch die Hinzunahme

einer (oder zweier) ICI zur Erstlinientherapie betont oder abgeschwächt werden bleibt abzuwarten und kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht beantwortet werden. Daher sind bei erwarteten Komplikationen durch Cisplatin oder auch Patientenwunsch wegen der höheren Nebenwirkungen Kombinationen mit Carboplatin empfehlenswert.

Hintergrund ältere Patienten

Höheres Alter (> 70 Jahre) allein sollte kein Ausschlussgrund von einer platinbasierten Kombinationstherapie ± Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie sein. Hier spielt weniger das biologische Alter eine Rolle als vielmehr weitere prognostische Faktoren, die häufig mit höherem Alter assoziiert sind. Dazu zählen ein schlechterer Allgemeinzustand (ECOG >1) und/oder Co-Morbiditäten. Zudem können Chemotherapeutika aufgrund einer schlechteren Verträglichkeit bzw. einer langsameren Metabolisierung oftmals nicht so hoch dosiert werden und/oder es müssen Therapiepausen eingelegt werden.

Immun-Checkpoint-Inhibitor±Chemotherapie

Patienten die 70 Jahre und älter sind, machen ca. die Hälfte des NSCLC Patientenkollektives aus. Allerdings ist diese Patienten Gruppe in klinischen Studien häufig unterrepräsentiert. Daher ist auch bzgl. der ICI Therapie wenig bekannt. In einer Meta-Analyse bei Patienten unter ICI Therapie war das Alter kein prognostischer Faktor für das OS (< 65 Jahre HR 0,71; >65 Jahre HR 0,69) [WB 240].

Eine gepoolte Daten-Analyse dreier randomisierter Studien (KEYNOTE-010, -024 und -042) verglich Pembrolizumab mit Chemotherapie und legte dabei den Schwerpunkt auf Patienten > 75 Jahre [WB 242]. Es zeigte sich, dass Pembrolizumab auch in dieser Altersgruppe das Gesamtüberleben gegenüber Chemotherapie verlängerte (Gesamtpopulation PD-L1 >1, HR=0,76, PD-L1 >50% HR 0,41) mit einer 1 Jahres OS, die vergleichbar war mit jüngeren Patienten dieser Studien. Auch am Nebenwirkungsprofil einschließlich der immun-bedingten Nebenwirkungen gab es keinen Unterschied zu der jüngeren Altersgruppe.

Auch in der Checkmate 163 Studie, die Nivolumab bei vortherapierten Patienten untersuchte, zeigte sich in der Altersgruppe >70 Jahre (39% des Kollektivs) kein Unterschied zu jüngeren Patienten [WB 243]. Das mediane OS lag in der Gesamtgruppe bei 9,1 Monaten; bei Patienten >75 Jahre sogar bei 10,3 Monaten.

Real-world Daten bestätigen, dass ältere Patienten keinen Nachteil durch die ICI Therapie haben. Eine retrospektive Studie, die 175 NSCLC Patienten einschloss, die mit Nivolumab behandelt wurden, zeigte keinen Unterschied zwischen älteren (>75 Jahre) und jüngeren Patienten [WB 245].

Fazit: ICI können bei älteren Patienten >70 Jahre eingesetzt werden, vorausgesetzt sie sind in einem guten Allgemeinzustand. Auch die Toxizität und die immun-vermittelten Nebenwirkung sind im Wesentlichen nicht unterschiedlich zu einem jüngeren Patientenkollektiv. Allerdings sollten ältere Patienten auch vermehrt in prospektiven Studien mit ICI behandelt werden.

Alleinige Chemotherapie

Die retrospektive Kohortenanalyse einer Phase-III-Studie, in der Cisplatin mit verschiedenen Kombinationspartnern geprüft wurde, zeigt, dass bei Patienten > 70 Jahre ohne relevante Komorbidität die Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie gleiche Effektivität und Nebenwirkungen hatte wie bei Patienten < 70 Jahre [661]. Die Frage, ob eine orale Therapie mit Vinorelbin einer intravenösen Vinorelbin-Therapie unterlegen

ist, wurde in einer randomisierten Phase-II-Studie überprüft. In dieser Studie war die orale Vinorelbin-Applikation statistisch signifikant schlechter bezogen auf Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben verglichen mit der intravenösen Vinorelbin-Applikation. Dies traf insbesondere auf die PS2-Patienten zu [581]. Aus der Subgruppenanalyse einer Phase-III-Studie ergaben sich zudem Hinweise auf Vorteile bzgl. des Überlebens bei Patienten über 70 Jahren unter Nab-Paclitaxel plus Carboplatin vs. Paclitaxel plus Carboplatin.

Bei älteren Patienten (> 70 Jahre) wurde in einer randomisierten Studie (ECOG 2, 24%; > 2 Komorbiditäten, 21%) der Stellenwert einer Monochemotherapie (Vinorelbin) im Vergleich zu BSC geprüft. Tumorbedingte Symptome (Schmerz, Dyspnoe) und mediane Überlebenszeit waren signifikant gebessert bzw. verlängert, während chemotherapiebedingte Nebenwirkungen (Neuropathie; Obstipation) ebenfalls signifikant zunahmen. In einer weiteren randomisierten Studie bei älteren Patienten (> 70 Jahre; ECOG 2, 19%; > 2 Komorbiditäten, 66%) wurde eine Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Vinorelbin im Vergleich zur Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin geprüft. Eine Überlegenheit (Verbesserung der medianen Überlebenszeit) der Kombination im Vergleich zur Monotherapie konnte nicht gezeigt werden [985]. Die Studien zeigen, dass Patienten, bei denen aufgrund von Komorbidität oder Allgemeinzustand eine platinbasierte Kombinationschemotherapie nicht möglich ist, von einer Monotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum profitieren (Symptomenkontrolle; mediane Überlebenszeit).

Hintergrund NSCLC-Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (PS 2 oder ECOG 2)

Die Definition von NSCLC-Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (PS 2 oder ECOG 2) zur Indikation einer palliativen Chemotherapie ist schwierig. ECOG 2 beschreibt gehfähige und selbstversorgende Patienten, die nicht arbeitsfähig sind, aber mehr als 50% der Wachzeit auf den Beinen, außerhalb von Bett oder Sessel, sind [954]. In den ECOG Performance Score gehen tumorbedingte Symptome, aber auch vorbestehende Komorbiditäten ein, sodass zwischen ev. reversiblen Tumorsymptomen und generellen Einschränkungen des Gesundheitszustandes unterschieden werden muss.

Vermutlich 30-48% der tatsächlich behandelten NSCLC-Patienten befinden sich im ECOG Performance Score (PS) 2 [955], wobei die Einschätzungen der Patienten (48% ECOG 2) und Behandler (34% im ECOG 2) nur mäßig übereinstimmten. Im Vergleich zu anderen Malignomen war unter Lungenkarzinompatienten die Rate an PS 2-Patienten deutlich erhöht [955].

Üblicherweise werden ECOG-2-Patienten von Therapiestudien ausgeschlossen, sodass die Datenlage zu diesem Patientenkollektiv knapp ist. Für ECOG 3-4-Patienten existieren keine Daten zur Therapie. Für einige große Phase-III-Studien existieren Subgruppenanalysen von eingeschlossenen ECOG-2-Patienten, es gibt einige Phase II- und III - Studien und eine Metaanalyse.

In einigen Studien werden ECOG-2-Patienten und Ältere (über 65 oder über 70 Jahre) gemeinsam betrachtet, wobei es Überschneidungen, aber auch Unterschiede zwischen diesen Patientengruppen gibt. Bei Älteren werden im Vergleich zu Jüngeren mehr Komorbiditäten und zum Teil höhere Toxizitäten beobachtet, sodass bei Älteren, ähnlich wie beim ECOG 2 lange die Monotherapie als Therapie der Wahl galt.

Immun-Checkpoint-Inhibitoren±Chemotherapie

Alessi et al. stellten am ASCO 2020 eine retrospektive Analyse von Patienten vor, die in der Erstlinie bei PD-L1 >50% Pembrolizimub erhielten [Alessi JV, Ricciuti B, Jimenez-Aguilar-E et al., ASCO 2020]. 16,7 % (N=39) hatten einen ECOG-PS 2. Es zeigte sich ein deutlicher Unterschied im mOS, wobei die Gruppe der PS-2 Patienten mit einem mOS von 7,4 Monaten signifikant schlechter abschnitt als die Patienten mit einem besseren AZ (20,3 Monate (HR 0,42; p<0.001). Auch für das mPFS zeigte sich ein Trend zur Verschlechterung (4 vs 6,6 Monate) für die Gruppe der PS2 Patienten (p=0.091, HR 0,7).

Fazit: ICI basierte Studien von Patienten mit PS2 sind selten. Es liegen hier weitgehend nur einzelne retrospektive Untersuchungen vor. Während einzelne Patienten unter ICI Monotherapie profitieren können, so ist dies – anders als bei alten Patienten mit gutem AZ – nur als individuelle Therapieentscheidung zu empfehlen. Die Beeinträchtigung des Gesamtüberlebens rührt auch daher, dass meist keine Zweitlinientherapie mehr verabreicht werden kann.

Alleinige Chemotherapie

Nicht zuletzt aufgrund der eingeschränkten Datenlage bleibt die aktuelle US-ASCO-Guideline 2015 bezüglich der ECOG-2-Patienten unbestimmt und erlaubt für diese Patienten die Kombinations-Chemotherapie, die Mono-Chemo oder eine alleinige palliative Therapie [1031].

A) Subgruppenanalysen größerer Phase III Studien

- QuoiX 2011 [1032]: Ältere, davon 27% ECOG 2: Eine französische Studie verglich an 451 NSCLC Patienten (QuoiX 2011) zwischen 70 und 89 Jahren die Monotherapie (VRB oder GEM) mit der Kombination Carboplatin AUC6 / wöchentlich Paclitaxel (Pacli) (90 mg/m²). Unter der Zweifach-Kombination war die Toxizität mit mehr Neutropenien und Asthenie höher, das mediane Überleben (10,3 vs. 6,2 Monate), und das Einjahresüberleben (45% vs. 25%) waren unter der Kombination signifikant verlängert. Dieser Überlebensvorteil zeigte sich auch bei den über 80-Jährigen und bei den ECOG2-Patienten (27% der Gesamtgruppe, 121 Pat.).
- Le Chevalier T [1033]: Eine große Phase III-Studie mit 612 Patienten, hiervon 20% der Pat. im PS 2, verglich Cisplatin (Cis) 120 mg/m² alle 4 Wochen/Vinorelbine (VRB) mit Cis/Vindesin (VDS) und VRB-30 mg/m² wöchentlich Mono. Subgruppenanalysen zeigten, dass nur die Patienten im PS 0-1 von der platinhaltigen Kombination profitierten, beim PS 2 war die Monotherapie aufgrund geringer Toxizitäten bei gleichem Überleben (1-Jahresüberleben 15%/17%/13%); vorteilhafter. Evidenzlevel 2b.
- Bilingham (2001) MIC im PS2 oder 0-1 [1034]: Eine Subgruppenanalyse von PS 2-Patienten aus 2 randomisierten Studien mit Cis/Ifosfamid (IFO) /Mitomycin (MM) (MIC) zeigte einen Überlebensvorteil nur im PS 0-1. Bei den Patienten im PS2 unter der Kombinationstherapie fand sich eine deutlichere Verbesserung der Lebensqualität als bei den PS 0-1-Patienten unter MIC in den ersten 6 Wochen. Von 797 Patienten waren 159 im PS 2, die Subgruppenanalyse war nicht vorgeplant
- Sweeney 2001, ECOG-2-Subgruppe [1035]: In die ECOG-Studie 1594, die verschiedene platinhaltige Kombinationen verglich (Cis/Pacli vs. Cis/Gem vs. Cis/Doce vs. Carbo/Pacli), wurden anfangs auch Pat. im ECOG 0-2 eingeschlossen (Sweeney 2001). Weil bei den ersten 64 EGOC-2-Patienten die Rate an unerwünschten Ereignissen mit Grad III/IV-hämatologischen Toxizitäten

mit über 50% der Patienten sehr hoch war, wurden diese im Folgenden aus der Studie ausgeschlossen. Man beobachtet 5 Todesfälle unter der Therapie (7,5%), von denen 2 als therapieassoziiert eingeschätzt wurden. Die Ansprechrate der PS2-Patienten betrug 14%, das mediane Überleben betrug 4,1 Monate.

- Lilenbaum ECOG 2-Subgruppe [1036]: 2005: Beim Phase-III-Vergleich Carboplatin/Paclitaxel gegen Paclitaxel-Mono (Lilienbaum 2005) wurden auch PS2-Patienten eingeschlossen. Die Subgruppenanalyse der PS- 2-Patienten (18% der Gesamtgruppe) zeigte im Vergleich zu dem PS 0-1-Patienten ein schlechteres Überleben. Beim Vergleich der Mono- mit der Kombinationstherapie ergab die Kombination ein signifikant besseres 1- und 2-Jahresüberleben (1-J-ÜL: 10% vs. 18%; HR = 0.60). 9% der Pat. im PS2 unter der Zweifach-Therapie überlebten 2 Jahre, aber keiner der Pat. im PS 2 unter der Mono-Therapie. (Evidenzlevel: 2b)

B) Phase II Studien im ECOG 2:

- Langer 2007 [1037]: Die ECOG-Phase-II-Studie 1595 verglich an 100 ECOG- 2-Patienten Carbo AUC6 /Pacli 200 (CP) mit Cis 60/Gem 1000 (CG). Unterschiedlich waren zwar die Toxizitäten (CP verursachte mehr Neutropenien (Grad III/IV): 53% vs., 39% und mehr Grad III Neuropathien (10% vs. 0%), CG verursachte mehr Thrombopenien, Fatigue und Niereninsuffizienzen), aber die Ansprechraten, progressionsfreie Zeit, das mediane Gesamtüberleben (6,2 vs. 6,9 Monate) und die 1-Jahresüberlebensrate unterschieden sich in beiden Armen nicht. Fazit der Studie ist, dass eine platinbasierte Therapie auch im ECOG II praktikabel ist mit aber schlechteren Ergebnissen als in besserem Allgemeinzustand.
- Kosmidis 2007 [1038]: In einer Phase II Studie wurde an 90 eingeschlossenen und 83 ausgewerteten PS2-Patienten mit einem mittleren Alter von 73 bzw. 70 Jahren Gemcitabine (1250 mg/m² an Tag 1+4) als Monotherapie oder Gem 1250 in der Kombination mit Carbo (AUC3 d1+14, Wh. d28) verglichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Effektivität, wobei in der Kombinationsgruppe Ansprechrate (RR: 4% vs. 14%) und Gesamtüberleben OS (4,8 vs. 6,7 Mon. p=0,49), 1- Jahresüberlebensrate 17.8% vs. 20%; einen günstigeren Trend zeigten, bei allerdings auch höherer Toxizität. Die Autoren sahen keinen Vorteil der Kombinationstherapie bei Pat. im PS 2 und wiesen auf die höhere Toxizität mit mehr Neutropenie und Thrombopenie unter der Kombination hin. (Evidenzlevel: 2b)
- Lilenbaum 2008 PS 2 [955]: Eine Phase II Studie an 103 unselektionierten Patienten im ECOG 2 verglich Erlotinib mit 4 Zyklen Carbo AUC6 / Paclitaxel 200 mg/m²: Hier war die Kombinationschemotherapie signifikant überlegen: Das PFS betrug 1,9 vs. 3,5 Monate, das OS 6,5 vs. 9,7 Monate , HR = 0.58 [955]. Ergebnis dieser PS2-Studie war, dass unselektionierte PS2-Patienten von der Chemotherapie mit Carbo/Pacli mehr als von einer EGFR-TKI-Therapie profitieren.[1039]
- Goss 2009 [1039]: verglich in einer rand. Phase II Studie 201 unselektionierte Patienten im ECOG 2 und 3, (hiervon 50% über 75 Jahre alt, 45% Adeno-CA) mit Gefitinib versus Placebo und sah bei den Chemotherapienaiven Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand keinen signifikanten Vorteil im progressionsfreien Überleben, Gesamtüberleben oder Ansprechen. Bei 38% der Patienten konnte die EGFR-FISH-Testung erfolgen. In dieser Subgruppe der EGFR_FISH-positiven Tumore (n=32) war das PFS signifikant verlängert.

- **ABOUND-PS2-Studie:** In die ABOUND-PS2-Studie wurden ausschließlich chemotherapienaive Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC eingeschlossen, die einen ECOG 2 aufwiesen (n=40). Ziel dieser Phase-II-Studie ist es, Verträglichkeit und Wirksamkeit eines für dieses Patientenkollektiv modifizierten Regimen bestehend aus 4 Zyklen Nab-Paclitaxel (Tag 1 und 8, alle 3 Wochen) und Carboplatin (AUC 5, Tag 1 alle 3 Wochen) gefolgt von einer Nab-Paclitaxel Monotherapie (Tag 1 und 8, alle 3 Wochen) zu untersuchen. Vollpublizierte Daten zur Studie liegen bislang nicht vor

(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02289456>)

C 1) Phase III-Studien im ECOG 2 Unselektioniert:

- **Reynolds PS2 [1040]:** Eine Phase III-Studie an 170 PS-2-Patienten mit dem Vergleich Gem mit oder ohne Carbo ergab lediglich einen Trend zugunsten der Kombination, aber keinen signifikanten Überlebensvorteil für die Kombination (OS: 5.1 Mon. unter Gem vs. 6.7 Mon. unter Gem/Carbo (P = .24), 1-Jahresüberleben 31.3% vs. 21.2%;. Die Prognosemarker ERCC1 und RRM1 korrelierten zwar mit den Ansprechraten, aber nicht mit dem Überleben.
- **Langer (2008) [1041]** verglich an 400 ECOG 2-Patienten mit NSCLC Carboplatin AUC6 mit Paclitaxel alle 3 Wochen, entweder als Standard-Paclitaxel (200 mg/m²) oder mit einem Paclitaxel-Konjugat (Paclitaxel Poliglumex) und fand keinen Unterschied in Ansprechen oder Überleben. Bemerkenswert war das relativ günstige Überleben von 8 Monaten mit einem 1-Jahresüberleben von 31% in beiden Armen im ECOG 2.
- **Zukin 2013 ECOG-2-Studie [1042]:** In der überwiegend in Brasilien durchgeführten randomisierten Phase III Studie bei Pat. im ECOG 2 zum Vergleich zwischen Pem und Carbo/Pem waren Ansprechen (10,3% vs. 23,8%) und PFS (2,8 vs. 5,8 Monate) unter Kombination signifikant besser. Auch das Gesamtüberleben war unter der Kombination signifikant besser mit 9,3 gegenüber 5,3 Monaten und einem besseren 1-Jahresüberleben von 40,1% vs. 21,9%. Die therapie-assoziierte Letalität im Kombinationsarm betrug 3.9%, im Mono-Arm trat keine Grad 5 Toxizität auf. Fazit: Beim ECOG 2 ohne behandelbare Mutation sollten Patienten mit Therapiewunsch die Kombinations-Chemotherapie angeboten werden. Die Kombination Carbo/Pem ist der Pem-Monotherapie überlegen. (Evidenzlevel 1b)
- **Lee, TOPICAL 2012 [1043]:** EGFR-TKI bei unselektionierten Patienten: In der TOPICAL-Phase III Studie aus UK an molekular unselek. Patienten (38% AdenoCA, 39% PLECA) in schlechtem Allgemeinzustand ECOG (≥2) und/oder multiplen Komorbiditäten, die als nicht-Chemogeeignet eingestuft wurden, waren 15% im ECOG 0-1, 55% im ECOG 2 und 29% im ECOG 3. Eine EGFR-Testung erfolgte bei 58% der Patienten, 7% waren EGFR-mutiert. Der Vergleich von Erlotinib (ER) mit Placebo bei diesen überwiegend älteren Patienten (63% > 75 Jahre alt), ergab zwar einen signifikanten Vorteil im progressionsfreien Überleben (2,8 vs. 2,6 Monate), aber keinen Unterschied im Gesamtüberleben (OS): OS: 3.7 versus 3.6 Monate, (HR=0.94; p value=0.46). In der vordefinierten Subgruppe von Patienten mit Exanthem (Rash) nach 28 Tagen wurde ein signifikanter OS- und PFS-Vorteil beobachtet: (OS HR=0.76; p=0.0058, PFS: HR=0.66; p <0.001); medianes OS: 6,2 vs. 4,1 Monate; einen Hautausschlag entwickelten 178 von 302 Patienten (60%). (Topical Lee). Der Vorteil für Patienten mit Rash zeigte sich in allen prognostischen Subgruppen, wie z.B. beim ECOG 3 oder Älteren (über 75 Jahre). Die Pat. mit nachgewiesener EGFR-Mutation hatten unter Erlotinib den größten OS-Vorteil gegenüber BSC (OS 10,4

Mon. vs. 3,7 Mon. siehe Kapitel 8.6.5)). Alle Pat. EGFR-Mutation entwickelten den Hautausschlag.

- Morabito 2013 [1044]: Die italienische Phase III CAPP-2-Studie beim PS2 verglich Gem 1200 mg/m² mit Cis 60 mg/m² /Gem 1000mg/m². Die Studie wurde vorzeitig nach Einschluss von nur 57 Patienten beendet und zeigt einen klaren Überlebensvorteil für die Kombination mit einem sign. besseren OS von 3.0 Monaten (Mono) vs. 5.9 Mon. Unter der Kombination waren auch das PFS und das Ansprechen besser ohne wesentlich stärkere Toxizität. Die Autoren schlussfolgern, dass Cisplatin zusätzlich zu Gemcitabine das Überleben im PS 2 verbessert.

D) Metaanalyse

- Eine Metaanalyse von Mörth et al. 2014 [1030], die die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Mono- oder Kombinations-Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen NSCLC im PS 2 untersuchte, kam unter Berücksichtigung von 11 Studien zu dem Ergebnis, dass die platinhaltige Kombinationstherapie einen signifikante Überlebensvorteil (HR 0,79) im Vergleich zur Monotherapie verspricht. (11 Studien, 1114 Patienten, Hazard ratio (HR), 0.79, 95% confidence interval (CI): 0.71-0.88). Der Überlebensvorteil zeigte sich nur unter platinhaltiger Therapie (HR: 0.71, 95% CI: 0.61-0.81), platinfreie Kombinationen zeigten keinen Überlebensvorteil (HR: 0.96, 95% CI: 0.80-1.15). Grade >3 Anämie OR: 3.12, 95% CI: 1.55-6.27), Thrombopenie und Neutropenie (OR: 7.91, 95% CI: 3.97-15.78) waren häufiger unter der Kombinationstherapie. Die Metaanalyse spricht für die platinhaltige Kombinationstherapie bei NSCLC-Patienten im PS2. Es wird unter Hinweis auf die Toxizität auf die Wichtigkeit der Aufklärung über ev. Toxizitäten und die Diskussion der Therapieziele mit dem Patienten hingewiesen.

Fazit

Die Studienergebnisse zum ECOG 2 zum Vergleich der Mono- mit der Kombinationstherapie sind widersprüchlich.

Zwei Phase-III Studien und die Metaanalyse zeigen einen Vorteil für platinbasierte Kombinationen (Carbo/Pem, Cis/Gem) gegenüber Monotherapien hinsichtlich des Überlebens bei allerdings gesteigerter Toxizität [1030], [1042], [1044], sodass die höchste Evidenz für die Kombinationstherapie im ECOG 2 spricht.

Zwei Phase-II Studien (Langer, Lilienbaum) empfehlen die Kombinationstherapie mit Carbo/Pacli oder Cis/Gem, hingegen empfiehlt eine weitere Phase-II-Studie (Kosmidis) die Monotherapie Gem im Vergleich zu Carbo/Gem.

Auch die PS-2-Subgruppenanalysen sind widersprüchlich: So empfehlen Quioix (Carbo/weekly Pacli) und Lilienbaum (Carbo/Pacli) die Kombination, während Le Chevalier für PS 2-Patienten die Monotherapie mit VRB empfiehlt.

Platinbasierte Kombinationen sind bei adäquater Organfunktion auch für PS-2 Patienten anwendbar und tolerabel, erzielen aber im Vergleich zu PS 0-1 Patienten schlechtere Resultate [1035], [1037]. Bevorzugt eingesetzt werden Carbo / Pacli oder Carbo/Pem. Kandidaten für eine Monotherapie sind Gemcitabin, Vinorelbin, Carboplatin, Paclitaxel und Pemetrexed.

Vermutlich bedingen unterschiedliche Patientenselektionskriterien im ECOG 2 die zum Teil widersprüchlichen Studienergebnisse.

Zukünftig zu entwickeln wäre eine genauere Kategorisierung anhand von Kriterien, wie z.B. Alter, Nieren- und Herzfunktion, und anderen Komorbiditäten zur besseren Einschätzung des ECOG und zur Frage, ob sich ein Patient vermutlich für eine cis- oder carboplatinhaltige Chemo, eine Monotherapie oder lediglich best supportive care eignen wird. Zum Teil bereits eingesetzt wird z.B. der Charlson-Komorbiditäts-Index (CCI) [1029].

8.6.4. Systemtherapie (Zweitlinie) bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen

Ziel einer Zweitlinientherapie ist die Verbesserung der Überlebenszeit sowie die Kontrolle von tumorassoziierten Symptomen. In Phase-III-Studien, die den Stellenwert einer Zweitlinientherapie überprüften, wurden Patienten mit PS 0-1 aufgenommen. Die Therapiemöglichkeiten sind differenzierter geworden, so dass eine Darstellung nach Immunhistochemiephänotyp vorgenommen wird.

| 8.83 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad A | Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Kombinations-Chemotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitor Therapie soll eine Zweitlinientherapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1b | [1045]; [1046]; [1047]; [1048]; [1049]; [794]; [1050] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.84 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad A | Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV nach Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) und ohne Kontraindikationen gegen eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie soll ein PD1-bzw. PD-L1 Antikörper in der Zweitlinientherapie angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1b | [794] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.85 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|---|----------|
| EK | Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ und ECOG 0-2 ohne Kontraindikation, die in der Erstlinie einen Immuncheckpoint-Inhibitor mono erhalten haben, sollte für die Zweitlinie eine platinbasierte Chemotherapie angeboten werden. Therapieoptionen sind: Cis- oder Carboplatin + Taxan oder Gemcitabine oder Vinorelbin. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.86 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungs-grad 0 | Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV nach Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie mit ECOG 2 ohne Kontraindikationen gegen eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie kann Atezolizumab oder Nivolumab (unabhängig vom PD-L1 Status oder Pembrolizumab (PD-L1 $\geq 1\%$) in der Zweitlinientherapie angeboten werden. | |
| Level of Evidence 5 | | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.87 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungs-grad 0 | Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV nach Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie mit/ohne Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) und ohne Kontraindikationen gegen einen Angiogenese-Inhibitor sollte eine Zweitlinientherapie mit Docetaxel +/- Ramucirumab angeboten werden. Eine Drittlinientherapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten, mit einer Monotherapie wie Gemcitabine oder Vinorelbine, kann bei gutem ECOG (0-1) angeboten werden | |
| Level of Evidence 1b | [1050] | |
| | Konsens (92%) | |

| 8.88 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungs-grad 0 | Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV, die als Zweitlinientherapie eine Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie erhalten haben und keine Kontraindikationen gegen eine Drittlinientherapie aufweisen, kann Docetaxel +/- Ramucirumab angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1b | [794]; [1051] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Hintergrund

Die Rezeptoren, die beim Lungenkarzinom eine klinisch relevante Rolle spielen, sind PD-1 und PDL-1: Der Rezeptor PD1 wird typischerweise auf T-Zellen exprimiert, der dazugehörige Ligand auf dendritischen Zellen und Tumorzellen. Die Rezeptor-Ligand-Interaktion führt zu einer Inhibition der zytotoxischen Effektorfunktion von T-Lymphozyten. Der erste Immun-Checkpoint-Inhibitor, der für die Therapie des Lungenkarzinoms zugelassen worden ist, war der voll humanisierte anti-PD1 Antikörper Nivolumab. Dieser PD-1 Antikörper inhibiert die PD1-PDL1-Interaktion und aktiviert das Immunsystem gegen den Tumor. In der Studie Checkmate 17 [794] wurde Nivolumab in der Zweitlinientherapie beim Plattenepithelkarzinom gegenüber der Standard-2nd line-Chemotherapie Docetaxel 75 mg/m² alle 3 Wochen in einer Phase-III-Studie geprüft. 272 Patienten mit Progress nach einer Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie und PS 0,1 wurden in die Studie eingeschlossen, der primäre Endpunkt war das Überleben. Das mediane Überleben betrug 9,2 Monate im Nivolumab-Arm versus 6,0 Monate im Docetaxel-Arm (HR 0.59, p<0.001). Das 1-Jahres-Überleben betrug 42 % mit Nivolumab versus 24 % mit Docetaxel. Das Ansprechen stieg von 9 % (Docetaxel) auf 20 % (Nivolumab) (P=0.008). Das mediane PFS war statistisch signifikant mit 3,5 vs. 2,8 Monate (Nivolumab vs. Docetaxel) (HR 0.62; p<0.001) verbessert. Die Expression von PDL-1, die in einer explorativen Analyse retrospektiv untersucht wurde, war weder prognostisch noch prädiktiv für den klinischen Verlauf. Die Verträglichkeit war mit Nivolumab deutlich besser als mit Chemotherapie, therapiebezogene Grad 3 Nebenwirkungen wurden bei 7 % vs. 55 % der Patienten beobachtet (Nivolumab vs. Docetaxel). Auch die Lebensqualitätsanalysen waren signifikant günstiger für Nivolumab als für Docetaxel.

Formell liegen Daten zur Wirksamkeit von Nivolumab bei Plattenepithelkarzinomen PS 2-4 nicht vor, da diese in die Zulassungsstudien mit Kontrollarm Chemotherapie nicht eingeschlossen wurde. In Anbetracht des Toxizitätsprofils sollte jedoch auch bei Patienten in einem schlechteren Allgemeinzustand als PS 0 und 1 ohne Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie eine Behandlung mit Nivolumab erwogen werden.

In der Zweitlinientherapie führt Pembrolizumab Monotherapie gegenüber Docetaxel zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (HR 0,71; median 1,9 Monate), zu einer Steigerung der Remissionsrate und zu einer Reduktion schwerer Therapienebenwirkungen. Das progressionsfreie Überleben wurde nicht signifikant verlängert. Pembrolizumab ist in der Zweitlinientherapie nur zugelassen bei Patienten mit immunhistochemischem Nachweis einer PD-L1- Expression bei mindestens 1% der Tumorzellen. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 unter Pembrolizumab sind Appetitlosigkeit (1 %), Fatigue (1%), Diarrhoe (1%), Anämie (1%), Übelkeit (<1 %), Hautausschlag (<1 %) und

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

Atezolizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-L1. Atezolizumab führte in der Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC in der Zulassungsstudie und einer weiteren randomisierten Studie gegenüber Docetaxel zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (OAK: HR 0,73; Median 4,2 Monate; POPLAR: HR 0,73; Median 2,9 Monate), unabhängig vom Nachweis einer PD-L1-Expression auf den Tumorzellen. 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 auf als unter Docetaxel mit 54 %. Fatigue (14 %), Übelkeit (95 %), Appetitlosigkeit (9%) und Asthenie (8 %) waren die häufigsten aller Nebenwirkungen unter Atezolizumab.

In der Revel-Studie wurde der anti-VEGFR 2 Antikörper Ramucirumab in einer Dosis von 10 mg/kg KG alle 3 Wochen in Kombination mit Docetaxel bei 1253 Patienten mit einem vorbehandelten NSCLC mit der Kombination Placebo/Docetaxel verglichen. Sowohl für die Überlebenszeit (Gewinn mediane Überlebenszeit 1.4 Monate, HR 0.86) wie auch für das PFS (Gewinn medianes PFS 1.5 Monate, HR 0.76) zeigte sich eine signifikante Verbesserung bei verstärkter Knochenmarkstoxizität und Fatigue [1050]. In der Subgruppe der Patienten mit Plattenepithelkarzinom wurde das Überleben signifikant von 8,2 Monaten (Docetaxel) auf 9,5 Monate (Docetaxel und Ramucirumab) erhöht, die HR betrug 0,88 [1050].

In einer weiteren Studie wurde bei Plattenepithelkarzinom eine Therapie mit Afatinib gegen Erlotinib, eine für die Zweitlinientherapie zugelassene Substanz bei Plattenepithelkarzinom geprüft [1049]. In die Studie wurden 795 Patienten mit Plattenepithelkarzinom im ECOG PS 0,1 nach mindestens 4 Zyklen einer Kombinationschemotherapie eingeschlossen. Der primäre Endpunkt PFS war statistisch signifikant besser unter Afatinib im Vergleich zu Erlotinib (2,4 vs. 1,9 Monate, HR 0,82, p = 0,0427). Das Gesamtüberleben betrug 7,9 vs. 6,8 Monate (HR 0,81, p= 0.0077). Die Ansprechrate war in beiden Armen identisch (6 % vs. 3 %, p=0,0551). Das Nebenwirkungsprofil war in beiden Armen ähnlich mit unterschiedlichen Schwerpunkten (Afatinib Grad 3 Diarrhoe 10 % vs. 2 % bei Erlotinib, Grad 3 Stomatitis 4 % vs. 0 %). Akneiformes Exanthem war bei Erlotinib häufiger mit 10 % vs. 6 % bei Afatinib. Afatinib ist für die Zweitlinientherapie des Plattenepithelkarzinoms seit 2016 zugelassen.

In Anbetracht der Studienlage besteht eine Empfehlung, bei Patienten, die keine Kontraindikationen gegen eine Immuncheckpoint-Therapie haben, bei Progress nach einer Erstlinienkombinationschemotherapie ohne immuno-onkologische Partner eine Behandlung mit PD1-PD-L1 Inhibitoren einzuleiten. Diese Therapie hat im direkten Vergleich zu Docetaxel einen Vorteil für alle klinisch relevanten Endpunkte gezeigt. Die anderen in der Zweitlinientherapie zugelassenen Substanzen und Substanzkombinationen (Docetaxel, Ramucirumab, Docetaxel, Afatinib) stehen ebenfalls zur Verfügung und können nach einer Immuntherapie in der Zweit- bzw. Drittlinie eingesetzt werden. Obwohl hierzu keine formellen Studiendaten vorliegen, wird diese Empfehlung aufgrund unterschiedlicher Toxizitätsprofile von Immuntherapie und Chemotherapie sowie der Tatsache, dass Patienten in den Immun-Checkpoint-Inhibitor-Studien eine nachfolgende Chemotherapie erhalten haben, ausgesprochen (40 % in der Keynote10 Studie [1051], 36% in der Checkmate 17 Studie [794]).

8.6.5. Systemtherapie (Zweitlinie) bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen

| 8.89 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|--------------------------------|---|----------|
| Empfehlungsgrad B | Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom mit ECOG 0-2 ohne Kontraindikationen sollte eine weitere Therapielinie angeboten werden. Diese richtet sich nach der erfolgten Erstlinientherapie. | |
| Level of Evidence 1b | | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.90 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|--------------------------------|--|----------|
| Empfehlungsgrad A | Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ und ECOG 0-2 ohne Kontraindikationen, die in der Erstlinie Atezolizumab oder Cemiplimab oder Pembrolizumab, erhalten haben, sollte für die Zweitlinie eine platinbasierte Chemotherapie angeboten werden. Therapieoptionen sind: Cis- oder Carboplatin, Pemetrexed, Gemcitabin oder Vinorelbine/Carboplatin, (nab-) Paclitaxel \pm Bevacizumab | |
| Level of Evidence 1b | | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.91 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad B | Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom, die in der Erstlinie eine Immunchemotherapie erhalten haben, sollte eine weitere Therapielinie angeboten werden. Therapieoptionen sind: Docetaxel \pm Nintedanib oder Ramucirumab-Pemetrexed | |
| Level of Evidence 1b | | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Hintergrund

Zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie haben die meisten Patienten in der Erstlinie abhängig vom PD-L1 Status eine Immun-, bzw. Immunchemotherapie erhalten. Einschränkung muss daher erwähnt werden, dass für diese Therapiesituation keine

prospektiv-randomisierten Studiendaten herangezogen werden können. Die Studien zu Docetaxel, ggf. in Kombination mit Angiogenese-, bzw. Multikinaseinhibitoren erfolgten sämtlich nach platinbasierter Chemotherapie.

In der Behandlung von vorbehandelten Patienten mit einem fortgeschrittenen nicht-plattenepithelialen NSCLC konnte in zwei randomisierten Phase-III-Studien eine verbesserte Wirksamkeit einer Kombination eines Angiogenese-Inhibitors mit einer Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Chemotherapie nachgewiesen werden [1050], [1058].

Nintedanib wurde in der LUME-Lung-1-Studie in Kombination mit Docetaxel bei 1314 Patienten mit einem vorbehandelten NSCLC mit der Kombination Placebo/Docetaxel verglichen. Die Nintedanib-Dosis betrug 200 mg zweimal täglich an den Tagen 2 bis 21 eines 3-wöchentlichen Behandlungszyklus mit Docetaxel.

In dieser Studie war das PFS zugunsten der Kombination mit Nintedanib signifikant verbessert (medianes PFS +0.7 Monate, HR 0.79, in der Population der Patienten mit einem Adenokarzinom: median 4,2 vs. 2,8 Monate, HR 0,84) [1058].

Bei vergleichbarer Überlebenszeit in der ITT fand sich eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit bei Patienten mit einem Adenokarzinom (Mediane Überlebenszeit: 12.6 versus 10,3 Monate, HR 0.83). Zusätzlich zeigte sich in einer präspezifizierten Analyse der Überlebenszeit von Patienten mit einem Adenokarzinom, die innerhalb von 9 Monaten nach Beginn der Erstlinientherapie einen Progress hatten, eine zusätzliche Verlängerung der Überlebenszeit für die Kombination Docetaxel/Nintedanib im Vergleich zu Docetaxel (Mediane Überlebenszeit: 10.9 versus 7.9 Monate, HR 0.75) [1058]. In einer weiteren explorativen Analyse für primär progrediente Patienten betrug die HR für das Überleben 0,62 (Mediane Überlebenszeit: 9.8 versus 6.3 Monate). Unter der Kombination wurden gehäuft gastrointestinale Nebenwirkungen und ein transients Anstieg der Leberenzyme beobachtet.

Die Kombination Docetaxel/Nintedanib nach vorangegangener Immuntherapie wurde in einer prospektiven nicht-interventionellen Studie untersucht, Ergebnisse sind bislang für 22 Patienten publiziert worden (Grohé C et al., Future Medicine 2019; DOI: 10.2217/fon-2019-0262). Das PFS betrug 5.5 Monate (95% CI: 1.9–8.7), die Ansprechrate lag bei 58%.

In der Revel-Studie wurde der anti-VEGFR 2 Antikörper Ramucirumab in einer Dosis von 10 mg/kg KG alle 3 Wochen in Kombination mit Docetaxel bei 1253 Patienten mit einem vorbehandelten NSCLC mit der Kombination Placebo/Docetaxel verglichen. Sowohl für die Überlebenszeit (Mediane Überlebenszeit: 10.5 versus 9.1 Monate, HR 0.86) wie auch für das PFS (Gewinn medianes PFS 1.5 Monate, HR 0.76) zeigte sich eine signifikante Verbesserung bei verstärkter Knochenmarkstoxizität, Mukositis und Fatigue. In der Subgruppenanalyse der nicht-Plattenepithelkarzinome betrug das Überleben 11,1 Monate vs. 9,7 Monate, HR 0,83) [1055].

Für Patienten ohne Immuntherapie in der Erstlinie liegen Daten zu den PD-1 Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab sowie für den PD-L1 Inhibitor Atezolizumab vor.

Die Checkmate 57-Studie [1057] überprüfte die Effektivität einer Zweitlinientherapie mit Nivolumab bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen gegenüber der Standard-Chemotherapie Docetaxel. 592 Patienten wurden auf eine Behandlung mit Nivolumab 3 mg / kg KG alle 2 Wochen bzw. einer Chemotherapie mit Docetaxel 75 mg/m² alle drei Wochen randomisiert. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Dieses war mit

Nivolumab gegenüber der Chemotherapie signifikant verlängert (12,2 vs. 9,4 Monate, HR 0,73, $p = 0.002$). Das 1-Jahres-Überleben betrug 51 % vs. 39 % (Nivolumab vs. Docetaxel). Mit Nivolumab zeigte sich ebenfalls eine signifikant verbesserte Ansprechrate 19 % vs. 12 % ($p=0.02$). Hinsichtlich des PFS zeigte sich kein einheitliches Bild, dieses war mit Nivolumab kürzer als mit Docetaxel 2,3 vs. 4,2 Monate), allerdings war der Anteil an Patienten ohne Progress nach einem Jahr unter Nivolumab höher als mit Docetaxel (19 % vs. 8 %). Der Effekt von Nivolumab war abhängig von der PD-L1 Expression, die in einer retrospektiven Analyse explorativ ermittelt wurde. Bei Patienten mit einer Expression < 1 %, 5 % oder 10 % bestand kein Überlebensunterschied zwischen beiden Armen. Hingegen zeigte sich bei Patienten mit PD-L1 Expression > 1 %, 5 % oder 10 % ein signifikanter und mit dem Ausmaß der Expression zunehmender Überlebensvorteil gegenüber Docetaxel. Behandlungsassoziierte Nebenwirkungen traten unter Nivolumab deutlich seltener auf (54 % vs. 10 %) [1057].

Offensichtlich sind immuntherapeutische Ansätze mit Checkpoint-Inhibitoren somit vor allem bei Nachweis einer PD-L1 - Expression erfolgversprechend. In explorativen Analysen zeigte sich bei Patienten mit einer aktivierenden EGFR-Mutation und Nie- bzw. Wenigrauchern kein Vorteil einer Behandlung mit Nivolumab. Nivolumab ist bei nicht-plattenepithelialen NSCLC unabhängig vom PDL1-Status zugelassen.

Der zweite in der Zweitlinientherapie geprüfte Immun-Checkpoint-Inhibitor ist der nicht voll humanisierte anti-PD1 Antikörper Pembrolizumab. In einer Phase-I/II-Studie betrug das Ansprechen bei PD-L1 Hochexprimieren (≥ 50 %) 45,2 % [1059]. Diese Daten wurden in einer Phase-III-Studie gegenüber Docetaxel überprüft [1056]. Es wurden nur PD-L1 positive Patienten eingeschlossen, das Ergebnis der zentralen Testung musste abgewartet werden, dies führte zu einer Rekrutierung von etwa 60 % der gescreenten Patienten. 1034 Patienten wurden eingeschlossen, 345 erhielten Pembrolizumab 2 mg/kg, 346 Pembrolizumab 10 mg/kg, und 343 Docetaxel 75 mg/m². Das mediane OS betrug 10,4 Monate mit Pembrolizumab 2 mg/kg, 12,7 Monate mit Pembrolizumab 10 mg/kg, und 8,5 Monate mit Docetaxel. Die Unterschiede zwischen Pembrolizumab und Docetaxel waren jeweils signifikant (HR 0,71, 2 mg /kg KG, $p=0.0008$, HR 0,61, $p<0.0001$). Das mediane PFS betrug 3,9 Monate mit Pembrolizumab 2 mg/kg, 4,0 Monate mit Pembrolizumab 10 mg/kg, und 4,0 Monate mit Docetaxel, diese Unterschiede erreichten nicht das in der Studie präspezifizierte Signifikanzniveau von $p<0,001$. Bei Patienten mit einer PD-L1 Expression von mehr als 50 % war das mediane OS signifikant durch Pembrolizumab verlängert, 14,9 (2 mg) (HR 0,54, $p= 0,0002$) bzw. 17,3 (HR 0,5, $p<0,0001$) vs. 8,2 Monate (Docetaxel). Grad 3–5 behandlungsassoziierte Nebenwirkungen traten unter Pembrolizumab seltener auf (13 % bei 2 mg/kg, 16 % bei 10 mg/kg, 35 % bei Docetaxel). Die Rate immunvermittelter Nebenwirkungen war mit Immuntherapie jedoch deutlich höher (21,5 vs. 9,1 %).

Der dritte Immuncheckpoint-Inhibitor, für den Phase-III-Daten vorliegen, ist der anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab. Dieser wurde in der OAK-Studie in der Zweitlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem NSCLC aller Histologien und unabhängig von der PD-L1-Expression gegen den Zweitlinienstandard Docetaxel überprüft. Im Gegensatz zu den Studien mit Nivolumab und Pembrolizumab wurde sowohl die Expression von PD-L1 auf Tumor (TC)- als auch Immunzellen (IC) untersucht und die Patienten anhand des Expressionsniveaus in drei Strata eingeteilt: Hohe Expression (TC3/IC3), mittlere Expression (TC1-2/IC1-2) und fehlende Expression (TC0/IC0). Von 2050 gescreenten Patienten wurden 1225 Patienten in die Studie eingeschlossen und auf Atezolizumab 1200 mg i.v. alle 3 Wochen und Docetaxel 75 mg/m² i.v. alle 3 Wochen randomisiert. Das statistische Design wurde im Laufe der Studie geändert und die Anzahl der rekrutierten Patienten von 850 auf 1225 erhöht. Der primäre Endpunkt war die Überlebenszeit in

der ITT Population (850 Patienten) bzw. der TC1/2/3 oder IC 1/2/3 Population. Das mediane Überleben in der ITT-Population betrug mit Atezolizumab 13,8 gegenüber 9,6 Monaten für Docetaxel (HR 0,73, $p=0,0003$), bzw. 15,7 vs. 10,3 Monate in der TC1/2/3 oder IC 1/2/3 Subgruppe. Somit wurden die koprimären Endpunkte erreicht. In der Chemotherapiegruppe erhielten 17 % der Patienten nachfolgend eine Immuntherapie, in der Regel mit Nivolumab. Eine weitere Chemotherapie erhielten 41% der Patienten in der Atezolizumabgruppe gegenüber 31 % in der Docetaxelgruppe. Das PFS war ähnlich wie in der CheckMate 057-Studie mit einer HR von 0,95 nicht verbessert und betrug nominal 2,8 Monate mit Atezolizumab gegenüber 4,0 Monaten mit Docetaxel. Das mediane Überleben war unabhängig von der PD-L1 Expression in allen Subgruppen verbessert. Die deutlichste Verbesserung zeigte sich bei Patienten mit der höchsten PD-L1 Expression (TC/IC3, 16% der ITT, HR 0.41). EGFR-mutierte Patienten hatten wiederum keinen Nutzen durch die Immuntherapie (HR 1.24). Grad 3/4 Nebenwirkungen traten bei 37 % der Patienten mit Atezolizumaba und 54 % mit auf. Schwere immunvermittelte Nebenwirkungen (CTCAE-Grad ≥ 3) waren unter Atezolizumab deutlich häufiger (6,2% vs. 1 %).

Daten zur Lebensqualität (Patient-reported outcomes, PRO) liegen für Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab vor. Diese wurden mit den standardisierten Lebensqualitätsfragebögen LCSS, EORTC QLQ C30, LC13 und eEUROQoL-5D erhoben.

Zeit zur Symptomverschlechterung/Health-related quality of life (HRQoL):

Eine Behandlung mit Nivolumab führte zwar zu keiner signifikanten Verbesserung des LCSS-Scores in Woche 12, anschließend verschlechtern sich die Symptome unter Docetaxel jedoch statistisch signifikant stärker als unter Nivolumab. [1052]

In der Keynote-010 Studie zeigte sich nach 12 Wochen Behandlung ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel von 8,3 Punkten [95% CI, 2,42-14, 26]; $P = 0.006$ [1053]

Atezolizumab führte in der OAK-Studie zu einer Verzögerung der Verschlechterung körperlicher Symptome (HR 0.75) und verbesserte numerisch die HRQoL, Insgesamt zeigten sich jedoch in beiden Armen nur moderate Unterschiede [1054].

Konsultieren Sie

8.6.6. Systemtherapie bei Patienten mit aktivierender Mutation des EGF-Rezeptors (ECOG 0-4)

Im Deutschland werden etwa bei 10% der Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom aktivierende EGFR Mutationen festgestellt. Die größten untersuchten Gruppen für den europäischen Bereich sind die französischen Daten von Barlesi et al. [1060], die REASON Studie [1061], sowie die Daten des Netzwerks Genomische Medizin [1062].

Die genetischen Alterationen sind mit dem Raucherstatus assoziiert, allerdings würde die alleinige Testung von Patienten, die nie oder nur leicht (unter 10 Packyears und mehr als 15 Jahre Raucherstopp) geraucht haben, dazu führen, dass 1/3 der Mutationen nicht detektiert würden [1061]. Daher wird empfohlen, Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom unabhängig vom Raucherstatus auf EGFR Rezeptor-Mutationen zu testen. Patienten mit Plattenepithelkarzinom, die nie- oder nur leicht geraucht haben, sollen ebenfalls auf diese genetischen Alterationen getestet werden. Die Testung auf EGFR Mutationen muss vor Beginn der Erstlinientherapie erfolgen.

Für Empfehlungen zur molekularpathologischen Testung siehe [Kapitel 6.6.10](#)

8.6.6.1. Erstlinientherapie

| 8.92 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad A | Bei Vorliegen einer typischen aktivierenden EGFR Mutation (del 19, L858R) soll Patient*innen mit ECOG 0-2 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1a | [1063]; [1064]; [1065]; [1066]; [1067]; [1068]; [1069]; [1070]; [1071]; [1072]; [1073]; [1074]; [1075] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.93 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad B | Aufgrund der Überlebensdaten sollte bei Exon 19 deletierten Tumoren bevorzugt Osimertinib in der Erstlinientherapie angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1b | [1076] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| | | |
|--------------------------------|--|-------------------------|
| 8.94 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
| Empfehlungs-grad B | Aufgrund der Überlebens- und/oder Wirksamkeitsdaten bei L858R-Mutationen sollte die Auswahl des Erstlinien-TKI von Effektivität und Toxizität der zugelassenen TKI (Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Erlotinib in Kombination mit Bevacizumab, Erlotinib in Kombination mit Ramucirumab) abhängig gemacht werden. | |
| Level of Evidence 1 | | |
| | Starker Konsens (100%) | |
| 8.95 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
| EK | Bei Vorliegen einer aktivierenden EGFR Mutation sollte bei Patienten mit ECOG 3 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |
| 8.96 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
| EK | Bei Vorliegen einer aktivierenden EGFR Mutation kann bei Patienten mit ECOG 4 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |
| 8.97 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
| Empfehlungs-grad B | Bei Patienten mit uncommon mutations im EGFR der Gruppe 1 sollte die Behandlung mit den EGFR TKI Osimertinib oder Afatinib angeboten werden. | |
| Level of Evidence 3b | [1077]; [1078]; [1074] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.98 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad A | Bei Patienten mit EGFR T790M soll die Behandlung mit dem EGFR TKI Osimertinib erfolgen. | |
| Level of Evidence 1b | [1079] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.99 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|---|----------|
| EK | Bei Exon-20-Insertionsmutation soll nach Versagen einer platinhaltigen Erstlinienkombinationstherapie eine zielgerichtete Behandlung angeboten werden - zugelassen derzeit (02/22) ist Amivantamab. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Hintergrund

Phase III Studie: IPASS [1066][1091]:

Patientenselektion: In einer prospektiv randomisierten Phase III Studie von Mok et al. [1066], [1091]) wurde eine klinische und histologische Präselektion der Patienten durchgeführt. In die Studie wurden 1217 südostasiatische Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom, die nie geraucht hatten (Nie-Raucher = <100 Zigaretten lebenslang) oder die nur leicht geraucht hatten (Ex-Light-Smoker = unter 10 Packyears und Nikotinabstinenz >15 Jahre) eingeschlossen. Der Anteil von Frauen bzw. Nie-Rauchern betrug 79% bzw. 94%. Methodik zum Nachweis der EGFR-Mutation: Bei 36% der eingeschlossenen Patienten wurde der EGFR Mutationsstatus erfolgreich mittels einer PCR-clamp/ARMS Technologie untersucht. Die Untersuchung erfasste ausschließlich aktivierende Mutationen in Exon 19 und Exon 21. Therapiearme: Die Patienten wurden randomisiert zwischen einer Kombinationstherapie mit Paclitaxel 200 mg/m² und Carboplatin AUC 6 (bis zu 6 Zyklen) und einer Monotherapie mit Gefitinib 250 mg/die p.o. bis zur Progression der Erkrankung.

Primärer Endpunkt: Der primäre Endpunkt war PFS, das durch die Prüfarzte und nicht unabhängig erhoben wurde. In der EGFR Mutations-positiven Gruppe war der PFS unter Gefitinib signifikant verlängert im Vergleich zu Paclitaxel und Carboplatin, die Hazard-Ratio betrug 0,48 mit einem Signifikanzniveau von p<0,0001.

Sekundäre Endpunkte: Ansprechen: In der Gruppe mit aktivierenden EGF-R-Mutationen betrug die objektive Ansprechrate (ORR) unter Gefitinib 71%, unter Paclitaxel und Carboplatin 47% (p<0,0001), wohingegen die ORR unter Gefitinib bei den EGFR-Wildtyp (WT) Patienten 1% betrug.

Gesamtüberleben: Das Gesamtüberleben war in beiden Armen vergleichbar (HR 0,90, p=0,109). In der EGFR-mutierten Gruppe war das Gesamtüberleben identisch zwischen

den beiden Armen mit einer HR von 1,0 ($p=0,99$). In der EGFR-WT Gruppe war das Gesamtüberleben numerisch mit Chemotherapie günstiger (HR 1,18), dieser Unterschied war aber nicht statistisch signifikant ($p=0,309$).

Die Lebensqualität wurde mit dem FACT-L Fragebogen und dem TOI gemessen. Mit beiden Messinstrumenten war die Lebensqualität signifikant besser für Gefitinib als für die Chemotherapie (OR 1,34 bzw. 1,78).

Symptomkontrolle: Ebenso wurde die Symptomlinderung mittels des LCS Scores ermittelt, hier zeigte sich für die Gruppe der mutierten Patienten eine deutliche Verbesserung der Symptome gemessen durch den LCS-Fragebogen (OR 2.7, $p=0,0003$)

FIRST Signal: Phase III [1067]

Patientenselektion: 309 Patienten mit Adenokarzinom, die nie geraucht hatten, wurden in die Studie eingeschlossen. Methodik zum Nachweis der EGFR-Mutation: EGFR Exon 19-21 Mutationen wurden per Sanger-Sequenzierreaktion aus Tumor-DNA bestimmt. Die geringe Rate an detektierten Mutationen wird von den Autoren auf die hohe Rate zytologischer Tumorproben zurückgeführt. Therapiearme: Die Patienten wurden zwischen einer Kombinationstherapie mit Gemcitabine 1250 mg/m² d1 und 8 und Cisplatin 80 mg/m² d1, Wh d 22 für bis zu 9 Zyklen und einer Monotherapie mit Gefitinib 250 mg/die p.o. bis zur Progression der Erkrankung randomisiert.

Primärer Endpunkt: Das Gesamtüberleben war der primäre Endpunkt, dieses war identisch in den beiden Therapiearmen mit einer HR von 0.932, $p=0,604$.

Sekundäre Endpunkte: Das mediane PFS betrug 5,8 Monate im Gefitinib-Arm und 6.4 Monate im Chemotherapie-Arm, der Unterschied war nicht statistisch signifikant (HR 1,198, $p=0,138$).

Die objektive Ansprechrates betrug für Gefitinib 55,4% und 46% für Chemotherapie ($p=0,101$). 45,3%.

Die Lebensqualität gemessen durch QLQ-C30 Fragebogen mit einer hohen Rücklaufquote war statistisch signifikant günstiger für Gefitinib bei den Parametern „körperliches Befinden“, und „Rollenfunktion“ sowie „soziale Funktion“. Die Symptomkontrolle war ebenfalls günstiger für Gefitinib.

In einer Subgruppenanalyse wurden die Ergebnisse mit dem EGFR-Mutationsstatus korreliert. EGFR-Mutationsergebnisse lagen nur bei 52 Patienten im Gefitinib-Arm und 43 Patienten im Chemotherapie-Arm vor (31% aller Patienten). Für die EGFR-mutierten Patienten (26 im Gefitinib-Arm, 16 im Chemotherapie-Arm) ergaben sich numerische Unterschiede im PFS (8,0 vs. 6,3 Monate, HR 0,544, $p=0,086$). In der EGFR-WT Gruppe war das PFS günstiger für die Chemotherapie im Vergleich mit Gefitinib (HR 1,419, $p=0,226$).

Die ORR betrug in der EGFR-MT 84,6% für Gefitinib vs. 37,5% für Chemotherapie ($p=0,002$). Für die EGFR WT Patienten betrug die ORR 51,9% für Chemotherapie und 25,9% für Gefitinib ($p=0,51$). Hinsichtlich des primären Endpunktes Überleben ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Subgruppen.

In zwei japanischen Studien wurden Patienten aufgrund nachgewiesener aktivierender EGFR Exon 19 und 21 Mutationen (PNA-LNA PCR clamp Methode) eingeschlossen:

NEJ002 Studie von Maemondo et al. [1069]

Therapiearme: In dieser Studie wurden Patienten zwischen einer Therapie mit Gefitinib oder Paclitaxel/Carboplatin randomisiert. Von den 198 Patienten waren 126 (64%) Frauen, 122 (62%) Nicht-Raucher, 184 (93%) Adenokarzinome, 3 (1,5%) Adenosquämöse Karzinome, 5 (2,5%) Plattenepithelkarzinome, 5 (2,5%) andere, 1 (0,5%) Großzellige Karzinome.

Primärer Endpunkt: Die Ansprechrate und das PFS waren signifikant verbessert im Gefitinib-Arm vs. dem Chemotherapiearm (73,7% vs. 30,7%, $p < 0,001$ und 10,8 vs. 5,4 Monate, HR 0,3, $p < 0,001$).

Sekundäre Endpunkte: Die Überlebensrate war numerisch im Gefitinib-Arm günstiger als im Chemotherapie-Arm mit 30,5 vs. 23,6 Monaten ($p = 0,31$). Die Post-Study Behandlung war Gefitinib bei 94,6% der Patienten, die als Erstlinientherapie Paclitaxel und Carboplatin erhielten. Im Gefitinib-Arm erhielten 88,5% der progredienten Patienten Paclitaxel und Carboplatin oder Carboplatin und Gemcitabine.

Die Nebenwirkungsrate Grade >3 waren signifikant höher im Chemotherapie-Arm als im Gefitinib-Arm (71,7% vs. 41,2%, $p < 0,001$).

Lebensqualität/Symptomkontrolle: Daten zur Symptomkontrolle oder Lebensqualität in der Studie wurden nicht berichtet.

WJTOG3405 Mitsudomi et al., Lancet Oncology 2010 [1068]

Patientenselektion: In einer zweiten Japanischen Studie wurden 172 Pat., 86 Pat. pro Arm, mit aktivierender EGFR Mutationen eingeschlossen.

Methodik zum Nachweis von EGFR-Mutationen: aktivierende Exon 19 und 21 Mutationen wurden mit unterschiedlichen Methoden wie RFLP-Analyse, Cycleave Methode, Sanger Sequencing und peptide nucleic acid-locked nucleic acid PCR clamp20 bzw. PCR invader21 nachgewiesen.

Therapiearme: Patienten erhielten Gefitinib 250 mg/die p.o. oder Docetaxel 60 mg/m² d1 und Cisplatin 80 mg/m² d1 Wh d 22.

Primärer Endpunkt: In der Gefitinib Gruppe wurde ein PFS von 9,2 Monaten, in der Chemotherapiegruppe von 6,3 Monaten erreicht, die HR betrug 0,49., $p < 0,0001$.

Sekundäre Endpunkte: Die Ansprechrate war signifikant höher im Gefitinib-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm (62,1% vs. 32,2%, $p < 0,0001$). Das Überleben war noch unreif und nicht unterschiedlich in beiden Armen. Die Nebenwirkungsrate war im Chemotherapie-Arm höher als im Gefitinib-Arm.

Lebensqualität/Symptomkontrolle: Daten zur Symptomkontrolle oder zur Lebensqualität liegen nicht vor.

EURTAC, Rosell et al., Lancet Oncology 2012 [1092]

Patientenselektion: Die EURTAC Studie ist die einzige prospektiv randomisierte Studie, die ausschließlich kaukasische Patienten untersuchte. In der Studie wurden 174 Patienten mit einer nachgewiesenen aktivierenden EGFR Mutation der Exons 19 oder 21 eingeschlossen, diese mussten mit 2 molekularbiologischen Methoden (Sanger-

Sequenzierung und Fragment-Längen-Polymorphismus für Exon 19 Deletionen/Insertionen und TaqMan Ansatz für Exon 21 Mutationen) nachgewiesen sein.

Therapiearme: Die Patienten wurden 1:1 randomisiert in den experimentellen Arm Erlotinib 150 mg/die p.o. oder einen Chemotherapie-Arm, der Gemcitabine 1250 mg/m² d1+8 + Cisplatin 75 mg/m² oder Gemcitabine 1000 mg/m² d1+8 + Carboplatin AUC 6,0 oder Docetaxel 75 mg/m² d1 + Cisplatin 75 mg/m² oder Docetaxel 75 mg/m² d1+ Carboplatin AUC 6,0 vorsah.

Primärer Endpunkt: Primärer Endpunkt der Studie war PFS. Im Rahmen einer geplanten Interims-Analyse wurde die Rekrutierung gestoppt, da der Endpunkt PFS statistisch signifikant unterschiedlich war: Erlotinib-Arm 9,7 Monate vs. Chemotherapie-Arm 5,2 Monate (HR 0,37, p<0,0001).

Sekundäre Endpunkte: Die Ansprechrate der Intention to treat Population betrug 58% vs 15% im Erlotinib vs. Chemotherapie-Arm. 66 der 87 Patienten (76%) im Chemotherapie-Arm erhielten Erlotinib beim Progress. Keine Unterschiede wurden im Gesamtüberleben gesehen, dieses betrug im Erlotinib-Arm 19,3 Monate, im Chemotherapie-Arm 19,5 Monate. Das Toxizitätsprofil war zugunsten von Erlotinib deutlich geringer ausgeprägt, 13% der Patienten im Erlotinib-Arm und 23% im Chemotherapie-Arm beendeten die Therapie wegen Nebenwirkungen.

Lebensqualität/Symptomkontrolle: Belastbare Untersuchungen zur Lebensqualität liegen wegen einer geringen Rücklaufquote nicht vor.

OPTIMAL [1073]

Patientenselektion: In der Optimal-Studie wurden 165 chinesische Patienten (Adenokarzinome 88%) und einer aktivierenden EGFR Mutation der Exone 19 und 21 und einem ECOG PS 0-2 aufgenommen.

Methodik zum Nachweis von EGFR-Mutationen: Unterschiedliche Methoden kamen zum Einsatz, sowohl klassische Sanger Sequenzierung, wie auch ein TaqMan Ansatz zur Detektion von Exon 21 Mutationen und RFLP Analyse zur Detektion von Exon 19 Längenunterschieden.

Therapiearme: Die Patienten erhielten im experimentellen Arm Erlotinib 150 mg/die p.o. (83 Patienten), im Standardarm (82 Patienten) Gemcitabine 1000 mg/m² d1 + 8 und Carboplatin AUC 5,0 d1.

Primärer Endpunkt: Das PFS war mit 4,6 vs. 13,1 Monate und einer Hazard Ratio von 0,16 statistisch signifikant verbessert, allerdings war keine zentrale Überprüfung des PFS in der Studie vorgesehen.

Sekundäre Endpunkte: Die Ansprechrate betrug 36% vs. 83%, die disease control rate 82 vs. 96% (Standard-Arm vs. experimenteller Arm).

Die hämatologische und nicht-hämatologische Toxizität waren signifikant günstiger für die experimentelle Therapie. Bei einer cross-over-rate von 78 % im Chemotherapie-Arm und 61% im Erlotinib-Arm war das Überleben nicht statistisch signifikant unterschiedlich, das mediane Überleben im experimentellen Arm betrug 22,6%, im Standardarm 28,8%.

Lebensqualität/Symptomkontrolle: Lebensqualitätsanalysen wurden bisher nicht berichtet.

LUX LUNG 3 [1070], [1072]

Patientenselektion: In der LUX-Lung 3 wurden 1269 Patienten (ECOG 0,1) mit einem metastasierten (wet IIIB oder IV nach UICC 6) Adenokarzinom auf den Nachweis von aktivierenden Mutationen der Exone 18-21 gescreent und 345 Patienten eingeschlossen und randomisiert.

Methodik zum Nachweis der EGFR-Mutation: Tumormaterial wurde auf das Vorliegen einer aktivierenden EGFR Mutation der Exone 18 bis 21 mit einer ARMS-Technologie (Therascreen) getestet. Bei 452 Patienten wurde eine Mutation nachgewiesen, 107 Patienten waren Screen Failures. Eine separate Auswertung der „common mutations“ (Exon 19 Deletionen und Exon 21 L858R) war vorgesehen.

Therapiearme: 230 Patienten wurden für die Therapie mit Afatinib randomisiert, 115 Patienten erhielten eine Chemotherapie mit Pemetrexed 500 mg/m² und Cisplatin 75 mg/m² d1, Wh d 22. 26% der Patienten waren Kaukasier, 72 % Ostasiaten, 2% anderer genetischer Herkunft.

Primärer Endpunkt: Das Progressionsfreie Überleben im experimentellen Arm betrug 11,1 Monate, im Standardarm 6,9 Monate. Bezogen auf die Patienten mit einer typischen aktivierenden Mutation (sog. common mutations) in den Exons 19 und 21 betrug das PFS 13,6 Monate im experimentellen und 6,9 Monate im Standardarm. Diese Unterschiede waren hoch statistisch signifikant unterschiedlich.

Sekundäre Endpunkte: Die Symptomkontrolle (Husten, Luftnot, Schmerzen) sowie die Lebensqualitätsanalysen waren bis auf emotional und social functioning statistisch signifikant besser im experimentellen Arm. Die Ansprechrate betrug 60 vs. 22%.

Überlebensdaten: Die Überlebensdaten wurden separat für die common mutations, d.h. Exon 19 und Exon 21 ausgewertet. Für die Exon 19 Deletionen konnte gegenüber der Chemotherapie mit Cisplatin und Pemetrexed ein Vorteil im medianen Überleben von 12,2 Monaten (33,3 vs. 21,1 Monate, HR 0,54, p=0,0015) gezeigt werden. Für die Exon 21 L858R konnte kein Überlebensvorteil gezeigt werden (Afatinib 27,6 vs. Pemetrexed 40,3 Monate, HR 1,3, p=0,29. Signifikante Unterschiede im „post study treatment“ zwischen den beiden Therapiearmen lagen nicht vor (76 vs. 86% für Exon 19 Afatinib vs. Chemotherapiearm, 81 vs 83% für Exon 21 Afatinib vs. Chemotherapiearm) [1070], [1072].

In der Lux Lung 3 Studie konnten erstmalig auch Kaukasier und Asiaten betreffs der Endpunkte in einer Studie verglichen werden. Hier konnte hinsichtlich des Überlebens keine Unterschiede zwischen Ethnizitäten erhoben werden.

Lux Lung 6 [1093]:

Patientenselektion: In der LUX-Lung 6 wurden 910 Patienten (ECOG 0,1) mit einem metastasierten (wet IIIB oder IV nach UICC 6) Adenokarzinom auf den Nachweis von aktivierenden Mutationen der Exone 18-21 gescreent und 364 wurden eingeschlossen und randomisiert. Die Studie wurde ausschließlich in Südostasien (China, Thailand, Südkorea) durchgeführt.

Methodik zum Nachweis der EGFR-Mutation: Tumormaterial wurde auf das Vorliegen einer aktivierenden EGFR Mutation der Exone 18 bis 21 mit einer ARMS-Technologie (Therascreen EGFR 29) getestet. Die Patienten wurden gemäß common mutations oder uncommon mutations stratifiziert.

Therapiearme: 242 Patienten wurden für die Therapie mit Afatinib randomisiert, 122 Patienten erhielten eine Chemotherapie mit Gemcitabine 1000 mg/m² d1, 8 und Cisplatin 75 mg/m² d1 Whd. d 22.

Primärer Endpunkt: Das Progressionsfreie Überleben im experimentellen Arm betrug 11,1 Monate, im Standardarm 5,6 Monate (HR 0,28, $p < 0,0001$). Bezogen auf die Patienten mit einer typischen aktivierenden Mutation (sog. common mutations) in den Exons 19 und 21 betrug die HR 0,25. Diese Unterschiede waren hoch statistisch signifikant unterschiedlich.

Sekundäre Endpunkte: Die Symptomkontrolle (Husten, Luftnot, Schmerzen) sowie die Lebensqualitätsanalysen waren besser im experimentellen Arm.

Die Ansprechrates betrug 74,4 vs. 31,1%.

Überlebensdaten: Die Überlebensdaten wurden separat für die common mutations, d.h. Exon 19 und Exon 21 ausgewertet. Für die Exon 19 Deletionen konnte gegenüber der Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabine ein Vorteil im medianen Überleben von 13,0 Monaten (31,4 vs. 18,4 Monate, HR 0,64, $p=0,0023$) gezeigt werden. Für die Exon 21 L858R konnte kein Überlebensvorteil gezeigt werden (Afatinib 19,6 vs. Pemetrexed 24,3 Monate, HR 1,22, $p=0,34$). Signifikante Unterschiede im „post study treatment“ zwischen den beiden Therapiearmen lagen nicht vor (72 vs. 63% für Exon 19 Afatinib vs. Chemotherapiearm, 52 vs 67% für Exon 21 Afatinib vs. Chemotherapiearm) [1072], [1093].

Metaanalysen:

In der Metaanalyse von Lee et al. JCO 2015 wurden 1649 Patienten hinsichtlich des Endpunktes PFS bezogen auf Afatinib, Erlotinib und Gefitinib gegenüber Chemotherapie überprüft [1084]. Hier konnte für den Endpunkt PFS ein statistisch signifikanter Vorteil für die Gesamtpopulation (HR 0,37, CI 0,32 bis 0,42) erhoben werden. Die HR war 0,24 (CI 0,2 bis 0,29) für Patienten mit Exon 19 Deletionen und nur 0,48 (CI 0,39 bis 0,58) für Patienten mit Exon 21 Deletionen. Frauen hatten eine HR von 0,33 (CI 0,28 bis 0,38) vs. Männer HR 0,45 (CI 0,36 bis 0,55). PS, Alter, Ethnie, Histologie hatten keinen Einfluss auf das PFS. In einer zweiten Metaanalyse, in der individuelle Patientendaten eingegangen sind, konnten Erlotinib und Gefitinib keinen Überlebensvorteil bei Exon 19 deletierten Patienten zeigen [1094].

Ein Cochrane Review (letzte Recherche 07/2020) schloss insgesamt 22 RCTs zu den TKIs Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Cetuximab und Icotinib (keine Zulassung außerhalb Chinas) ein. Es zeigten sich jeweils Vorteile im progressionsfreien Überleben (Erlotinib: HR 0.31; 95% (CI) 0.25 to 0.39; 583 participants; high-certainty evidence; Gefitinib: versus paclitaxel plus carboplatin HR 0.39; 95% CI

0.32 to 0.48; 491 participants high-certainty evidence), versus pemetrexed plus carboplatin with pemetrexed maintenance a HR 0.59; 95% CI 0.46 to 0.74; 371 participants, moderate-certainty evidence). Afatinib: HR 0.42; 95% CI 0.34 to 0.53; 709 participants high-certainty evidence) sowie im Ansprechen. Für Afatinib, Erlotinib, Gefitinib ergaben sich außerdem Vorteile in Bezug auf Lebensqualitätsparameter. Vorteile bzgl. des Gesamtüberlebens wurde nicht ermittelt, wobei die Autor:innen hierzu auf die zulässigen Therapiewechsel in den Studien als Confounder [1063].

Phase IIB Studie Head to Head Vergleich TKI: Lux Lung 7 [1090], [1095].

In einer Phase IIB wurden erste Daten zum Head-to-Head-Vergleich von Gefitinib gegen Afatinib bei 319 Patienten mit einer Del 19 oder einer Exon 21 L8585R geprüft. 319 Patienten wurden randomisiert, Afatinib erhielten 160, Gefitinib 159. Der primäre Endpunkt PFS war statistisch signifikant zugunsten von Afatinib verbessert (HR = 0,73; $p = 0.0165$), die Ansprechrate betrug 70% vs 56%, $p = 0.0083$) bei allen Mutationen, 73 vs. 66% bei Exon 19 Deletionen und 66 vs. 42% bei Exon 21 L858R Mutationen. Überlebensdaten liegen noch nicht vor, die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Toxizität lag in beiden Armen bei 6.3%.

ARCHER

Phase III Studie Head to Head Vergleich TKI Erst- vs. Zweitgeneration: ARCHER

In einer Phase III Studie wurden ausschließlich Patienten mit common mutations (Exon 19 Deletionen und Exon 21 Mutationen) ohne ZNS-Metastasen eingeschlossen. 227 Patienten erhielten Dacomitinib, 225 Patienten erhielten Gefitinib. Stratifikationsmerkmale waren Ethnizität (Asiaten vs. non-Asiaten) und Mutationstyp. Der primäre Endpunkt war PFS, dieser wurde bereits 2017 berichtet (Ref). Das PFS wurde signifikant durch Dacomitinib vs. Gefitinib verbessert mit einer HR von 0,59 (95% CI, 0,47 bis 0,74; $P < 0,001$). Das mediane PFS betrug 14,7 Monate mit Dacomitinib vs. 9,2 Monate mit Gefitinib. Die Ansprechrate (ORR) war bei beiden Substanzen ähnlich: Dacomitinib: 170/227 Patienten (74,9%), Gefitinib: 161/225 Patienten (71,6%). Die finalen OS-Ergebnisse wurden 2018 publiziert [1083]. Mit einer medianen Nachbeobachtung von 31,3 Monaten war die HR für das OS mit 0,76 (95% CI, 0,582 to 0,993; two-sided $P = .044$) statistisch signifikant besser für Dacomitinib vs. Gefitinib, das mediane OS betrug 34,1 Monate vs. 26,8 Monate für Dacomitinib vs. Gefitinib. Beim ESMO ASIA Kongress 2018 wurden aktualisierte Daten mit einer medianen Nachbeobachtung von 47,9 Monaten vorgestellt. Das mediane OS war für Dacomitinib mit 34,1 (95% CI: 29,5 bis 39,8) vs. Gefitinib 27,0 Monate (95% CI 24,4 bis 31,6) statistisch signifikant günstiger für Dacomitinib (HR 0,748 (95% CI 0,591 bis 0,947), $p = 0,0155$ (zweiseitiger Test) [1082]. Die präspezifizierte Subgruppe der Asiaten hatte einen signifikanten Überlebensvorteil (Dacomitinib vs. Gefitinib: 27,7 vs. 29,2 Monate, HR 0,759, $p = 0,457$ (zweiseitig), wohingegen der OS-Vorteil nicht signifikant war für die Nicht-Asiaten.

Für die präspezifizierte Subgruppenanalyse des Mutationstyps konnte kein signifikanter Überlebensvorteil bei Exon 19 Deletionen gefunden werden (medianes OS für Dacomitinib vs. Gefitinib: 36,7 vs. 30,8 Monate, HR 0,847, $p = 0,3$). Im Gegensatz dazu wurde ein signifikanter Überlebensvorteil für die Exon 21 Mutationen gefunden: Dacomitinib vs. Gefitinib: 32,5 vs. 23,2 Monate (HR 0,665, $p = 0,02$ (zweiseitiger Test)). Patienten mit einer Dosisreduktion von Dacomitinib hatten keinen Überlebensnachteil durch die Dosisreduktion [1082].

FLAURA

Phase III Studie Head to Head Vergleich TKI Erst- vs. Drittgenerations-TKI: FLAURA

Die Flaura Studie verglich die Behandlung mit Erstgenerations-EGFR-TKI (Gefitinib oder Erlotinib) mit dem Drittgenerations-TKI [1089]. 556 Patienten mit common mutations (Exon 19, Exon 21) wurden randomisiert, Primärer Endpunkt war das PFS. Stratifikationsmerkmale waren Ethnizität (Asiaten vs. non-Asiaten), Exon 19 vs. Exon 21 Mutationen und ZNS-Metastasen. Das mediane PFS im Osimertinib-Arm war signifikant länger als im Erst-Generations-TKI-Arm (18,9 Monaten vs. 10,2 Monate, HR 0,46; 95% CI: 0,37 bis 0,57; $p < 0,001$) [1089]. Die Ansprechrate (ORR) war vergleichbar mit 80% für Osimertinib und 76% mit Erst-Generations-TKI (OR (odds ratio): 1,27; 95% CI, 0,85 bis 1,90;

$p = 0.24$). In der finalen OS Analyse betrug die mediane OS 38,6 Monate (95% CI: 34,5 bis 41,8) im Osimertinib-Arm und 31,8 Monate (95% CI, 26,6 bis 36,0) im Kontroll-Arm HR: 0,799; 95,05% CI: 0,64 bis 1,00; $p = 0,046$) [1076]. In der präspezifizierten Subgruppenanalyse betrug die HR für das OS für Asiaten 1,0 (95% CI 0,75-1,32), für nicht-Asiaten 0,54 (0,38-0,77). Für die präspezifizierte Subgruppen Exon 19 vs. 21 betrug die HR für Exon 21 1,00 (0,71-1,4), für Exon 19 0,68 (CI 0,51-0,9). Diese Unterschiede ließen sich nicht durch die post-study Behandlung erklären, da diese niedriger lag bei Asiaten und Exon 21 als bei nicht Asiaten und Del 19 Patienten.

Keine differentiellen Signale für das OS konnten für Patienten mit oder ohne ZNS-Metastasen erhoben werden, in der FLAURA Studie wurde das PFS im ZNS nicht obligatorisch mit regelmäßiger Bildgebung überprüft.

EGFR TKI nach 1st line Chemotherapie

Es ist darauf hinzuwirken, dass die Systemtherapie erst nach Eintreffen der molekularen Befunde gestartet werden soll. In Fällen, in denen ein hoher Therapiedruck besteht, kann bei molekular unbekanntem Status die Therapie mit einer Chemotherapie oder Chemo-Immuncheckpoint-Inhibitor Therapie begonnen werden. Dann stellt sich die Frage der Fortsetzung der Chemotherapie oder Chemotherapie und Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie. Generell ist diese Frage bisher in Studien nicht geprüft worden. Eine Studie mit Erlotinib konnte für die Patienten, die Erlotinib in der 1st line oder 2nd line erhalten haben, keinen Unterschied in der Effektivität des EGFR TKI finden. Dennoch wird empfohlen, wegen der bessern Verträglichkeit, geringeren Toxizität und höheren Effektivität die Therapie von der Chemotherapie auf den EGFR Inhibitor zu wechseln [1087].

Uncommon mutations [1074]

Die atypischen EGFR-Mutationen

Diese repräsentieren ca. 10% der EGFR-Mutationen und umfassen mehrheitlich Mutationen in Exon 18 (v.a. G719X) und Exon 21 (v.a. L891Q), aber auch seltene Mutationen in Exon 19 und 20 sowie compound mutations. Eine retrospektive Analyse von 32 Patienten aus den LUXLung 2,3 und 6 Studien ergab eine Ansprechrate von 66%, die DOR-Rate nach 12Mon. betrug 52%, eine Zulassungserweiterung der FDA wurde hierauf ausgesprochen. In einem großen retrospektiven Datenpool von 693 Patienten zeigte die Behandlung mit Afatinib eine ORR von 60% und eine DOR von ca. 17 Mon [1081]. Die einzige prospektive Studie wurde 2019 veröffentlicht mit Osimertinib bei 36 Patienten und einer ORR von 50% und einem med. PFS von 8.2 Mon. [1085]

Exon 20 Insertionsmutationen

Bei Exon 20 Insertionen sind die Erst- und Zweit-Generations-TKI unwirksam und sollten nicht eingesetzt werden (ORR (8,7%), PFS (2,7 Monate), OS 9,2 Monate) - Referenz!) Eine Ausnahme können Patienten darstellen mit einer EGFR A763_Y764insFQEA Insertion [1088]. Patienten mit EGFR Exon 20 Insertionen sollten in der ersten Therapielinie wie EGFR-WT-Patienten behandelt werden, wobei bei auch bei einer hohen PD-L1 Expression die Monotherapie mit einem Immun-Checkpoint Inhibitor nicht belegt ist (ref). Mit dem bispezifischen Antikörper Amivantamab konnten nach Versagen mindestens einer platinhaltigen Vortherapie ein Ansprechen in 40% mit einer medianen Ansprechdauer von 11,1 Monaten, ein medianes progressionsfreies Überleben von 8,3 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 22,8 Monaten erreicht werden [1080]. Weitere Exon20-spezifische Substanzen, die auch bei EGFR Exon 20 ins zu einer wirksamen

Inaktivierung des mutierten EGFR führen, werden derzeit in Studien überprüft [1074]. Eine Wirksamkeit hatte auch die Behandlung mit Osimertinib in der doppelten Dosis von 160 mg täglich in einer Phase 2 Studie mit einer Ansprechrate von 25% und einem medianen PFS von 9.7 Monaten gezeigt [1086].

Für Patienten ECOG 3 und 4 liegen keine Daten vor. Diese Patienten sind i.d.R. keine Kandidaten für eine Chemotherapie und oft auch nur bedingt für eine Immuntherapie. In Anbetracht der guten Verträglichkeit der TKI Therapie sollte daher gerade auch bei diesen Patienten eine Testung auf eine EGFR Mutation durchgeführt werden und bei Nachweis einer aktivierenden EGFR Mutation eine TKI Therapie angeboten werden.

EGFR TKI in Kombination mit Antiangiogenese-Inhibitoren: In einer rein japanischen Phase-II-Studie wurde die Effektivität einer Erstlinientherapie mit Bevacizumab und Erlotinib vs. Erlotinib geprüft [1100]. In der Studie waren etwa 1/3 der Patienten aktive Raucher, was bei EGFR-mutierten kaukasische Patienten sehr selten ist. Der primäre Endpunkt war PFS. Das mediane PFS betrug 16,0 Monate vs. 9.7 Monate im Kombinationsarm vs. Erlotinib (HR 0,54, log-rank test $p=0.0015$) Die Toxizität war im Kombinationsarm deutlich gegenüber dem Erlotinib-Arm erhöht, z.B. Bluthochdruck (60 vs. 10 %), Proteinurie (8 vs. 0 %), Blutungen (72 vs. 29 %), Fatigue (13 vs. 4 %) [1100].

(Auch die schweren Nebenwirkungen (\geq CTC Grad 3) waren im Kombinationsarm häufiger als im Kontrollarm: Bluthochdruck (60% vs 8%), Hautausschlag (25% vs 19%), Proteinurie (8% vs 0%), Blutungsereignisse (3% vs 0%). Die Häufigkeit der SAEs war in beiden Armen vergleichbar (24% vs 25% im Kontrollarm) [1100].

Die Ansprechrate war mit 69 % vs. 63 % nicht verbessert, wobei sich allerdings ein Unterschied in der Tumorkontrollrate fand (99% vs. 88%, $p 0.018$). Für die Überlebenszeit zeigte sich in einer vorläufigen Analyse mit einem hohen Anteil an zensierten Patienten kein Unterschied. Lebensqualitätsanalysen liegen nicht vor. Der Vorteil von Bevacizumab bzgl. PFS war in der Gruppe der Raucher mit einer HR von 0,35 (95 % CI 0,17–0,74) besonders ausgeprägt, bei den Nicht-Rauchern war die HR nicht signifikant (HR 0,64, 95% CI (0,40–1,03)). Der Wirkmechanismus der Kombination ist nicht durch eine erhöhte Ansprechrate erklärt, über die nach Versagen auftretenden Resistenzmechanismen (s. u.) ist nichts bekannt. Die Kombination wurde 2016 durch die EMA zugelassen. Ein Einsatz sollte wegen der unsicheren Datenlage, der fraglichen Übertragbarkeit der Daten auf kaukasische Patienten betreffs insbesondere Toxizität, des fehlenden Überlebensvorteils sowie der fehlenden Lebensqualitätsanalysen sehr wohl gegen den Standard einer TKI Monotherapie abgewogen werden.

In einer zweiten Phase III Studie wurde ein Anti-VEGFR2 Antikörper, Ramucirumab, zusammen mit Erlotinib bei Patienten mit common (Exon 19 oder Exon 21) EGFR Mutationen, ECOG 0 oder 1 und Fehlen von ZNS Metastasen gegen Erlotinib alleine getestet. Stratifikationsmerkmale waren Geschlecht, geographische Region, EGFR Mutations-Typ und EGFR Testmethode. Primärer Endpunkt war PFS. 499 Patienten wurden eingeschlossen und randomisiert, 224 zum experimentellen Arm (Erlotinib + Ramucirumab) und 225 zum Kontrollarm (Erlotinib allein). Das mediane Follow-up betrug 20,7 Monate. PFS war signifikant länger im experimentellen Arm vs. dem Kontrollarm: 19,4 Monate (95% CI: 15,4–21,6) vs. 12,4 Monate (11,0–13,5), HR 0,59 (95% CI: 0,46–0,76) $p<0,0001$. Die Toxizität bezogen auf Grad 3–4 Behandlungs-assoziierte Nebenwirkungen war im experimentellen Arm höher als im Kontrollarm: 159/221 (72%) vs 121/225 (54%). Überlebensdaten liegen nicht vor, die Rate an T790M Resistenzmutationen als Ausdruck einer akquirierten Resistenz war in beiden Armen vergleichbar. Die Datenlage für EGFR TKI und Anti-angiogenese-Inhibitoren hat sich mit der Studie nicht

verändert, die finalen OS Daten sollten bis zu einer generellen Empfehlung abgewartet werden.

Eine weitere Studie von Gefitinib und Apatinib, einem VEGFR TKI wurde beim ESMO 2020 vorgestellt: 313 Patienten wurden eingeschlossen (AG Arm, n=157; G Arm, n=156). Mediane Nachverfolgung betrug 15,8 Monate. Das mediane PFS durch unabhängiges radiologisches Review betrug 13,7 vs 10,2 Monate im AG vs. G Arm (HR = 0,71, 95% CI 0.54-0.95; p = 0.0189). Die OS Daten sind unreif mit einer Reife von nur (29,4% Ereignissen. ORR war 77,1% vs. 73.7% im AG vs. G Arm (p = 0,5572). Pts mit einer ex19del hatten eine besser HR für das PFS als Patienten mit Exon 21 Mutation L858R (HR = 0,67, 0,45-0,99; 0,72, 0,48-1,09). Pts mit einer TP53 exon 8 Mutation hatten einen signifikanten Benefit von der dualen Blockade (HR = 0,24, 0,06-0,91). Grad 3-4 Nebenwirkungen waren in den beiden Armen vergleichbar, mit Ausnahme eines Anstieges von Bluthochdruck und Proteinurie (46,5%; 17,8%) im AG Arm. Diese Studie ist die erste, die prospektiv einen Vorteil für komutierte Patienten durch eine Kombinationstherapie aufzeigt. Zukünftige Studien sollten daher TP53 Mutationen als Stratifikationsmerkmal inkludieren [1098].

Eine Phase II Studie, die die Kombination von Osimertinib +/- Bevacizumab bei T790M + Patienten untersuchte, war sowohl für das PFS als auch für das OS negativ [1096] 87 Patienten wurden randomisiert, die ORR war mit 68 vs. 54% besser, das PFS war mit 9,4 vs. 13,5 Monaten nicht besser, HR 1,44, p=0,2, der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Angiogenese-typische Nebenwirkungen wie Bluthochdruck, Proteinurie waren wie erwartet erhöht im Kombinationsarm.

NEJ009

Phase III Gefitinib vs. Gefitinib + Pemetrexed + Carboplatin NEJ009 [1099], [1097]

Die NEJ009 Studie schloss ausschließlich japanische Patienten mit EGFR Mutationen ein und randomisierte zwischen Gefitinib in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed versus Gefitinib allein. Endpunkte waren PFS, PFS2, und OS, diese wurden sequentiell hierarchisch analysiert. Der experimentelle Arm (Gefitinib + Chemotherapie) zeigte eine höhere Ansprechrate als der Gefitinib Kontroll-Arm: ORR, 84% vs 67% (p<0,001)- Das PFS war im experimentellen Arm mit 20,9 vs 11,9 Monaten und einer HR von 0,490 (p< 0,001) hochsignifikant überlegen. Das PFS2 war nicht signifikant unterschiedlich 20,9 vs 18,0 Monate; p = 0,092). Das mediane OS im experimentellen Arm war signifikant länger als im Kontroll-Arm: 50,9 vs 38,8 Monate, HR 0,722, p = 0,021, medianes Follow-up 45 Monate). Die Rate an Grad 3 therapieassoziierten Nebenwirkungen wie hämatologische Toxizität war mit 65,3 vs. 31,0% im experimentellen Arm höher als im Kontroll-Arm. Keine Lebensqualitäts-Unterschiede konnten zwischen den beiden Armen detektiert werden. Der Anteil von Patienten, die eine post-study Behandlung erhielten, betrug im experimentellen vs. Kontrollarm 87,2% (116/133) vs. 95% (151/159). Eine Platin-Doublette erhielten 77,4 % der Patienten im Kontrollarm, der Anteil von Osimertinib-Nachbehandlung betrug 29/133 (31,6%) im experimentellen Arm und 37/159 (23,3%) im Kontroll-Arm. Das mediane Überleben von Patienten, die Osimertinib im experimentellen Arm erhalten haben, wurde nicht erreicht, im Kontrollarm betrug es 74,4 Monate. Das mediane OS für Patienten ohne Osimertinib betrug 43,8 vs. 29,8 Monate (experimenteller Arm vs. Kontroll-Arm).

Indische Studie mit Chemo + Gefitinib

Phase III Studie monozentrisch Gefitinib vs. Gefitinib + Chemotherapie bei EGFR-mutierten Patienten

Patienten mit einer sensitivierenden EGFR Mutation, zu 97% (Kombination) bzw 96% (Gefitinib allein) Exon 19 bzw. 21 Mutationen wurden randomisiert und erhielten entweder Pemetrexed und Carboplatin und Gefitinib für 4 Zyklen, dann Pemetrexed und Gefitinib Erhaltung (experimenteller Arm) oder Gefitinib allein. Primärer Endpunkt war das PFS, sekundärer Endpunkte OS, ORR und Toxizität. 174 Patienten erhielten die Kombination, 174 Gefitinib allein. 18% der Patienten hatten ZNS Metastasen. Die mediane Nachbeobachtungszeit war mit 17 Monaten sehr kurz. ORR war signifikant unterschiedlich zugunsten des experimentellen Arms: 75% vs. 63%, $p=0,01$. PFS war signifikant länger im experimentellen Arm vs. dem Kontrollarm: 16 (CI 95% 13,5-18,5) vs. 8,0 Monate (CI 95% 7,0-9,0) mit einer HR von 0,51 (CI 95%: 0,39-0,66, $p<0,001$). Medianes OS war ebenfalls signifikant länger im experimentellen Arm vs. dem Kontrollarm: nicht erreicht vs. 17 Monate (95% CI 13,5 -20,5 Monate), HR 0,45 (95% CI 0,31 - 0,65, $p<0,001$). Grad 3 Toxizitäten wurden bei 51% der Patienten im experimentellen vs. 25% im Kontrollarm beobachtet ($p<0,001$). Die Post-study Behandlung war mit 20 und 39% gering, nur 11 bzw. 15% der Patienten erhielten Osimertinib.

8.6.6.2. Resistenzmechanismen auf Erst-/Zweit-Generations-TKI vs. Drittgenerations-TKI und entsprechende Zweitlinientherapie bei EGFR mutierten Patienten

| 8.100 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad A | Bei Nachweis einer erworbenen EGFR-TKI-Resistenz durch Akquisition einer EGFR-T790M-Mutation und wenn Osimertinib nicht in der Erstlinie eingesetzt wurde, soll eine Therapie mit Osimertinib angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1b | [1090]; [1101] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.101 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-----------|---|------------------|
| EK | Bei Nachweis von Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten Patienten in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen, ggf. nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungsstatus erwogen werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.102 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Bei oligoproredienten Fällen sollte eine adäquate Bildgebung und ZNS-MRT erfolgen und die Möglichkeit einer Lokalthherapie interdisziplinär geprüft werden. Wegen der Möglichkeiten der lokalen Therapie bei ZNS Metastasen sollte eine adäquate Bildgebung von ZNS Metastasen in regelmäßigen Abständen, z.B. alle 6 oder 12 Monate auch bei asymptomatischen Patienten erfolgen. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.103 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Bei fehlendem Nachweis einer erworbenen EGFR-T790M-Mutation und fehlendem Nachweis von weiteren therapierbaren genetischen Alterationen sollte analog zur Erstlinientherapie bei Wildtyp-Patienten vorgegangen werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.104 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|---|----------|
| EK | Als Chemoimmuntherapie kann bei Patienten mit ECOG 0-1 insbesondere eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel, Carboplatin, Bevacizumab und Atezolizumab angeboten werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.105 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|---|----------|
| EK | Im Falle einer SCLC-Transformation sollte eine Therapie mit Platin-Etoposid erwogen werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Tabelle 33: Empfehlungen zu Biopsie und Rebiopsie bei einer akquirierten EGFR-TKI-Resistenz

| Empfehlungen zu Biopsie und Rebiopsie bei einer akquirierten EGFR-TKI-Resistenz (siehe Kapitel 6.6.10) | |
|---|--|
| | Bei akquirierter EGFR-TKI-Resistenz sowie akquirierter Resistenz nach ALK-, ROS1- oder RET-Inhibitor-Therapie sollte eine Gewinnung von Tumorzellmaterial zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden. |
| | Bei akquirierter TKI-Resistenz und negativer Biopsie oder klinisch nicht vertretbarer Biopsie in Bezug auf den Resistenzmechanismus sollte ergänzend eine Liquid Biopsy zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden. |

Hintergrund

Patienten mit einer aktivierenden EGFR Mutation entwickeln zu einem hohen Prozentsatz detektierbare Resistenzmechanismen. Nach Behandlung mit Erst-/Zweitgenerations-EGFR-Inhibitoren kommt am häufigsten die akquirierte Resistenz durch eine EGFR-T790M-Mutation zustande. Diese führt zu einer alterierten ATP-Bindungstasche, die die Bindung von ATP erlaubt, aber die Erst- und Zweitgenerations-TKI (Afatinib, Erlotinib, Gefitinib) aus der Bindungstasche verdrängt. Auch weitere Resistenzmechanismen, z.B. MET Amplifikationen, HER2 Amplifikationen, und BRAF Mutationen, kommen in ca. 20% der Fälle vor. Auch nach Behandlung mit dem Drittgenerationsinhibitor Osimertinib werden zunehmend on- und off-target Resistenzmechanismen beschrieben. Beispiele für on-target Mechanismen sind die C797S und die G428S EGFR Mutation, off-target Mechanismen umfassen MET Amplifikationen, HER2 Amplifikationen, RET-Fusion, FGFR-Fusion, BRAF Mutationen u.a. mit einer Häufigkeit von ca. 20%-30% vor [1108], [1109]. Demnach sollte die molekulare Aufarbeitung der Rebiopsie mit einem breiten NGS Panel erfolgen, welches eine möglichst umfassende Analyse potentieller Resistenzmechanismen erlaubt. Zielort der Rebiopsie sollte eine progrediente Tumormanifestation sein, damit möglichst resistente Zellklone erfaßt werden können. Der Zeitpunkt der Rebiopsie sollte eher klinisch als nach RECIST-Kriterien festgelegt werden, da häufig die Therapie mit dem Erst- oder Zweit-Generations-TKI „beyond progression“ fortgeführt werden kann. Eine Geweberebiopsie ist generell vorzuziehen, da sie eine höhere Sensitivität für den Nachweis einzelner Mutationen, inkl. EGFR T790M, als eine "Liquid biopsy" (Sensitivität ca. 65-70 % im Vergleich zu der Gewebeanalyse [1107]) hat und auch eine SCLC Transformation direkt erfassen kann. Bei fehlender Durchführbarkeit einer Gewebebiopsie sollte eine Liquid Biopsy (NGS Analyse von zellfreier, zirkulierender Tumor-DNA) erwogen werden, um die Chancen des Patienten für weitere zielgerichtete Therapien zu maximieren (siehe Kapitel 6.6.10 Untersuchungen auf molekulare Zielstrukturen). Die Sensitivität der Liquid Biopsy gegenüber der Gewebetestung für den Nachweis von T790M und anderen Mutationen ist inzwischen in mehreren Originalarbeiten und Metaanalysen beleuchtet worden. In allen Studien findet sich die zunächst von Oxnard et al [1107]. berichtete eine False Negative Rate der Liquid Biopsy von ca. 30-35%. In einer Metaanalyse [1105] wird die gepoolte Sensitivität der ctDNA Untersuchung mit 0.67 (95% CI: 0.64-0.70), die ge-poolte Spezifität mit 0.80 (95% CI: 0.77-0.83), die gepoolte positive predictive value (PPV) mit 0.85 (95% CI: 0.82-0.87), und die gepooled negative predictive value (NPV) mit 0.60 (95% CI: 0.56-0.63) angegeben.

Die Systemtherapie von EGFR+ NSCLC Patienten nach der ersten Linie richtet sich nach dem Biopsiebefund: falls eine therapierbare Mutation nachgewiesen wird, sollte möglichst versucht werden, entsprechend zielgerichtet zu behandeln. Zulassung in dieser Konstellation besteht aktuell nur für das Osimertinib bei Nachweis einer T790M Mutation bei Versagen von Erst-/Zweitgenerationsinhibitoren. Für andere zielgerichtete Optionen sind mehrere Studien aktiv oder ggf. bestehen zulassungsüberschreitende Therapiemöglichkeiten (off-label oder im Rahmen von Compassionate-Use bzw. Extended Access Programs).

Für Patienten mit einer aktivierenden Mutation und einer T790M Resistenzmutation ist eine Reihe von T790M spezifischen Substanzen in klinischer Erprobung. Osimertinib (AZD 9291) ist die erste T790M spezifische Substanz, die durch die EMA aufgrund von Phase I/II Daten zugelassen ist. AZD 9291 wurde in einer expandierten Phase I und II Studie an 253 Patienten geprüft, 31 Patienten wurden in einer Dosis-Eskalationsteil der Studie behandelt, 222 im Expansionsteil der Studie. In der T790M positiven Gruppe erreichten 61% (78/121 Patienten in der Phase I/II Studie) bzw. 64% (68/107 in der Expansionskohorte) eine CR oder PR, in der T790M negativen Gruppe nur 21% (13/61 Patienten). Das präliminäre PFS in der T790M + Gruppe betrug 9,6 Monate, das PFS in der T790M negativen Gruppe 2,8 Monate [1090]. Das Nebenwirkungsspektrum war mit Grad 3-5 Diarrhoe, Ausschlag, Übelkeit und Inappetenz < 2% ausgesprochen moderat, Therapieabbrüche wurden bei 6% der Patienten in der therapeutischen Dosis von 1x 80 mg beobachtet. Diese Daten führten zu einer Zulassung durch die EMA auch ohne Phase-III-Daten.

Im Februar 2017 wurden die Ergebnisse einer unverblindeten Phase-III-Studie (AURA3, NCT02151981) veröffentlicht, in der die Phase-II-Daten bestätigt wurden [1114]. Es wurden 419 Patienten mit T790M-positivem NSCLC mit Progress nach EGFR-TKI-Therapie entweder mit Osimertinib (80 mg/Tag) oder mit Permetrexed +Caboplatin/Cisplatin behandelt. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,3 Monaten zeigte sich in der Osimertinib-Gruppe ein statistisch signifikant längeres PFS (primärer Endpunkt, 10,1 Monate vs. 4,4 Monate, HR: 0,30 [95 %KI 0,23-0,4]). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung wurde bei 50% der Patienten unter Osimertinib und bei 79 % in der Kontrollgruppe ein Progress festgestellt. Signifikante Unterschiede zeigten sich auch bzgl. ORR (OR 5.39, 95 KI 3,47 – 8,48) und bzgl. Lebensqualitätsparametern. Die Vorteile von Osimertinib zeigten sich in allen untersuchten Subgruppen (Alter > 65 Jahre, Geschlecht, Asiatisch vs. nicht Asiatisch, Raucher/Nichtraucher, ZNS-Metastasierung, Exon 19 deletion vs.L858R). Nebenwirkungen (nach NCI CTCAE 4.0) traten unter Osimertinib bei 98 % und unter platinhaltigen Chemotherapie + Pemetrexed bei 99 % auf, allerdings mit deutlich weniger schweren Nebenwirkungen unter Osimertinib (Grad 1: 33 % vs. 11%, Grad 2: 42 % vs. 41 %, Grad 3: 23 % vs. 47 %). Zu den häufigsten Nebenwirkungen (alle Schweregrade/ > Grad 3) unter Osimertinib-Therapie gehörten auch in dieser Studie Diarrhoe (41 %/1 %), Ausschlag (34 %/1 %), Inappetenz (18 %/1 %), Übelkeit (16 %/1 %) und Fatigue (16 %/1 %). In der Osimertinib-Gruppe kam es zu weniger Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen (7 % vs. 10 %) aber auch zu mehr tödlich verlaufenden Nebenwirkungen (n=4 [2 x Lungenversagen, 1x Pneumonitis, 1x ischämischer Schlaganfall vs. 1 [hypovolämischer Schock]). Daten zum Gesamtüberleben (sekundärer Endpunkt) wurden auf dem ESMO 2019 Kongreß vorgestellt und zeigten einen numerischen Vorteil für Osimertinib (HR=0.87, p=0.18, 2-Jahres Gesamtüberleben 55% vs. 43%), wobei die große Mehrheit der in den Chemotherapie-Arm randomisierten Patienten anschließend auch Osimertinib erhalten haben (cross-over Rate 71%).

Bei NSCLC Patienten mit EGFR und anderen Treibermutationen kommt relativ häufig (zu ca. 50% durchschnittlich in verschiedenen Serien) vor, dass sich die Progression an

einen-zwei Orten beschränkt („Oligoprogression“, OPD), die sich durch Lokalthapien, vorwiegend Bestrahlung oder Operation, behandeln lassen [1110], [1115], [1104], [1103]. Ein derartiger Einsatz von ablativen Verfahren unter Fortführung der bisherigen molekular-zielgerichteten Systemtherapie hat in mehreren retrospektiven Studien zu einem Time-to-Next-Treatment Benefit (d.h. Hinauszögern des Systemtherapiewechsels) von ca. 5-10 Monate im Median geführt und ist stets von einem Wechsel der Systemtherapie zu prüfen. Voraussetzung für die Diagnose und Therapie einer Oligoprogression ist eine adäquate Bildgebung, idealerweise mit PET/CT und Hirn-MRT.

Nach Ausschöpfen der zielgerichteten Therapieoptionen richtet sich die weitere Systemtherapie von EGFR+ NSCLC Patienten nach dieser von Fällen ohne Treibermutation. Die Immuntherapie mit PD-1/PD-L1-Inhibitoren hat in mehreren Studien eine geringere Wirksamkeit als bei NSCLC Patienten ohne Treibermutation und einen fehlenden Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen Chemotherapie gezeigt [1113], [1051], [1106], [1003]. Die einzige Ausnahme bisher ist die Impower150 Studie, bei der Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin gegeben wurde [1111]. Unter der Vierfachtherapie war die Ansprechrate von (in der Mehrzahl TKI-vorbehandelten) EGFR+ NSCLC Patienten 71%, das mediane PFS 10.2 Monate und das mediane OS > 2 Jahre [1112]. Das IMpower150 Regime ist als einzige Form der Immuntherapie explizit für TKI-vorbehandelte EGFR+ und ALK+ NSCLC Patienten von der EMA zugelassen ist.

Eine histologische Transformation zu SCLC findet in ca. 3-10% der Fälle statt und geht mit einem aggressiven Verlauf und medianem Gesamtüberleben <1 Jahr einher. In retrospektiven Studien hat die Chemotherapie mit Platin-Etoposid oder Taxanen hohe Ansprechraten von ca. 50% ermöglicht, aber die Prognose ist schlecht mit einem medianen PFS < 4 Monaten und einem medianen Gesamtüberleben <1 Jahr [1102].

Konsultationsdienst

8.6.7. Systemtherapie bei Patienten mit ALK-Translokation (ECOG 0 – 4)

ALK-Fusionsgene finden sich in ca. 3-4% der NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie. Eine Testung vor Beginn der Erstlinientherapie ist obligat (zu Methodik und Qualitätsanforderungen der Diagnostik siehe [Kapitel 6.6.10](#)).

8.6.7.1. Erstlinientherapie bei Chemotherapie-naiven Patienten

| 8.106 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad A | NSCLC-Patienten mit einer ALK-Translokation soll in der Erstlinientherapie die Therapie mit einem zugelassenen ZNS-wirksamen ALK-Inhibitor (Alectinib oder Brigatinib oder andere) angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1b | [1116]; [1117]; [1062]; [1118]; [1119]; [1120]; [1121] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.107 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|---|----------|
| EK | Bei akquirierter Resistenz auf einen ALK Inhibitor sollte eine umfassende Resistenztestung erfolgen. Das Ergebnis der Resistenztestung sollte bei der Auswahl des nachfolgenden ALK Inhibitors berücksichtigt werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Hintergrund

Crizotinib

Mit Crizotinib wird in der Erstlinienbehandlung ALK positiver NSCLC Patienten im Vergleich zu platinbasierter Standardtherapie ein signifikant besseres PFS, eine höhere ORR, eine bessere Symptomreduktion und eine höhere Lebensqualität erreicht [1118]. Ein Vorteil für das Gesamtüberleben konnte aufgrund des erlaubten Crossovers in der randomisierten Studie nicht gezeigt werden. Ein Überlebensgewinn durch Crizotinib bei ALK + NSCLC Patienten wird jedoch durch Registerdaten nahegelegt. So betrug in einer Kohorte des Netzwerks Genomische Medizin von 168 ALK+ Patienten das mediane Überleben mit Chemotherapie alleine (n=42) 9 Mon., bei Einsatz von Crizotinib (n=71) 31 Monate (HR 0.235 (95% CI 0.4-61.6, p<0.001)[1116].

In der Profile-1014-Studie [1118], einer Phase III Studie (n=343) in Patienten mit fortgeschrittenem nicht vorbehandeltem Nicht-Plattenepithelkarzinom der Lunge, wurde eine Behandlung mit Crizotinib-Monotherapie (2x250 mg täglich) mit Platinbasierter Chemotherapie (Cisplatin 75mg/m² oder Carboplatin AUC 5,6) in Kombination mit Pemetrexed 500mg/m² alle 3 Wochen, bis zu 6 Zyklen) verglichen. Crossover nach Chemotherapieversagen zu einer Crizotinib-Behandlung war erlaubt. Das mediane PFS (primärer Endpunkt) war für Crizotinib mit 10.9 Mon. vs. 7.0 Mon. signifikant überlegen (HR 0.45), die ORR ebenfalls mit 74% vs. 45% (p<0.001). Eine Verlängerung des

Gesamtüberlebens konnte aufgrund der Crossover-Option nicht beobachtet werden (70% der Patienten im Chemotherapiearm wurden bei Progress mit Crizotinib behandelt). Crizotinib-spezifische Nebenwirkungen beinhalteten Sehstörungen, gastrointestinale Nebenwirkungen, Ödeme, Bauchschmerzen und asymptomatische Leberwerterhöhungen. Bis auf die Laborveränderungen waren schwere (CTC grade 3,4) symptomatische Nebenwirkungen alle im niedrigen einstelligen Prozentbereich (Häufigkeit Grad 3,4 NW: Erhöhte Transaminasen 14%, Sehprobleme 1%, Diarrhoe 2%, Ödeme 1%, Erbrechen 2%, Kopfschmerzen 1%). Ein Crizotinib-assoziiertes Todesfall in der gesamten Studie war durch eine Pneumonitis verursacht. Lebensqualitätsuntersuchungen ergaben einen hochsignifikanten Vorteil für Crizotinib. Lebensqualitätsanalysen wurden mit den QLQ-C30-, QLQ-LC13 und EQ-5D Scores gemessen. Die Verbesserung der LQ, ausgehend vom Therapiebeginn, war unter Crizotinib signifikant besser ($p < 0.001$). Auch die Verbesserung physikalischer, sozialer und emotionaler Funktionsbereiche war, ausgehend vom Therapiebeginn, unter Crizotinib signifikant besser ($p < 0.001$). Ein signifikanter Vorteil ($p < 0.001$) wurde auch für die Symptomkontrolle (Dyspnoe, Husten, Atemnot, Schmerzen (QLQ-LC13)) gesehen [1118].

Ceritinib

Mit Ceritinib wird in der Erstlinienbehandlung ALK positiver NSCLC Patienten im Vergleich zu einer platinbasierter Standardtherapie ein signifikant besseres PFS, eine höhere ORR, eine bessere Symptomreduktion und eine höhere Lebensqualität erreicht [1119]. Ein Vorteil für das Gesamtüberleben konnte (vermutlich aufgrund des erlaubten Crossovers) in der randomisierten Studie nicht gezeigt werden.

In der ASCEND-4 Studie [1119], einer Phase-III-Studie ($n=376$) bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht vorbehandeltem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, wurde eine Behandlung mit Ceritinib-Monotherapie (1x750 mg täglich) mit Platinbasierter Chemotherapie (Cisplatin 75mg/m² oder Carboplatin AUC 5,6) in Kombination mit Pemetrexed 500mg/m² alle 3 Wochen, bis zu 6 Zyklen) verglichen. Crossover nach Chemotherapieversagen zu einer Ceritinib-Behandlung war erlaubt. Das mediane PFS (primärer Endpunkt) war für Ceritinib mit 16.6 Mon. vs. 8.1 Mon. signifikant überlegen (HR 0.55). Die ORR war mit 72,5% vs. 26,7% ebenfalls deutlich überlegen. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens konnte nicht beobachtet werden (aufgrund eines erlaubten Cross-overs wurden 72% der Patienten im Chemotherapiearm bei Progress mit Ceritinib oder einem anderen ALK-Inhibitor behandelt). Ceritinib-spezifische Nebenwirkungen beinhalteten gastrointestinale Nebenwirkungen und asymptomatische Leberwert-erhöhungen. Bis auf die Laborveränderungen waren schwere (CTC grade 3,4) symptomatische Nebenwirkungen alle im einstelligen Prozentbereich (Häufigkeit Grad 3,4 NW: Erhöhte Transaminasen 17-31%, Diarrhoe 5%, Erbrechen 5%) Lebensqualitätsuntersuchungen ergaben einen signifikanten Vorteil für Ceritinib. Lebensqualitätsanalysen wurden mit den LCSS, QLQ-C30-, QLQ-LC13 und EQ-5D Scores durchgeführt. Die Verbesserung der LQ, ausgehend vom Therapiebeginn, war unter Ceritinib signifikant besser. Auch die Verbesserung physikalischer, sozialer und emotionaler Funktionsbereiche war, ausgehend vom Therapiebeginn, unter Ceritinib signifikant besser. Ein signifikanter Vorteil wurde auch für die Symptomkontrolle (Dyspnoe, Husten, Atemnot, Schmerzen (QLQ-LC13)) gesehen. Nur in den Bereichen die mit gastrointestinalen Beschwerden verknüpft waren, zeigte sich eine Verschlechterung für Ceritinib [1119]. Die Ergebnisse der Lebensqualitätsanalysen unterliegen allerdings einem hohen Verzerrungsrisiko, da bereits nach dem 2. Zyklus der Chemotherapie nur noch wenige Responder für die Lebensqualitätsanalysen berücksichtigt werden konnten.

Gastrointestinale Nebenwirkungen einer Ceritinib Therapie lassen sich durch Einnahme einer verringerten Dosis von 450 mg zusammen mit einer leichten Mahlzeit reduzieren [1120]. Die Bioverfügbarkeit von Ceritinib steigt durch die gleichzeitige Nahrungsaufnahme an. Die Dosierung „450 mg mit einer leichten Mahlzeit“ ist bioäquivalent zu einer Dosis von „750 mg auf nüchternen Magen“. Ein head-to-head Vergleich zwischen Crizotinib und Ceritinib liegt nicht vor.

Alectinib

Alectinib wurde in einer Dosierung von 2x600 mg p.o. gegen Crizotinib 2x250 mg p.o. in der ALEX Studie hinsichtlich des Untersucher-bestimmten PFS als primären Endpunkt geprüft [1122]. Weitere Endpunkte waren durch ein unabhängiges Komitee bestimmtes PFS, Zeit bis zur ZNS-Progression, Ansprechrate und Überleben. Mit einer medianen Follow-up Zeit von 17,6 Monaten (Crizotinib) und 18,6 Monaten (Alectinib) war das Prüfer-bestimmte PFS unter Alectinib signifikant günstiger als mit Crizotinib (12 Monate ereignisfreies Überleben: 48,7 vs. 68,4 %, HR 0,47 [95 % CI, 0,34 bis 0,65]; $P < 0,001$); das mediane progressionsfreie Überleben war mit Alectinib nicht erreicht (95 % CI, 17,7 Monate bis nicht bestimmbar), das mediane progressionsfreie Überleben mit Crizotinib betrug 11,1 Monate (95 % CI, 9,1 bis 13,1 Monate). Das durch ein unabhängiges Komitee bestimmte PFS betrug 25,7 Monate (95 % CI, 19,9 bis nicht bestimmbar) vs. 10,4 Monate [95 % CI, 7,7 bis 14,6 Monate] mit einer HR für Progression oder Tod von 0,50 (95 % CI, 0,36 bis 0,70; $P < 0,001$.) Das Risiko für eine ZNS Progression betrug 12 % im Alectinib Arm vs. 45 % im Crizotinib Arm mit einer HR von 0,16; 95 % CI, 0,10 bis 0,28; $P < 0,001$). Die Ansprechrate betrug für Alectinib 82,9 % (95 % CI, 76,0 bis 88,5) und für Crizotinib 75,5 % (95 % CI, 67,8 bis 82,1 %, $p = 0,09$). Patienten mit ausmessbaren ZNS-Metastasen hatten eine Ansprechrate im ZNS von 17/21 (81 %, 95 % CI, 58 to 95 %) im Alectinib Arm) und von 11/22 (50 %) im Crizotinib Arm (95 % CI, 28 to 72 %). Eine intrakranielle komplette Remission erreichten 8/21 Patienten unter Alectinib (38 %) und 1/22 Patienten (5 %) mit Crizotinib. Die mediane Dauer des Ansprechens im ZNS betrug 17,3 Monate (95 % CI, 14,8 bis nicht bestimmbar) und 5,5 Monate (95 % CI 2,1 bis 17,3) für Alectinib bzw. Crizotinib.

In einer Auswertung, die beim ESMO 2017 vorgestellt wurde (spätere Publikation: , war das Risiko für Patienten mit ZNS Metastasen nach einem Jahr im ZNS einen Progress zu erleiden 58,3 % für Crizotinib und 16 % für Alectinib (HR 0,18, 95 % CI 0,09-0,36, $p < 0,0001$). Für Patienten, die keine ZNS-Metastasierung hatten bei Einschluss in die Studie war das Risiko, einen ZNS-Progress zu erleiden 31,5% für Crizotinib und 4,6 % für Alectinib (HR 0,14; 95 % CI 0,06-0,22; $p < 0,0001$). Für Patienten, die keine ZNS-Metastasierung hatten bei Einschluss in die Studie war das Risiko, im ZNS einen Progress zu erleiden 31,5% für Crizotinib und 4,6 % für Alectinib (HR 0,14; 95 % CI 0,06-0,22; $p < 0,0001$). Beim Datenschluss waren 35 Patienten (23 %) im Alectinib-Arm und 40 Patienten (26 %) im Crizotinib-Arm verstorben. Die 12 Monate Überlebensraten betragen 84,3 % (95 % CI, 78,4 bis 90,2) für Alectinib und 82,5 % (95 % CI 76,1 bis 88,9) für Crizotinib. Die HR für das OS betrug 0,76 (95 % CI, 0,48 bis 1,20) und war nicht signifikant unterschiedlich. Die medianen Überlebensraten waren in beiden Armen nicht erreicht. Grad 3 bis 5 unerwünschte Ereignisse waren insgesamt mit Alectinib seltener als mit Crizotinib (41 % vs. 50 %).

Unerwünschte Ereignisse traten unter Alectinib häufiger auf als unter Crizotinib für folgende Parameter: Anämie: 20 % vs. 5 %, Myalgie: 16 % vs. 2 %, erhöhtes Bilirubin: 15 % vs. 1 %, Gewichtszunahme: 10 % vs. 0 %, Muskel und Knochenschmerzen: 7 % vs. 2 %, erhöhte Lichtempfindlichkeit: 5 % vs. 0 %. Unter Crizotinib traten die folgenden unerwünschte Ereignisse häufiger auf: Übelkeit: 48 % vs. 14 %, Durchfall: 45 % vs. 12 %,

Erbrechen: 38 % vs. 7 %. Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Dosisreduktion, Unterbrechung oder Abbruch der Therapie führten, traten bei der Alectinib-Therapie bei 16 %, 19 %, und 11 % der Patienten auf und im Crizotinib-Arm bei 21 %, 25 %, und 13 % der Patienten.

In der finalen Studienanalyse betrug das Investigator-ermittelte mediane PFS 34.8 Monate (95% CI 17.7–NR) für Alectinib vs. 10.9 Monate (95% CI 9.1–12.9) für Crizotinib (ITT stratified HR 0.43, 95% CI 0.32–0.58; p [Mok, T et al. 2020]).

8.6.7.2. Zweitlinientherapie nach Versagen einer platinbasierten Standardchemotherapie

| 8.108 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad A | ALK positiven NSCLC-Patienten mit Progress nach platinbasierter Standardchemotherapie, die in der Erstlinie keinen ALK-Inhibitor erhalten haben, soll ein ALK Inhibitor analog der empfohlenen Erstlinientherapie angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1b | [1123]; [1062]; [1124] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Hintergrund

Im direkten head-to-head Vergleich gegen Crizotinib haben sowohl Alectinib als auch Brigatinib eine deutliche Überlegenheit gezeigt, weswegen diese beiden Medikamente als initialer ALK TKI dem Crizotinib vorzuziehen sind, selbst wenn nur die ALTA-1L [1123], aber nicht die ALEX Studie Chemotherapie-vorbehandelte Patienten eingeschlossen hat (siehe Kapitel zur Erstlinientherapie). Mit Crizotinib (2x250mg täglich) wiederum wurde in ALK-Inhibitor naiven Patienten nach platinbasierter Standardchemotherapie in der randomisierten Profile-1007-Studie mit 374 Patienten ein signifikant besseres PFS (7.7 Mon. vs. 3.0 Mon., signifikant überlegen, HR 0.49), eine höhere ORR (65% vs. 20%; $p < 0.001$), eine bessere Symptomreduktion und eine höhere Lebensqualität als mit Pemetrexed (500 mg/m² oder Docetaxel (75mg/m²), jeweils alle 3 Wochen erreicht [1124]. Ein Vorteil für das Gesamtüberleben konnte aufgrund des erlaubten Crossovers in der randomisierten Studie nicht gezeigt werden, es gibt jedoch entsprechende Hinweise aus Registerdaten [1062].

8.6.7.3. Therapie nach Crizotinib-Versagen

| 8.109 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad A | ALK-Inhibitoren der zweiten oder dritten Generation sollen ALK-positiven NSCLC Patienten bei Crizotinib-Versagen angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1b | [1125] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.110 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-----------|--|------------------|
| EK | Bei akquirierter ALK-TKI-Resistenz sollte vor Wechsel der Systemtherapie eine Gewebebiopsie und/oder eine Liquid Biopsy zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.111 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-----------|--|------------------|
| EK | Bei Nachweis von "off-target", ALK-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten Patienten in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen, ggf. nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungsstatus erwogen werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Hintergrund

Nach Versagen einer Therapie mit dem Erstgenerations-ALK-Inhibitor Crizotinib haben ca. 50-70% der Patienten eine weiterhin ALK-abhängige Erkrankung und werden auf eine Folgetherapie mit einem anderen, potenteren ALK Inhibitor ansprechen [1126]. Durch eine Tumorrebiopsie können ALK-Resistenzmutationen in ca. 20-30% der Fälle nachgewiesen werden, es sprechen aber auch viele „negative“ Fälle (d.h. Fälle ohne Nachweis einer ALK-Resistenzmutation in der Rebiopsie) auf einen weiteren ALK-Inhibitor an. Daher sind sämtliche Zulassungen von ALK-Inhibitoren ab der Zweitlinientherapie nicht an den molekularen Ergebnissen einer Rebiopsie gekoppelt.

Nichtdestotrotz wird eine Rebiopsie mit NGS-Testung generell empfohlen, da im Falle eines positiven Befundes, die Art der nachgewiesenen ALK-Resistenzmutation (z.B. die Gatekeeper G1202R Mutation in ca. 10% der Fälle) oder einer sonstigen, off-target Resistenz (ggf. Genamplifikationen) eine rationale Priorisierung der Nachfolgetherapieoptionen ermöglicht und ggf. auch prognostische Informationen liefert. Im Falle, dass der NGS-Befund aus der Rebiopsie eine sonstige, potentiell therapierbare akquirierte Alteration ergibt, kann der Patient ggf. im Rahmen einer Studie oder ggf. off-label oder im

Rahmen von Compassionate-Use bzw. Extended Access Programs weiterbehandelt werden. Die Therapiesteuerung des ALK+ NSCLC basierend auf den molekularen Eigenschaften des Tumors ist eine sehr dynamisches Feld und Gegenstand von laufenden Studien, daher ist auf jeden Fall empfohlen, die Patientenbehandlung im Austausch mit einem spezialisierten Zentrum durchzuführen.

Basierend auf Phase-II-Studiendaten sind inzwischen sind mehrere Zweit- (Ceritinib, Alectinib, Brigatinib) und Drittgenerations (Lorlatinib)-ALK Inhibitoren für die Behandlung von Patienten nach Crizotinib-Versagen zugelassen. Unten werden diese in alphabetischer Reihenfolge aufgelistet:

- Alectinib zeigte in einer Phase II Studie eine Ansprechrate von 50%, ein medianes PFS von 8.9 Monaten (n=138) [1127]. Bei Patienten mit evaluierbaren Hirnmetastasen war die intrakranielle Ansprechrate 57% (n=35). In einer anderen Phase II Studie war die Ansprechrate 48% und das mediane PFS 8.1 Monate (n=87) [1128]. Die intrakranielle Ansprechrate war 43% gepooled in beiden Studien [1129]. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Obstipation (36% der Patienten, n=31/87), Fatigue (33%, n=29/87), Myalgie (24%, n=21/87), und peripheres Ödem (23%, n=20/87) [1129]. Die häufigsten Grad ≥ 3 AEs waren Laborveränderungen inkl. Erhöhung der CPK (8%, n=7/87), ALT (6%, n=5/87), und AST (5%, n=4/87) [1128].
- Brigatinib zeigte in einer randomisierten Phase II Studie ein medianes PFS von 16.7 Monaten in der Dosis von 180mg/Tag (mit einem 7-tägigen lead-in von 90 mg/Tag, n=110) und 9.2 Monaten in der Dosis von 90 mg/Tag (n=112) [1130]. Die Ansprechraten waren 55% und 51% entsprechend. Bei Patienten mit messbaren Hirnmetastasen war die intrakranielle Ansprechrate 67% (n=18) und 50% (n=26) entsprechend. In einer früheren mehrarmigen Phase I/II Studie wurden in der Kohorte von Crizotinib-refraktären Patienten (n=42) eine Ansprechrate von 74% und ein medianes PFS von 14.5 Monaten beobachtet [1135]. Die häufigsten Nebenwirkungen im 180mg/Tag Arm waren Übelkeit (40%) und Durchfall (38%), Kopfschmerzen (27%), Husten (34%) [1130]. Die häufigsten Grad ≥ 3 TEAEs waren Hypertonie (6%), CPK Erhöhung (9%), Pneumonitis (5%), und Lipaseerhöhung (3%) .
- Ceritinib zeigte in der randomisierten Phase III ASCEND-5 Studie eine Ansprechrate von 39% und ein medianes PFS von 5.4 Monaten (n=115) in Crizotinib-refraktären Patienten [1134]. In den früheren ASCEND-2 (Phase II, n=140) und ASCEND-1 (Phase I, n=163) Studien zeigte Ceritinib eine Ansprechrate von 39-56% und ein medianes PFS von 5.7-6.9 Monaten [1131]. Die intrakranielle Ansprechrate in der ASCEND-2 Studie war 45% (n=20 analysierte Patienten). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit (58%), Diarrhö (68%), Erbrechen (44%), Fatigue (22%) und erhöhte Transaminasen (22-23%) sowie Gewichtsabnahme (27%) allerdings im Wesentlichen nicht schwerer Gradueierung. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3,4) beinhalteten Transaminasenerhöhung (1-3%) und Dyspnoe (2%) [1134].
- Lorlatinib hat in einer mehrarmigen Phase II Studie eine Ansprechrate von 70% und ein medianes PFS von 11.1 Monaten in der Kohorte von Crizotinib-refraktären Patienten (EXP2+EXP3A, n=59) gezeigt. Für Patienten mit Hirnmetastasen war die intrakranielle Ansprechrate 87% (n=23) [1132][1132][1133]. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hypercholesterolaemie (224 [81%] von 275 Patienten), Hypertriglyceridämie (166 [60%] Patienten), Ödem (119 [43%] Patienten), und periphere Neuropathie (82 [30%] Patienten). Die häufigsten Grad 3-4 Nebenwirkungen waren Hypercholesterolaemie und Hypertriglyceridämie (jeweils in 43 [16%] von 275 Patienten). Schwerwiegende

therapieassoziierte Nebenwirkungen wurden in 19 (7%) von 275 Patienten beobachtet, und die häufigsten waren kognitiver Natur (zwei [1%] Patienten). Unter den 262 Patienten, welche bzgl. Gewichtszunahme evaluiert wurden, 80 (31%) hatten eine Gewichtszunahme von 10–20% verglichen mit ihrem Baseline Gewicht und 33 (13%) hatten eine Zunahme von 20% or mehr [1133].

8.6.7.4. Therapie nach Versagen von Zweit- und Drittgenerations-ALK-Inhibitoren

| 8.112 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|---|----------|
| EK | Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokalthherapie interdisziplinär geprüft werden. | |
| | Starker Konsens (95%) | |

| 8.113 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|--------------------------------|--|----------|
| Empfehlungsgrad A | Bei ALK+ NSCLC Patienten mit Versagen eines Zweitgeneration-TKI (Ceritinib, Alectinib, Brigatinib) soll die Behandlung mit dem Drittgenerations-ALK-Inhibitor Lorlatinib angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1b | [1132] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.114 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|--|----------|
| EK | Bei Nachweis von "off-target", ALK-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten Patienten in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen, ggf. nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungsstatus erwogen werden. | |
| | Konsens (94%) | |

Hintergrund

Nach Versagen einer Therapie mit Zweitgenerations-ALK-Inhibitoren (Ceritinib, Alectinib, Brigatinib) besteht heutzutage als einzige zugelassene Therapieoption die Behandlung mit Lorlatinib. In den entsprechenden Armen der globalen Phase-II-Studie (EXP3B-5) war das Ansprechen 40% und das mediane PFS 6.9 Monate [1132]. Bei Fällen mit Nachweis einer ALK-Resistenzmutation in einer Geweberebiopsie waren sowohl die Ansprechrate (69% vs. 27%) als auch das mediane PFS (11.0 vs. 5.4 Monate) besser als bei Fällen mit negativem Befund. Die Häufigkeit von ALK-Resistenzmutationen in Rebiopsien nach Versagen von Zweitgenerations-ALK-Inhibitoren ist auch höher (50-60%) als in Rebiopsien nach Crizotinib-Versagen. Wiederum spricht auch nach Versagen von Zweitgenerations-ALK-Inhibitoren ein wesentlicher Anteil von Patienten mit negativen

NGS-Befunden auf eine Nachfolge-TKI-Therapie, diesmal mit Lorlatinib, an (ca. 30%), so dass diese in jedem Fall erwogen werden sollte. Die Zulassung von Lorlatinib in dieser Situation ist nicht gekoppelt an molekulare Befunden einer Rebiopsie. Nichtsdestotrotz ist eine Rebiopsie mit NGS-Testung bei Progreß unter einem Zweitgenerations-ALK-Inhibitor generell empfohlen, weil sie je nach Art der nachgewiesenen ALK-Resistenzmutation (z.B. die Gatekeeper G1202R Mutation in ca. 35% aller getesteten Fälle) oder einer sonstigen, off-target Resistenz (z.B. MET Amplifikation) eine Priorisierung der Nachfolgetherapieoptionen ermöglicht und ggf. auch prognostische Informationen liefert. Im Falle, dass der NGS-Befund aus der Rebiopsie eine sonstige, potentiell therapierbare akquirierte Alteration ergibt, kann der Patient ggf. im Rahmen einer Studie oder ggf. off-label oder im Rahmen von Compassionate-Use bzw. Extended Access Programs weiterbehandelt werden. Die Therapiesteuerung des ALK+ NSCLC basierend auf den molekularen Eigenschaften des Tumors ist ein sehr dynamisches Feld und Gegenstand von laufenden Studien, daher ist auf jeden Fall empfohlen, die Patientenbehandlung im Austausch mit einem spezialisierten Zentrum durchzuführen.

Brigatinib ist der potenteste derzeit verfügbare Zweitgenerations-ALK-Inhibitor und wird im Rahmen einer Phase-II-Studie (BRIG-2002) als Nachfolgetherapie von Patienten mit Versagen der weniger starken Zweitgenerations-ALK-Inhibitoren Ceritinib oder Alectinib getestet [1136]. Von den Ergebnissen dieser Studie wird abhängen, ob eine Empfehlung auch für Brigatinib als Folgetherapie nach Versagen von anderen Zweitgenerations-ALK-Inhibitoren erteilt wird. Real-world Daten aus dem Brigatinib Compassionate-Use Program zeigen allerdings dass Brigatinib eine klinisch relevante Wirksamkeit bei vielen Patienten mit Lorlatinib-Versagen zeigt mit einer medianen Time-to-Next-Treatment von 7.5 Monaten [1137]. Da Brigatinib auch besser verträglich als die Chemotherapie, kann daher ein Therapieversuch mit Brigatinib nach Lorlatinib-Versagen bei Fällen, die zuvor kein Brigatinib hatten, erwogen werden.

Ähnlich zu EGFR+ NSCLC kann auch bei ALK+ NSCLC zum Zeitpunkt des TKI-Versagens eine an 1-2 Orten beschränkte Oligoprogression in ca. 50% der Fälle auftreten. Unter Anwendung von Lokalthérapien, vorwiegend Radiotherapie oder Chirurgie, beträgt der Benefit in der Time-to-Next-Treatment (d.h. das Hinauszögern des Systemtherapiewechsels) im Median ca. 5-10 Monate [1115][1138].

Konsultieren Sie

8.6.7.5. Therapie nach Versagen der zugelassenen ALK-Inhibitoren

| 8.115 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|--|----------|
| EK | Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokaltherapie interdisziplinär geprüft werden. Wegen der Möglichkeiten der lokalen Therapie bei ZNS Metastasen sollte bei ALK + Tumoren eine regelmäßige Bildgebung des ZNS, auch bei asymptomatischen Patienten alle 3-9 Monate erfolgen. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.116 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Bei Nachweis von "off-target", ALK-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten Patienten in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen, ggf. nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungsstatus erwogen werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.117 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungs-grad B | Nach Ausschöpfen der molekular zielgerichteten Therapieoptionen sollte analog zur Erstlinientherapie Wildtyp vorgegangen werden. Als Chemotherapie hat Pemetrexed die höchste intrinsische Effektivität bei ALK+ Tumoren. Als Chemoimmuntherapie kann eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel, Carboplatin, Bevacizumab und Atezolizumab (IMpower150) angeboten werden. | |
| Level of Evidence 2b | | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Hintergrund

Nach jedem Therapieversagen unter einem ALK-Inhibitor ist eine Rebiopsie mit NGS-Testung anzustreben. Im Falle, dass der NGS Befund eine sonstige, potentiell therapierbare akquirierte Alteration ergibt, kann der Patient ggf. im Rahmen einer Studie oder ggf. off-label oder im Rahmen von Compassionate-Use bzw. Extended Access Programs weiterbehandelt werden. Ist keine molekular zielgerichtete Therapieoption mehr möglich, werden diese Patienten in Abhängigkeit von ihrem Allgemeinzustand analog Patienten mit EGFR-/ALK-negativen NSCLC behandelt.

Für vorbehandelte EGFR+/ALK+ NSCLC Patienten hat die Immuntherapie mit PD-1/PD-L1-Inhibitoren in mehreren Studien eine geringere Wirksamkeit als bei NSCLC Patienten ohne Treibermutation und einen fehlenden Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen Chemotherapie gezeigt [1113][1106][1003][1139][1051]. Die einzige Ausnahme bisher ist die Impower150 Studie, bei der Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin gegeben wurde [1111]. Unter der Vierfachtherapie war die

Ansprechrate von (in der Mehrzahl TKI-vorbehandelten) EGFR/ALK+ NSCLC Patienten 71%, das mediane PFS 10.2 Monate und das mediane OS > 2 Jahre [1112]. Es muß hier angemerkt werden, dass die Anzahl der ALK+ Patienten in der Impower150 sehr gering war (n=31). Nichtsdestotrotz ist diese Vierfachtherapie aktuell die einzige vertretbare Strategie, Immuntherapie bei ALK+ Patienten durchzuführen und als einzige von der EMA explizit für TKI-vorbehandelte ALK+ NSCLC Patienten zugelassen. Andere Therapiemöglichkeiten sind eine platinbasierte Chemotherapie (ggf. als Tripple in Kombination mit Bevacizumab) oder eine Monochemotherapie (siehe Kapitel {LINK_8e2afbacc51c4229a716c57a82a437d8} und {LINK_6b6a8cc0a3154829851a8fb00d4a0a69}). Pemetrexed scheint die höchste intrinsische Aktivität unter den Monotherapien zu haben, da in der Zweitlinienstudie zum Einsatz von Crizotinib vs. Zweitlinienchemotherapie die Ansprechrate (29% vs. 7%) und das PFS (4.2 vs. 2.6 Monate) mit Pemetrexed höher lagen als mit Docetaxel [1124].

8.6.8. Systemtherapie bei Patienten mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC)

ROS1-Fusionsgene finden sich in ca. 1-2 % der NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie. Eine Testung vor Beginn der Erstlinientherapie ist obligat (zu Methodik und Qualitätsanforderungen der Diagnostik siehe [Kapitel 6.6.10](#) Untersuchungen auf molekulare Zielstrukturen).

8.6.8.1. Erstlinientherapie

| 8.118 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad A | Bei Patienten mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC) soll in der Erstlinientherapie Crizotinib oder Entrectinib angeboten werden. Bei ZNS metastasierten ROS1 + NSCLC soll Entrectinib angeboten werden. | |
| Level of Evidence 3b | [1140]; [1141]; [1142]; [1143]; [1144]; [1145] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Hintergrund

Drei prospektive Studien belegen die hohe Wirksamkeit von Crizotinib in Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-Fusionsgen-positivem NSCLC.

Eine US-amerikanische Phase I Studie rekrutierte in der Expansionskohorte 50 ROS1 + Patienten, davon 7 Patienten in der Erstlinientherapie [1144]. Die Effektivität war wie folgt: 6% CR, 66% PR, 18% SD, somit 90% DCR. Das mediane PFS war 19.2 Monate (95% CI, 14.4 – NR). Das Sicherheitsprofil entsprach dem bei der Behandlung von ALK + NSCLC Patienten mit Crizotinib [1144]. Eine Phase II Studie in 127 vorbehandelten ostasiatischen ROS1 positiven Patienten ergab eine ORR (investigator-assessed) von 71.7% (95% CI, 63.0% - 79.3%), mit 17 kompletten Remissionen und ein medianes PFS von 15.9 Monaten (95% CI, 12.9 – 24) bei guter Verträglichkeit [1140]. In einer prospektiven europäischen Phase II Studie mit 34 ROS1 positiven Patienten war die ORR (investigator-assessed) 70% (95% CI: 51–85) und das mediane PFS 20.0 Monate (95% CI: 10.1–n.e.) bei ebenfalls guter Verträglichkeit [1141]. In einer retrospektiven europäischen

Analyse fand sich bei 29 auswertbaren ROS1+ NSCLC Patienten, die mit Crizotinib behandelt worden waren, eine ORR von 80% und eine DCR von 87%, das mediane PFS betrug hier jedoch nur 9.1 Monate [1145].

Auch wenn zum Vergleich von Crizotinib mit Chemotherapie keine randomisierten Studienergebnisse vorliegen, ist die Empfehlung aufgrund der im Vergleich sowohl zu Erstlinien- als auch zur Rezidivchemotherapie (s.o.) überragenden Wirksamkeit und der guten Verträglichkeit in 3 prospektiven Studien eindeutig zugunsten des Crizotinib.

Seit Mai 2020 ist auch der Tyrosinkinaseinhibitor Entrectinib für die Erstlinientherapie des ROS1 positiven metastasierten NSCLC zugelassen. Die Zulassung beruht auf der integrierten Auswertung von 3 frühen (Phase I,II) Studien [1143]. Die Ansprechrate (ORR) betrug bei 53 auswertbaren Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierten ROS1 positivem NSCLC, die zum großen Teil vorbehandelt, aber TKI-naiv waren, 77%; 05% CI 64-88), die mediane Ansprechdauer (DOR) 24.6 Monate (95% CI 11.4-34.8). Das Medikament war gut verträglich, ca. ein Drittel hatte Grad 3,4 Nebenwirkungen, häufig Gewichtszunahme und Neutropenie. 11% der Patienten hatten schwere Nebenwirkungen (SAEs), tödliche Nebenwirkungen traten nicht auf. Bemerkenswert war die ZNS-Wirksamkeit mit einer intrazerebralen Ansprechrate von 55% (95% CI 32-77), darunter 20% komplette Remissionen und einer Ansprechdauer von 12.6 Monaten [1143]. Aufgrund der hohen ZNS-Wirksamkeit, die so bei Crizotinib nicht berichtet wird, gilt Entrectinib als Mittel der Wahl bei ROS1 positiven Patienten mit ZNS-Metastasen.

Konsultation

8.6.8.2. Zweitlinientherapie (bei Crizotinib-Versagen)

| | | |
|--------------|--|-----------------|
| 8.119 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
| EK | Bei akquirierter ROS1-TKI-Resistenz sollte eine Gewebebiopsie und/oder eine Liquid Biopsy zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden. | |
| | Konsens (92%) | |

| | | |
|--------------|---|-------------------------|
| 8.120 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
| EK | Bei systemischem Progress (mit und ohne ZNS-Metastasen) unter Therapie mit Crizotinib sollte, sofern keine G2032R-Resistenzmutation vorliegt, primär eine Therapie mit Lorlatinib (Cave: Off-Label-Use) angeboten werden. Bei G2032R-Resistenzmutation sollte die Behandlung mit Platin-basierter Chemotherapie angeboten werden. Alternativ kann der Einschluss in eine Studie mit einem Nächstgenerations-ROS1-Inhibitor (z. B. Repotrectinib) oder die Behandlung mit dem Multikinase-Inhibitor Cabozantinib angeboten werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| | | |
|--------------|--|-----------------|
| 8.121 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
| EK | Bei Nachweis von "off-target", ROS1-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potentiell systemisch therapierbar sind (z.B. aktivierende KIT-Mutation), sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen, nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungsstatus angeboten werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| | | |
|--------------|--|-------------------------|
| 8.122 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
| EK | Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokaltherapie interdisziplinär geprüft werden. Wegen der Möglichkeiten der lokalen Therapie bei ZNS Metastasen sollte bei ROS1+ Tumoren eine regelmäßige Bildgebung des ZNS, auch bei asymptomatischen Patienten alle 3-9 Monate erfolgen. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Hintergrund

Bei ROS1+ NSCLC nach Crizotinib-Versagen kommt als häufigster Resistenzmechanismus die gatekeeper G2032R Mutation in ca. 40% der Fälle vor [1154]. Die wirksamste Substanz dagegen heutzutage ist der Next-Generations-ROS1-Inhibitor Repotrectinib (TPX-0005), der ein Ansprechen in der Mehrheit (60%, n=5) der G2032R-positiven Crizotinib-resistenten Fälle in der first-in-human Phase I/II Studie TRIDENT-1 erzielt hat [1155]. Dagegen wurden mit Lorlatinib unter G2032R-positiven Fällen zwar Krankheitsstabilisierungen (n=4/4), aber keine partielle Remissionen in der Phase I/II Studie

erreicht [1156]. Die Ansprechrate bei Crizotinib-resistenten Fällen war 44% für Repotrectinib in der Dosis $\geq 160\text{mg}/\text{Tag}$ ($n=9$) und 35% für Lorlatinib [1146]. Eine weitere Therapieoption in der Crizotinib-resistenten Situation ist Cabozantinib, welches eine Ansprechrate von ca. 25% ($n=4$) gezeigt hat und auch Aktivität gegen die G2032R Mutation [1147], [1148]. Aufgrund der nicht unerheblichen Toxizität von Cabozantinib, welches in Deutschland zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms zugelassen ist, sollte, v.a. bei Chemotherapie-naiven Patienten, eine Platin-basierte Chemotherapie im Rezidiv nach Crizotinib erwogen werden. Patienten mit ROS1 Fusion scheinen besser auf Chemotherapie anzusprechen als ROS1-Wildtyp Patienten, in 2 retrospektiven Analysen, wenn auch mit sehr kleinen Fallzahlen, wurde ein hohes OS von z.T. mehreren Jahren für nur mit Chemotherapie behandelte ROS1 positive Patienten, bevorzugt für Pemetrexed-haltige Chemotherapien, berichtet [1149], [1150].

Für Patienten im Crizotinib-Versagen und non-G2032R Resistenzmutation oder ohne Resistenzmutation in ROS1 stellt Lorlatinib die erste Therapieoption dar, auch aufgrund der guten ZNS-Gängigkeit. In einer Phase I/II Studie mit 69 ROS1 positiven Patienten war die Effektivität stark von der Therapielinie abhängig. Die ORR bei TKI naiven Patienten war in 21 Patienten 62% (95% CI 38-82), in 40 Crizotinib-vorbehandelten Patienten nur noch 35% (ohne Kenntnis des Resistenzmutations-Status). Das intrakranielle Ansprechen war vergleichbar mit 64% in TKI-naiven Patienten und 50% in Crizotinib-vorbehandelten Patienten. Alternativen und Optionen bei sequentieller Therapie, sind, wie oben beschrieben, Chemotherapie. Cabozantinib (off-label) und Repotrectinib (klinische Studie).

Entrectinib (Kapitelverweis!) ist nicht gegen die bekannten Resistenzmutationen gegen Crizotinib wirksam. Entrectinib kann bei isoliertem ZNS-Progress unter Crizotinib Therapie erwogen werden.

Repotrectinib ist insgesamt gut verträglich mit Schwindel (49%), Dysgeusie (48%), Parästhesie (28%) und Obstipation (20%) als Hauptnebenwirkungen in der Phase I/II Studie [1155]. Die Nebenwirkungen von Lorlatinib sind ähnlich wie bei der Behandlung von ALK+ NSCLC (s. dort). Häufigste Grad 3 Nebenwirkungen von Cabozantinib sind eine Erhöhung der Lipase (15%, asymptomatisch), ALT (8%), AST (8%), Thrombopenie (8%) und Hypophosphatämie (8%), und es erfolgt die Notwendigkeit einer Dosisreduktion in ca. 73% der Patienten [1151].

Analog zu der Therapiestrategie bei EGFR+ und ALK+ NSCLC sollte auch bei ROS1+ NSCLC eine Lokaltherapie nach umfassender Bildgebung mittels PET/CT und Hirn-MRT erwogen werden (s. Kap. xx) [1152]. Im Falle, dass der NGS Befund eine sonstige, potentiell therapierbare akquirierte Alteration ergibt, kann der Patient ggf. im Rahmen einer Studie oder ggf. off-label oder im Rahmen von Compassionate-Use bzw. Extended Access Programs weiterbehandelt werden; allerdings ist das bei ROS1+ NSCLC noch selten er als bei EGFR+ und ALK+ NSCLC [1154], [1153]. Ist keine molekular zielgerichtete Therapieoption mehr möglich, werden diese Patienten in Abhängigkeit von ihrem Allgemeinzustand analog Patienten mit EGFR-/ALK-negativen NSCLC behandelt (Chemoimmuntherapie oder Chemotherapie).

8.6.9. Systemtherapie bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation

| 8.123 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-----------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad | NSCLC IV- Patienten mit nachgewiesener BRAF-V600-Mutation sollte eine Kombination aus Dabrafenib und Trametinib angeboten werden. Nicht-V600 | |

| 8.123 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|--|------------------|
| B | Mutations+ NSCLC Patienten sollten in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard besprochen werden. | |
| Level of Evidence 2b | [1157]; [1158]; [1159] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Hintergrund

Bei ungefähr 2 bis 4 % der NSCLC-Patienten liegt eine Mutation der BRAF-Kinase vor. In wiederum 1 bis 2 % dieser Patienten lässt sich eine BRAF-V600-Mutation nachweisen. Damit geht eine Aktivierung des entsprechenden Signalweges daher, welches wiederum Voraussetzung ist, dass eine antitumoröse Behandlung mit einem BRAF- und einem MEK-Inhibitor erfolgsversprechend ist.

BRAF und MEK sind Bestandteile der RAS-RAF-MEK-ERK-Signalkette, welche zu dem MAP-Kinase-Signalweg gehört. Dabrafenib hemmt selektiv die BRAF-Kinase, während Trametinib die im Signalweg nachgeschalteten Mitogen-aktivierten Kinasen 1 und 2 (MEK1 und MEK2) inhibiert.

Bislang war die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib bei Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen. Im April 2017 hat die Europäische Kommission die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen.

In einer retrospektiven europäischen Kohortenstudie von n=35 Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-positivem NSCLC (83 % V600E, 17 % andere Mutationen) zeigte sich bei Behandlung mit verschiedenen BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib 29x, Dabrafenib 9x, Sorafenib 1x), die in der Erstlinie (14 %) oder im Rezidiv (86 %) eingesetzt wurden, eine Ansprechrate (ORR) von 53 % (95% CI: 35-70) und eine Krankheitskontrollrate (DCR) von 85 % (95% CI: 69-95 %). Im Falle von BRAF-V600E betrug das PFS 9.3 Monate, und das mediane Gesamtüberleben (OS) 25,3 Monate [1158]

In einer prospektiven Phase-II-Basket-Studie wurden 20 Patienten (davon 95 % vorbehandelt) mit fortgeschrittenem BRAF-V600 positivem NSCLC (90 % V600E) mit dem BRAF Inhibitor Vemurafenib behandelt. Die Ansprechrate war 42 % (95 % CI: 20-67), das mediane PFS 7.3 Monate (95% CI: 3,5-10,8 Mo) [1159].

Daten der Zulassungsstudie

In der für die Zulassung maßgeblichen Studie wurden die Daten von insgesamt 135 Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom und einer BRAF-V600-Mutation ausgewertet. Die Studie beinhaltete zwei Studienarme: in dem einem Arm erhielten n=78 Patienten Dabrafenib, in dem anderen Arm erhielten n=57 Patienten eine Kombination aus Dabrafenib und Trametinib.

In der Monotherapiestudie mit Dabrafenib betrug die Ansprechrate 33 % (95% CI: 23-45 %) bei n=26 von 78 vorbehandelten mit BRAF V600E positivem rezidiviertem NSCLC

[1161] Das PFS betrug 5,5 Mo (95 %CI: 3,4 – 7,3 Mo), die mediane Überlebenszeit (OS) betrug 12,7 Mo (95% CI: 7,3 – 16,9 Mo). Schwerwiegend unerwünschte Wirkungen (UAW) traten bei 42 % der Patienten auf. An Grad >3 UAW sind zu nennen: kutanes Plattenepithelkarzinom (12 %), Asthenie (5 %) und Basalzellkarzinom (5 %).

Für den Vergleich zu einer zytostatischen Zweitlinienchemotherapie bei BRAF-mutiertem NSCLC-Patienten steht eine historische Kohorten zur Verfügung: bei 59 Patienten zeigte sich eine Ansprechrate von 9 % und ein medianes PFS von 3,1 Mo (95% CI 1,4-6,1 Mo) [1162].

In dem anderen Studienarm wurde die Kombination aus dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib (150 mg zweimal täglich) und dem MEK-Inhibitor Trametinib (2 mg einmal täglich) bei vorbehandelten BRAF-V600E positiven NSCLC Patienten eingesetzt. Die Ansprechrate (=primärer Endpunkt) betrug 63,2 % (95 % CI: 49,3-75,6 %; 36/57 Patienten). Das PFS betrug 9,7 Monate (95 % CI: 6,9-19,6 Mo). Eine Angabe zum Gesamtüberleben war noch nicht möglich, wobei nach 6 Monaten 82 % der Patienten lebten [1160]. Schwerwiegend UAW wurden bei 57 % der Patienten beobachtet. An Grad >3 UAW traten auf: Neutropenie (9 %), Hyponatriämie (7 %), Anämie (5 %). Plattenepithelkarzinome der Haut traten bei 2 Patienten (4 %) auf. Ein Patient starb an einer intrakraniellen Blutung.

Diese Studien verdeutlichen, dass

- die zielgerichtete Systemtherapie bei BRAF-Mutation an Wirksamkeit der zytostatischen Chemotherapie deutlich überlegen sein könnte (direkter Vergleich fehlt)
- die duale MAPK-Pathway Blockade (MAPK=Mitogen-Activated Protein Kinase) mit Dabrafenib und Trametinib bezogen auf Ansprechraten und progression-freies Überleben wirksamer ist als die Monotherapie mit Dabrafenib
- die Verträglichkeit einer Kombinationstherapie deutlich besser ist als die einer Monotherapie mit Dabrafenib
- die Kombination Dabrafenib und Trametinib aufgrund ihrer Wirksamkeit eine wichtige Therapieoption bei BRAF-V600E-positivem NSCLC darstellt.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Dabrafenib/Trametinib in der Erstlinientherapie des BRAF-V600E-positiven NSCLC wurden 2017 publiziert [1157]. Bei 36 therapie-naiven Patienten war die (investigator-assessed) ORR mit 64% (95% CI 46-79), darunter 6% Komplettremissionen, nahezu identisch mit der Effektivität in der Zulassungsstudie bei vorbehandelten Patienten. .

Entsprechend der Zulassung kann die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib linienunabhängig eingesetzt werden, d.h. die Kombination kann sowohl im Rahmen einer Erstlinien- oder z.B. Zweitliniensystemtherapie zur Anwendung kommen.

8.6.10. Systemtherapie bei Patienten mit NTRK-Fusion

| 8.124 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|--------------------------------|--|----------|
| Empfehlungsgrad A | NSCLC IV- Patienten mit nachgewiesener NTRK 1-3 Fusion soll eine Therapie mit Larotrectinib oder Entrectinib angeboten werden. | |
| Level of Evidence 3b | [1144] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.125 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|---|----------|
| EK | Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokalthherapie interdisziplinär geprüft werden. Wegen der Möglichkeiten der lokalen Therapie bei ZNS Metastasen sollte eine regelmäßige Bildgebung des ZNS, auch bei asymptomatischen Patienten alle 3-9 Monate erfolgen. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Hintergrund

Genfusionen, die die NTRK (neurotropher Tyrosinkinase-Rezeptor) 1-3 Gene betreffen und zur Aktivierung der Tropomyosinrezeptorkinasen 1-3 (TRK 1-3,) führen, finden sich in einer Vielzahl von Krebserkrankungen. Beim fortgeschrittenen NSCLC liegt die Häufigkeit unter 1% (REF). Die TRK-Inhibitoren der 1. Generation Larotrectinib und Entrectinib sind tumoragnostisch für die Behandlung fortgeschrittener solider Tumore mit NTRK Fusionen, die nicht reseziert werden können und für die keine bessere Behandlung zur Verfügung steht, zugelassen.

Der Zulassung von Larotrectinib lag die integrierte Auswertung von 3 frühen Studien (Phase I,II) zugrunde, in die insgesamt 55 Patienten (Kinder und Erwachsene) mit einem breiten Spektrum an fortgeschrittenen, zumeist rezidierten soliden Tumoren und NTRK1-3 Genfusionen eingeschlossen wurden [1163]. Die Ansprechrate betrug 75% (95% CI 61-85). Die PFS Rate nach 12 Mon. betrug 67% (95%CI 58-76), das Gesamtüberleben nach 12 Mon. 88% (95% CI 83-94). Die Verträglichkeit war ausgezeichnet, nur wenige Grad 3,4 Toxizitäten wurden beobachtet. Erhöhte Leberwerte, Müdigkeit, Schwindel, gastrointestinale Symptome und Gewichtszunahme waren die häufigsten Nebenwirkungen. Ein spätere Subgruppenanalyse von Lungenkarzinompatienten (14, davon 7 mit ZNS-Metastasen) ergab eine ORR von 71% (95% CI 42-92) in allen Patienten und von 57% (95% CI 18-90) in den Patienten mit ZNS-Metastasen [1164].

Der Zulassung von Entrectinib lag ebenfalls die integrierte Auswertung von 3 Phase I-II Studien zugrunde [1165], in denen Entrectinib bei erwachsenen Patienten mit einer Vielzahl von Tumorerkrankungen evaluiert wurde. Bei 54 Patienten betrug die ORR 57% (95% CI 43-71), die Dauer des Ansprechens 10.1 Mon. (95% CI 7 - n.r.). Das Sicherheitsprofil war dem des Larotrectinib vergleichbar (s.o.). Die Subgruppenanalyse beim

NSCLC (10 Pat.) ergab eine ORR von 70% (95% CI 34.8 – 93), beim intrakranielle Ansprechen vom 67%. Das med. PFS betrug 14.9 Mon [1166].

8.6.11. Systemtherapie bei Patienten mit RET-Fusion

| 8.126 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|--------------------------------|--|----------|
| Empfehlungsgrad A | NSCLC IV- Patienten mit nachgewiesener RET-Fusion soll spätestens nach Versagen einer Erstlinientherapie eine Therapie mit einem spezifischen RET-Inhibitor (Selpercatinib oder Pralsetinib) angeboten werden. | |
| Level of Evidence 3b | [1125] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.127 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|---|----------|
| EK | Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokalthherapie interdisziplinär geprüft werden. Wegen der Möglichkeiten der lokalen Therapie bei ZNS Metastasen sollte eine regelmäßige Bildgebung des ZNS, auch bei asymptomatischen Patienten alle 3-9 Monate erfolgen. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Hintergrund

RET-Fusionen finden sich in ca. 1-2 % der Patienten mit Adenokarzinom der Lunge.

Der Tyrosinkinaseinhibitor Selpercatinib ist in der EU zur Behandlung des RET Fusionspositiven fortgeschrittenen NSCLC nach Versagen von Chemoimmuntherapie zugelassen.

Der Zulassung lag eine Phase I/II Studie in therapienaiven und rezidierten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion zugrunde [1164]. In 105 mit Platinhaltiger Chemotherapie vorbehandelten Patienten war die ORR 64% (95% CI 54-73), die mittlere Dauer des Ansprechens (DOR) war 17.5 Mon. (95% CI 12.0 – n.e.). In 39 therapienaiven Patienten war die ORR 85% (95% CI 70-94) und 90% waren nach 6 Monaten ohne Progress. Bei 11 Patienten mit ausmessbaren ZNS-Metastasen war die Ansprechrate 91% (95% CI 59-100). Die Therapie war gut verträglich, die häufigsten Grad 3,4 Nebenwirkungen waren Leberwerterhöhung, Hyponatriämie und Lymphopenie. Nur 2% der Patienten brachen die Therapie wg. Therapie-assoziierten Nebenwirkungen ab.

Auch wenn die Zulassung in der EU bisher nur für die Zweitlinie vorliegt, sollte den Patienten angesichts der hohen Wirksamkeit, der ausgezeichneten Verträglichkeit und der ZNS-Wirksamkeit das Therapie bereits in der Erstlinie empfohlen werden.

Der RET-Inhibitor Pralsetinib zeigte in einer Phase-II-Studie vergleichbare Ergebnisse [1167]. In der EU liegt eine Zulassung für Pralsetinib unabhängig von der Therapielinie vor.

8.6.12. Systemtherapie bei Patienten mit MET Exon14 skipping Mutation

| 8.128 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|--------------------------------|---|----------|
| Empfehlungsgrad A | NSCLC IV- Patienten mit nachgewiesener MET exon 14 skipping Mutation soll spätestens nach Versagen der Erstlinientherapie eine Therapie mit einem MET-Inhibitor (Capmatinib, Tepotinib oder Crizotinib) angeboten werden. | |
| Level of Evidence 3b | | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.129 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|---|----------|
| EK | Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokalthherapie interdisziplinär geprüft werden. Wegen der Möglichkeiten der lokalen Therapie bei ZNS Metastasen sollte eine regelmäßige Bildgebung des ZNS, auch bei asymptomatischen Patienten alle 3-9 Monate erfolgen. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Hintergrund

MET exon 14 skipping Mutationen (METex14) kommen mit einer Frequenz von 3-4 % in Adenokarzinomen und von 1-2% in Plattenepithelkarzinomen vor.

Zwei spezifische MET-Inhibitoren, Capmatinib und Tepotinib, sind in den USA und weiteren Ländern, allerdings noch nicht in der EU, für die Erstlinien- und Rezidivbehandlung des fortgeschrittenen METex14 NSCLC zugelassen.

In der GEOMETRY mono-1 Phase II Studie wurden in 69 vorbehandelten METex14 Patienten mit Capmatinib eine ORR von 41% (95% CI 29-53) beobachtet, die mediane Ansprechdauer (mDOR) betrug 9.7 Mon. (95% CI 5.6 – 13). In 28 Behandlungs-naiven Patienten war die ORR 68% (95% CI 48-84), die m DOR 12.6 Mon. (95% CI 5.6 – n.e.). Das PFS war in den vorbehandelten Patienten 5.42 Mon. und in der Erstlinie 9.7 Mon. Von 13 Patienten mit ZNS-Metastasen sprachen 7 (54%) gut an. Die Behandlung war relativ gut verträglich, die häufigsten Nebenwirkungen waren periphere Ödeme in 42% der Patienten (7% Grad 3,4) und Übelkeit in 45% der Patienten, zumeist Grad 1,2. [1169]. In 11% der Patienten musste die Therapie wg. Nebenwirkungen dauerhaft abgebrochen werden.

In der VISION Phase II Studie wurde für Tepotinib in 99 Patienten, zum größten Teil vorbehandelt, eine ORR von 46% (95% CI 36-57) mit einer medianen Ansprechdauer von 11.1 Mon. (95% CI 7.2 – n.e.) berichtet. Das Toxizitätsprofil war dem für Capmatinib vergleichbar [1168].

In Anbetracht des Alters und der Komorbiditäten dieses Patientenkollektivs sowie in Anbetracht der guten Verträglichkeit und hohen Effektivität der TKI gegenüber Chemotherapie ist zu erwägen, die TKI Therapie in der Erstlinie einzusetzen.

8.6.13. Systemtherapie bei Patienten mit KRAS-G12C-Mutation

| 8.130 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|---|----------|
| EK | NSCLC-Patienten mit einer KRAS-G12C-Mutation soll nach Versagen mindestens einer Systemtherapie eine zielgerichtete Therapie angeboten werden - zugelassen ist derzeit (02/22) Sotorasib. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

In einer Phase-II-Studie mit Patienten, von denen mehr als 80% eine Vortherapie mit platinhaltiger Chemotherapie und Immuncheckpointinhibitor erhalten hatten, konnten eine Ansprechrate von 37,1%, eine mediane Ansprechdauer von 11,1 Monaten, ein medianes progressionsfreie Überleben von 6,8 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 12,5 Monaten erreicht werden. [1170]

8.6.14. Therapie bei sonstigen Treibermutationen beim NSCLC

Neben den unter zuvor behandelten Alterationen gibt es weitere zielgerichtet behandelbare Treibermutationen beim NSCLC. Die Evidenz ist hier jedoch noch nicht ausreichend, um Empfehlungen für eine Erstlinienbehandlung auszusprechen. Für einen Teil dieser Treibermutationen zeigen Ergebnisse aus frühen klinischen Studien (Phase I und II) im Vergleich zur Rezidivchemotherapie bessere Ergebnisse für die Ansprechrate, das PFS und das Toxizitätsprofil. Für diese Mutationen sollte spätestens bei Versagen der Standardtherapie (Immuntherapie oder Immunchemotherapie) der Status bestimmt werden. Im Falle einer aktivierenden Mutation in diesen Genen sollte versucht werden, dem Patienten eine zielgerichtete Therapie zu ermöglichen, z.B. in klinischen Studien oder durch eine off-label Behandlung.

| 8.131 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-----------|--|------------------|
| EK | <p>In Anbetracht der Dynamik der Entwicklung neuer personalisierter Therapieansätze sollte angestrebt werden dass jeder Patient mit NSCLC Stadium IV vor der Erstlinientherapieentscheidung eine umfassende NGS-basierte Molekulardiagnostik erhält.</p> <p>Bei Patienten mit Wildtypkonfiguration für EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600, NTRK, RET, METex14 sollte eine umfassende Genotypisierung auf weitere bekannte Treibermutationen stattfinden, um bei dem Nachweis einer solchen eine zielgerichtete Therapie im Rahmen der Zulassung (ggf. für weitere Mutationen mit zugelassenen Medikamenten), einer Studie oder im Off-Label-Use zu ermöglichen. Diese Analyse sollte insbesondere KRAS Mutationen, HER2-Mutationen und MET-Amplifikationen beinhalten. Vor dem Hintergrund der dynamischen Entwicklung in der Präzisionsonkologie soll hierdurch eine umfassende Analyse von potentiell therapierbaren Treibermutationen und ein auf dem Ergebnis der Mutationsanalyse basierendes Therapieangebot an den Patienten (inklusive Thorax-Onkologisches Tumorboard und besonders die Aufnahme in klinische Studien) ermöglicht werden.</p> | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Hintergrund

An Betracht der Dynamik bei der Entwicklung von treibermutationsgerichteten Therapien wird empfohlen, bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom-Histologie und Wildtyp-Konfiguration von EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600, NTRK1-3, RET, METex14 spätestens im Rezidiv nach Platin-basierter Chemotherapie eine Testung auf alle bekannten Therapie-relevanten Treibermutationen anzustreben. Dies betrifft insbesondere KRAS-Mutationen (v.a. KRAS G12C), HER2 Exon 20 Insertionsmutationen (HER2 ex20), MET-Amplifikationen sowie FGFR Mutationen und Fusionen.

Hierzu sollte ggf. mit einem Zentrum, das solche umfassenden Genotypisierungen durchführt, Kontakt aufgenommen werden. Ggf. ist hier auch eine Rebiopsie zu erwägen. Bei Nachweis einer Treibermutation sollte versucht werden, die Patienten in eine entsprechende klinische Studie einzuschließen. Falls dies nicht möglich ist und eine off-label Medikation zur Verfügung steht, sollte ein solches Vorgehen individuell erwogen und mit den Chancen eines Ansprechens auf eine Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor abgeglichen werden.

Hinsichtlich der durchgeführten molekularpathologischen Untersuchungen soll eine externe Qualitätssicherung im Rahmen von Ringversuchen nachgewiesen werden, soweit entsprechende Ringversuche verfügbar sind.

8.6.15. Diagnostik und Therapie des oligometastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

| 8.132 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-----------|---|------------------|
| EK | <p>Das Stadium der Oligometastierung ist charakterisiert durch eine begrenzte Metastasierung, in dem eine lokal ablativ Therapie aller Tumorherde zusätzlich zur Systemtherapie ein kuratives Therapieziel verfolgt. Eine begrenzte Anzahl an Metastasen in der Bildgebung wird als Surrogat für eine begrenzte Metastierungskapazität verwendet.</p> <p>Die Definitionen des oligometastasierten NSCLC variieren zwischen einer solitären Fernmetastase gemäß Stadium M1b nach UICC-Klassifikation (8. Ed) und maximal 3-5 Fernmetastasen als Einschlusskriterium der prospektiven Studien. Die Evidenz beruht mehrheitlich auf Patienten mit maximal zwei Fernmetastasen, was die Basis zur Indikationsstellung einer lokal ablativen Therapie in Kombination mit einer adäquaten Systemtherapie des oligometastasierten NSCLC bilden sollte.</p> | |
| | Konsens (83%) | |
| 8.133 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
| EK | <p>Eine synchrone Oligometastasierung des NSCLC ist definiert durch die zeitgleiche Diagnose des lokoregionären Primärtumors sowie der Oligometastasierung, während bei der metachronen Oligometastasierung ein Intervall von mindestens 6 Monaten zwischen Primärdiagnose eines nicht-fernmetastasierten NSCLC mit kurativ intendierter Therapie und Auftreten der Oligometastasierung liegt.</p> | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| | | |
|--------------|---|-------------------------|
| 8.134 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
| EK | Zur Bestätigung der Diagnose einer Oligometastasierung sollte eine Ganzkörper FDG-PET CT Untersuchung sowie eine kranielle MRT durchgeführt werden. Bei Verdacht auf das Vorliegen einer solitären Lebermetastase sollte zusätzlich eine MRT und ggf. KM-Sonographie der Leber durchgeführt werden und bei möglichen isolierten Pleura-Metastasen in der Bildgebung sollte die Thorakoskopie mit Biopsie durchgeführt werden. Das lokoregionäre Staging soll wie bei nicht metastasierten Patienten erfolgen. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| | | |
|--------------|---|-------------------------|
| 8.135 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
| EK | Bei OMD soll eine Systemtherapie angeboten werden. Die Indikation zur Systemtherapie und die Kriterien zur Wahl der Systemtherapie sollten sich nach der aktuellen Zulassung und Leitlinien im metastasierten Stadium IV des NSCLC richten. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| | | |
|-------------------------------|---|-------------------------|
| 8.136 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
| Empfehlungs-grad B | Bei synchroner Oligometastasierung sollte eine lokal ablativ Therapie aller Oligometastasen sowie des lokoregionären Primärtumors zusätzlich zu einer Systemtherapie durchgeführt werden. | |
| Level of Evidence 2 | [1171]; [1172]; [787] | |
| | Starker Konsens (96%) | |

| | | |
|-------------------------------|---|-------------------------|
| 8.137 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
| Empfehlungs-grad B | Die lokal ablativ Therapie soll mit einer systemischen Therapie in ein multimodales Behandlungskonzept integriert werden, welches im Thorax-Onkologischen Tumorboard festgelegt wird. | |
| Level of Evidence 2 | [1171]; [1172]; [787] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.138 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-------------------------------|---|----------|
| Empfehlungs-grad B | Eine optimale Sequenz aus Systemtherapie und lokal ablativer Therapie ist nicht etabliert. Eine Induktionstherapie über 3-4 Monate sollte vor einer lokal ablativen Therapie des lokoregionären Primarius sowie der Oligometastasen bei fehlendem Progress durchgeführt werden. | |
| Level of Evidence 2 | [1172]; [787] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.139 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|---|----------|
| EK | In Abhängigkeit der Tumorlast, Vorliegen von Hirnmetastasen oder lokalen tumorbedingten Komplikationen kann nach interdisziplinärer Diskussion die lokal ablative Therapie vor der Systemtherapie erfolgen. | |
| | Starker Konsens (96%) | |

| 8.140 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-----------|--|------------------|
| EK | Als Modalität für die lokal ablative Therapie des lokoregionären Primärtumors sowie der zerebralen und extrazerebralen Oligometastasen sollten strahlentherapeutische und chirurgische Verfahren interdisziplinär evaluiert werden. Die Auswahl des geeigneten Lokalverfahrens sollte im Thorax-Onkologischen Tumorboard entschieden werden und orientiert sich dabei an der Lokalisation der Metastasen, der chirurgischen Resektabilität sowie der Machbarkeit einer lokal ablativen Radiotherapie, der Notwendigkeit einer histologischen Sicherung, dem Toxizitätsprofil, der Möglichkeit zur Kombination mit Systemtherapie und dem Allgemeinzustand des Patienten. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 8.141 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-------------------------------|--|----------|
| Empfehlungs-grad B | Ein genereller Vorteil der (insbesondere) stereotaktischen Strahlentherapie im Vergleich zur Chirurgie bei OMD ist nicht etabliert, so dass trotz geringerer Evidenz bezüglich des Stellenwertes der Chirurgie im Vergleich zur Strahlentherapie im oligometastasiertem Stadium beide Optionen als ergänzend betrachtet und interdisziplinär evaluiert werden sollten. | |
| Level of Evidence 2 | [1171]; [1172]; [787] | |
| | Konsens (76%) | |

Die Prinzipien der Therapie des metachron oligometastasierten NSCLC orientiert sich am Algorithmus des synchron metastasierten NSCLC.

Einleitung

Im metastasierten Stadium hat das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom eine schlechte Prognose. Rückgrat der Behandlung ist eine palliative Systemtherapie, ggf. ergänzt durch palliative Strahlentherapie; palliative Operationen sind selten.

Das oligometastasierte nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (OM-NSCLC), im Weiteren als „OMD“ für „oligometastatic disease“ benannt, ist davon in der Regel durch eine reduzierte systemische Tumorausbreitung abzugrenzen. Zu beachten ist, dass die Bildgebung nur ein Surrogat sein kann und keine Biomarker für eine OMD existieren.

Erstmalig beschrieben Hellmann und Weichselbaum, dass mit Eradikation der Metastasen ein potenziell kurativer Therapieansatz für diese Patientengruppe besteht.

<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1995.13.1.8>

Definition

Eine einheitliche Definition der OMD mit den notwendigen diagnostischen Kriterien ist erforderlich, um die Patienten für eine lokal radikale intensivierte Behandlung zu identifizieren.

In der 8. Edition der TNM Klassifikation wurde beim M-Deskriptor erstmalig zwischen M1b (eine einzigen Metastase in einem Organ) und M1c (multiple Metastasen in einem oder mehreren Organen) differenziert. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26536193> Während im Stadium M1c kein Langzeitüberleben >5 Jahre beobachtet werden konnte, so scheint im Stadium M1b ein Plateau bei etwa 10% Langzeitüberlebenden nach 5 Jahren zu existieren.

Da es bislang keinen internationalen Konsens dazu gab, ist die existierende Studienlage heterogen [1173].

Mehrheitlich haben die prospektiven klinischen Studien zur OMD Patienten mit 3-5 Metastasen als Einschlusskriterien zugelassen, tatsächlich wurden in diesen Studien jedoch überwiegend Patienten mit nur median 1-2 Metastasen eingeschlossen. Die publizierten prospektiven Studien sind in Tabelle zusammengefasst. [1174] Auch die vorab erfolgte Diagnostik ist uneinheitlich, wobei nicht immer eine FDG-PET/CT und MRT des Schädels durchgeführt wurde. https://academic.oup.com/annonc/article/29/Supplement_4/iv192/5115264

Die EORTC hat 2019 erstmals in einem vorausgehend breit angelegten Konsensus Prozess (2017-2018) eine Definition und dazu diagnostische Kriterien für das synchron oligometastasierte nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (sOM-NSCLC) beschrieben. [1175]

Ein sOM-NSCLC liegt vor, wenn eine radikale Therapie aller Tumormanifestationen technisch und funktionell mit akzeptabler Toxizität möglich erscheint und dies mit dem Ziel einer langfristigen Tumorkontrolle verbunden ist. Dabei werden maximal 5 Metastasen in 3 Organen als Oligometastasenerkrankung definiert, wenngleich ein Behandlungsvorteil im Oligometastasenkonzept für Patienten mit mehr als zwei Metastasen sich durch das Fehlen entsprechender Studien nicht belegen lässt. Dennoch wird die umfassende Definition mit Erweiterung der Metastasenanzahl auf bis zu 5 Metastasen in bis zu drei Organlokalisationen, sowohl im Hinblick auf zukünftige

Studienplanungen als auch bei potentiell kurativen Strahlentherapieoptionen bei Patienten mit bis zu vier Hirnmetastasen, als sinnvoll erachtet. Mediastinale Lymphknotenmanifestation werden nicht als Fernmetastasen, sondern in Anlehnung an die 8th Edition der TNM Klassifikation im N-Staging gewertet. Der diffuse Befall mit serösen Metastasen (Meningen, Perikard, Pleura, Mesenterien) und des Knochenmarks gelten dabei nicht als sOM-NSCLC. Im Falle einer solitären Pleurametastase sollte die Thorakoskopie/Videothorakoskopie zum Ausschluss einer diffusen Pleurametastasierung durchgeführt werden. Ebenfalls werden dabei Patienten mit einem malignen Pleuraerguss von einem potentiell kurativen Oligometastasen-Behandlungskonzept ausgeschlossen. [1175]. Ipsilaterale synchrone pulmonale Metastasen sind als eine Organlokalisierung zu werten und werden ebenso, wie kontralaterale Lungenmetastasen, in der 8th Edition der TNM Klassifikation abgebildet. Simultan entstandene Tumore der Lunge sollten histo-pathologisch und ggf. unter Verwendung von molekular-genetischen Methoden als Lungenmetastasen oder Zweitkarzinome identifiziert werden.

Tabelle 34: Studien zur Oligometastasierung

| Studie | # Patienten | Definition Oligometastasierung gemäß Ein- und Ausschlusskriterien | Mediane / maximale Anzahl an Fernmetastasen der inkludierten Patienten |
|----------------------------|-------------|--|--|
| Einarmige Phase II Studien | | | |
| De Ruyscher 2018 | N=39 | Maximum 5 Fernmetastasen Keine Limitation der Anzahl befallener Organe Regionäre LK Metastasen im N Stadium | Median n=1 Maximum n=3 |
| Collen 2014 | N=26 | Maximum 5 Fernmetastasen Keine Limitation der Anzahl befallener Organe Jede befallene LK Station zählt als eine Lokalisation | Median n=1 Maximum n=5 |
| Petty 2018 | N=29 | Maximum 5 Fernmetastasen, davon max. 3 extrakraniell Keine Limitation der Anzahl befallener | Median n=2 Maximum n=4 |

| Studie | # Patienten | Definition Oligometastasierung gemäß Ein- und Ausschlusskriterien | Mediane / maximale Anzahl an Fernmetastasen der inkludierten Patienten |
|--------------------------------|-------------|---|--|
| | | Organe; bilaterale NN Metastasen ausgeschlossen Regionäre LK Metastasen im N Stadium; N3 ausgeschlossen | |
| Arrieta 2019 | N=37 | Maximum 5 Fernmetastasen Keine Limitation der Anzahl befallener Organe | Median n=2 |
| Bauml 2019 | N=51 | Maximum 4 Fernmetastasen Keine Limitation der Anzahl befallener Organe Regionäre LK Metastasen im N Stadium | Median n=1 Maximum n=4 |
| Randomisierte Phase II Studien | | | |
| Iyengar 2018 | N=29 | Maximum 6 extrakranielle Läsionen (einschließlich Primarius) Keine Limitation der Anzahl befallener Organe Maximum 3 Läsionen in Lunge oder Leber | Median n=2 Maximum n=3 |
| Goomez 2019 | N=49 | Maximum 3 Fernmetastasen | Median n=1 Maximum n=3 |

| Studie | # Patienten | Definition Oligometastasierung gemäß Ein- und Ausschlusskriterien | Mediane / maximale Anzahl an Fernmetastasen der inkludierten Patienten |
|------------|-------------|--|--|
| | | Keine Limitation der Anzahl befallener Organe Thorakale LK Metastasen zählen als eine Fernmetastase | |
| Palma 2019 | N=99 | Maximum 5 Fernmetastasen Keine Limitation der Anzahl befallener Organe Maximum 3 Fernmetastasen in einem Organ | Median n=2 Maximum n=5 |

Neben der Metastasierung im zeitlichen Kontext wird von der synchronen Oligometastasierung, mit Diagnosestellung der Metastasen im Rahmen der Primärtumordiagnostik, die metachrone Metastasierung mit Auftreten einer limitierten Metastasenanzahl im weiteren Krankheitsverlauf unterschieden. Dabei wird das im Rahmen der onkologischen Nachsorge, nach primärer kurativer Behandlung des Lungenkarzinoms, auftretende Rezidivgeschehen als „Oligorecurrence“ bezeichnet [1176]. Der allgemeine Begriff der metachronen Oligometastasierung ist eher deskriptiv und beschreibt die limitierte Metastasierung an Anzahl (<5) und Organlokalisationen im Krankheitsverlauf, meist definiert mit einem Intervall von >6 Monaten nach Primärdiagnose. Die metachrone Metastasierung ist dabei unabhängig vom onkologischen Status des Primärtumors: kurativ behandelt und kontrolliert oder weiterhin vorhanden/Tumorprogress. Das Auftreten einer begrenzten Anzahl metachroner Metastasen erlaubt dabei, falls das primäre Lungenkarzinom kurativ behandelt und ohne Lokalrezidiv kontrolliert erscheint, die lokale kurative/ablative Therapie der Metastasen [1176].

Aktuell werden unter dem Einfluss wirksamer Systemtherapien in der Behandlung des Lungenkarzinoms die induzierte oligometastasierte Erkrankungssituation beschrieben. Dies definiert den Folgezustand nach systemtherapeutischer Eradikation bestehender Metastasen von einer polymetastasierten Tumorerkrankung hin auf eine mit wenigen verbliebenen Metastasen vorliegende Oligometastasierung. In dieser Situation ist die Möglichkeit der konsolidierenden Lokalthherapie verbliebener Metastasenlokalisationen im Tumorboard zu entscheiden. Für Patienten mit Progression einzelner Metastasen unter Systemtherapie ist der Begriff der Oligoprogression geprägt worden. Hier können diese in Progress befindlichen Metastasen mittels einer lokal ablativen Therapie behandelt werden, sofern die weiteren Metastasen unter Systemtherapie kontrolliert/stabil verbleiben.

Diagnostik**Patientenauswahl**

Die Patientenauswahl umfasst die funktionelle Eignung für die zu planenden Therapieverfahren. Es existieren keine Studiendaten, die abweichend von den geltenden Empfehlungen zur funktionellen Voraussetzung des jeweiligen Behandlungsverfahrens sind, z.B. Lungenfunktion, Einschätzung der Co-Morbiditäten vor Operation oder Strahlentherapie (ETS-Guidelines). Der Allgemeinzustand sollte nach den Studien ECOG-PS ≤ 2 sein.

Staging

In der Diagnostik sind eine 18F-FDG-PET/CT und eine MRT-Schädel Voraussetzung. Zur Beurteilung einer solitären Leber-Metastase ist eine MRT der Leber und bei möglichen isolierten Pleura-Metastasen ist die Thorakoskopie mit Biopsie empfohlen. Die pathologische Sicherung der in der 18F-FDG-PET/CT festgestellten Metastasen ist grundsätzlich empfohlen, richtet sich aber nach therapeutisch erforderlichen Aspekten und dem Nutzen-Risiko Verhältnis, das in einem interdisziplinären Team bewertet werden sollte. [1175]

Therapie

Ziel der Therapie ist eine langfristige Tumorkontrolle.

Dazu ist es erforderlich, alle Tumormanifestationen lokal radikal zu behandeln bei gleichzeitig systemischer Tumorkontrolle. Somit ist eine multimodale Behandlung indiziert.

Verschiedene Methoden der lokal-ablativen Therapie (LAT) sind in den bisherigen Studien eingesetzt worden, die Evidenz prospektiver Studien beruht überwiegend auf strahlentherapeutischer Behandlung sowohl des Primärtumors als auch der Oligometastasen, oder mit geringerer Evidenz der chirurgischen Therapie. Andere lokaltherapeutische Verfahren sind prospektiv nicht untersucht und sollten daher außerhalb von Studien nicht angewendet werden.

Tabelle 35: Ergebnisse prospektiver Studien bei oligometastasierten Patienten

| Studie | # Patienten | Lokale Therapiemodalität | PFS | OS |
|----------------------------|-------------|---|----------------|----------------|
| Einarmige Phase II Studien | | | | |
| De Ruysscher 2018 [1171] | N=39 | 100% konventionelle RT bei extrazerebralen Metastasen | Median 12.1 Mo | Median 13.5 Mo |
| Collen 2014 [1182] | N=26 | 100% SBRT mit 50Gy in 10 Fx | Median 11.2 Mo | Median 23 Mo |

| Studie | # Patienten | Lokale Therapiemodalität | PFS | OS |
|--------------------------------|-------------|---|----------------|---------------------------------------|
| Petty 2018 [1177] | N=29 | 100% Bestrahlung: SBRT (verschiedene Fraktionierungen) und konventionelle RT erlaubt | Median 11.2 Mo | Median 28.4 Mo |
| Arrieta 2019 [1178] | N=37 | Primarius: 27% Op; 50% R(C)T; 19% SBRT Oligometastasen: 39% Op; 100% R(C)T; 6% RFA | Median 23.5 Mo | Median OS nicht erreicht |
| Baumli 2019 [1180] | N=51 | 67% Op; 67% SBRT; 51% RCT; 33% RT; | Median 19.1 Mo | Median 41.6 Mo |
| Randomisierte Phase II Studien | | | | |
| Iyengar 2018 [787] | N=29 | 100% Bestrahlung: SBRT in 1Fx (21-27Gy), 3Fx (26.5-33Gy), 5Fx (30-37.5Gy) RT 45Gy in 15Fx | 3.5 vs 9.7 Mo | 12-17 Mo vs. Median OS nicht erreicht |
| Gomez 2019 [1181] | N=49 | 48% RT & SBRT; 24% RT & Op; 8% RCT; 12% RT & RCT; 4% Op | 4.4 vs 14.2 Mo | 17.0 vs 41.2 Mo |
| Palma 2019 [1179] | N=99 | 100% SBRT: 16-24Gy in 1Fx; 30-60Gy in 3-8 Fx | 6 vs 12 Mo | 28 vs 41 Mo |

Seitens der Systemtherapie sind bisher nur in der Studie von Bauml et al. 2019 Immuncheckpoint-Inhibitoren eingesetzt worden. [1183]

Strahlentherapie bei OMD

In einer randomisierten Phase-II-Studie verglichen Gomez et al. die Wirksamkeit einer systemischen Behandlung gefolgt von einer lokalen konsolidierenden Therapie versus einer alleinigen systemischen Behandlung bei (synchron oder metachron) oligometastasierten NSCLC [1172]. Eingeschlossen wurden Patienten mit maximal drei Oligometastasen nach Erstlinien-Systemtherapie. Die Körperstereotaxie war dabei die am häufigsten verwendete lokale Therapiemodalität. Diese Studie wurde nach der Randomisierung von 49 Patienten durch das Data Safety Monitoring Committee vorzeitig abgebrochen. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 38,8 Monaten betrug das mittlere progressionsfreie Überleben bei Patienten mit zusätzlicher lokal konsolidierender Therapie 14,2 Monaten gegenüber 4,4 Monaten mit alleiniger Systemtherapie. Auch wurde die mittlere Zeit bis zur Entwicklung neuer Metastasen von 6,0 Monaten auf 14,2 Monaten gesteigert, während die unerwünschten Ergebnisse in beiden Gruppen vergleichbar waren. Das Gesamtüberleben wurde durch die lokale konsolidierende Therapie von 17,0 auf 41,2 Monaten signifikant verbessert.

Eine zweite, randomisierte Phase II Studie schloss NSCLC Patienten mit maximal 5 Oligometastasen (zusätzlich zum ev. progredienten Primärtumor) nach Erstlinien Chemotherapie ein [787]. Als lokal ablatives Verfahren war ausschließlich SBRT erlaubt. Die Studie zeigte ein signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben von median 9.7 Monaten vs. 3.5 Monaten ($p=0.01$). Auch diese Studie wurde aufgrund des großen PFS Vorteils im experimentellen Arm nach Randomisation und Auswertung von nur 29 Patienten vorzeitig abgebrochen.

Die randomisierte Phase-II-Studie von Palma et al. untersuchte den Einfluss einer stereotaktischen ablativen Radiotherapie zusätzlich zur palliativen Chemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen palliativen systemischen Behandlung; primärer Endpunkt was das Gesamtüberleben [1179]. Eingeschlossen wurden metachron-oligometastasierte Patienten ($n=99$; maximal 5 Metastasen bei kontrolliertem Primärtumor) unabhängig von der Histologie des Primärtumors; 18/99 Patienten hatten ein Bronchial-Karzinom. Das Gesamtüberleben betrug 28 Monate in der Kontrollgruppe versus 41 Monate in der SBRT Gruppe ($p=0.09$); das progressionsfreie Überleben war signifikant mit einem $HR=0.47$ ($p=0.0012$) verbessert.

Stereotaktische Bestrahlung von Oligometastasen verschiedener Organsysteme

Die stereotaktische Bestrahlung ist der konventionell fraktionierten mehrwöchigen Strahlentherapie bezüglich lokaler Effektivität überlegen. Während ein randomisierter Vergleich bei Oligometastasen fehlt, wurde die normofraktionierte Radiotherapie mit der SBRT beim lokalisierten inoperablen Lungenkarzinom im Stadium I verglichen: nach SBRT wurde eine signifikante Reduktion der lokalen Tumorrezidivrate (HR 0.32; $p=0.008$) ohne erhöhte Nebenwirkungen festgestellt werden was in einem verbesserten Gesamtüberleben resultierte ($HR=0.53$; $p=0.027$) [558].

Bei limitierter Hirnmetastasierung erzielt die Radiochirurgie ein verbessertes Überleben im Vergleich zur alleinigen Ganzhirnbestrahlung [1192]: die RTOG 9508 Studie randomisierte 333 Patienten mit maximal 3 Hirnmetastasen zu alleiniger Ganzhirnbestrahlung versus Ganzhirnbestrahlung und zusätzlich Radiochirurgie: in der multivariaten Analyse verbesserte die Radiochirurgie das Gesamtüberleben in den Subgruppen der Patienten mit RPA Klasse I ($p<0.0001$) und günstiger Histologie ($p=0.01$).

Ganzhirnbestrahlung zusätzlich zur Radiochirurgie versus Radiochirurgie erzielte in drei randomisierten Studien keinen Überlebensvorteil, resultierte jedoch in einer signifikant erhöhte Neurotoxizität [1193], [1195], [1194]. Allerdings kommt es nach alleiniger Radiochirurgie zu signifikant vermehrten intrakraniellen Progressen, was eine engmaschige kraniale MRI Nachsorge alle 2-3 Monate notwendig macht.

Eine retrospektive Multi Center Analyse basierend auf 24 Zentren und 301 Patienten untersuchte die SBRT zur Behandlung von pulmonalen Oligometastasen des NSCLC [1184]: das 2-Jahres Gesamtüberleben betrug 62% bei einer 2-Jahres lokalen Tumorkontrolle von 82%. Eine Match-pair Analyse von 110 Patienten mit Resektion (n=68) oder SBRT (n=42) von pulmonalen Oligometastasen ergab ein identisches Langzeitüberleben nach 5 Jahren von 41% (Resektion) vs. 45% (SBRT) bei identischer lokaler Metastasenkontrolle von 81% vs. 83% [1185]. Eine retrospektive Studie der Arbeitsgruppe Stereotaktische Radiotherapie der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) untersuchte 637 Patienten die bei pulmonalen Oligometastasen mittels SBRT behandelt worden waren, wovon 145 Patienten an >1 Metastase bestrahlt wurden: Gesamtüberleben sowie Mortalität nach 3 und 6 Monaten waren nicht erhöht bei Bestrahlung von >1 Lungenmetastase vs. Bestrahlung einer solitären Lungenmetastase [1186].

Zur Behandlung von Nebennierenmetastasen fasst eine systematische Übersichtsarbeit die überwiegend retrospektiven Daten zusammen [1187]. Bis 2014 wurden 178 Patienten mittels SBRT an Nebennierenmetastasen behandelt, wovon 68% eine NSCLC Histologie hatten. Die 2-Jahres Lokalkontrolle betrug im gewichteten Mittelwert 63%, das 2-Jahres Gesamtüberleben 19%. Die Autoren diskutieren die Ergebnisse unter den Gesichtspunkten, dass die Patienten überwiegend als medizinisch inoperabel eingestuft worden waren und damit eine reduzierte Lebenserwartung hatten und dass teils palliativ und nicht radikale SBRT Bestrahlungsdosen angewendet worden waren. Die größte retrospektive Analyse untersuchte 43 Patienten (n=36 NSCLC) mit 49 Nebennierenmetastasen, die 2009 bis 2015 stereotaktisch an einem einzelnen Zentrum behandelt worden waren [1188]. Die 2-Jahres lokale Tumorkontrolle betrug im Gesamtkollektiv 57% und 100% in der Subgruppe der Patienten, die mit einer Bestrahlungsdosis von >100Gy BED behandelt worden waren. Das mediane Gesamtüberleben betrug 19 Monate, das 2-Jahres Gesamtüberleben 42%.

Die größte Arbeit zur stereotaktischen Strahlentherapie von Oligometastasen der Leber ist eine retrospektive Multi Center Analyse der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie, Arbeitsgruppe Radiochirurgie und Stereotaxie, basierend auf 474 Patienten die an 623 Läsionen behandelt wurden [1189]; 29 Patienten hatten eine NSCLC Histologie. Akute oder chronische Grad III Toxizität wurde bei 1% bzw. 1.4% der Patienten beobachtet. Die lokale Metastasenkontrolle nach 3 Jahren betrug 55.7%, das 3-Jahres Gesamtüberleben betrug 29%. Eine prospektive Studie an 220 Patienten, die bei primären oder sekundären Lebertumoren stereotaktisch bestrahlt wurden, zeigte keine Einschränkung der Lebensqualität als Folge einer hochdosierten stereotaktischen Radiotherapie [1190].

Basierend auf eine Analyse der SEER Datenbank ist das Vorliegen einer alleinigen ossären Metastasierung mit einer vorteilhaften Prognose des metastasierten NSCLC verbunden [1191]. In einer prospektiven multi-institutionellen Phase II Studie (n=57 Patienten; 20% NSCLC) betrug nach SBRT von schmerzhaften Metastasen der Wirbelsäule (57% Oligometastasen) die lokale Tumorkontrolle 83.9% nach 2 Jahren [1196]. In einer retrospektiven Analyse von 301 Patienten, (16% NSCLC; 23% solitäre Metastase) die an 387 spinalen Metastasen stereotaktisch bestrahlt wurden, wurde eine 2-Jahres lokale

Tumorkontrolle von 83.9% beschrieben was in einem median Gesamtüberleben von 19.5 Monaten resultierte [1196].

Prospektive Studien zur lokalen Strahlentherapie des oligometastasierten NSCLC

Einarmige Studien

De Ruyscher et al. untersuchten in einer prospektiven Phase-II-Studie (n=40) die radikale Strahlentherapie bei Patienten mit synchron oligometastasierten NSCLC [1171]. Dabei litten etwa $\frac{3}{4}$ der Patienten an einer lokoregionär fortgeschrittenen Erkrankung im Stadium IIIA und IIIB und bei über 85% der Patienten lag eine solitäre Oligometastasierung vor. In dieser Studie konnte ein medianes Gesamtüberleben von 13,5 Monaten und ein medianes progressionsfreies Überleben von 12,1 Monaten beobachtet werden. In der Langzeitanalyse nach im Minimum 7 Jahren follow-up blieben lediglich 2.5% der Patienten krankheitsfrei [1171].

Collen et al. untersuchten in einer einarmigen Phase II Studie den Effekt einer stereotaktischen Bestrahlung, sowohl des Primärtumors als auch von maximal 5 Oligometastasen [1182]. Die stereotaktische Bestrahlung wurde entweder nach Induktionstherapie (n=17) oder primär (n=9) durchgeführt. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16.4 Monaten wurde ein FDG-PET basiertes komplettes Tumorausprechen bei 30% der Patienten beobachtet, das mediane PFS und Gesamtüberleben betragen 11.2 Monate bzw. 23 Monate.

Petty et al. untersuchten in einer einarmigen Phase II Studie eine konsolidierende Radiotherapie bei Patienten mit oligometastasierten NSCLC (maximal 5 Metastasen, maximal 3 extracerebral) [1177]. Nach 3-6 Monaten einer platinhaltigen Chemotherapie ohne anschließende Progression (n=27/29) erfolgte die Radiotherapie entweder in stereotaktischer oder konventioneller Fraktionierung. Medianes PFS und Gesamtüberleben betragen 11.2 Monate bzw. 28.4 Monate.

Arrieta et al. untersuchten in einer prospektiven einarmigen Phase II Studie die Wirksamkeit einer radikalen konsolidierenden Lokaltherapie (Strahlentherapie oder Operation) bei Patienten (n=37) mit synchron oligometastasierten NSCLC (maximal 5 Metastasen) [1178]. Alle Patienten erhielten initial 4 Zyklen Systemtherapie gefolgt von lokal konsolidierender Lokaltherapie bei fehlender Progression. Nach Lokaltherapie erzielten 51% der Patienten eine CR im FDG-PET, was in einem medianen PFS von 23.5 Monaten resultierte.

Bauml et al. untersuchten in einer einarmigen prospektiven Phase II Studie bei n=51 Patienten mit oligometastasierten NSCLC eine Therapie mit Pembrolizumab nach abgeschlossener lokal ablativer Therapie. Bei 46/51 Patienten wurde die Strahlentherapie als alleinige lokal ablative Therapie oder in Kombination mit Chirurgie angewendet. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 25 Monaten betrug das mediane PFS 19.1 Monate, signifikant länger als im historischen Vergleich. Das Gesamtüberleben betrug 77.5% nach 2 Jahren.

Randomisierte Studien

In einer randomisierten Phase-II-Studie verglichen Gomez et al. die Wirksamkeit einer systemischen Behandlung gefolgt von einer lokalen konsolidierenden Therapie versus einer alleinigen systemischen Behandlung bei (synchron oder metachron) oligometastasierten NSCLC [1172]. Eingeschlossen wurden Patienten mit maximal drei Oligometastasen nach Erstlinien-Systemtherapie. Die Körperstereotaxie war dabei die am

häufigsten verwendete lokale Therapiemodalität. Diese Studie wurde nach der Randomisierung von 49 Patienten durch das Data Safety Monitoring Committee vorzeitig abgebrochen. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 38,8 Monaten betrug das mittlere progressionsfreie Überleben bei Patienten mit zusätzlicher lokal konsolidierender Therapie 14,2 Monaten gegenüber 4,4 Monaten mit alleiniger Systemtherapie. Auch wurde die mittlere Zeit bis zur Entwicklung neuer Metastasen von 6,0 Monaten auf 14,2 Monaten gesteigert, während die unerwünschten Ergebnisse in beiden Gruppen vergleichbar waren. Das Gesamtüberleben wurde durch die lokale konsolidierende Therapie von 17,0 auf 41,2 Monaten signifikant verbessert.

Eine zweite, randomisierte Phase II Studie schloss NSCLC Patienten mit maximal 5 Oligometastasen (zusätzlich zum ev. progredienten Primärtumor) nach Erstlinien Chemotherapie ein [787]. Als lokal ablatives Verfahren war ausschließlich SBRT erlaubt. Die Studie zeigte ein signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben von median 9.7 Monaten vs. 3.5 Monaten ($p=0.01$). Auch diese Studie wurde aufgrund des großen PFS Vorteils im experimentellen Arm nach Randomisation und Auswertung von nur 29 Patienten vorzeitig abgebrochen.

Die randomisierte Phase-II-Studie von Palma et al. untersuchte den Einfluss einer stereotaktischen ablativen Radiotherapie zusätzlich zur palliativen Chemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen palliativen systemischen Behandlung; primärer Endpunkt was das Gesamtüberleben [1179]. Eingeschlossen wurden metachron-oligometastasierte Patienten ($n=99$; maximal 5 Metastasen bei kontrolliertem Primärtumor) unabhängig von der Histologie des Primärtumors; 18/99 Patienten hatten ein Bronchial-Karzinom. Das Gesamtüberleben betrug 28 Monate in der Kontrollgruppe versus 41 Monate in der SBRT Gruppe ($p=0.09$); das progressionsfreie Überleben war signifikant mit einem $HR=0.47$ ($p=0.0012$) verbessert.

Operation bei OMD

Grundsätzlich besteht im metastasierten Tumorstadium des NSCLC die Indikation zur Systemtherapie, dies sowohl bei primärer Diagnosestellung als auch in der metastasierten Rezidivsituation. Ableitend aus den Erfahrungen dort, wird auch für die Oligometastasierung neben der lokalen ablativen Therapie mittels Operation, Strahlentherapie oder Radiofrequenzablation, die Systemtherapie empfohlen. Dabei konnte auch für die metachrone Oligometastasenbehandlung ein signifikanter Behandlungsvorteil für die Patienten mit der Kombinationsbehandlung aus lokal ablativer Therapie und Chemotherapie belegt werden [1197]. Sollte jedoch eine Kombinationsbehandlung vom Patienten abgelehnt werden oder nicht möglich erscheinen, so besteht weiterhin die Indikation zur lokalen Behandlung der Oligometastasierung. Hinsichtlich der Gleichwertigkeit der Verfahren Chirurgie und Strahlentherapie in der Behandlung der Oligometastasen konnte Mordant an einem historischen Kollektiv von 94 Patienten keinen Behandlungsvorteil der Metastasenresektion nachweisen [1198]. Die Auswahl des geeigneten Lokalverfahrens sollte im Thorax-Onkologischen Tumorboard entschieden werden und orientiert sich dabei an der Lokalisation der Metastasen, der chirurgischen Resektabilität, der Notwendigkeit einer histologischen Sicherung und dem Allgemeinzustand des Patienten. In einer Metaanalyse retrospektiver Daten von 757 Patienten mit überwiegend chirurgischer Resektion der Oligometastasen (62.3%) konnte Ashworth et al. einen signifikanten Behandlungsvorteil für Patienten mit einem metachronen Auftreten (5-Jahres-Überleben: 47,8%) gegenüber Patienten mit synchroner Metastasierung (5-JÜL: 36.2%) oder einer synchronen Metastasierung und N1/N2 Lymphknotenbefall des primären NSCLC (5-JÜL: 13,8%) nachweisen [1183].

Neben der chirurgischen Resektion von Lungenmetastasen sind die Resektion von Nebennierenmetastasen die am häufigsten durchgeführten lokal ablativen Therapien extrakranieller Metastasenlokalisationen. Wenngleich die Inzidenz der isolierten Nebennierenmetastasierung in historischen Kollektiven mit 1,6%-3,5% angegeben wird [1199], so muss für Patienten mit Nebennierenvergrößerung und Malignomanamnese mit einer Wahrscheinlichkeit von 50-75% [1205] von einer malignen Nebennierenpathologie ausgegangen werden. Die histologische Sicherung sollte dabei angestrebt werden. In der umfassenden retrospektiven Metaanalyse konnte Tanvetyanon T et al. [1207] über 114 Patienten von 1986-2006 für Patienten mit metachroner Metastasierung ein günstigeres medianes Gesamtüberleben nachweisen (12 vs. 31 Monate). In einer weiteren umfassenden retrospektiven Analyse von 59 Patienten mit Resektion der Nebennierenmetastasen nach PET und MRT Staging erreichte die mediane Überlebenszeit 77 Monate (5-Jahres Gesamtüberleben: 59%); als signifikanter Prognosefaktor konnte der mediastinale Lymphknotenbefall ermittelt werden. Das rezidivfreie mediane-Überleben lag bei 15 Monaten und das 5-Jahre-rezidivfreie-Überleben bei 30.3% [1200]. Im Vergleich der Zugangswege zur Resektion von Nebennierenmetastasen, kommen heute neben der offenen Adrenalectomie, laparoskopische und roboterassistierte Verfahren gleichwertig zum Einsatz [1201].

Untersuchungen über die chirurgische Behandlung extra-kranialer, extra-adrenaler Metastasenlokalisationen finden sich nur in kleinen Fallserien berichtet. Die durchgeführte Metaanalyse von Salah S et al [1206] konnte zwischen 1980 und 2011, 51 Arbeiten mit 62 Patienten identifizieren. Metastasenlokalisationen waren dabei Knochen-, Leber-, Niere- und Milzmetastasen mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 50%. Als klinisch relevant und statistisch signifikant prognosewirksam zeigte sich der N-Status des primären Lungenkarzinoms (N0/1 versus N2/3). Untersuchungen nach lokaler Therapie von Lebermetastasen finden sich nur kasuistisch mit geringer Behandlungsmorbidität. In einer Metaanalyse von 27 Arbeiten mit 32 Patienten einer Oligometastasierung des Pankreas konnte von DeLuzio MR et al. [1202] ein 5-Jahres-Überleben von 21% nach kurativer Resektion gezeigt werden.

Für Patienten mit einem weiteren pulmonalen Tumornachweis synchron oder mit einem nach kurativer Therapie metachron detektierten Befund, bleibt die Frage, inwieweit es sich hier um ein pulmonales Zweitkarzinom oder eine Lungenmetastase des Primarius handelt. Hier sollte die Biopsie angestrebt und die histologische, immun-histochemisch und molekularbiologische vergleichende Analyse mit dem Primärtumor erfolgen. Die Behandlung des primären Lungenkarzinoms sollte hier, entsprechend der Behandlung ohne Oligometastasierung, kurativ erfolgen. Nach lokaler ablativer Behandlung von 176 Patienten mit pulmonaler und extrapulmonaler synchroner Mono-Metastasierung ergab sich ein signifikanter Vorteil im Langzeitüberleben für die Patienten mit pulmonaler Metastasierung von 45.7% vs. 27.1% [1209]. In einer weiteren Betrachtung von 76 Patienten konnte für Patienten mit einer synchronen ipsilobären Metastase ein 5-Jahres Gesamtüberleben von 79,6% erreicht werden. Patienten mit der Lungenmetastasierung in einem differenten Lungenlappen wiesen hingegen ein 5-Jahres-Gesamtüberleben bei synchronem Auftreten von 30,7% bzw. bei metachroner Metastasierung mit 34,8% auf [1203].

Die Behandlung solitärer ossärer Metastasen im Oligometastasenkonzept konnte bisher die in retrospektiven Studien anderer Lokalisationen günstigen Ergebnisse nicht im gleichen Umfang bestätigen. [1208]. [1204]. [1198].

Dennoch konnte die randomisierte SABR-COMET Studie mit einem Anteil von 31% bzw. 35% der Patienten mit Knochenmetastasen ein signifikant günstigeres

progressionsfreies Überleben von 12 Monaten in der stereotaktisch behandelten Gesamtgruppe gegenüber 6 Monate ohne lokal ablativer Therapie bestätigen [1179]. Grundsätzlich stellt eine häufige operative Behandlungsindikation die notwendige Rückenmarkdekompression bei einer spinalen Metastasierung dar.

Systemtherapie bei OMD

Die Prinzipien der Systemtherapie (Auswahl der Substanzen, Konzepte mit oder ohne Erhaltungstherapie, Kombinationstherapie aus Chemotherapie-Regimes mit Immuncheckpoint-Inhibitoren, Einsatz zielgerichteter Therapien) bei Patienten mit OMD sollte sich nach den aktuellen Empfehlungen beim NSCLC im Stadium IV richten (siehe da).

In der Systemtherapie beim OMD wurden in Studien bisher Chemotherapie-Regime als auch zielgerichtete Substanzen eingesetzt. Erfahrungen zur additiven Anwendung von Immuncheckpoint-Inhibitoren gibt es bisher nicht. Die Überlegenheit dieser Immun-Chemotherapie Regime im Vergleich zur platinbasierten Chemo-Dublette ist jedoch klinisch relevant und somit vorbehaltlich nicht-erhöhter Toxizität unter der Kombination mit lokalen Therapiemaßnahmen auch für Patienten mit OMD einzuschätzen und empfohlen.

Therapie des oligometastasierten NSCLC

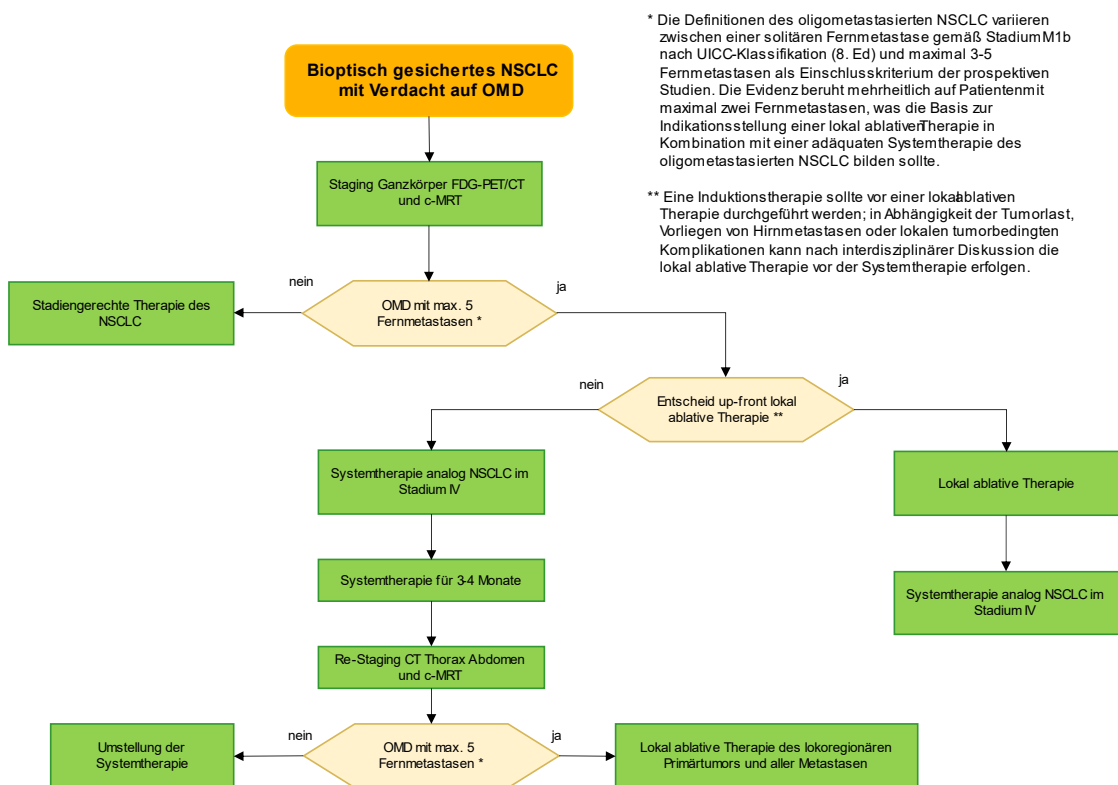
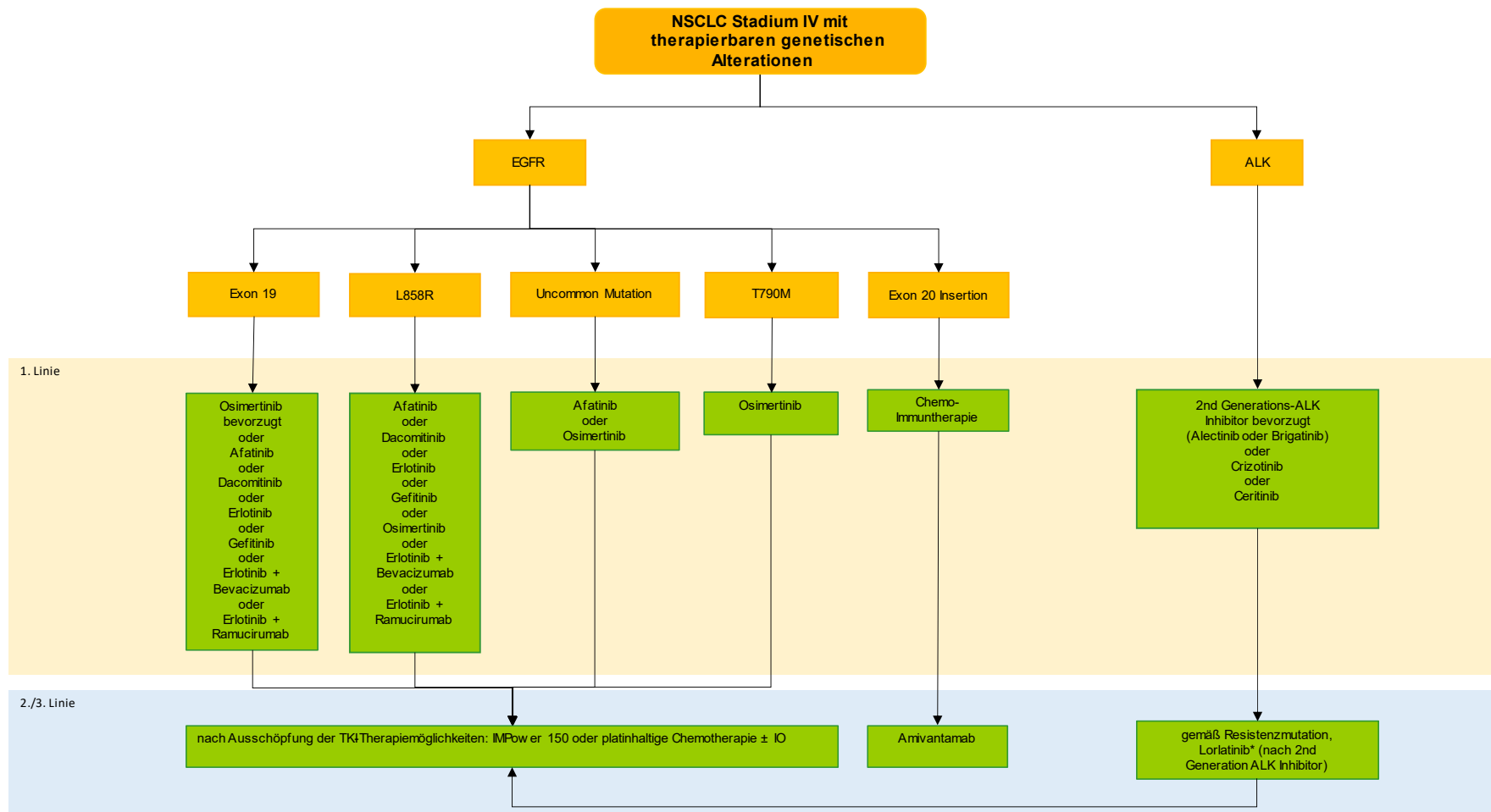


Abbildung 17: Therapie des oligometastasierten NSCLC

8.6.16. Flowcharts zum NSCLC Stadium IV



* Bei der Erstellung der aktuellen Version der Leitlinie war Lorlatinib 1st line noch nicht zugelassen. Dies wird im Rahmen der Konsultationsphase angepasst

Abbildung 18: Flowchart NSCLC IV mit therapierbaren Treiber Mutationen - EGFR & ALK

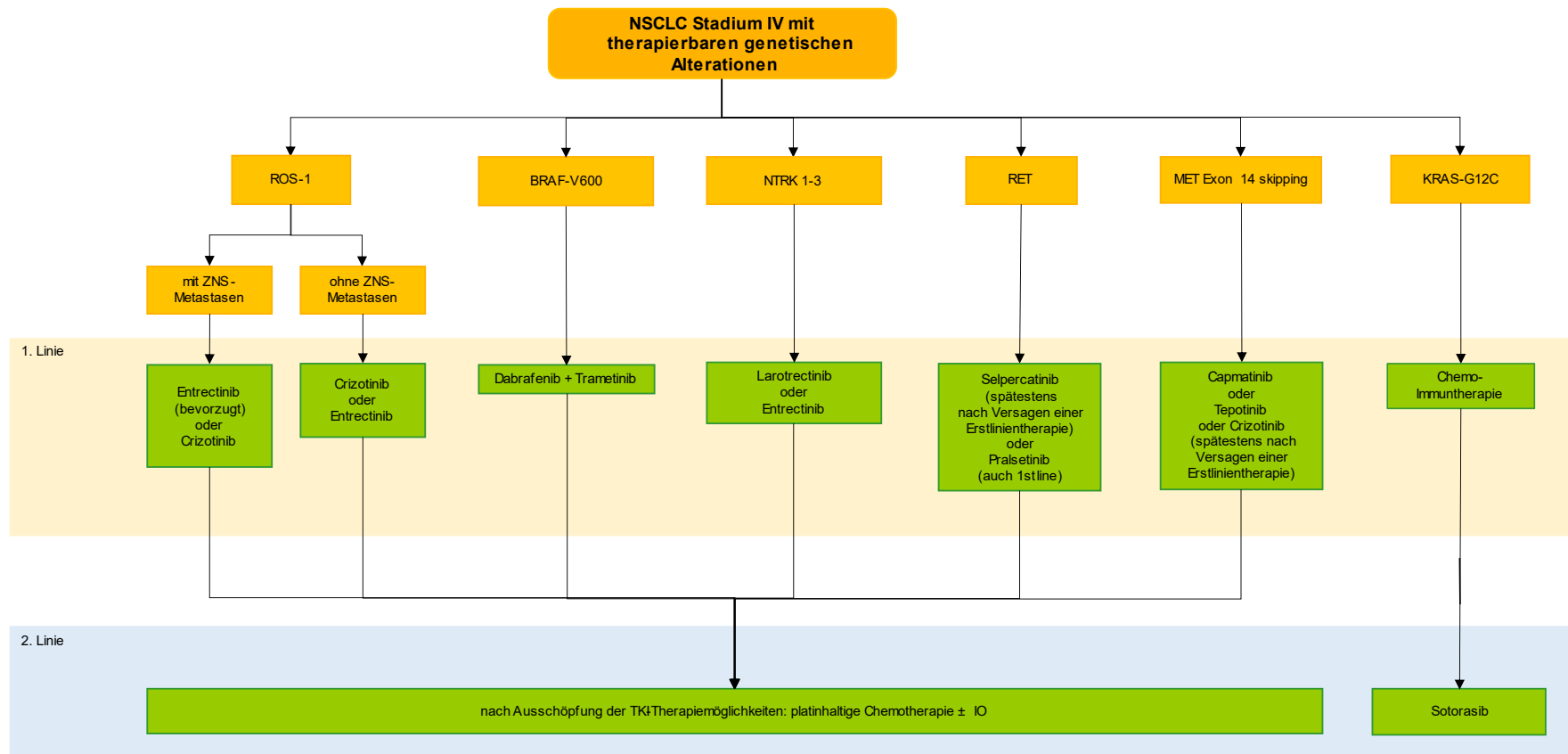


Abbildung 19: Flowchart NSCLC IV mit therapierbaren Treibermutationen - ROS, BRAF, NTRK, RET, MET, KRAS

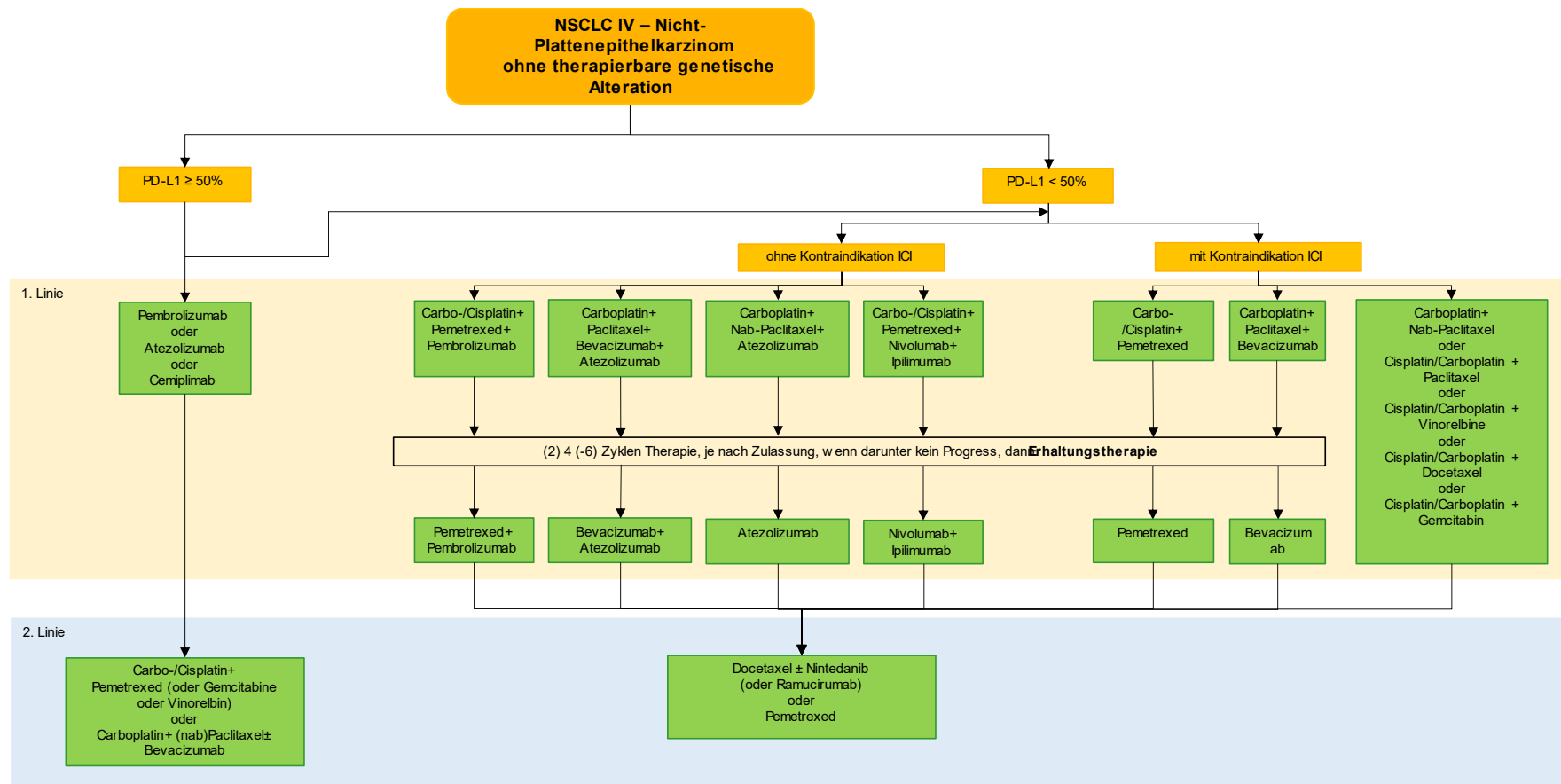


Abbildung 20: Flowchart NSCLC IV Nicht- Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare Treiber Mutationen

NSCLC IV – Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alteration

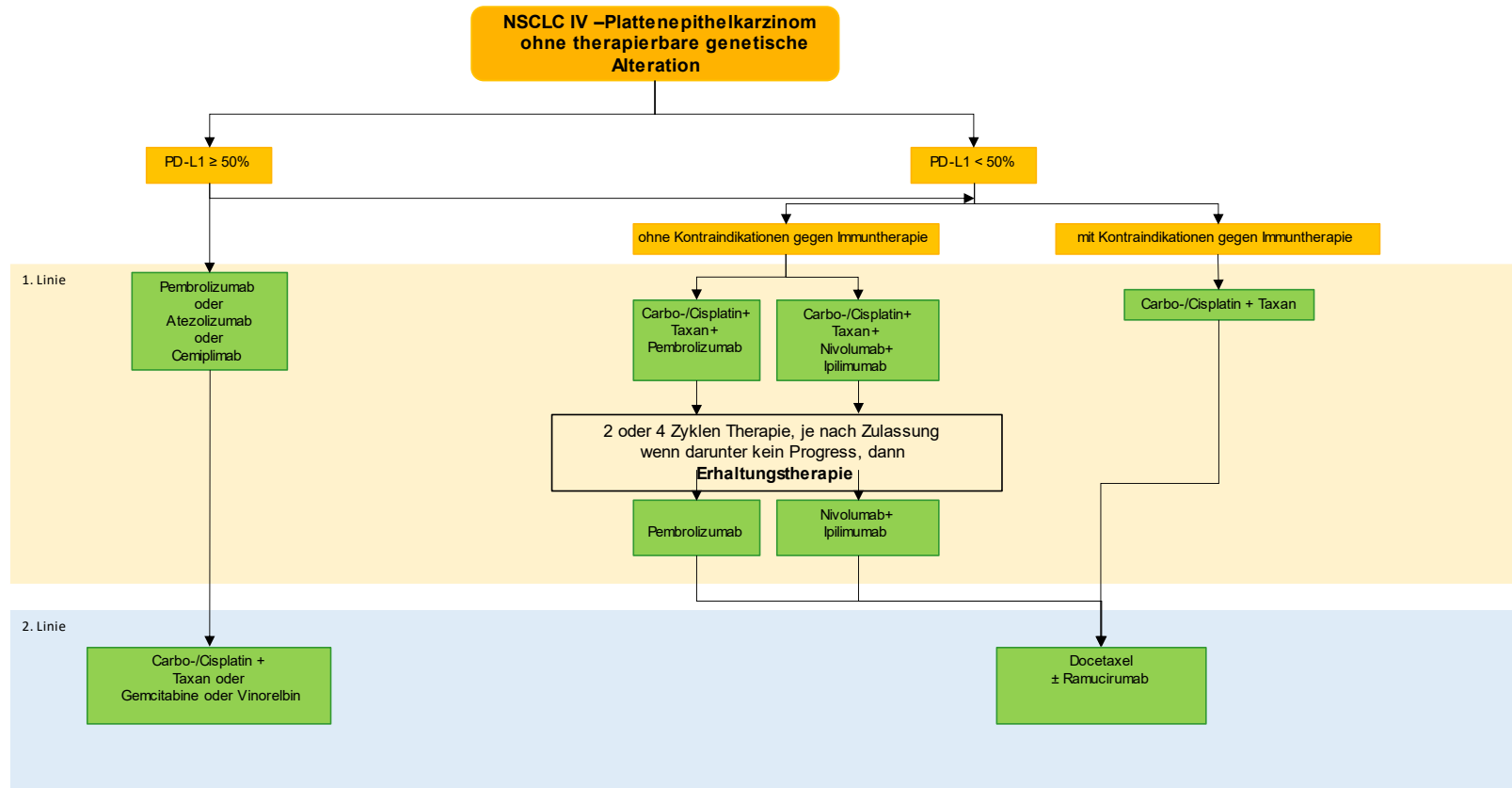


Abbildung 21: Flowchart NSCLC IV Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alteration

9. Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms

9.1. Einleitung

Kleinzellige Lungenkarzinome stellen ca. 15 % der heute diagnostizierten Bronchialtumoren dar. Die Inzidenz ist eher leicht fallend. Der Anteil der kleinzelligen Lungenkarzinome lag 1973 in den USA bei 17 % und im Jahre 2003 noch bei 13 % [1212]. Die mittlere Überlebenszeit der unbehandelten Erkrankungen ist ausgesprochen ungünstig und liegt unter 3 Monaten. Die Erkrankung besitzt eine hohe Therapiesensibilität. Durch Einsatz angemessener Behandlungsstrategien kann die mittlere Überlebenszeit bei Fernmetastasierung auf 8-12 Monate und bei begrenzter Erkrankung auf 14 bis 20 Monate erhöht werden. Während bei Vorliegen einer Fernmetastasierung ein Langzeitüberleben über 5 Jahre nur in extrem seltenen Einzelfällen (<1 %) beobachtet wird, kann in retrospektiven Analysen die rezidivfreie Fünfjahresüberlebensrate bei limitierter Erkrankung zwischen 30 % und 50 % liegen. [1211]. [1210].

Zumindest bei Fehlen einer hämatogenen Fernmetastasierung ist die Erkrankung somit potentiell kurativ behandelbar.

9.2. Prognoseparameter

| 9.1 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Die Tumorausbreitung sollte nach TNM-Merkmalen und dem aktuellen Staging-system der UICC erfolgen. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Siehe [Kapitel 6.5](#)

| 9.2 | Evidenzbasiertes Statement | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Level of Evidence 3b | Aufgrund besonderer prognostischer Bedeutung sollen ECOG Performance Status, Geschlecht und LDH erhoben werden. | |
| | [1213]; [1214]; [1215]; [1216]; [1217]; [1218]; [1219]; [1220]; [1221]; [1222] | |
| | Konsens (91%) | |

Hintergrund

Wichtigster Prognoseparameter ist die Ausbreitung der Tumorerkrankung.

Die Tumorausbreitung sollte grundsätzlich nach TNM klassifiziert und Therapieempfehlungen sollten auf dem Boden des TNM-Systems erstellt werden. Das TNM-Staging-system erlaubt eine einheitliche Definition der Tumorausbreitung für alle

Lungenkarzinome. Zu beachten ist allerdings, dass dieses System primär für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom entwickelt und validiert wurde. Für das kleinzellige Karzinom liegen außer wenigen operativen Behandlungserien keine prospektiven Studien vor, die auf der Grundlage des TNM-Systems durchgeführt und analysiert wurden. Nahezu alle bisher publizierten Daten basieren auf der VALG (Veterans Administration Lung Cancer Study Group)-Unterscheidung in limited und extensive disease. Dieses einfache Stagingssystem orientiert sich primär an der Durchführbarkeit einer Bestrahlung. Innerhalb der Limited-Gruppe wird jedoch keine weitere Differenzierung zur Primärtumorausdehnung oder zum Lymphknotenstatus vorgenommen. Für konservative nicht operative Therapieansätze liegen somit lediglich Studienergebnisse für die Gesamtgruppe Limited und nicht für die einzelnen UICC-Stadien vor. Den nachfolgenden Therapieempfehlungen liegen daher in der Regel die Stadien der VALG zugrunde.

„Limited disease“ (LD)

Auf den initialen Hemithorax begrenzter Tumor mit oder ohne ipsi- oder kontralaterale mediastinale oder ipsilaterale supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen* und mit oder ohne ipsilateralen Pleuraerguss unabhängig vom zytologischen Ergebnis*.

„Extensive disease“ (ED)

Jede Ausbreitung über „limited disease“ hinaus

*Ipsilaterale und/oder kontralaterale supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen und zytologisch maligner Pleuraerguss werden von einigen Gruppen auch dem Stadium extensive disease zugerechnet.

Ein sehr begrenztes Stadium mit auf die Lunge begrenztem Primärtumor und ohne mediastinalen Lymphknotenbefall (sog. Very Limited Disease, VLD, nach UICC T1-2 N0-1)) wird lediglich bei ca. 5 % der Patienten diagnostiziert. Etwa 25 % - 35 % werden im Stadium limited (nach UICC T3-4 N0-1 und T1-4N2-3M0) und 60 % - 70 % im Stadium extensive (nach UICC M1) diagnostiziert.

Neben der Tumorausbreitung sind die Patientenmerkmale Allgemeinzustand nach ECOG Performance Status und Geschlecht prognostisch relevant [1213], [1214], [1215], [1216], [1217], [1218]. Frauen weisen in allen Untergruppen eine günstigere Prognose auf [1219], [1220]. Alter per se ist zumindest bis zum 75. Lebensjahr kein negativer Prognoseparameter, bedeutsam für therapeutische Entscheidungen und damit auch prognostisch relevant ist jedoch das Vorhandensein von Komorbiditäten, deren Inzidenz und Ausprägung altersabhängig ist [1221].

Der wesentliche Laborparameter mit prognostischer Aussagekraft ist die LDH. Die Prognose verschlechtert sich stetig mit steigendem LDH-Wert. Die prognostische Bedeutung des Tumormarkerwertes NSE übersteigt nicht die Aussagekraft des LDH-Wertes. Gleiches trifft auf sonstige Laborparameter wie GOT, GPT, gGT, AP, Kalium Harnsäure, Hämoglobin und Gesamteiweiß zu [1223] (Evidenzgrad 2c).

9.3. Behandlungsstrategie in der Übersicht

9.3.1. Stellenwert der Therapieoptionen

| 9.3 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|--------------------------------|--|----------|
| Empfehlungsgrad A | Bei allen Patienten mit SCLC soll eine Kombinations-Systemtherapie durchgeführt werden. Patienten- und stadienabhängig soll sie mit lokalen Maßnahmen, z.B. Operation oder Strahlentherapie kombiniert werden. | |
| Level of Evidence 1b | | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Zentrale Therapiemaßnahme in allen Stadien des SCLC ist die Durchführung einer Kombinationschemotherapie. Diese wird stadienabhängig durch lokale Therapiemaßnahmen ergänzt. Funktionell operable Patienten im Stadium I-II sollen einer multimodalen Therapie unter Einschluss der Operation unterzogen werden. Bei Inoperabilität soll bei fehlender Fernmetastasierung und bestrahlungsfähiger Tumorausbreitung als Lokaltherapie eine Bestrahlung vorgenommen werden. In allen Stadien senkt darüber hinaus bei ansprechenden Patienten die prophylaktische Schädelbestrahlung die intracerebrale Rezidivrate und kann das Überleben verlängern.

Alleinige operative oder strahlentherapeutische Maßnahmen sind zur längerfristigen Kontrolle der Tumorerkrankung nicht geeignet. Die akzidentielle Diagnose eines kleinzelligen Karzinoms bei atypischer Resektion eines peripheren Rundherdes mündet in das beschriebene stadienabhängige Therapievorgehen.

9.3.2. Allgemeine Empfehlungen zur Durchführung der Chemotherapie

Die Durchführung einer Chemotherapie sollte unverzüglich nach Diagnosestellung eingeleitet werden, ein Abwarten bis zum symptomatischen Progress ist zu vermeiden [1195]. Folgende Substanzen besitzen eine nachgewiesene Aktivität beim kleinzelligen Lungenkarzinom: Cisplatin, Carboplatin, Etoposid, Teniposid, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Vincristin, Methotrexat, Adriamycin, Epirubicin, Paclitaxel, Irinotecan, Topotecan, Bendamustin.

Kombinationschemotherapieprotokolle aus 2 oder 3 Substanzen erzielen höhere Ansprechraten als Monotherapien (Evidenzgrad 1b) [1224]. Das Ansprechen auf die Behandlung kann bereits nach dem ersten Zyklus beurteilt werden. Patienten mit progredienter Erkrankung sollten unverzüglich auf eine andere Therapie umgestellt werden [1225] (Evidenzgrad 1b).

Ein primär alternierendes Vorgehen ist einem sequentiellen Vorgehen mit Therapiewechsel bei Progress nicht überlegen (Evidenzgrad 1b) [1226], [1227], [1228], [1229], [1230], [1231], Wampler et al 1991, [1232], [576], [1233].

Die Behandlungsdauer sollte 4 bis 6 Zyklen betragen, wobei sie bei Patienten mit lokaler Erkrankung und zusätzlicher Strahlentherapie eher 4 Zyklen beträgt. Bei Patienten

mit metastasierter Erkrankung die keine ergänzende Immuntherapie erhalten, sollten eher 6 Zyklen Anwendung finden. Längere Therapiedauern verlängern die progressionsfreie Überlebenszeit, das Gesamtüberleben wird jedoch nicht oder allenfalls marginal beeinflusst [1234], [1235] (Evidenzgrad 1b).

9.4. Behandlung im Stadium T1-2N0-1M0 (VLD)

Im Stadium T1-2N0-1M0 kann entweder eine multimodale Therapie unter Einschluss einer Operation oder eine kombinierte Chemo-Strahlentherapie erfolgen. Entscheidend für die Wahl der Therapiemodalität sind die Komorbiditäten des Patienten, sowie die funktionelle Operabilität.

| 9.4 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad A | Bei Patienten mit SCLC im Stadium I/II ohne mediastinalen Lymphknotenbefall soll eine multimodale Therapie als Kombination einer lokalen Behandlung (Operation oder, insbesondere bei hohem OP-Risiko, Strahlentherapie) mit einer systemischen Chemotherapie durchgeführt werden. | |
| Level of Evidence 2a | [1210]; [1236]; [1237]; [1238]; [1239]; [1240]; [1241]; [1242]; [1243] | |
| | Starker Konsens (96%) | |

In einem Evidenzbericht (02/2021, siehe Dokumente zur Leitlinie) wurde die Evidenz zu zwei lokalen Therapiemaßnahmen (Operation und Strahlentherapie) in Ergänzung zur Systemtherapie bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC) im Stadium I und II in zusammengefasst.

Es wurde nach systematischen Übersichten, Metaanalysen, randomisierten Studien und Kohortenstudien mit adäquater Konfounderadjustierung gesucht, welche mindestens 50 Patienten einschlossen und nach 2010 veröffentlicht wurden. Zum Thema konnten 569 Referenzen identifiziert, 39 potentiell relevante Volltexte geprüft und final 11 Veröffentlichungen identifiziert werden. Von diesen vergleichen sechs Studien die zwei lokalen Therapieoptionen Operation und Strahlentherapie. Diese Studien enthalten Ergebnisse aus konfounderadjustierten Analysen und auf der Basis eines Propensity-Matchings, welche das Risiko eines Selektionsbias in der Auswahl der Therapiemaßnahme reduzieren. Die Adjustierung basiert auf in den Datenbanken gespeicherten Informationen, so dass der Allgemeinzustand des Patienten und einzelne Komorbiditäten in keiner der Studie umfassend berücksichtigt werden konnten. Aus diesem Grund wurden zusätzlich Ergebnisse aus drei Kohortenstudien und einer systematischen Übersicht zum Vergleich einer Therapie mit und ohne Operation und Ergebnisse aus zwei Kohortenstudien zum Vergleich einer Therapie mit und ohne Strahlentherapie extrahiert.

Zusammenfassend konnte in den meisten Studien ein verbessertes Gesamt- und lungenkrebspezifisches Überleben für operierte Patienten im Vergleich zu Patienten mit einer Therapie ohne Operation (Strahlentherapie, Chemo-Strahlentherapie) gezeigt werden (Evidenzgrad 2b). Bei Patienten mit Lymphknotenbefall und mit T3-Tumoren liegen widersprüchliche Ergebnisse vor, die sich evtl. auf die verschiedenen Kombinationen von Therapiemaßnahmen zurückführen lassen. Eine mögliche Ursache kann darin bestehen, dass ein Großteil der operierten Patienten zusätzlich strahlentherapeutisch

behandelt wurde. Insgesamt bestätigt der Vergleich einer Behandlung mit und ohne Operation den Überlebensvorteil der operierten Patienten (Evidenzgrad 2a). Der Vergleich von Patienten, die mit und ohne Strahlentherapie behandelt wurden, bestätigt die Wirksamkeit einer strahlentherapeutischen Behandlung (Evidenzgrad 2b-).

Vergleichende Ergebnisse zum Auftreten von Rezidiven und schwerwiegenden Nebenwirkungen nach der Operation oder Strahlentherapie wurden in keiner der eingeschlossenen Studien berichtet.

9.4.1. Operative Therapieoption

| 9.5 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad 0 | Bei Patienten mit SCLC im Stadium I/II ohne mediastinalen Lymphknotenbefall kann eine primäre Operation durchgeführt werden. Da der Stellenwert der Operation jedoch nicht durch prospektive Studien abgesichert ist, sollen Pneumonektomie und nicht anatomische Resektionen vermieden werden. Zudem soll ein mediastinaler Lymphknotenbefall präoperativ durch das Staging unter Einbeziehung von FDG-PET/CT und ggf. EBUS und Mediastinoskopie ausgeschlossen werden. | |
| Level of Evidence 2a | [1237]; [247]; [246]; [1243]; [1242]; [1241]; [1240]; [1239]; [1238]; [1236]; [1210]; [1244]; [1245]; [1246]; [1247]; [1248]; [1249] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Hintergrund

Eine alleinige Operation ist für ein kleinzelliges Lungenkarzinom eine unzureichende Therapiemaßnahme [1247]. Operative Therapien müssen stets mit chemotherapeutischer Behandlung kombiniert werden [1251][1248][1249]. In Phase-II-Studien mit primärer Operation und adjuvanter Chemotherapie [1244][1245][1246] erreichten Patienten mit pathologisch gesichertem Stadium I (N0-Situation) 3-Jahres-Überlebensraten von 50-70 % (Evidenzgrad 2b), was den Ergebnissen beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom entspricht. Liegt ein Stadium II mit einer N1-Situation vor, fallen die 3-Jahres-Überlebensraten auf 30-40 % ab. Bei bereits präoperativ nachgewiesenem mediastinalem Lymphknotenbefall (N2) liegen die 3-Jahres-Überlebensraten lediglich im Bereich von 20 %. Randomisierte kontrollierte Studien zu einer primären Operation und adjuvanter Chemotherapie bei kleinzelligem Lungenkarzinom liegen nicht vor.

In den 90iger Jahren des vergangenen Jahrhunderts vertrat man in der Regel die Ansicht, dass die Chirurgie bei der Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms nur in den sehr frühen Stadien (cT1-2, cN0, M0) eine Rolle spielen kann. Diese Ansicht beruht im Wesentlichen auf einer randomisierten Studie von Lad et al aus dem Jahr 1994, wo sich kein eindeutiger Behandlungsvorteil für die Chirurgie ergab. Die genauere Analyse dieser Untersuchung zeigt jedoch, dass hier zum einen nur sehr wenige Patienten eingeschlossen waren und es sich zu 2/3 der Fälle um weit fortgeschrittene Tumore handelt. 20 % der Patienten erhielten lediglich eine Probethorakotomie. Die Operationsverfahren waren unklar, so dass definitive Schlüsse aus dieser Untersuchung nicht gezogen werden können.

Nachfolgend wurden eine Reihe von retrospektiven und Propensity-match-score Analysen publiziert, die darauf hinweisen, dass lokaltherapeutische Verfahren, insbesondere die Resektion bei den Stadien I-IIIa eine wichtige Rolle spielen können, um ein langfristiges Überleben der Patienten mit kleinzelligen Lungenkarzinomen zu sichern [1210], [1236], [1237], [1238].

Diese retrospektiven Arbeiten sind in einer kürzlichen Metaanalyse [1210] zusammengefasst und publiziert. Dabei wird deutlich, dass es sowohl für die Gesamtpopulation der Patienten im Stadium I und II, aber auch für die Patienten im Stadium III einen deutlichen Überlebensvorteil gibt, wenn eine Operation in das Behandlungskonzept eingeschlossen wird. Sowohl in der Metaanalyse der vorhandenen retrospektiven Untersuchungen als auch in einer populationsbasierten Untersuchung aus China [1210], [1239] wird deutlich, dass ebenso wie beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom die anatomische Resektion im Sinne einer Lobektomie den besten Überlebensvorteil sichert. Dies bestätigt noch einmal, dass bei frühen Formen des kleinzelligen Lungenkarzinoms lokaltherapeutische Maßnahmen wichtig sind. Ein Überlebensvorteil im Stadium I kann auch bei Patienten älter als 75 Jahre nachgewiesen werden [1240]. Weitere retrospektive Untersuchungen weisen darauf hin, dass sowohl eine adjuvante mediastinale Bestrahlung, als auch insbesondere Patienten im Tumorstadium I eine prophylaktische Hirnbestrahlung für das Überleben von Vorteil sein können [1250],[1241].

Eine große Registerstudie bei Patienten mit SCLC im Stadium cT1-2N0M0 vergleicht bei 1002 Patienten eine Operation mit Chemotherapie zu einer kombinierten Strahlentherapie. Die operierte Gruppe zeigt ein 5-Jahresüberleben von 49,2% im Vergleich zu 32,5% in der Bestrahlungsgruppe. [1242]

Wichtig zu erwähnen ist, dass bei einem Teil der Patienten mit kleinzelligem Tumor (ca. 5-10%) eine Kombination von NSCLC und SCLC vorliegt. Diese Patienten scheinen insbesondere von einer operativen Versorgung zu profitieren [1243].

9.4.2. Postoperative Chemotherapie

| 9.6 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-----------|--|------------------|
| EK | Wenn bei einem Patienten mit SCLC im Stadium I/II eine Resektion erfolgt ist, soll postoperativ eine adjuvante Chemotherapie angeboten werden. Das Protokoll Cisplatin/Etoposid über 4 Zyklen stellt die Therapie der ersten Wahl dar. Bei Kontraindikationen gegen Cisplatin soll der Einsatz alternativer Protokolle angeboten werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Hintergrund

Postoperativ soll eine adjuvante Chemotherapie angeschlossen werden. Ältere Studien mit alleiniger Operation konnten in nahezu keinem Fall ein Langzeitüberleben erreichen [1247], erst die Einführung der zusätzlichen Chemotherapie hat die Prognose entscheidend verbessert [1244][1245][1246]. Dabei scheinen platinhaltige Protokolle nicht-platinhaltigen überlegen zu sein. In einer Untersuchung von Brock et al 2005 betrug bei 82 Patienten die Fünfjahresüberlebensrate für Patienten mit platinhaltiger Therapie 68 % im Vergleich zu nur 32 % bei nichtplatinhaltiger Therapie. Weitere Prognoseparameter für ein besseres Fünfjahresüberleben waren vollständige Lobektomie vs. limitierte Resektion (50 vs. 20 %) und Frauen versus Männer (60 vs. 28 %) [1252].

9.4.3. Postoperative Strahlentherapie

| 9.7 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-----------|--|------------------|
| EK | Nach kurativer Therapie sollte neben der adjuvanten Chemotherapie eine prophylaktische Radiatio des Schädels angeboten werden. Ein häufig eingesetztes Vorgehen sieht die Gabe von 30 Gy in 15 Fraktionen oder von 25 Gy in 10 Fraktionen vor. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 9.8 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-----------|---|------------------|
| EK | Wenn bei einem Patienten mit SCLC im Stadium I/II eine Resektion erfolgt ist, soll bei N1-Befall eine individuelle Entscheidung zur Mediastinalbestrahlung in Abhängigkeit von Lymphknotenlokalisation und chirurgischer Einschätzung der Radikalität getroffen werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 9.9 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-----------|---|------------------|
| EK | Wenn bei einem Patienten mit SCLC im präoperativen Stadium I/II eine Resektion erfolgt ist, soll bei N2-Befall eine Mediastinalbestrahlung durchgeführt werden. Diese sollte in einer Dosis von 50-60 Gy in konventioneller Fraktionierung durchgeführt werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 9.10 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-----------|--|------------------|
| EK | Wenn bei einem Patienten mit SCLC im Stadium I/II eine Resektion erfolgt ist, soll im Falle einer R1/2 Resektion ebenfalls eine zusätzliche Mediastinalbestrahlung analog der primären Chemo-Strahlentherapie durchgeführt werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Hintergrund

Zum Stellenwert der Strahlentherapie nach operativer Resektion liegen keine randomisierten Studien vor. Die Therapieempfehlungen beruhen auf den genannten Phase-II-Studien mit primärer Operation [1244], [1245], [1246] in denen die Indikationen zur Durchführung strahlentherapeutischer Maßnahmen in entsprechender Weise gestellt wurden. Zudem fließt in die Empfehlung die grundsätzliche Wirksamkeit sowohl der prophylaktischen Schädelbestrahlung wie auch der Primärtumor- und Mediastinalbestrahlung im Stadium limited disease ein.

9.4.4. Vorgehen bei Rundherd mit präoperativ nicht gesichertem kleinzelligen Lungenkarzinom

Bei nachweisbarem peripherem Rundherd ohne weitere in den bildgebenden Verfahren nachweisbare Tumormanifestationen kann eine primäre Resektion des Rundherdes zunächst zur Histologiegewinnung und dann Entscheidung über das weitere therapeutische Vorgehen durchgeführt werden. Zeigt die Schnellschnittuntersuchung in einem solchen Falle ein kleinzelliges Lungenkarzinom, so sollte anschließend eine anatomische Resektion (in der Regel Lobektomie) mit ipsilateraler systematischer Lymphadenektomie durchgeführt werden. Die weitere Therapie entspricht dann dem Vorgehen nach primärer Resektion eines bereits präoperativ nachgewiesenen kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium I-II. Es erfolgt eine adjuvante Chemotherapie mit 4 Zyklen Cisplatin und Etoposid sowie anschließend eine prophylaktische Schädelbestrahlung mit 30 Gy. Im Falle einer nodal positiven Erkrankung oder einer R1/R2-Situation sollte parallel zur Schädelbestrahlung eine Mediastinalbestrahlung mit 50 bis 60 Gy durchgeführt werden.

Erfolgt lediglich die atypische Resektion des peripheren Rundherdes ohne nachfolgende anatomische Resektion mit Lymphadenektomie, so werden diese Patienten als onkologisch nicht angemessen operiert betrachtet. In diesem Falle ist eine Weiterbehandlung analog dem klinischen Stadium T3-4 oder N2-3 in Form einer kombinierten Chemo-Strahlentherapie durchzuführen (siehe Kapitel 5).

9.4.5. Option der primären definitiven Chemo-Strahlentherapie

| 9.11 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad 0 | Bei Patienten mit einem SCLC im Stadium I/II kann, insbesondere bei hohem OP-Risiko, eine primäre definitive Chemo-Strahlentherapie durchgeführt werden. Sie soll analog dem Vorgehen im Stadium III (Kapitel 9.5) erfolgen und bei Erreichen einer Remission durch eine prophylaktische Schädelbestrahlung komplettiert werden. | |
| Level of Evidence 1 | [1253] | |
| | Konsens (92%) | |

Hintergrund

In einer stadienabhängigen Subgruppenanalyse der prospektiv randomisierten CONVERT-Studie, die im Rahmen einer primär definitiven Radiochemotherapie bei nicht metastasierten Patienten die hyperfraktionierte mit der konventionell fraktionierten Strahlentherapie verglich (45 Gy vs. 66 Gy; siehe auch Kapitel 9.5.) wurde bei 509 Patienten das Outcome im UICC-Stadium I-II (n=86) mit dem im Stadium III (n=423) verglichen. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben lag im Stadium I-II bei 49%, das lokale und distante progressionsfreie 5-Jahres-Überleben bei 47% und 48% (Stadium III: 28%, 26%, 26%).

91% der Patienten im Stadium I-II erhielten eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung. Damit gibt es Hinweise dass die primäre Durchführung einer definitiven Chemo-Strahlentherapie mit prophylaktischer Schädelbestrahlung analog zum Vorgehen bei

T1-4N2-3 M0 Befall eine Therapiealternative zur Operation mit postoperativer Chemo- und Strahlentherapie darstellen kann. [1253]

9.4.6. Zusammenfassung und Empfehlungen für zukünftige Entwicklungen

Patienten mit SCLC im klinischen Stadium I-II sollen mit einem multimodalen Therapie-konzept behandelt werden. In Fällen mit niedrigem OP-Risiko kann nach Ausschluss einer mediastinalen Lymphknotenmetastasierung eine primäre Resektion mit adjuvanter Chemotherapie erfolgen. Alle Patienten sollen als Chemotherapie 4 Zyklen Cisplatin/Etoposid erhalten. Eine postoperative Mediastinalbestrahlung ist bei N1-Befall zu diskutieren, sie wird bei N2-Befall empfohlen. Die prophylaktische Schädelbestrahlung soll bei allen Patienten durchgeführt werden.

Die atypische Resektion eines pulmonalen Herdes mit anschließendem Nachweis eines kleinzelligen Lungenkarzinoms mündet in ein identisches therapeutisches Vorgehen.

Bei Patienten, bei denen keine Operation erfolgt, steht eine primäre kombinierte Chemo-Strahlentherapie zur Verfügung. Diese erfolgt analog zum Vorgehen bei Patienten mit weiter fortgeschrittener aber noch lokal begrenzter Erkrankung. Hier sind bei einer sekundären Analyse einer prospektiven Studie Behandlungsergebnisse publiziert worden, die denen der chirurgischen Serien im klinischen Stadium II SCLC vergleichbar sind. Entsprechende prospektive vergleichende Untersuchungen sollten angestrebt werden.

Therapie des präoperativ gesicherten kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium cT1-2, N0-1, M0

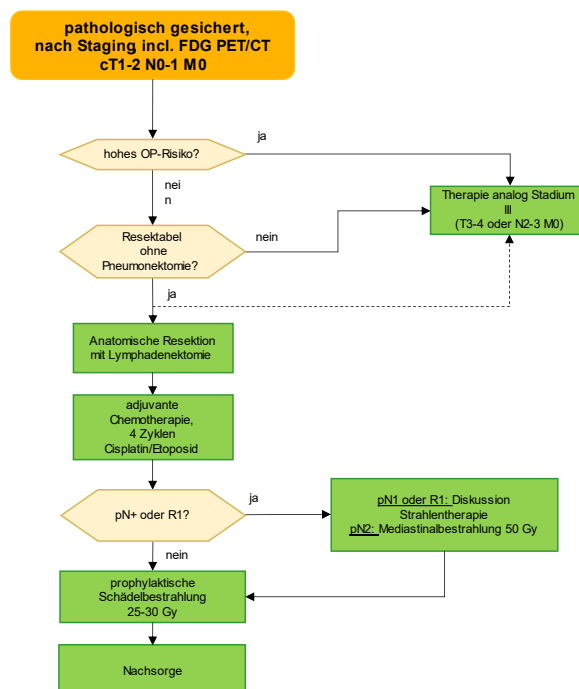


Abbildung 22: Algorithmus zur Therapie des präoperativ gesicherten kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium cT1-2, N0-1, M0

Therapie des präoperativ nicht gesicherten kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium cT1-2, N0-1, M0

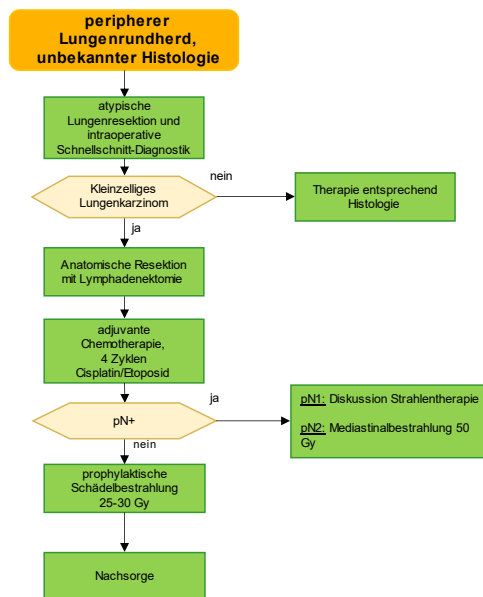


Abbildung 23: Algorithmus zur Therapie des präoperativ nicht gesicherten kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium cT1-2, N0-1, M0

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

Bei bestrahlungsfähiger Tumorausbreitung besteht ein kurativer Therapieanspruch. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen in Studien zwischen 10 und 30 %.

9.5.1. Wahl der Chemotherapie

| 9.12 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad B | Chemotherapiekombination der ersten Wahl, im Rahmen der simultanen Radiochemotherapie, ist Cisplatin und Etoposid (PE). Die Therapie sollte über zumindest 4 Zyklen durchgeführt werden. Carboplatinhaltige Protokolle sind nur unzureichend geprüft und sollten nur bei eindeutigen Kontraindikationen gegenüber Cisplatin eingesetzt werden. Auf die Gabe anthrazyklinhaltiger Regime sollte verzichtet werden. | |
| Level of Evidence 1a | [1254]; [1255]; [1256]; [1257]; [1258]; [1259]; [1260]; [1261]; [1262]; [1263]; [1264]; [1265]; [1266]; [1267]; [1268]; [1269]; [1270]; [1271]; [1272]; [1273]; [1274]; [1275]; [1276]; [1277]; [1278] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Hintergrund

Die Chemotherapiekombination der 1. Wahl stellt Cisplatin/Etoposid (PE) dar. Metaanalysen randomisierter Studien mit einem Vergleich von Cisplatin- und/oder etoposidhaltigen Schemata versus Cisplatin- und/oder etoposidfreien Regimen zeigen signifikante Überlebensvorteile für den Einschluss von Cisplatin und/oder Etoposid. [1255], [1256]. Die Metaanalysen basieren allerdings nicht auf individuellen Patientendaten. Neben der vermutlich höheren Wirksamkeit liegt der wesentliche Vorteil der Kombination PE bei nicht fermetastasierter Erkrankung in der uneingeschränkten Anwendbarkeit im Rahmen einer simultanen Chemo-Strahlentherapie. Anthrazyklinhaltige Protokolle sollten hingen nicht bei Applikation einer simultanen Chemo- und Strahlentherapie eingesetzt werden. Bei der Gabe von PE sollte darauf geachtet werden, dass die Etoposidapplikation nach Cisplatin erfolgt und an zumindest 3 Tagen verabreicht wird [1257].

Ein Vorteil von Cisplatin und/oder etoposidhaltigen Schemata im Vergleich zu anderen Regimen ist in einer Vielzahl von Studien gezeigt worden, die in der Folge kurz beschrieben werden.

In der skandinavischen Studie von Sundström et al. 2002 [1258] wurde bei 214 Patienten eine Überlegenheit gegenüber CEV (Cyclophosphamid/Epirubicin/Vincristin) gesehen. In der LD-Gruppe waren die medianen Überlebenszeiten (14.5 vs. 9.7 Monate) und das 3-Jahresüberleben (25 % vs. 8 %) hochsignifikant günstiger im PE-Arm. Bei ED gab es keine Wirksamkeitsunterschiede.

Die Studie von Thatcher et al 2005 [1259] hatte das carboplatinhaltige Regime ICE plus Vincristin gegen eine platinfreie Behandlung getestet und hier auch signifikante Überlebensvorteile erreichen können. Hier waren Patienten mit günstigem Risikoscore eingeschlossen worden.

In der Studie von Einhorn et al. 1988 [1260] führte die zusätzliche Gabe von PE bei Patienten mit Ansprechen auf 6 Zyklen ACO zu einer Verbesserung der Prognose (Evidenzgrad 1b). Auch in zwei deutschen Untersuchungen war eine cisplatinhaltige Therapie einer platinfreien Strategie überlegen Wolf et al. 1987 [1261], Havemann et al. 1987 [1277]. Eine Wirksamkeitsverstärkung durch Zugabe von Etoposid wurde auch in einer Studie von Jackson et al 1984 [1262] gesehen. In der Studie der North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) [1263] führte die Addition von Etoposid zum ACO-Schema bei LD-Patienten zur Verbesserung der Prognose. Dieses ACO-E-Schema wurde in einer SWOG-Studie [1264] gegen das Alternieren von ACO und PE getestet, wobei sich eine geringe Verlängerung der medianen Überlebenszeit (16.5 vs 15.1 Mo), aber keine Erhöhung der Langzeitüberlebensrate für ACO/PE nachweisen ließ.

Direkt verglichen wurden ACO und PE sowie die alternierende Gabe bei LD-Patienten in einer japanischen Studie [1265] mit jeweils ca. 50 LD-Patienten pro Arm. Hier zeigte sich ein Vorteil des alternierenden Armes gegenüber beiden Einzelprotokollen (mediane ÜZ 16.8 vs 12.4 vs 11.7 Monate). (Evidenzgrad 1b).

Diese Ergebnisse deuten daraufhin, dass eine zusätzliche Gabe von Etoposid oder Cisplatin/Etoposid die Prognose der ausschließlich ACO-behandelten Patienten im Stadium limited disease zu verbessern vermag.

Ob dabei Carboplatin dem Cisplatin gleichwertig ist, ist bisher nicht sicher belegt. In einer deutschen Studie [1278] waren Ansprechraten und Überlebenszeiten für Cisplatin günstiger als für Carboplatin (Evidenzgrad 2b), eine griechische [1266] und eine skandinavische Untersuchung [1267] konnten keine Unterschiede feststellen, wobei hier keine adäquate Differenzierung in LD und ED Patienten vorgenommen wurde (Evidenzgrad 2b). Auch die Studie von Hirsch et al. 2001 [1268] zeigt eine erhöhte Wirksamkeit bei Zugabe von Cisplatin zu einer Chemotherapie mit Carboplatin, Teniposid und Vincristin (Evidenzgrad 1b). Eine retrospektive Analyse von Patienten über 65 Jahren mit SCLC limited disease (85% davon im Stadium III) zeigte keinen Effektivitätsunterschied zwischen Cis- und Carboplatin in Kombination mit Etoposid und simultaner Strahlentherapie hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben [1254]. Auf die Gabe carboplatinhaltiger Protokolle sollte nur bei zweifelsfreien Kontraindikationen gegenüber Cisplatin zurückgegriffen werden.

PE sollte zumindest über 4 Zyklen in 3-wöchigen Intervallen appliziert werden. Ist von einer Fortsetzung der Therapie ein weiterer Benefit für den Patienten zu erwarten, kann die Therapie auf 6 Zyklen ausgedehnt werden.

Anthrazyklinhaltige Schemata sind gegenüber cisplatinhaltigen Protokollen bei Verwendung einer simultanen Chemostrahlentherapie mit signifikant höherer Toxizität belastet. Die drei Untersuchungen von Gregor et al. 1997 [1269], Perry et al. 1987 und 1998 [1270], [1271] und Lebeau et al. 1999 [1272] konnten keinen Vorteil für ein simultanes bzw. alternierendes Vorgehen im Vergleich zur konsekutiven Chemo-Strahlentherapie beobachten, die Langzeitüberlebensraten waren in allen Studien niedrig (< 15 %) und die Toxizität in den simultanen Therapiearmen signifikant erhöht. Die Gabe anthrazyklinhaltiger Protokolle sollte daher bei diesem Patientenkollektiv und insbesondere bei Verwendung einer simultanen Chemo-Strahlentherapie vermieden werden (Evidenzgrad 1a).

Substanzen der dritten Chemotherapiegeneration sind in der LD-Patientengruppe und im Rahmen simultaner Chemostrahlentherapiekonzepte bisher nur unzureichend geprüft. Phase-II-Untersuchungen zeigen die grundsätzliche Machbarkeit der Integration von Substanzen wie Paclitaxel und Irinotecan in Chemo-Strahlentherapiekonzepte

[1273], [1274], die Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen jedoch im Vergleich zum Standard PE plus RT Vorgehen keinen offensichtlichen Vorteil vermuten. Eine japanische Phase-3-Studie untersuchte die Effektivität von Cisplatin-Irinotecan versus Cisplatin-Etoposid nach einem Zyklus kombinierter Chemo-Strahlentherapie mit Cisplatin-Etoposid und fand keinen Unterschied zwischen den beiden Kombinationen im Endpunkt Gesamtüberleben (Kubota et al. Lancet Oncol 2014; 15: 106–13). Auch lassen Studien mit Dreifachkombinationen im Rahmen der simultanen Chemo-Strahlentherapie keinen offensichtlichen Vorteil im Vergleich zum Standard PE erkennen [1275], [1276] (Evidenzgrad 2b).

9.5.2. Integration der Strahlentherapie

| 9.13 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad A | Patienten mit bestrahlungsfähiger Primärtumorausdehnung sollen eine Bestrahlung der Primärtumorregion erhalten. | |
| Level of Evidence 1a | [1279]; [1280]; [1281]; [1282]; [1283]; [1284]; [1285]; [1286] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Hintergrund

Die zusätzliche Strahlentherapie erhöht bei Patienten mit bestrahlungsfähiger Tumorausbreitung die Langzeitüberlebensrate und ist daher fester Bestandteil des Therapiekonzeptes. Die recht große Zahl an Einzelstudien [1279], [1280], [1281], [1282], [1283], [1284] sind in Metaanalysen zusammengefasst worden. Nach den Ergebnissen der Metaanalysen [1285], [1286] wird die 3-Jahresüberlebensrate durch zusätzliche Strahlentherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie um ca. 5 % erhöht. Der Effekt scheint insbesondere im Alter unter 55 Jahren stärker als bei älteren Patienten ausgeprägt zu sein. Die Indikationsstellung zur Durchführung der Strahlentherapie sollte daher das biologische Alter und Komorbiditäten berücksichtigen.

| 9.14 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|--------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad B | Patienten unter simultaner Chemo-Strahlentherapie sollten das Rauchen einstellen. | |
| Level of Evidence 2b | [83] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Von besonderer Bedeutung ist, dass Patienten mit einer Beendigung des Zigarettenkonsums unter simultaner Chemo-Strahlentherapie eine bessere Prognose aufweisen als

Patienten die weiter rauchen [83]. Zur Rauchabstinenz sollte daher auch aus therapeutischen und prognostischen Gründen aufgefordert werden.

9.5.2.1. Simultane vs. konsekutive Chemo-Strahlentherapie

| 9.15 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad A | Die Applikation der Strahlentherapie in den Tumorstadien T3-4 N0-1 und T1-4N2-3M0 (Limited disease) soll simultan zur Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid erfolgen. | |
| Level of Evidence 1b | [1287]; [1288]; [1289] | |
| | Starker Konsens (96%) | |

Hintergrund

In einer Phase-II-Studie der SWOG [1287], [1288] konnte bei 154 Patienten mit simultaner PE- und Strahlentherapieapplikation eine 3-Jahres-Überlebensrate von 34 % erreicht werden. Im retrospektiven Vergleich waren diese Daten signifikant günstiger im Vergleich zu allen vorangegangenen SWOG-Studien mit konsekutiver Chemo-Strahlentherapie und haben dazu geführt, dass für viele amerikanische Gruppen das simultane Therapievorgehen zum Standard für die Behandlung der Limited-disease-Patienten wurde.

Randomisiert wurde ein konsekutives gegen ein simultanes Vorgehen in der Phase-III-Studie aus Japan von [1289] geprüft. Bei Gabe einer PE Chemotherapie wurde bei 231 Patienten eine hyperfraktionierte Strahlentherapie mit Beginn des 1. Zyklus gegen einen Bestrahlungsbeginn nach Abschluss des 4. Zyklus geprüft. Durch die simultane Gabe wurde die mediane Überlebenszeit von 19,7 auf 27,2 Monate verlängert und das Drei- bzw. Fünfjahresüberleben von 20 % auf 30 % bzw. 19 % auf 24 % erhöht. Damit verbunden war allerdings auch eine erhöhte Toxizität mit Leukopenieraten WHO Grad 3 bis 4 von 54 % vs. 88 % und Thrombozytopenieraten von 26 % vs. 37 %.

9.5.2.2. Frühe vs. späte Bestrahlung

Randomisierte Studien mit dem Vergleich frühe vs. späte simultane Chemostrahlentherapie haben unterschiedliche Ergebnisse erbracht. Die Studien von Murray et al. 1993 [1290] und Spiro et al. 2006 [1291] verwendeten ein identisches Design mit einer alternierenden Chemotherapie bestehend aus CAV und PE über 6 Zyklen und randomisierten die Patienten auf eine frühe simultane Strahlentherapie parallel zum 2. Zyklus oder eine späte simultane Bestrahlung parallel zum 6. Zyklus. Während Murray et al. eine Überlegenheit der frühen Bestrahlung mit medianen Überlebenszeiten von 21 vs. 16 Monate und 3-Jahresüberleben von 27 % vs. 21 % nachweisen konnten, waren in der Studie von Spiro et al. keine Unterschiede im medianen Überleben (13.7 versus 15.1 Monate) und Dreijahresüberleben (16 versus 22 %) nachweisbar. In der Studie von Spiro et al. traten unter früher Bestrahlung deutlich mehr Therapieabbrüche auf, was zu einer verminderten Durchführung der vorgesehenen Chemotherapie in diesem Arm führte.

Die Studie von Jeremic et al 1997 [1292] hatte einen Vorteil für eine frühe hyperfraktionierte akzellerierte Bestrahlung im Vergleich zu einer späten beobachtet. Ebenfalls zeigte die randomisierte Phase II Studie von Skarlos et al 2001 [1293] einen Vorteil für einen frühen Bestrahlungsbeginn. Die Studie von Work et al 1997 [1294] konnte diesen Vorteil nicht zeigen, hier erhielten die Patienten allerdings eine alleinige Radiotherapie und keine simultane Chemo-Strahlenbehandlung.

Metaanalysen zum Zeitpunkt der Bestrahlung deuten darauf hin, dass eine frühzeitige Bestrahlung günstigere Ergebnisse als eine spätere Bestrahlung erzielt [1295], [1296], [1297], [1298]. In diese Metaanalysen sind allerdings Studien mit sehr heterogenen Behandlungskonzepten eingegangen. Es wurden sowohl Studien mit simultaner als auch mit konsekutiver Chemo-Strahlentherapie wie auch Studien mit cisplatinhaltiger und anthrazyklinhaltiger Therapie berücksichtigt. Dies begrenzt die Aussagekraft dieser Metaanalysen. Dennoch weisen diese Metaanalysen einen Vorteil für eine frühe simultane Bestrahlung aus bei Verwendung von cisplatinhaltigen Therapieregimen und Abschluss der Strahlentherapie innerhalb der ersten 30 Behandlungstage (Evidenzgrad 2a).

9.5.2.3. Dosis und Fraktionierung der Strahlentherapie

| 9.16 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad B | Patienten mit bestrahlungsfähiger Primärtumorausdehnung sollten entweder eine hyperfraktionierte akzellerierte Strahlentherapie mit einer GD von mind. 45 Gy oder eine konventionell fraktionierte frühe Strahlentherapie mit 60-66 Gy erhalten. | |
| Level of Evidence 1b | [1299]; [1300]; [1301]; [1302]; [781]; [1303]; [1304]; [1305]; [1306]; [1307] | |
| | Konsens (79%) | |

Hintergrund

Beim der Wahl des Radiotherapie-Regimes beim SCLC ist zu berücksichtigen, dass sowohl höhere Gesamtdosen als auch eine Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit durch Hypofraktionierung prognostisch relevant sind. In Phase-II-Studien wurde gezeigt, dass Gesamtherddosen bis zu 70 Gy bei entsprechender Auswahl des Strahlenfeldes tolerabel waren [1299], [1300], [1301], [1302].

In der Studie von Turrisi et al. 1999 [781] war die hyperfraktionierte akzellerierte Bestrahlung einer konventionell fraktionierten Strahlentherapie mit gleicher Gesamtherddosis von 45 Gy überlegen, allerdings war die biologisch effektive Dosis (BED) bei der konventionellen Fraktionierung geringer. In einer weiteren Studie von Bonner et al. 1999 [1303], [1304] wurde ebenfalls eine konventionell fraktionierte mit einer hyperfraktionierten akzellerierten Strahlentherapie verglichen, ohne einen signifikanten Unterschied beim 5-Jahresüberleben (20 vs. 21 %) festzustellen.

Im Rahmen der internationalen randomisierten CONVERT-Studie [1306] wurde bei 547 Patienten eine höher dosierte konventionelle Bestrahlung (66 Gy/2 Gy) mit der hyperfraktionierten Bestrahlung (45 Gy/2x1,5 Gy) verglichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben bei gleicher Toxizität in beiden Armen. Daher

können derzeit beide Regimes, also entweder eine hyperfraktionierte akzelerierte Bestrahlung bis 45 Gy oder eine konventionelle Fraktionierung bis 66 Gy empfohlen werden.

Interessanterweise konnte durch die höhere biologisch effektive Dosis (BED) bei der konventionell fraktionierten Bestrahlung weder ein besseres Überleben noch eine bessere lokale Kontrolle erzielt werden, a.e. durch die hohe Aggressivität und intensive Proliferation des SCLCs. Die Rolle einer höheren BED mit und ohne simultan integriertem Boost wird in der CALGB 30610 / RTOG 0538 Studie untersucht (NCT00632853). In einer norwegischen Studie [1307] wurde die Überlegenheit der hyperfraktionierten akzelerierten RT (45 Gy in 30 Fraktionen, Turrisi) im Vergleich zu einer hypofraktionierten RT (42 Gy in 15 Fraktionen) gezeigt [1305]. Die gleiche Gruppe publizierte dagegen Anfang 2021 eine prospektiv randomisierte Studie zur Dosisescalation (45 Gy in 30 Fraktionen vs. 60 Gy in 40 Fraktionen) einer hyperfraktionierten Radio-Chemotherapie, wobei sich der höher dosierte Studienarm bezüglich des Gesamtüberlebens hochsignifikant überlegen zeigte, ohne dass dabei eine wesentlich erhöhte Toxizität beobachtet wurde. Somit kann bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand eine höher dosierte hyperfraktionierte Bestrahlung erwogen werden.

9.5.2.4. Prophylaktische Schädelbestrahlung

| 9.17 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad A | Bei allen Patienten mit Remission nach Abschluss der Chemo-Strahlentherapie soll eine prophylaktische Schädelbestrahlung angeboten werden. Bevorzugt soll eine GHD bis 25 Gy in Einzeldosen von 2,5 Gy oder 30 Gy in Einzeldosen von 2 Gy täglich eingesetzt werden. | |
| Level of Evidence 1a | [1308]; [1309]; [1310]; [1311]; [1312] | |
| | Konsens (80%) | |

Hintergrund

Zwei kontrollierten Studien von Arriagada et al. 2002 [1314] bei insgesamt 505 Patienten mit LD oder ED und kompletter Remission nach Induktion zeigten eine Reduktion der Entwicklung einer Hirnmetastasierung als erste Rezidivlokalisierung von 37 % in der Kontrollgruppe auf 20 % in der Gruppe mit prophylaktischer Schädelbestrahlung (PCI). Auch hinsichtlich des Überlebens zeigte sich ein geringer Vorteil für die PCI-Gruppe mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 18 % vs. 15 %.

Die vorliegenden Studien zur Frage der prophylaktischen Schädelbestrahlung sind in Metaanalysen [1310], [1311] eingegangen, die eine signifikante Erhöhung der 5-Jahres-Überlebensrate um 3 % für die schädelbestrahlten Patienten beschreiben.

Die Studie von Le Péchoux et al. 2009 [1312] untersuchte 2 unterschiedliche Dosierungen der prophylaktischen Schädelbestrahlung. Hier wurden 720 Patienten mit limited disease und kompletter Remission nach Induktionschemotherapie eingeschlossen. Es erfolgte eine Randomisierung auf eine Dosierung von 25 Gy über 10 Fraktionen oder eine höhere Dosierung von 36 Gy. An der Studie nahmen insgesamt 157 Kliniken aus 22 Ländern teil. Die Rate der Hirnmetastasierung wurde durch die höher dosierte

Strahlentherapie gering reduziert mit einer Inzidenz von 30 % bei 25 Gy und 24 % bei 36 Gy nach zwei Jahren. Der Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant mit einem p-Wert von 0.13. Im Gesamtüberleben zeigte sich ein Vorteil für die niedrig dosierte Strahlentherapie mit einer Zweijahresüberlebensrate von 42 % versus 37 % und einem p-Wert von 0,03. Erstaunlicherweise war in der höheren Dosisgruppe insbesondere die intrathorakale Rezidivrate erhöht. Dies mag auf eine nicht ausbalancierte Primärtherapie hinweisen. Letztlich hat die Studie aber keine erhöhte Wirksamkeit der höheren Dosierung nachweisen können (Evidenzgrad 1b). Zu bedenken bleibt zudem, dass mit höherer Dosierung das Risiko für neurologische Schädigungen und Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten zunehmen kann.

Nach den widersprüchlichen Studienergebnissen bezüglich des overall Survival bei metastasierten Patienten führten Yin et al. [1308] eine Metaanalyse durch, in die auch Daten zu nicht metastasierten Patienten eingingen. Neben dem für alle Patienten bestätigten deutlichen Benefit bezüglich der Senkung der Inzidenz von Hirnmetastasen zeigte sich für die Subgruppe der nicht metastasierten Patienten in allen analysierten Studien auch ein Benefit bezüglich des Gesamtüberlebens.

Technisch beruhen die oben zitierten Studien auf einer homogenen Ganzhirnbestrahlung. Da diese mittelfristig mit neurokognitiven Einschränkungen verbunden sein kann, wurde zur Schonung der neuronalen Stammzellen die hippocampus-sparende Ganzhirnbestrahlung getestet. In einer randomisierten Multicenter-Studie mit 150 Patienten und einem follow up von bis zu 24 Monaten wurde ein signifikant protektiver neurokognitiver Effekt (Delayed free recall test; DFR) der Hippokampus-schonenden IMRT nachgewiesen, ohne dass es zu einer erhöhten Rate von Hirnmetastasen kam [1313]. Daher kann diese Technik im Rahmen einer PCI angeboten werden.

9.5.3. Zusammenfassung und Wertung

Patienten mit einer bestrahlungsfähigen Tumorausbreitung eines kleinzelligen Lungenkarzinoms sollten eine kombinierte Chemostrahlentherapie erhalten.

Das eingesetzte Chemotherapieprotokoll sollte Cisplatin/Etoposid über 4 (-6) Zyklen in 3-wöchigen Intervallen sein. Die Dosis pro Zyklus sollte für Cisplatin 80 mg/m² und für Etoposid 300 mg/m² i.v., aufgeteilt in 3 Tageseinzeldosen, nicht unterschreiten.

Die günstigsten 5-Jahres-Überlebensraten sind mit einer gleichzeitig mit dem ersten Chemotherapiezyklus beginnenden simultanen hyperfraktionierten akzelerierten Strahlentherapie mit einer GDH von 45 Gy, appliziert in 2x täglichen ED von 1,5 Gy über 15 Tage, beobachtet worden, eine Dosisescalation bis 60 Gy ist möglicherweise mit einem besseren Outcome verbunden.

Eine alternative Therapiestrategie ist die simultane konventionell fraktionierte Radiotherapie parallel zu zwei PE Zyklen möglichst frühzeitig im Behandlungsverlauf. Hier ist eine höhere GHD von 66 Gy mit täglichen ED von 2,0 Gy anzustreben. Der Beginn der Bestrahlung sollte spätestens mit dem 2. Chemotherapiezyklus erfolgen. Die Gleichwertigkeit der simultanen konventionell fraktionierten Bestrahlung mit höherer Gesamtherddosis im Vergleich zur hyperfraktionierten akzelerierten Bestrahlung ist bisher allerdings nicht in einer prospektiven Studie belegt.

Die konsekutive Durchführung von Chemotherapie und nachfolgender Bestrahlung ist bei Patienten in höherem Alter oder bei eingeschränktem Allgemeinzustand bzw. dem Vorliegen von Komorbiditäten angebracht (siehe [Kapitel 7](#)).

Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium T3-4 und/oder N2-3, M0

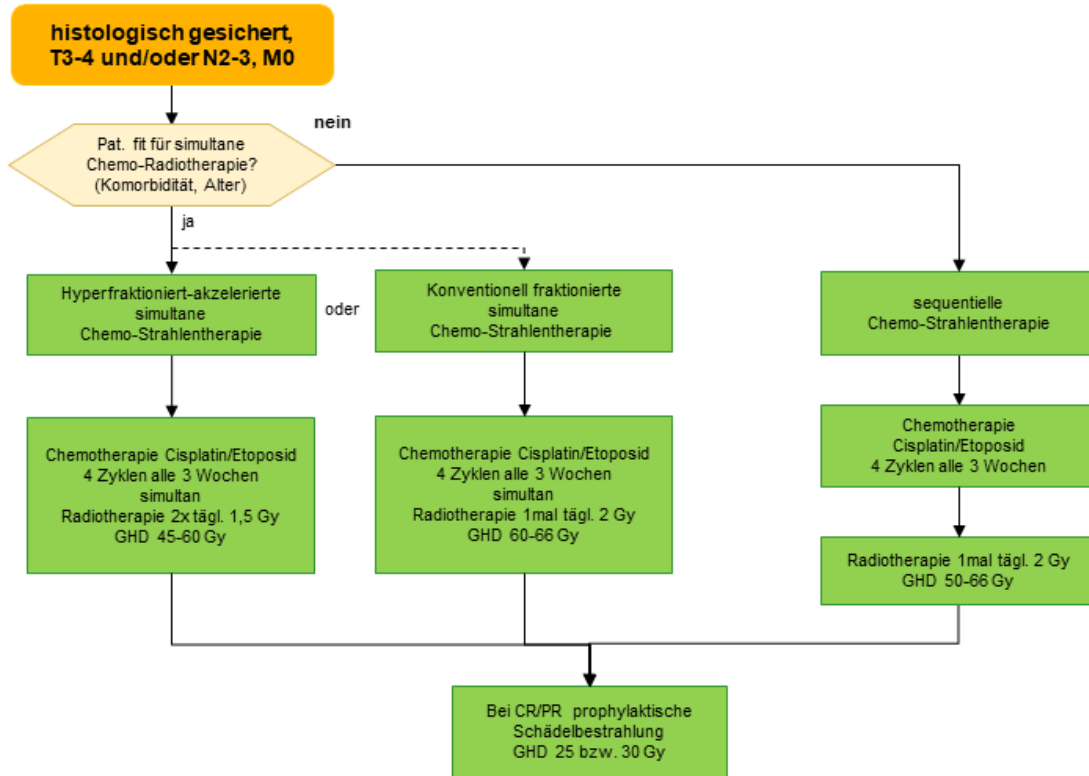


Abbildung 24: Therapie kleinzelliges Lungenkarzinom Stadium T3-4 und/oder N2-3,MO. * Option A (hyperfraktionierte akzelerierte simultane Chemostrahlentherapie) und Option B (simultane Chemostrahlentherapie mit konventioneller RT-Fraktionierung) sind annähernd gleichwertig

9.6. Behandlung des Stadiums M1 (Extensive Disease)

60 bis 70% aller Patienten mit neu diagnostiziertem SCLC befinden sich zum Diagnosezeitpunkt im Stadium IV (Extensive Disease). Bei nicht-bestrahlungsfähiger bzw. metastasierter Tumorausbreitung des SCLC besteht in aller Regel keine kurative Behandlungsmöglichkeit. Primäre Therapieziele sind die effektive Palliation und Überlebensverlängerung. In dieser Situation war bisher die palliative systemische Chemotherapie die Standardtherapie.

Unter alleiniger Chemotherapie ist bei hoher Wachstumsrate aber auch hoher Chemotherapie-Empfindlichkeit des Tumors mit einem guten Ansprechen, aber auch mit einer hohen Rezidivrate und einem nur kurzen progressionsfreien Überleben von durchschnittlich 5,5 Monaten zu rechnen. Das durchschnittliche Gesamtüberleben lag bei metastasiertem SCLC in den letzten 30 Jahren bei 9-12 Monaten und die 2-Jahresüberlebensrate bei nur 5-10%. [1315]

Durch Hinzunahme eines Checkpointinhibitors gelang erstmalig eine Verbesserung von progressionsfreiem sowie Gesamtüberleben. Damit wurde ein neuer Standard etabliert.

9.6.1. Wahl der Chemo- und Immuntherapiemedikamente

| 9.18 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad A | Patienten mit fernmetastasiertem kleinzelligen Lungenkarzinom sollen, sofern keine Kontraindikationen bestehen, primär eine Chemo-Immuntherapie mit Platin/Etoposid und einem PD-L1-Antikörper (Atezolizumab oder Durvalumab) angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1b | [1316]; [1317] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 9.19 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|--------------------------------|--|----------|
| Empfehlungsgrad A | Für Patienten mit Hirnmetastasen kann die Hinzunahme eines PD-L1 Antikörpers zur Chemotherapie angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1b | [1316]; [1317] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 9.20 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|--------------------------------|---|----------|
| Empfehlungsgrad A | Die Erhaltungstherapie mit einem Checkpointinhibitor nach alleiniger Chemotherapie soll nicht angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1b | [1316]; [1317] | |
| | Konsens (100%) | |

Bisherige Standardtherapie: Chemotherapie

Seit mehr als 20 Jahren war die Standardtherapie in Europa eine Kombination von Platin und Etoposid. Ob Cis- oder Carboplatin eingesetzt werden sollte, war lange Gegenstand der Diskussion.

Die COCIS-Metaanalyse [1330] verglich 4 Studien mit 663 Patienten aller Stadien und sah keinen signifikanten Unterschied im medianen Überleben (9,6 Monate mit Cis-, 9,4 Monate mit Carboplatin, HR 1,08). Geschlecht, Alter, ECOG-Performance-Status und Stadium hatten keinen Einfluss. Auch das progressionsfreie Überleben (5,5 und 5,3

Monate) sowie die Ansprechraten (67,1% und 66%) waren vergleichbar. Unterschiede gab es hinsichtlich der Toxizität mit mehr Hämatotoxizität bei den mit Carboplatin behandelten Patienten und höherer nicht-hämatologischer, überwiegend gastrointestinaler Toxizität mit Cisplatin.

Für die palliative Situation hatte sich Carboplatin aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils bei vergleichbarer Wirksamkeit durchgesetzt. Empfohlen wurden max. 6 Chemotherapiezyklen. Eine Erhaltungstherapie erbrachte nach den Ergebnissen einer Metaanalyse aus 9 Studien u.a. mit Bevacizumab oder Thalidomid keinen Vorteil und wurde nicht empfohlen [1329].

Andere Chemotherapie-Kombinationspartner Cisplatin wie Irinotecan oder Topotecan zeigten in Studien gegenüber Etoposid und Cisplatin eine vergleichbare Wirksamkeit. Wegen größerer Toxizität erhielten sie in Europa keine Zulassung [1331], [1332], [1328].

In Japan, wo die Kombination aus Irinotecan und Cisplatin die präferierte Erstlinienkombination ist, wurde diese in einer Phase-III-Studie mit einer Kombination aus Cisplatin und dem Anthracyclin-Derivat sowie Topoisomerase II-Hemmer Amrubicin verglichen. Trotz Nichtunterlegenheit kam es nicht zur Zulassung dieser Kombination. [1327].

Auch die älteren Kombinationen von Cyclophosphamid/Vincristin mit Etoposid oder Antrazyklinen (ACO/EpiCO) bzw. die alternierende Gabe von Platin/Etoposid und z.B. ACO haben sich wegen der höheren Toxizität und der erschwerten Kombination mit einer ev. Bestrahlung nicht durchgesetzt.

Neuer Standard bei gutem ECOG-Performance-Status: Chemotherapie in Kombination mit einem PD-L1-Antikörper

Atezolizumab und Durvalumab sind humanisierte monoklonale Antikörper, die am PD-L1-Liganden (programmed death ligand) binden, einem inhibitorischen Liganden, der die T-Zell-Aktivierung und -Proliferation hemmt. Zwei Phase-III-Studien, die einen der beiden PD-L1-Inhibitoren in Kombination mit Platin und Etoposid gegen Chemotherapie allein geprüft hatten, konnten signifikante Vorteile im progressionsfreien und Gesamtüberleben zeigen.

In der IMPower 133-Studie wurden 403 Patienten mit SCLC und ECOG-PS 0 oder 1 4 Zyklen Atezolizumab in Kombination mit Etoposid und Carboplatin, gefolgt von einer Atezolizumab-Erhaltungstherapie aller drei Wochen gegen Chemotherapie und Placebo geprüft. Mit der Dreifachkombination wurde ein Vorteil im progressionsfreien Überleben von 5,2 gegenüber 4,3 Monaten (HR 0,77) und im Gesamtüberleben von 12,3 versus 10,3 Monaten (HR 0,70) erzielt, ohne dass eine relevante Zunahme der Toxizität zu verzeichnen war [1326]. Das Ein-Jahresüberleben war mit 51,7% in der Atezolizumab-Gruppe günstiger gegenüber 38,2% in der Placebogruppe. Es profitierte besonders eine Untergruppe von ca. 10% der SCLC-Patienten mit einem deutlich verlängerten Gesamtüberleben..

Auch das 24-Monatsüberleben war in der Atezolizumab-Gruppe mit 22% höher als in der Placebo-Gruppe mit 16,8 %. [1319].

Unerwünschte Wirkungen (AEs adverse events) vom Grad 3 oder höher traten in 58,1% der Patienten mit Atezolizumab gegenüber 57,6% unter Placebo gleich häufig auf. Die häufigsten schweren unerwünschten Ereignisse (Grad 3 oder 4) waren Neutropenie und

Anämie. AEs führten zu Therapieabbrüchen bei 11,1% der Patienten unter Atezolizumab und bei 3.1% unter Placebo. Immunvermittelte AEs traten bei 39.9% der Patienten unter Atezolizumab verglichen mit 24.5% unter Placebo auf. Schwerere (Grad-3/4-) immunvermittelte unerwünschte Wirkungen sah man bei 10.6% der Patienten unter Atezolizumab und bei 2.6% unter Placebo.

Die Ansprechraten waren unter der Immun-Chemo-Kombination im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie vergleichbar (60.2% mit Atezolizumab vs. 64.4% mit Placebo).

Patienten mit unkontrollierten Hirnmetastasen waren ausgeschlossen worden. Allerdings wurde eine geringe Zahl (n = 35) von Patienten mit vorbehandelten und stabilen Hirnmetastasen eingeschlossen. Diese kleine Gruppe (n=17) schien von der Hinzunahme von Atezolizumab nicht zu profitieren (HR 1,07). Für weiterreichende Schlüsse war die Anzahl der beobachteten Patienten mit Hirnmetastasen zu klein. Bei der Subgruppe der Patienten mit Lebermetastasen ergab sich ein Trend zugunsten der Atezolizumab-Gabe (HR 0,81).

CASPIAN, eine offene Phase-III-Studie, bei der ebenfalls der Einschluss von Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen erlaubt war, verglich die Kombination aus Cis- oder Carboplatin mit Etoposid allein mit der Kombination von Durvalumab und Chemotherapie, 268 Patienten erhielten 4 Zyklen Platin/Etoposid und 1500 mg Durvalumab jeweils alle 3 Wochen, gefolgt von einer 4-wöchentlichen Durvalumab-Erhaltungstherapie. Im Standard-Arm erhielten 269 Patienten bis zu 6 Zyklen Cis- oder Carboplatin plus Etoposid. In einer Interimsanalyse zeigte sich ein Überlebensvorteil von 13,0 vs. 10,3 Monaten (HR 0,73) im Durvalumab-Arm. Das Risiko des Todes wurde somit um 27% reduziert.

Schwere unerwünschte Ereignisse aller Ursachen (Grad 3 oder 4) traten in beiden Behandlungsarmen gleich häufig auf (62%). Die Häufigkeit zum Tode führender unerwünschter Ereignisse war mit 5% im Durvalumab-Arm bzw. 6% im Standard-Arm ebenfalls vergleichbar.

Ein auf dem ASCO-Kongress 2020 präsentiertes Update bestätigte den Überlebensvorteil nach 2 Jahren in der Durvalumab-Chemotherapie-Kombination gegenüber der alleinigen Chemotherapie. Das Gesamtüberleben betrug 12,9 vs. 10,5 Monate (HR 0,75). Nach 2 Jahren waren im Kombinationsarm noch 10% der Patienten ohne Progress verglichen mit 2,9% der Patienten mit alleiniger Chemotherapie. Das 2-Jahresüberleben verbesserte sich von 14% unter alleiniger Chemotherapie auf 22% im experimentellen Arm. Dieser Vorteil zeigte sich in allen Subgruppen, auch bei Patienten mit Leber- oder Hirnmetastasen. Auch in dieser Studie war die Zahl der Patienten mit Hirnmetastasen insgesamt gering (N=55). Sie mussten asymptomatisch oder vorbehandelt bzw. stabil sein. Im Gegensatz zur IMPOWER 133 Studie waren sie über 90% nicht vorbehandelt.

Der Überlebensvorteil unter der Durvalumab-Chemo-Kombination zeigte sich unabhängig davon, ob Cis- (HR 0,67) oder Carboplatin (HR 0,79) eingesetzt wurden.

Ein dritter Studien-Vergleichsarm, in dem eine Vierfach-Kombination aus „doppelter Immuntherapie“ mit Durvalumab und Tremelimumab sowie Platin/Etoposid gegeben wurde, zeigte keinen signifikanten Vorteil [1325]. Das mediane Überleben der Vierfach-Kombination betrug 10.4 Monate verglichen mit 10.5 Monaten für Platin/Eto. (HR 0.82; P=0.0451). Die 18-Monats-Überlebensraten betragen 32.0% für Durvalumab + EP, 30.7% für Tremelimumab + Durvalumab + EP und 24.8% für die Chemo-Gruppe. Das 2-Jahres-Überleben betrug 22.2%, 23.4%, und 14.4%.

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) war unter der Vierfachkombination T+D+EP mit 4,9 Monaten nicht besser als unter der alleinigen Chemotherapie mit 5,4 Monaten (HR 0,84), das Ansprechen unterschied sich mit je 58% nicht.

Die Rate an Grad3/4 unerwünschten Nebenwirkungen (AEs) war unter der Vierfachkombination deutlich höher. Toxizitätsbedingte Therapieabbrüche traten bei 21,4% unter der Vierfachtherapie gegenüber 10,2% in der Durvalumab+EP-Gruppe und 9,4% in der EP-Gruppe auf. 12 therapiebedingte Todesfälle gab es unter Vierfachtherapie, 6 in der Durvalumab+EP-Gruppe und 2 mit alleiniger Chemotherapie.

Zusammenfassend sprach die Kosten-Nutzen Beobachtung für Durvalumab plus Etoposid/Platin und gegen die Hinzunahme von Tremelimumab. [1318].

Für die Therapie mit PD-1-Antikörpern liegen zwei Studien vor: die (KEYNOTE-604) Studie verglich Placebo-kontrolliert 4 Zyklen EP mit oder ohne den PD-1-Inhibitor Pembrolizumab. [1324]. Dabei wurde eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) von 4,8 gegenüber 4,3 Monaten (HR 0,75) beobachtet. Das primäre Studienziel einer signifikanten Überlebenszeitverlängerung (OS) wurde jedoch nicht erreicht. Das OS betrug 10,8 Monate in der Chemo- plus Pembrolizumab-Gruppe gegenüber 9,7 Monaten in der Chemo- plus Placebogruppe (HR 0,80, $p=0,0164$ (n.s.)). Bei 77% der Patienten wurde Carboplatin eingesetzt. In die Studie wurden ebenfalls nur eine geringe Anzahl von Patienten mit Hirnmetastasen aufgenommen (N=55). Es konnten nur Patienten mit vorbehandelten Hirnmetastasen und stabilem Befund ohne weiteren Steroidbedarf eingeschlossen werden. In dieser Studie zeigte sich, ähnlich wie in der IMPower-133-Studie kein Vorteil für die Zugabe einer Immuntherapie bei den Patienten mit vorbestrahlten Hirnmetastasen.

Eine kleinere Phase-II-Studie [1323] verglich an 160 Patienten Platin/Eto plus Nivolumab oder Placebo, gefolgt von einer Nivolumab-Erhaltungstherapie. Das PFS war mit 5,5 vs. 4,7 Monaten (HR 0,68) signifikant länger wie auch das Gesamtüberleben mit 11,3 vs. 8,5 Monaten (HR 0,67). Nach 12 Monaten waren unter der Chemo-Immuntherapie-Kombination 15% der Patienten rezidivfrei gegenüber 5% im alleinigen Chemotherapie-Arm.

Die Daten der 4 genannten Studien zeigt die nachfolgende Übersicht:

IMPOWER 133: 12 Mon. PFS Rate 13 % vs. 5 % , PFS 5,2 vs. 4,3 Mo, HR für PFS 0,77; med. OS: 12,3 vs. 10,3 Mon. , OS nach 18 Mon.: 34 % vs. 21 %; HR für OS 0.70

CASPIAN: 12 Mon. PFS Rate 17.5 % vs. 5 % HR für PFS 0.78; med. OS: 13,0 vs. 10,3 Mon., OS nach 18 Mon. 34 % vs. 25 %; HR für OS 0.73

Keynote 604 : PFS: 4,5 vs. 4,3 Mon., HR für PFS 0.7; med. OS : 10,8 Mon. vs. 9,7 Mon., HR für OS: 0.80 (nicht sign.)

ECOG-ACRIN 5161: PFS: 5,5 vs. 4,7 Mon.,(HR 0,68) ; OS : 11,3 vs. 8,5 Mon. (HR 0,67)

Ipilimumab ist ein humaner, monoklonaler anti-CTLA-4-Antikörper, der CTLA-4 und seine Liganden hemmt, was eine Aktivierung und Proliferation von T-Zellen bewirkt. Die erste Studie, die die Kombination von Chemotherapie mit Ipilimumab beim ED-SCLC testete, blieb negativ. Die erwartete Überlebensverlängerung (OS) konnte nicht erreicht werden. [1322].

Eine **Metaanalyse** [1321] fasst diese 5 Studien: eine Phase II (ECOG-ACRIN-5161) und vier Phase III-Studien (CASPIAN, IMPOWER-133, KEYNOTE-604 und Reck et al. 2016) mit insgesamt 2775 eingeschlossenen Patienten zusammen. Es handelte sich bei 66% um Männer. 95% waren Raucher. Das mittlere Alter betrug 64 Jahre, der ECOG-Performance-Status 0 oder 1. Verglichen mit alleiniger Chemotherapie ergab die Kombination mit Immuntherapie einen signifikanten Überlebensvorteil. Dieser wurde unter anti-PD-L1 [HR 0.73] und anti-PD-1 [HR 0.76], aber nicht für anti-CTLA-4 [HR 0.90] beobachtet. Auch das progressionsfreie Überleben war unter allen Immuntherapien günstiger ohne Unterschied zwischen PD-L1 und PD-1-Inhibitoren. Die Ansprechraten verbesserten sich nicht unter der Kombination. Aber das Ansprechen nach 12 Monaten war unter der Chemo-Immuntherapie-Kombination günstiger. Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad \geq 4- AEs) sah man unter der Kombination häufiger [OR 1.18]. Verglichen mit der alleinigen Chemotherapie zeigte die Metaanalyse keinen Vorteil für Patienten mit Hirnmetastasen zum Diagnosezeitpunkt [HR 1.14 p = 0.34].

Der Überlebensvorteil unter der Immun-Chemotherapie-Kombination fand sich ansonsten bei allen Patientensubgruppen, unabhängig vom Alter (<65 oder \geq 65), Performance-Status (0 oder 1), dem Einsatz von Carbo- oder Cisplatin oder Patienten mit Lebermetastasen zum Diagnosezeitpunkt.

Zusammenfassend zeigte diese Metaanalyse einen OS- und PFS-Vorteil für ED-SCLC-Patienten in der ersten Therapielinie unter der Immun-Chemotherapie-Kombination verglichen mit alleiniger Chemotherapie. Der Vorteil für anti-PD-L1- und anti-PD-1-Checkpoint-Inhibitoren war eindeutig. Keinen Vorteil ergab die anti-CTLA-4-Therapie alleine oder in Kombination.

Zur **Erhaltungstherapie** liegt die große randomisierte Checkmate 451 Studie [1320] vor. Hier wurden 835 Patienten mit Ansprechen oder stabilem Befund nach 4 Zyklen Platin und Etoposid eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte auf Nivolumab allein, Nivolumab plus Ipilimumab oder Placebo. Die Studie konnte keinen signifikanten OS Vorteil nachweisen. Die 1-Jahres-Überlebensraten lagen bei 44% für die Nivolumab-Monotherapie, 40% für Nivolumab plus Ipilimumab und 41% für die Placebo-Gruppe. Die 2-Jahres Überlebensraten betragen 22%, 21% und 15%. Die HR für den OS-Vergleich betrug bei 0.85 für die Nivolumab-Monotherapie und 0,92 für die Kombination.

Biomarker:

PD-L1

PD-L1: PD-L1-exprimierende Tumorzellen lassen sich nur bei 18 bis 39% der SCLC-Patienten nachweisen [1316]. Der Stellenwert der PD-L-Expression als prädiktiver Marker beim SCLC wird kontrovers diskutiert. Eine Metaanalyse [1317] schloss eine prognostische Rolle der PD-L1-Expression für das Überleben aus. Die hier ausgewerteten Patienten wurden nicht mit Checkpoint-Inhibitoren behandelt, sodass keine Aussage über den prädiktiven Wert gemacht werden konnte. Es gab auch keine signifikanten Korrelationen zwischen PD-L1-Status und klinischen Parametern.

Tumormutationslast (TMB)

Das SCLC zeichnet sich durch eine hohe Tumor-Mutationslast aus, offenbar infolge der Assoziation mit dem Zigarettenrauchen. TMB könnte als prädiktiver Faktor für die Immuntherapie geeignet sein. Diskutiert wird dies beim NSCLC und Melanom. Bisher

liegen allerdings nur widersprüchliche Ergebnisse für TMB beim SCLC als prädiktiver oder prognostischer Faktor vor.

Zusammenfassung Immuntherapie beim SCLC in der ersten Therapielinie

- Die kombinierte Chemo-Immuntherapie mit Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid ist beim SCLC seit Herbst 2019, mit Durvalumab, Cis- oder Carboplatin und Etoposid seit 10/2020 mit zugelassen hat sich als Standard-Therapie in der ersten Therapielinie des fortgeschrittenen SCLC etabliert.
- Beim Einsatz von Pembrolizumab in Kombination mit Platin/Etoposid fand sich ein signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben. Das Gesamtüberleben war zwar numerisch aber nicht statistisch signifikant besser.
- Bei Patienten mit Hirnmetastasen kann die Kombination von Chemo- und Immuntherapie eingesetzt werden. Ein klarer Überlebensvorteil zeigte sich in Studien bisher für diese Patienten allerdings nicht.
- Biomarker wie PD-L1 und TMB sind beim SCLC bisher als prädiktive Faktoren nicht etabliert.

9.6.2. Rezidivtherapie

Einleitung

Lokales Rezidiv

Im Falle eines Rezidives oder einer erneuten Progression sollte zunächst zwischen einem lokalen und einem systemischen Rezidiv unterschieden werden.

Bei Persistenz bzw. lokaler Progression des Primärtumors nach Chemostrahlentherapie kann im Einzelfall eine operative Resektion des Primärtumors erwogen werden. Zuvor sollte mittels PET-CT ein Multi-Level N2 oder ein N3 Befall ausgeschlossen werden, ebenso mittels MRT Schädel eine cerebrale Metastasierung. Auf eine geplante Pneumektomie sollte verzichtet werden.

Tritt nach kompletter Remission eine erneute pulmonale Raumforderung auf, muss an die Möglichkeit eines Zweittumors auch anderer Histologie gedacht werden. Bei neuem Rundherd mit Ausschluß eines Lymphknotenbefalls oder einer Fernmetastasierung mittels PET-CT kann hier eine primäre Resektion erfolgen. In den anderen Fällen sollte zunächst eine histologische Sicherung angestrebt und dann eine histologie- und stadienspezifische Therapie eingeleitet werden.

Erreicht ein Patient nach Primärtherapie eine komplette Remission und rezidiert mit einer solitären Nebennieren- oder Hirnmetastase, sollte die Indikation zu einer lokalen Therapie geprüft werden. Diese kann im Falle einer Nebennierenmetastase bevorzugt als Resektion und im Falle einer Hirnmetastasierung bevorzugt als stereotaktische Radiotherapie erfolgen. Ob eine anschließende systemische Chemotherapie die Prognose verbessert, ist unklar. Bei einer therapiefreien Zeit von über 6 Monaten ist eine erneute Chemotherapie zu erwägen. Sind lokale Therapiemaßnahmen nicht möglich, steht die Option einer medikamentösen Zweitlinienchemotherapie offen.

Systemisches Rezidiv

Bei disseminierter Progression bzw. Rezidiv besteht bei Patienten im ECOG Stadium 0-2 und im krankheitsbedingten ECOG Stadium 3 die Indikation zu einer systemischen Zweitlinientherapie. Sie führt zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit.

Je nach Zeitpunkt der erneuten Progression kann zwischen einem sensitiven Progress mit Therapiefreiheit von über 90 Tagen und einem refraktärem Progress mit Therapiefreiheit unter 90 Tagen unterschieden werden. Diese Unterscheidung hat zwar keine unmittelbare Auswirkung auf die Wahl der second line Therapie, sie ist jedoch prognostisch relevant.

Davon abgrenzen kann man darüber hinaus Spätrezidive mit einem Auftreten nach mehr als 12 monatigem therapiefreien Intervall. Je später der Progress bzw. das Rezidiv auftritt, desto effektiver ist die Zweitlinientherapie und umso länger der zu erzielende Überlebensgewinn.

| 9.21 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|--------------------------------|---|----------|
| Empfehlungsgrad A | Eine Zweitlinientherapie soll bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens des Rezidivs angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1a | [1333]; [1334]; [1335]; [1336]; [1337]; [1338]; [1339]; [1340]; [1341]; [1342] 1a: für Topotecan-Monotherapie | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 9.22 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|--|----------|
| EK | Bei lokalem Rezidiv nach Primärtherapie eines initial limitierten Tumorstadiums kann nach Ausschluss einer Fernmetastasierung eine lokale Therapie mittels Resektion oder Strahlentherapie (ggf. stereotaktische Strahlentherapie) angeboten werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 9.23 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|--|----------|
| EK | Bei Auftreten eines systemischen Progresses sollte eine bis zu diesem Zeitpunkt eventuell noch durchgeführte Immuntherapie beendet werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 9.24 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|---|---|------------------|
| Empfehlungs-grad 0 | Als systemische Zweitlinientherapie sollte die Gabe von Topotecan angeboten werden. Als mögliche andere Behandlungsansätze kann auch die Gabe einer Anthrazyklin-haltigen Kombination sowie der Einsatz Paclitaxel- oder Irinotecan-haltiger Protokolle erwogen werden. | |
| Level of Evidence 1a 2b | [1333]; [1334]; [1335]; [1336]; [1337]; [1338]; [1339]; [1340]; [1341]; [1342] 1a: für Topotecan-Monotherapie 2b: für andere Behandlungsansätze | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 9.25 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-----------|--|------------------|
| EK | <ol style="list-style-type: none"> Bei sensitiver Progression mit weniger als 6 monatiger Zeit nach Chemotherapie und PS 0-1 soll die Zweitlinientherapie angeboten werden. Bei Progression mit mehr als 6 monatiger Zeit nach Chemotherapie soll eine Wiederholung der Erstlinienchemotherapie angeboten werden | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Hintergrund

Die Second-line-Studie von O'Brien et al. 2006 [1336] hat ein Best supportive care Vorgehen gegen eine Monotherapie mit Topotecan verglichen. In die Studie wurden insgesamt 141 Patienten eingeschlossen, deren Rezidiv nach Ende der Erstlinienbehandlung aufgetreten war. Diese wurden entweder mit Topotecan oral (2,3 mg/m² über 5 Tage) plus Best supportive care (BSC) oder mit BSC alleine therapiert. Die Fallzahlkalkulation basierte auf der Annahme, dass Topotecan die Überlebenszeit des BSC-Armes von zwölf Wochen auf zwanzig Wochen verlängern kann. Die Studie zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil für die mit Topotecan behandelten Patienten mit einem medianen Überleben von 25.9 Wochen versus 13.9 Wochen. Auch die Überlebensrate nach 6 Monaten verdoppelte sich nahezu von 26 % für BSC auf 49 %. Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (mediane Überlebenszeit 20.9 versus 7.7 Wochen) profitierten ebenso wie Patienten mit einem therapiefreien Intervall von weniger als 60 Tagen (mediane Überlebenszeiten von 23.3 versus 13.2 Wochen). Die Lebensqualitätsanalyse konnte einen zweifelsfreien Vorteil für die Topotecan-behandelten Patienten nachweisen.

Eine Alternative ist die Gabe einer Kombinationschemotherapie mit dem ACO-Protokoll, die in einer randomisierten Studie der Topotecan-Monotherapie gleichwertig war [1340]. In dieser Studie waren etwa 60 % der Patienten platinvorbehandelt, die übrigen hatten bereits in der Erstlinie ein anthrazyklinhaltiges Protokoll erhalten. Das Nebenwirkungsprofil sowie die Lebensqualitätsparameteranalyse präferierten in dieser Studie eher die Topotecan-Monotherapie.

Die Wirksamkeit von intravenösem oder oralem Topotecan in der Rezidivsituation ist vergleichbar [1341]. In der randomisierten Studie von Eckardt et al. 2007 [1342] wurden 309 Patienten auf Topotecan oral 2,3 mg/m² Körperoberfläche Tag 1 bis 5 oder Topotecan i.v. 1.5mg/m² Körperoberfläche Tag 1 bis 5 alle drei Wochen randomisiert. Hinsichtlich des Überlebens zeigte sich kein Unterschied mit medianen Überlebenszeiten von 33 und 35 Wochen. Die Einjahresüberlebensrate betrug 33 % für oral und 29 % für i.v. Das orale Topotecan war mit weniger Neutropenien und Anämien, jedoch einer etwas höheren Thrombozytopenierate vergesellschaftet. Die Rate von Infektionen war in beiden Therapiearmen gleich.

Die Metaanalyse von Horita mit 1347 Patienten in der Rezidivsituation eines kleinzelligen Lungenkarzinoms bestätigte die Ergebnisse mit Remissionsraten bei sensitiver Erkrankung von 17% und einem Ein-Jahres-Überleben von 27%. [1333]

Paclitaxel- [1337], [1334], [1338] und Irinotecan- [1335], [1339]. haltige Protokolle haben in Phase II Studien Remissionsraten von bis zu 40 % erreicht und stellen somit ebenfalls eine Therapieoption dar.

Die Kombination aus Irinotecan, Cisplatin und Etoposid ist in der randomisierten Studie von Goto et al Lancet Oncology 2016 bei 180 Patienten mit sensitivem Rezidiv gegen Topotecan getestet worden [1345]. Hier zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie mit einem medianen Überleben von 18.2 vs. 12.5 Monaten und einer HR von 0.67. Dies ist die einzige randomisierte Studie, in der ein Überlebensvorteil einer anderen Therapie gegenüber Topotecan in der zweiten Therapielinie gezeigt werden konnte.

Zur Irinotecan-Monotherapie liegt eine weitere große randomisierte Phase-III-Studie im Vergleich zu Topotecan und zur Kombination aus Irinotecan und dem Gangliosid Antikörper Dinutuximab mit 471 Patienten vor. Hier war kein OS Unterschied zwischen den 3 Therapiearmen mit einem Median von ca. 7 Monaten nachweisbar ([DISTINCT Studie ASCO 2019](#)).

Amrubicin ist ebenfalls eine Therapiealternative, die allerdings in Europa nicht zugelassen ist. In einer randomisierten Phase-III-Studie von Pawel et al. 2014 an 637 Patienten konnte für Patienten in sensitiver Situation kein Vorteil bezüglich Remissionsrate oder Gesamtüberleben gegenüber Topotecan gezeigt werden. Es fand sich aber ein geringer Überlebensvorteil bei Patienten in refraktärer Situation (5.7 vs. 6.2 Monate) [1346].

Als neueres Medikament ist derzeit Lurbinectidin in Prüfung. In einer multizentrischen einarmigen Phase-II-Studie zum Einsatz von Lurbinectidin wurden 105 Patienten mit rezidiviertem kleinzelligen Lungenkarzinom eingeschlossen (n=45 refraktär, n=60 sensitiv auf Platin). Die Remissionsraten waren vielversprechend. Für die refraktären Patienten betrug sie 22.2% (95% CI 11.2 - 37.1), bei den sensitiven Patienten 45% (95% CI 32.1 - 58.4). [1343].

Lurbinectidin wurde in Kombination mit Doxorubicin in der [Phase III Studie ATLANTIS](#) bei 613 Patienten gegen Topotecan getestet. Einzeldaten sind hierzu noch nicht publiziert, nach einer Pressemitteilung war die Lurbinectidin-Kombination Topotecan jedoch nicht überlegen.

Im Rahmen von Phase-II und -III Studien wurde der Stellenwert immuntherapeutischer Ansätze geprüft.

Pembrolizumab ist in 2 Phase-II-Studien (Keynote 028 und 158) getestet worden. Bei insgesamt 131 Patienten betrug die Remissionsrate 19%, das mediane PFS 2.0 Monate und das mediane OS 7.7 Monate. Vielversprechend ist die 2-Jahres Überlebensrate von 20.7%. Dies deutet darauf hin, dass eine kleine Gruppe von Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom auch von einer Immuntherapie in der Rezidivsituation profitiert.

Die Checkmate 032 Studie schloss insgesamt 401 Patienten in der zweiten Therapielinie ein. Die Studie verglich Nivolumab Monotherapie mit der Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab. Die Remissionsraten betragen 10% für Nivolumab und 23 % für die Kombination. Bei 201 Patienten wurde eine Bestimmung der Tumormutationslast durchgeführt. 73 Patienten wiesen eine hohe Mutationslast auf. In dieser Gruppe konnte mit der Kombination Nivolumab und Ipilimumab eine 1-Jahresüberlebensrate von 62% erreicht werden, im Vergleich zu nur ca. 20% bei niedriger TMB. Ob TMB ein prädiktiver Faktor für ein Ansprechen auf eine Immuntherapie in der zweiten Therapielinie ist, konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden.

In Phase-III-Studien wurde eine Erhaltungstherapie mit Nivolumab bzw. Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und eine Zweitlinientherapie mit Nivolumab getestet. Beide Studien verliefen für das Gesamtkollektiv formal negativ.

In die Studie zur Zweitlinientherapie CHECKMATE 331 wurden insgesamt 569 Patienten eingeschlossen und auf einen Therapiearm mit Nivolumab oder Topotecan bzw Amrubicin randomisiert. Das 1-Jahres-überleben betrug 37% vs 34 %, das 2-Jahresüberleben 18% vs 10%. Insbesondere Patienten mit Lebermetastasen profitierten von der Immuntherapie. Der Unterschied im medianen Gesamtüberleben war allerdings nicht statistisch signifikant.

Ansätze für eine zielgerichtete Therapie sind ebenfalls als Erhaltungstherapie wie auch als Zweitlinientherapie geprüft.

In Phase II getestet wurde Rovalpituzumab-Tesirine, ein Konjugat aus einer chemotherapeutisch wirksamen Substanz und einem Antikörper gegen Delta-Like-Protein3. DLL-3 wird aberrant bei ca. 80% der kleinzelligen Lungenkarzinome exprimiert und durch einen neuroendokrinen Transkriptionsfaktor induziert. Rova-T erreichte bei 61 Patienten mit rezidiviertem SCLC eine Remissionsrate von 34 % und eine Krankheitsstabilisierung in 31 %. Somit haben in dieser Phase-II-Studie zwei Drittel der Patienten von der Therapie profitiert.

Eine randomisierte second line Studie (TAHOE) verglich Rova-T mit Topotecan. Diese wurde allerdings vorzeitig wegen Unterlegenheit des Rova-T abgebrochen. In der Erhaltungstherapie Studie mit dem Vergleich Rova-T vs. Placebo war ebenfalls kein Überlebensvorteil nachweisbar. Aktuell wurde erste Daten mit einem bispezifischen Antikörper (BITE) gegen CD3 und DLL-3 vorgestellt (AMG 757) mit einer nachweisbaren Aktivität. Hierzu bleiben weitere Studien abzuwarten.

Hintergrund

Für die Situation des Spätrezidives liegen nur wenige klinische Studien vor. Kleine Phase-II-Studien zeigten für eine Reinduktionstherapie mit dem Erstlinienchemotherapieprotokoll Remissionsraten von über 50 % [1347] (Evidenzgrad 2b).

Eine retrospektive multizentrische Analyse von 2015 zeigte bei 112 sensitiven Patienten und Re-Induktion eine Remissionsrate von 45%, ein medianes PFS von 5.5 Monaten sowie ein mittleres Gesamtüberleben von 21.4 Monaten [1344].

Zusammenfassung und Wertung

- Bei Rezidiv oder Progression sollte zwischen lokalem und systemischem Progress unterschieden werden.
- Im Falle eines lokalen Progresses sollten die Möglichkeiten einer lokalen Therapie evaluiert werden.
- Bei systemischem Progress ist die Prognose der Patienten umso besser je länger das therapiefreie Intervall ist. Bei Spätrezidiv ist eine Reinduktionstherapie die Behandlung der ersten Wahl. In allen anderen Fällen ist der Wechsel des Therapieregimes sinnvoll.
- In der Rezidivtherapie ist die Überlegenheit von Topotecan gegenüber BSC gezeigt. Topotecan die am besten etablierte Substanz mit der umfangreichsten Datenlage.
- Bei sensitivem Rezidiv und gutem Allgemeinzustand des Patienten konnte mit der Kombination Cisplatin/Irinotecan/Etoposid ein signifikanter Vorteil im Vergleich zu Topotecan erzielt werden.
- Alle anderen Therapieschemata haben bisher keine Überlegenheit gegenüber Topotecan Monotherapie zeigen können. Hierzu zählen Ansätze mit den Chemotherapiesubstanzen Amrubicin und Lurbinectidin, den Angiogenese Inhibitoren Aflibercept und Bevacizumab und dem Checkpoint Inhibitor Nivolumab.
- Checkpoint Inhibitoren besitzen zweifelsfrei auch in der second line eine Wirksamkeit und können bei 10 bis 15% der Patienten ein längerfristiges Überleben erzielen. Ob es allerdings einen Stellenwert einer Immuntherapie in second line nach kombinierter Chemo-Immuntherapie in Erstlinie gibt, ist unklar.
- Zielgerichtete Therapie haben bisher keine überzeugende Aktivität bei SCLC nachweisen können.

Konsultation

Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium IV

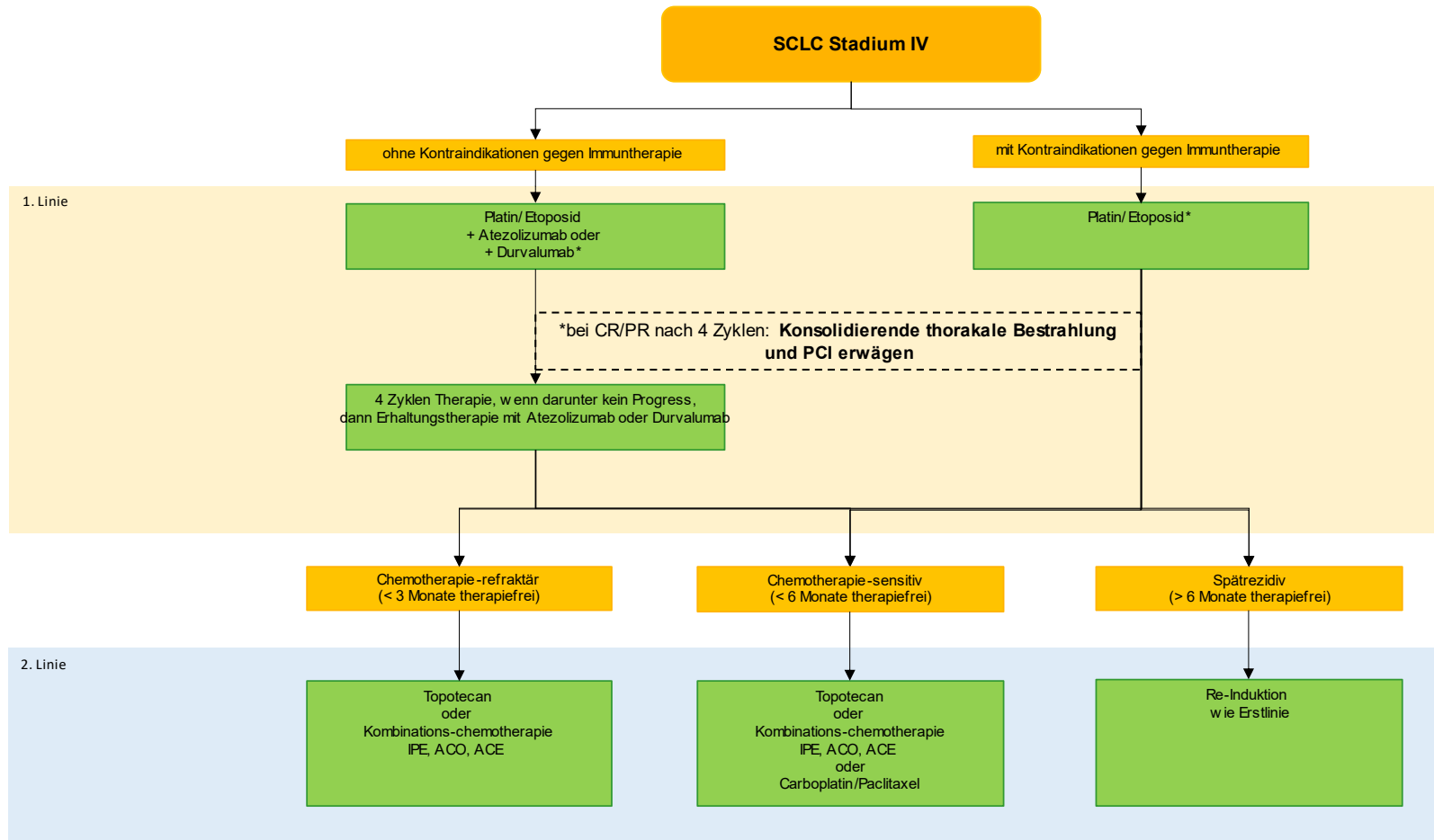


Abbildung 25: Flowchart systemische Therapie SCLC Stadium IV

9.6.3. Strahlentherapeutische Indikation bei fernmetastasierten Patienten

9.6.3.1. Prophylaktische Schädelbestrahlung PCI

| 9.26 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad 0 | Bei Patienten mit Ansprechen auf die Erstlinienchemotherapie soll die prophylaktische Schädelbestrahlung oder eine active surveillance mit 3-monatiger MRT- Kontrolle des Gehirns im 1. Jahr, anschließend aller 6 Monate, angeboten werden. Wird die PCI durchgeführt, soll diese z.B. mit 30 Gy in Einzeldosen von 2 Gy oder mit 25 Gy in Einzeldosen von 2,5 Gy durchgeführt werden. | |
| Level of Evidence 1 | [1348] | |
| | Konsens (93%) | |

Hintergrund

Bei Patienten mit Teil- oder Vollremission nach erfolgter Chemotherapie verlängert in der EORTC Studie von Slotman die zusätzliche Schädelbestrahlung die Überlebenszeit und erhöht die 1- Jahres-Überlebensrate auch in der Patientengruppe mit primärer Fernmetastasierung. Eingeschlossen waren 283 auswertbaren Patienten, die nach Abschluss der Chemotherapie klinisch kontrolliert wurden. Die Rate der symptomatischen Hirnmetastasierung betrug nach einem Jahr in der bestrahlten Gruppe knapp 15 % im Vergleich zu 40 % bei nicht durchgeführter RT, die 1-Jahres-Überlebensraten betrugen 27 % vs. 13 % für bestrahlte versus nicht bestrahlte Patienten (Evidenzgrad 1b). Dieser Überlebensvorteil wurde dadurch erklärt, dass die prophylaktische Schädelbestrahlung die Rate der Hirnmetastasierung erheblich reduziert, allerdings gab es keine CT- oder MRT-Kontrollen vor der Randomisierung. Die Durchführung einer second line Chemotherapie war in der nicht bestrahlten Gruppe deutlich vermindert.

Eine später durchgeführte randomisierte Phase-3-Studie [1348] aus Japan testete ebenfalls die prophylaktische Schädelbestrahlung (PCI) bei 224 metastasierten Patienten. Eine MRT-Untersuchung des Gehirns zum Ausschluss bereits vorhandener Hirnmetastasen war hierbei im Gegensatz zur o.g. Studie Einschlusskriterium. Auch im weiteren Verlauf erfolgten alle 3 Monate MRT Schädel Untersuchungen. Die Rate der second line Chemotherapie betrug auch in der nicht bestrahlten Gruppe 90%. Im Ergebnis zeigte sich hier kein Effekt der prophylaktischen Hirnbestrahlung auf das Gesamtüberleben aber weiterhin unter der PCI eine relevante Reduktion der Inzidenz von Hirnmetastasen von 45% vs. 69%.

Aufgrund dieser Daten erscheinen daher beide Optionen möglich, die Durchführung einer PCI erübrigen sich weitere regelmäßige MRT Schädel Kontrolle. Bei Verzicht auf die PCI sollten alle 3 Monate MRT Schädel Kontrollen erfolgen.

9.6.3.2. Hirnmetastasen

| 9.27 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-----------|---|------------------|
| EK | Patienten mit Hirnmetastasierung soll im Therapieverlauf eine Hirnbestrahlung angeboten werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 9.28 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad B | Bei multilokulärer symptomatischer Hirnmetastasierung sollte die Ganzhirnbestrahlung, z.B. mit 30 Gy in Einzeldosen von 3 Gy, zeitnah nach Diagnosestellung erfolgen. | |
| Level of Evidence 3 | [1349]; [1350]; [1351]; [1352]; [1353] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 9.29 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad 0 | Bei asymptomatischen Patienten und Verlaufskontrolle der zerebralen Metastasierung kann die Schädelbestrahlung auch nach Abschluss der Chemotherapie erfolgen. | |
| Level of Evidence 2 | [1349]; [1350]; [1351]; [1352]; [1353] | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 9.30 | Konsensbasiertes Statement | neu 2022 |
|-----------|--|----------|
| EK | Eine stereotaktische Bestrahlung von einzelnen Hirnmetastasen (bis zu 3) beim SCLC kann angeboten werden, ist aber mit hoher Rezidiv-Wahrscheinlichkeit verbunden. Die stereotaktische Bestrahlung kann simultan zu einer kombinierten Chemo-Immuntherapie erfolgen. | |
| | Starker Konsens (98%) | |

Bestrahlung bei nachweisbarer zerebraler Metastasierung:

Bei Patienten mit primär vorhandener Hirnmetastasierung werden durch alleinige Chemotherapie extrazerebral deutlich höhere Remissionsraten als intrazerebral erreicht [1351] (Evidenzgrad 2b). Auch primär asymptomatische Patienten mit zerebraler

Metastasierung werden zum Großteil unter alleiniger Chemotherapie im Behandlungsverlauf symptomatisch [1352] (Evidenzgrad 2b).

In der EORTC-Studie von Postmus et al. 2000 [1353] wurde bei Patienten mit einer zerebralen Metastasierung eine alleinige Chemotherapie gegen eine Bestrahlung mit gleichzeitiger Chemotherapie verglichen. Bei 120 Patienten wurde als Chemotherapie in beiden Armen Teniposid 120mg/m² Tag 1, 3 und 5 eingesetzt. Im Bestrahlungsarm erfolgte eine Schädelbestrahlung mit 30 Gy. Das Ansprechen betrug nach alleiniger Chemotherapie 21 % mit 8 % kompletten Remissionen und nach kombinierter Strahlentherapie 57 % mit 30 % kompletten Remissionen. Auf die mediane Überlebenszeit der Patienten hatte die Bestrahlung nur einen geringen Einfluss (3,2 vs. 3,5 Monate). Es zeigte sich jedoch eine deutliche Erhöhung der Rate der Patienten, die 6 bzw. 12 Monate überlebten. Die Studie hat somit einen Vorteil für eine zusätzliche Strahlentherapie erbracht (Evidenzgrad 1b)

Die Modifikation der Hirnbestrahlung als Hippocampus-sparende Bestrahlung bei Hirnmetastasen des SCLC ergab in einer Phase II Studie [1349] günstigere Ergebnisse bezogen auf die neurokognitiven Effekt, es fand sich eine verbesserte Lebensqualität und Gedächtnisleistung. Nur 10% der späteren Hirnmetastasen traten in dieser Region auf, die dann noch einer Stereotaxie (SRS) zugänglich wären.

Auch ein Vergleich bei der PCI der Ganzhirn-Bestrahlung mit oder ohne Hippocampus-Schonung ergab einen funktionellen Vorteil für die Patienten. [1350]

Aus den randomisierten Studien mit Einsatz einer primären kombinierten Chemo-Immuntherapie liegen keine ausreichenden Erfahrungen zum parallelen Einsatz einer Ganzhirnbestrahlung vor. In der IMPOWER 133 Studie und in der KEYNOTE 604 Studie waren nur Patienten nach vorausgegangener Bestrahlung eingeschlossen, in der CASPIAN Studie nur asymptomatische Patienten. Daher ist die Toxizität des Vorgehens nur schwer einschätzbar.

Auch bei SCLC ist die Durchführung der Stereotaxie eine Option. In der FIRE SCLC Studie (Rusthoven et al, Lancet Oncology 2020) wurden die Ergebnisse aus 28 Einzelinstituten zusammengetragen. 710 Patienten mit 1 bis zu mehr als 10 Hirnmetastasen wurden analysiert. Für die Gesamtgruppe betrug das mediane OS 8.5 Monate, es war bei Patienten mit einer Hirnmetastase länger als bei Patienten mit 6-10 Hirnmetastasen (11.0 Monate vs. 8.5 Monate). Das Hirnmetastasen Rezidivrisiko betrug 42% zum Zeitpunkt 12 Monate nach Bestrahlung, die lokale Kontrolle war mit 93% hoch. Die Stereotaxie ist somit bei Patienten mit einer begrenzten Anzahl an Hirnmetastasen eine Therapiealternative mit allerdings hohem Risiko einer weiteren Hirnmetastasierung im Verlauf.

9.6.3.3. Konsolidierende Mediastinalbestrahlung

| 9.31 | Konsensbasierte Empfehlung |
|-----------|--|
| EK | Patienten in gutem Allgemeinzustand mit Remission nach first-Line Systemtherapie kann eine konsolidierende Mediastinal- und Primärtumorbestrahlung angeboten werden, insbesondere wenn eine limitierte Fernmetastasierung und/oder eine hohe thorakale Tumorlast vorlagen. |
| | Starker Konsens (100%) |

Bei Patienten mit sehr guter Teil- oder Vollremission der Fernmetastasierung deuten bereits die Ergebnisse von Jeremic et al. 1999 [1356] darauf hin, dass die konsolidierende Primärtumorbestrahlung die Überlebenszeit verlängern könnte.

In einer randomisierten internationalen Phase-3-Studie wurde eine kurzfristige (< 6 Wochen nach Ende First-Line Therapie) niedrig dosierte (30 Gy/3 Gy) konsolidierende Mediastinalbestrahlung [1354], [1355] bei Pat. mit metastasiertem SCLC in gutem Allgemeinzustand mit Response nach First-Line Systemtherapie getestet. Obwohl die Studie bezüglich des 1-Jahres-Überlebens keinen Vorteil zeigte, fand sich ein signifikant verbessertes 2-Jahres Überleben zusammen mit einem hochsignifikant verbesserten progressionsfreien Überleben.

Daher sollte Respondern, vor allem mit limitierter Fernmetastasierung und hoher intrathorakaler Tumorlast eine konsolidierende Mediastinalbestrahlung angeboten werden.

9.6.3.4. Symptomorientierte palliative Bestrahlung

| 9.32 | Konsensbasierte Empfehlung |
|-----------|--|
| EK | Die Indikationen zur palliativen Bestrahlung an „Orten der Not“, z.B. thorakal oder ossär sollen im Erkrankungsverlauf regelmäßig symptom- und befundbezogen geprüft werden. |
| | Starker Konsens (100%) |

Bei unzureichender lokaler Tumorkontrolle durch die alleinige Chemotherapie, chemotherapieresistenter oberer Einflusstauung, drohender oder vorhandener Komplettaelektase, Trachealinfiltration oder nicht beherrschbarer Tumordinfiltration in lungenangrenzende Organe ist die Indikation zur palliativen Strahlentherapie zu prüfen. Entsprechend ist bei schmerzhaften oder komplikationsdrohenden Knochen- oder Organmetastasen zu verfahren. Die Strahlentherapie hat hier ein ausschließlich palliatives schmerzlinderndes und komplikationsverhinderndes Ziel und wird nicht primär zum Zwecke der Überlebenszeitverlängerung eingesetzt.

Zusammenfassung und Wertung

Bei Patienten mit Remission soll im Anschluss an die Chemotherapie eine prophylaktische Schädelbestrahlung angeboten werden, da sie die Inzidenz von Hirnmetastasen reduziert. Falls keine PCI durchgeführt wird, sollen 3-monatliche MRT-Hirn-Kontrolle durchgeführt werden.

Patienten mit Hirnmetastasierung sollten im Behandlungsverlauf eine Schädelbestrahlung erhalten. Diese sollte bei symptomatischen Patienten mit multilokulärer Metastasierung eher vor der kombinierten Chemo-Immuntherapie, bei asymptomatischen Patienten eher danach erfolgen.

Falls verfügbar, kann eine Hippocampus-sparende Bestrahlung eingesetzt werden.

Die Stereotaxie von Hirnmetastasen beim SCLC ist bei einer begrenzten Anzahl von Hirnmetastasen eine Alternative mit allerdings hohem Risiko einer weiteren Hirnmetastasierung.

Bei Remission einer Fernmetastasierung sollte Patienten in gutem Allgemeinzustand eine konsolidierende Bestrahlung der initialen thorakalen Tumorregion angeboten werden

Die weiteren strahlentherapeutischen Indikationen ergeben sich symptomorientiert.

9.7. Therapie der älteren Patienten

9.7.1. Aspekte der Chemotherapie

| 9.33 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-----------|--|------------------|
| EK | Patienten im Alter über 75 Jahren weisen eine höhere Hämatotoxizität und eine verringerte Metabolisierungsrate der Chemotherapie auf. Die Wahl der Chemotherapiedosierung sollte diesen Einschränkungen Rechnung tragen. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 9.34 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|---|----------|
| EK | Im Alter über 85 Jahre sollte die Indikation zur Chemotherapie individuell gestellt werden. Hier sollten dosisreduzierte Protokolle oder ggf. auch wöchentliche und gut steuerbare Regime zum Einsatz kommen. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Hintergrund

Alter per se ist kein negativer Prognosefaktor und grundsätzlich unterscheidet sich die Wirksamkeit der Chemotherapie bei älteren Patienten nicht im Vergleich zu einem jüngeren Patientenkollektiv.

Bisher liegen nur wenige Studien zur Chemotherapiewirksamkeit explizit bei älteren Patienten vor [1357], [1358]. Diese belegen, dass insbesondere die Kombination Carboplatin/Etoposid auch bei älteren Patienten eine hohe Effektivität mit tolerablen Nebenwirkungen besitzt. Auch in der Phase-II-Studie von Quiox et al. (2001) mit Einsatz der Kombination Etoposid und Carboplatin wurden bei 38 Patienten mit einem medianen Alter von 76 (70-88) Jahren eine Remissionrate von 76 %, eine mediane Überlebenszeit von 237 Tage und ein 1-Jahres-Überleben von 26 % erreicht.

Die japanische Untersuchung von Okamoto et al. 2005 [1359] hat Carboplatin/Etoposid gegen ein auf drei Tage gesplittetes Cisplatin in Kombination mit Etoposid geprüft. Eingeschlossen wurden insgesamt 220 überwiegend ältere Patienten mit extensive disease. Carboplatin wurde in einer Dosis von AUC5 in Kombination mit Etoposid 80 mg/m² Tag 1-3 gegeben. Cisplatingabe erfolgte mit 25 mg/m² Tag 1-3 in Kombination mit Etoposid 80 mg/m² an den gleichen Tagen. Die Auswertung der Studie zeigte keinerlei Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen. Die Remissionsrate lag bei 73 %, das mittlere Überleben bei 10,6 versus 9,8 Monaten und das Einjahresüberleben bei 41 versus 35 %. Cisplatin/Etoposid und Carboplatin/Etoposid scheinen somit auch

bei älteren Patienten eine vergleichbare Wirksamkeit zu besitzen. Bei Cisplatin/Etoposid ist die Nebenwirkungsrate offenbar durch Aufteilen der Cisplatinosis zu senken.

Zur Wirksamkeit der kombinierten Chemo-Immuntherapie in der Erstlinie stehen die Sungruppenanalysen aus den randomisierten Studien zur Verfügung. In der IMPOWER 133 Studie waren 46 % der Patienten älter als 65 Jahre. Erstaunlicherweise war der Effekt der kombinierten Chemo-Immuntherapie in dieser Gruppe der älteren Patienten stärker ausgeprägt als in der Gruppe der jüngeren Patienten im Alter von unter 65 Jahren. Die medianen Überlebenszeiten betragen für die älteren Patienten 12.5 vs. 9.6 Monate (HR 0.53) und für jüngere Patientengruppe 12.1. vs 11.6 Monate (HR 0.92).

In der CASPIAN Studie waren 41 % der Patienten über 65 Jahre. Hier war der Effekt der kombinierten Chemo-immuntherapie bei den älteren Patienten (HR 0.92) eher etwas geringer ausgeprägt als bei den jüngeren Patienten (HR 0.76)

Zur second line Therapie mit Topotecan oder Amrubicin liegen Analysen für Patienten im Alter über 70 Jahre vor. Hier wird von einer vergleichbaren Wirksamkeit wie im jüngeren Vergleichskollektiv berichtet. Insbesondere beim Einsatz von Topotecan ist jedoch die erhöhte Myelotoxizität zu beachten.

9.7.2. Aspekte der Bestrahlung

| 9.35 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|---|
| Empfehlungsgrad B | Entscheidendes Auswahlkriterium für den Einsatz der Strahlentherapie bei älteren Patienten scheint eher der Allgemeinzustand der Patienten als das kalendrische Alter zu sein. In einem Alter zwischen 70 und 75 Jahren ist auch die Durchführung einer simultanen Chemostrahlentherapie bei sehr gutem Allgemeinzustand möglich mit Ergebnissen, die denen der jüngeren Patienten vergleichbar sind. In diesem Alter sollte daher ein simultanes Vorgehen erwogen werden (Evidenzgrad 1b). |
| Level of Evidence 1b | |
| | Konsens |

| 9.36 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|---|
| Empfehlungsgrad 0 | Im Alter über 75 Jahren liegen zur simultanen Chemo-Strahlentherapie keine Daten vor. Aufgrund der erhöhten Toxizität sollte bei diesen Patienten auf ein simultanes Vorgehen verzichtet werden. Hier kann eine konsolidierende Primärtumorbestrahlung bei gutem Allgemeinzustand und fehlenden Komorbiditäten erwogen werden (Evidenzgrad 3b). 2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung) |
| Level of Evidence 3b | |
| | Konsens |

| | |
|--------------------------------|---|
| 9.37 | Evidenzbasierte Empfehlung |
| Empfehlungsgrad 0 | Die Indikationen zur prophylaktischen Schädelbestrahlung entsprechen denen des jüngeren Patientenkollektivs (Evidenzgrad 3b, Empfehlungsgrad C). Zerebrovaskuläre Begletrisiken der Patienten sollten hierbei adäquate Beachtung finden. (Evidenzgrad 3b).2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung) |
| Level of Evidence 3b | |
| | Konsens |

Hintergrund

In der Patientengruppe limited disease konnte in der Metaanalyse zur Strahlentherapie [1285] kein Überlebensgewinn durch eine Primärtumorbestrahlung im Alter von über 70 Jahren nachgewiesen werden (Evidenzgrad 1a). Die Indikation zur Strahlentherapie muss daher beim älteren Patienten besonders kritisch überprüft werden.

Bei geeigneter Patientenauswahl ist jedoch auch bei älteren Patienten grundsätzlich die Durchführung einer simultanen Chemo-Strahlentherapie analog zum Behandlungsprotokoll der jüngeren Patienten mit limited disease möglich. Die Untersuchung von Schild et al. 2005 [1360] hat eine Subgruppenanalyse für die ältere Patientengruppe in der NCCTG-Studie hinsichtlich hyperfraktionierter versus konventionell fraktionierter simultaner Chemo-Strahlentherapie durchgeführt. In diese Studie wurden insgesamt 209 jüngere und 54 ältere Patienten > 70 Jahre aufgenommen. Der Vergleich der Zwei- und der Fünfjahresüberlebensraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Altersgruppen mit Zweijahresüberlebensraten von 48 % versus 33 % und Fünfjahresüberlebensraten von 22 % versus 17 % (Evidenzgrad 1b).

9.7.3. Operation bei älteren Patienten

Auch bei älteren Patienten ist bei Vorliegen einer sehr begrenzten Erkrankung (T1-2N0-1M0) grundsätzlich eine anatomiegerechte Operation möglich. Dabei ist allerdings zu beachten, dass das grundsätzliche operative Risiko mit dem Alter steigt und insbesondere Pneumektomien und Lobektomien bei älteren Patienten mit höherem Risiko als bei jüngeren Patienten verbunden sind. Sind die Kriterien für ein operatives Vorgehen (siehe [Kapitel 4.1](#)) gegeben, so ist grundsätzlich auch bei älteren Patienten die Möglichkeit der operativen Resektion zu prüfen (Empfehlungsgrad D). Diese Empfehlung basiert auf der Annahme, dass das operative Risiko beim kleinzelligen Lungenkarzinom ähnlich dem des Nichtkleinzelligen Lungenkarzinom ist. Studien zur Operation bei kleinzelligen Karzinomen im höheren Alter stehen nicht zur Verfügung.

10. Behandlung des Lungenkarzinoms mit Interventionellen Verfahren

10.1. Maligner Pleuraerguss

Der maligne Pleuraerguss ist eine häufige Komplikation eines Lungenkarzinoms. Wenn die systemische Behandlung versagt, sollte eine möglichst effektive und wenig eingreifende Therapie verwendet werden. Die thorakoskopische Talkumpleurodese ist die wirksamste Methode, wenn sichergestellt ist, dass die Lunge ausdehnungsfähig ist [303],[1361], [1362], [1363], [1364], [1365] (Evidenzgrad 1b). Die respiratorische Komplikationsrate nach Poudrage (13,5 %) ist höher als nach Gabe des Talkums über eine Thoraxdrainage (5,6 %) [1362] (Evidenzgrad 1b). Die Rate an respiratorischen Komplikationen ist bei der Verwendung von Talkum mit einer Partikelgröße über 10 µm geringer [1366], [1367] (Evidenzgrad 2a). Die Poudrage kann in Allgemeinnarkose oder Lokalanästhesie durchgeführt werden [1368], [1369], [1370], [1371], [1372] (Evidenzgrad 1a). Die Applikation der Pleurodese über eine Thoraxdrainage ist weniger effektiv als eine Poudrage, aber effektiver als eine Drainage alleine [1373], [1362], (Evidenzgrad 1b). Die Substanzen Tetrazyklin, Bleomycin oder andere Chemikalien sind weniger effektiv als Talkum [1363], [1374], [1375] (Evidenzgrad 3a). Die rotierende Lagerung des Patienten nach Injektion von Talkum über eine Thoraxdrainage ist nicht sinnvoll [1376] (Evidenzgrad 2b). Dauerdrainagen oder pleuroperitoneale Shunts sind bei gefangener Lunge einsetzbar, die Komplikationsrate ist jedoch bedingt durch Verlegung der Drainage oder Infektionen (15-21 %) hoch [1377], [1378], [1379] (Evidenzgrad 4).

Die Publikationen haben nicht das Symptom Luftnot, sondern isoliert den Effekt der Maßnahmen auf den Pleuraerguss untersucht. In Abhängigkeit von der Ausdehnung des Primärtumors oder einer Lungenmetastasierung ist es möglich, dass die Symptome des Patienten durch die Evakuierung des Pleuraergusses nicht beeinflusst werden. Man kann davon ausgehen, dass die Behandlung des rezidivierenden und symptomatischen Pleuraergusses durch eine einzelne effektive Maßnahme im Gegensatz zu wiederholten Interventionen von dem Patienten als günstiger erlebt wird. Die Mortalität ist als Folge der fortgeschrittenen Grunderkrankung hoch. Die 30-Tage-Letalität wird mit bis zu 10 %, die mediane Lebenserwartung mit 3 - 6 Monaten angegeben.

| 10.1 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|-------------------------------|--|
| Empfehlungsgrad 0 | Durch entsprechende Untersuchungen (Bronchoskopie / CT-Thorax) sollte sichergestellt sein, dass die Ausdehnungsfähigkeit der Lungen nicht durch eine bronchiale Obstruktion verhindert wird (Evidenzgrad 4). Durch Pleurapunktion oder eine dünnlumige Drainage sollte geprüft werden, ob sich die Lunge entfalten kann (Evidenzgrad 4). 2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung) |
| Level of Evidence 4 | |
| | Konsens |

| 10.2 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|---|
| Empfehlungs-grad A | Das optimale Verfahren bei Patienten mit Lungenkarzinom und rezidivierendem, symptomatischem, malignen Pleuraerguss* stellt die thorakoskopische Poudrage mit Talkum (5 – 10g) dar (Evidenzgrad 1a).* Ein Pleuraerguss wird dann als maligne bezeichnet, wenn darin bösartige Zellen oder Gewebe nachgewiesen werden. |
| Level of Evidence 1a | |
| | Konsens |

| 10.3 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|---|
| Empfehlungs-grad B | Das Verfahren kann in Narkose oder Lokalanästhesie erfolgen (Evidenzgrad 1a). |
| Level of Evidence 1a | |
| | Konsens |

| 10.4 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|--|
| Empfehlungs-grad B | Das verwendete Talkum sollte auf eine Partikelgröße > 10 µm eingestellt sein (Evidenzgrad 2a). |
| Level of Evidence 2a | |
| | Konsens |

| 10.5 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|--|
| Empfehlungs-grad B | Eine komplikationsärmere aber weniger effektive Alternative ist die Behandlung über eine Thoraxdrainage mit Talkumsuspension oder einem Tetracyklinderivat (Doxycyclin 500 mg). Eine Pleurodese mit lokalen Zytostatika wird nicht empfohlen (Evidenzgrad 1a). |
| Level of Evidence 1a | |

| | |
|-------------|-----------------------------------|
| 10.5 | Evidenzbasierte Empfehlung |
| | Konsens |

| | |
|-------------------------------|---|
| 10.6 | Evidenzbasierte Empfehlung |
| Empfehlungsgrad 0 | Im Falle einer gefangenen Lunge kann eine Thoraxdauerdrainage oder ein pleuroperitonealer Shunt verwendet werden (Evidenzgrad 4). 2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung) |
| Level of Evidence 4 | |
| | Konsens |

10.2. Hämoptysen

Hämoptysen sind eine häufige Komplikation des Lungenkarzinoms (20 %), besonders bei zentralen Lungenkarzinomen. Etwa 3 % der Patienten versterben am Blutsturz. Die potentielle Lebensbedrohlichkeit resultiert aus der Verlegung der zentralen Atemwege durch Blut und/oder Koagula, nicht aus der hämodynamischen Konsequenz der Blutung [1380], [1381], [1382] (Evidenzgrad 2b).

Blutungsquelle sind zumeist Bronchial- oder Interkostalarterien. Blutungsursache sind fragile Gefäße der Neovaskularisation des Tumors, welche durch Nekrose, Traumatisierung durch Husten oder nach iatrogener Irritation beschädigt wurden.

Eine massive Hämoptoe mit Expektoration von mindestens 200 ml Blut in 24 Stunden ist mit einer hohen Letalität von ca. 40 % behaftet [1382], (Evidenzgrad 2c). Leichte Hämoptysen erfordern häufig keine Interventionen, Patienten mit stärkeren Hämoptysen sollten jedoch einer blutstillenden Therapie mit palliativer oder kurativer Zielsetzung zugeführt werden.

10.2.1. Notfallmaßnahmen und Diagnostik

Die kurative Therapie mittels Resektion des blutenden Lungenareals ist wegen der Inoperabilität des Tumors zumeist nicht möglich. Folglich stehen im Falle einer Hämoptoe zunächst die Offenhaltung der zentralen Atemwege und die Oxygenierung im Vordergrund. Die Intubation und Blockung eines kontralateralen Hauptbronchus ist effektiv, um die nicht blutende Lunge zu schützen. Dabei erleichtern großlumige Tuben die Bronchialtoilette und die bronchoskopische Intervention.

Die wichtigste diagnostische Maßnahme ist die Bronchoskopie. Zur Blutungslokalisation oder zum Staging kann darüber hinaus ein CT des Thorax notwendig werden [1383](Evidenzgrad 1c).

Therapie

Die Bronchoskopie dient diagnostisch der Identifikation der Blutungsquelle und therapeutisch der Entfernung von Blut und/oder Koagula. Bei der bronchoskopischen Blutstillung kommen mit der Intention der Vasokonstriktion Eiswasser und /oder vasoaktive Substanzen (z.B. 1 ml Adrenalin 1:10 000 auf 10ml isotonische NaCl-Lösung) zum Einsatz. Bei Hämoptoe kann bronchoskopisch der entsprechende Lappenbronchus mittels Ballonkatheter tamponiert werden, der nachfolgend für 24-48 Stunden belassen wird [1384] (Evidenzgrad 3b).

Bei Fortbestand der Hämoptoe nach lokalen Maßnahmen ist die Bronchialarteriographie und nachfolgender Bronchialarterienembolisation (BAE) klinische Praxis. Die Studienlage ist allerdings limitiert. Es liegen 12 Studien vor: Im Ergebnis dessen wird, ungeachtet des Embolisationsmaterials, eine primären Blutstillungsrate in 77-100 % der Fälle mit der BAE erreicht [1385] [1386], [1387], [1388], [1389] (Evidenzgrad 2b). Als Embolisate dienen vornehmlich Platin-Coils, Gelantine- und Polyvenylalkohol-Partikel, bzw. Kombinationen [1386] [1389]. Ernsthafte Komplikationen, z.B. Aortendissektion, Perforation oder neurologische Defizite treten selten (2-4 %) ein [1387], [1385] (Evidenzgrad 2b).

Rezidive treten bei 9 % innerhalb des ersten Monates [1388] (Evidenzgrad 4) und bis zu 53 % innerhalb des ersten Jahres auf [1385], [1389] (Evidenzgrad 3a). Bei Rezidiven kann die BAE mit unveränderter Erfolgswahrscheinlichkeit wiederholt werden [1387], [1389], [1390] (Evidenzgrad 2b). Die Patienten profitieren hinsichtlich Palliation und Lebensdauer. Nach BAE wurde im Vergleich zu einer konservativ behandelten historischen Kontrollgruppe eine signifikante Verbesserung der medianen Überlebenszeit (138 Tage vs. 69 Tage) nachgewiesen. Letale Blutungen wurden vor allem bei Blutungsrezidiven ohne BAE beobachtet [1389] (Evidenzgrad 2b).

Blutungen zentral gelegener Tumorerläsionen sind vorzugsweise einer Laserkoagulation (Nd-YAG-Laser), Elektrokoagulation oder Argon-Plasma-Coagulation (APC) zugänglich. Damit wird in ca. 60 % der Fälle eine Blutstillung erreicht [1391] (Evidenzgrad 3b). APC erzielte im Verlauf von drei Monaten eine rezidivfreie Blutstillung [1392] (Evidenzgrad 3b).

| 10.7 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|--|
| Empfehlungsgrad B | Bei Hämoptysen ist eine Bronchoskopie zur Identifikation der Blutungsquelle und Blutstillung mittels lokaler Maßnahmen indiziert (Evidenzgrad 2a). |
| Level of Evidence 2a | |
| | Konsens |

| 10.8 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|-----------------------------|--|
| Empfehlungsgrad B | Die Bronchialarterienembolisation ist eine effektive und sichere Methode zur Therapie massiver oder mäßiger, rezidivierender Hämoptysen. Bei Rezidivblutung sollte sie wiederholt werden (Evidenzgrad 2a). |

| | |
|--------------------------------|-----------------------------------|
| 10.8 | Evidenzbasierte Empfehlung |
| Level of Evidence 2a | |
| | Konsens |

10.3. Vena-cava-superior-Syndrom

Bis zu 40 % der Vena-cava-superior-Syndrome (VCSS) werden durch ein SCLC verursacht [1393]. Die Diagnose gründet sich auf die Symptomatik mit Zunahme des Hals- und/oder Armumfanges, Kopfschmerzen, Dyspnoe, Heiserkeit, Schluckstörungen und das Computertomogramm.

Die klinische Dramatik mit Asphyxiegefahr bei Glottisödem erfordert eine rasche, effektive Behandlung [1394], [1393]. Zur Wirksamkeit und Sicherheit unterschiedlicher Therapieoptionen liegen 5 Studien mit 103 Patienten vor, davon 93 Lungenkarzinome und zwei systematische Reviews, eine historische und eine Cochrane-Review von 2005.

Die effektivste Akutmethode ist die perkutane, endovasale Implantation eines selbstexpandierenden Wallstents in die Vena cava superior, zumeist nach Ballonangioplastie der V. cava bzw. brachiocephalica. Das Verfahren ist seit den 90er Jahren Therapiestandard und führt in 86 -100 % der Fälle innerhalb von 24-48 Stunden zu deutlicher Regredienz der Symptome [1395], [1396], [1397]. Die überwiegende Zahl der Patienten (83-93 %) bleibt während des weiteren Krankheitsverlaufs rezidivfrei [1395], [1398]. Die Methode ist sicher und gut tolerabel [1395]. Komplikationen sind sehr selten, im Schrifttum finden sich Einzelfallbeschreibungen einer Stentmigration, einer retroperitonealen Blutung und einer Thrombose der V. cava bei nicht antikoaguliertem Patienten [1396]. Die Stentimplantation in die V. cava kann zu jedem Zeitpunkt im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes erfolgreich eingesetzt werden [1397]. Eine Antikoagulation ist nicht erforderlich. Bei Nachweis von Thromben wurde unter Therapie mit niedermolekularen Heparinen keine Stentthrombosierung beobachtet.

Nach Chemotherapie oder Radiatio bzw. der Kombination beider wird eine Symptomregredienz bei 60 - 77 % der Behandelten erreicht [1399]. Für das kleinzellige Karzinom wurde eine effektive Palliation des Vena-cava-superior-Syndrom in 76.9 % der Fälle, bei kombinierter Radiochemotherapie in 83 % der Fälle erreicht. Die Besserung tritt im Unterschied zur Stentimplantation erst nach durchschnittlich 7 bis 14 Tagen ein. Beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom liegen die Erfolgsraten beträchtlich niedriger, eine Symptomlinderung wurde mittels Chemotherapie bei 59 % der Patienten, mittels Bestrahlung bei 63 % erzielt [1399].

Der Effekt der medikamentösen Therapie mit Diuretika und Kortison ist nicht belegt [1394], [1400]. Die Antikoagulation kann symptomlindernd wirken [1401], [1394].

| | |
|-----------------|--|
| 10.9 | Evidenzbasierte Empfehlung |
| Empfehlungsgrad | Die Methode der Wahl zur Palliation des Vena- cava-superior-Syndroms ist die perkutane intravasale Stentimplantation, die eine rasche und sichere Palliation |

| | |
|-------------------|---|
| 10.9 | Evidenzbasierte Empfehlung |
| B | ermöglicht. Beim therapienaiven kleinzelligen Lungenkarzinom ist primär eine Chemo- und/oder Radiotherapie angezeigt, die Stentimplantation ist Patienten mit therapierefraktärem oder rezidivierendem Vena-cava-superior-Syndrom vorbehalten. (Evidenzgrad 2a) |
| Level of Evidence | |
| 2a | |
| | Konsens |

10.4. Tracheobronchiale Tumorobstruktion

Bei symptomatischen Stenosen der zentralen Atemwege können endoskopische Maßnahmen zur sofortigen Linderung der Beschwerden (Luftnot, Husten, Sekretverhalt) und zur Auflösung einer poststenotischen Pneumonie führen [1402](Evidenzgrad 2c).

Primärziel ist die Verbesserung der Lebensqualität, eine Lebenszeitverlängerung kann durch eine Verbesserung der klinischen Gesamtsituation und die Symptomkontrolle erzielt werden (Evidenzgrad 4).

Messbare Funktionsverbesserungen können nur erzielt werden, falls funktionsfähiges, perfundiertes Parenchym durch die Tumordesobliteration rekrutiert werden kann.

Kleine, frühe Tumore konnten bei funktionell inoperablen Patienten eradiziert werden, in Einzelfällen konnte technische Operabilität erzielt werden.

| | |
|-----------------------------|---|
| 10.10 | Evidenzbasierte Empfehlung |
| Empfehlungsgrad 0 | Die palliativen, endoskopischen Methoden zur Behandlung der tracheobronchialen Tumorobstruktion sollten jedem Tumorpatienten zugänglich sein, auch wenn die primär behandelnde Abteilung diese nicht im eigenen Haus vorhält (Evidenzgrad 5). Es stehen verschiedene Verfahren der Desobliteration und der lokalen Tumorbehandlung zur Verfügung. 2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung) |
| Level of Evidence | |
| 5 | |
| | |

10.4.1. Mechanische Verfahren, Abtragung

Exophytische Tumoranteile können mit der Kante des starren Bronchoskops, mit Zangen oder Ballons abgetragen werden. Da hierbei primär keine Blutstillung erfolgt, ist das Risiko höher als bei anderen Verfahren. Lebensqualitätsverbesserungen sind kasuistisch beschrieben [1403], [1404]. Arbeiten mit dem flexiblen Bronchoskop und Ballons ist möglich, Unterstützung der Atmung durch Jet-Ventilation erleichtert die Prozedur [1405] (Evidenzgrad 3b).

| 10.11 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--|---|
| Empfehlungsgrad 0 | Die mechanischen Verfahren der Abtragung exophytischer Tumoranteile mit der Kante des starren Bronchoskops, mit Zangen oder Ballons haben Sofortwirkung, können aber nur noch für Notfallsituation empfohlen werden, falls keine anderen Verfahren zur Verfügung stehen (Evidenzgrad 4). Ballondilatation mit dem flexiblen Bronchoskop ist möglich (Evidenzgrad 3b). 2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung) |
| Level of Evidence 4 3b | 4: Mechanische Abtragungsverfahren 3b: Ballondilatation |
| | |

10.4.2. Lasertherapie

Das etablierteste, nicht-mechanische Verfahren zur Abtragung von intraluminalen Fremdgewebe ist die Laserkoagulation [1406], [1407]. Infrarotes Licht aus Dioden oder Nd-YAG-Lasern wird über Fasern durch den Arbeitskanal auf das Tumorgewebe geleitet. Abhängig von der Energie wird koaguliert oder vaporisiert. Die Eindringtiefe liegt bei ca. 5- 8 mm. Bei Trachealbefall kann eine Symptomverbesserung (Lebensqualität) in über 80 % der Fälle erzielt werden [1407], [1408] (Evidenzgrad 3b). Der Effekt tritt sofort ein. Bei Befall von Lappenbronchien liegt der klinische Erfolg bei ca. 40 %. Ohne lokale Differenzierung bessert sich die Lungenfunktion bei 70 – 80 % der Patienten, der Peakflow steigt um 25 %, Perfusion und Sauerstoffsättigung bessern sich in 30 % der Fälle [1409], [1410] (Evidenzgrad 4).

Das Verfahren ist sicher, die Komplikationsraten (Blutung, Perforation, Asphyxie, Brand, Pneumothorax) liegen unter 2 % [1402], [1411], [1412] (Evidenzgrad 4). Der Laserschmauch kann zu relevanten Atemwegsreizungen führen [1414]. Arbeiten mit dem flexiblen Bronchoskop ist möglich [1415], [1416], die starre Bronchoskopie wird bevorzugt und als sicherer angesehen, ohne dass dies durch Studien belegt ist [1406], [1413], [1407], [1417], [1402] (Evidenzgrad 4).

In Einzelfällen konnten bei inoperablen Patienten kleine Frühumore eradiziert werden (Fallberichte, z.B. [1407]) (Evidenzgrad 4).

Lebenszeitverlängerungen bis zu 4 Monaten sind bei palliativer Anwendung zu erwarten, falls eine komplette Rekanalisation der zuvor verschlossenen Bronchien gelingt. Diese ist größer als bei alleiniger Notfallstrahlentherapie [1416], [1418], [1408] (Evidenzgrad 3b).

Der Laser kann sinnvoll mit anderen Verfahren wie Stenteinlage, Brachytherapie und perkutaner Strahlentherapie kombiniert werden [1402], [1407], [1408], (Evidenzgrad 3b).

| 10.12 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--|--|
| Empfehlungsgrad 0 | Bei zentralem Tumorbefall, besonders bei Befall der Trachea und der Hauptbronchien mit exophytischem Fremdgewebe führt die Anwendung des Lasers zur sofortigen Symptomlinderung (Evidenzgrad 3b). Arbeiten mit dem starren Bronchoskop wird empfohlen, besonders bei großen Tumoren in der Trachea (Evidenzgrad 4).2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung) |
| Level of Evidence 3b 4 | 3b: Laser 4: Bronchoskop |
| | |

| 10.13 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|--|
| Empfehlungsgrad B | Kombination mit Stenteinlage und / oder Brachytherapie stabilisiert den positiven Effekt (Evidenzgrad 3b). |
| Level of Evidence 3b | |
| | |

| 10.14 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|-------------------------------|--|
| Empfehlungsgrad 0 | In Einzelfällen können kleine Schleimhauttumore eradiziert werden, sofern sie auf die intraluminale Oberfläche beschränkt sind. Dies sollte nur bei inoperablen Patienten erwogen werden (Evidenzgrad 4).2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung) |
| Level of Evidence 4 | |
| | |

10.4.3. Elektroverfahren

Verschiedene Methoden zur endobronchialen Desobliteration stehen zur Verfügung, die je nach Expertise des behandelnden Arztes eingesetzt werden können [\[1402\]](#) [\[1419\]](#)[\[1420\]](#)[\[1421\]](#)[\[1423\]](#)[\[1424\]](#)[\[1425\]](#)[\[1422\]](#)[\[1426\]](#)

Mit allen Hochfrequenzstrom-Geräten ist ebenso wie bei der Laseranwendung eine sofortige Desobliteration bei zentralem Tumorbefall zu erzielen. Die Eindringtiefe des APC ist mit ca. 2 – 3 mm geringer als die des Lasers. Die zunehmende Verbreitung spricht dafür, dass die Verfahren nicht nur preiswerter sondern auch bezüglich der klinischen Anwendbarkeit dem Laser ebenbürtig sind [1427], [1420] (Evidenzgrad 4). Es gibt noch keine verwertbare Vergleichsstudie.

Neben der Schneidwirkung nutzt man besonders die Koagulationsfähigkeiten des APC. Zur Blutstillung aus zentralem Tumorgewebe ist der Argon-Plasma-Koagulator allen anderen Verfahren überlegen [1421], [1392] (Evidenzgrad 3b).

Zur Abtragung kombiniert man die Elektroverfahren sinnvoll mit einer mechanischen Abtragung. Besonders effizient ist dies in starrer Technik mit größeren Zangen. Verbesserungen von Funktion und Lebensqualität hängen wie bei der Anwendung des Lasers davon ab, wie viel rekanalisiert werden kann. Bei Trachealbefall profitieren 80 % der Patienten [1421] (Evidenzgrad 4).

In Einzelfällen können Früh Tumore eradiziert werden [1427], [1428] (Evidenzgrad 3b).

Der Argon-Plasma-Koagulator ist für den Nichtkontakt-Modus konzipiert. Hinweisen muss man auf die Möglichkeit, dass sich Argon-Gasembolien mit kardialen und zerebralen Folgen bilden können, falls die APC-Sonde versehentlich mit hohem Gasfluss im Inneren von Tumoren aktiviert wird [1429].

Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass durch endobronchiale Interventionsverfahren die Lebensqualität von Patienten und möglicherweise auch die Lebenszeit verbessert wird.

Verschiedene Methoden zur endobronchialen Desobliteration stehen zur Verfügung, die je nach Expertise des behandelnden Arztes eingesetzt werden können.

| 10.15 | Konsensbasierte Empfehlung |
|-----------|---|
| EK | Endobronchiale Elektroverfahren wie der Argon-Plasma-Koagulator, Elektrokauter und Kryosonden können als Alternativen zum ND-YAG-Laser zur Desobliteration bei Befall der zentralen Atemwege eingesetzt werden. Die Lebensqualität wird verbessert. |
| | Konsens (95%) |

| 10.16 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|---|
| Empfehlungsgrad 0 | Zur Blutstillung ist der APC allen anderen lokalen Verfahren überlegen (Evidenzgrad 3b).2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung) |
| Level of Evidence 3b | |
| | |

| 10.17 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|-------------------------------|---|
| Empfehlungsgrad 0 | In Einzelfällen können kleine Tumore der Schleimhaut eradiziert werden. Dies sollte nur bei inoperablen Patienten erwogen werden (Evidenzgrad 4).2010: Empfehlungsgrad D (Fehlende oder inkonsistente Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung) |
| Level of Evidence 4 | |
| | |

10.4.4. Kryotherapie

Ebenso wie Hochfrequenzablationssonden können flexible Kältesonden durch den Arbeitskanal starrer oder flexibler Bronchoskope an Tumore herangeführt werden [1430], [1431]. Bei Anwendung der Kryotherapie tritt der Effekt mit zeitlicher Verzögerung von bis zu sechs Tagen ein. Da Knorpelgewebe eine hohe Kältetoleranz besitzt, wird das Verfahren bei vergleichbarer Effizienz als etwas sicherer angesehen als die Elektro- und Lasertherapie [1430] (Evidenzgrad 4). Symptomverbesserungen treten in 70 – 80 % der Fälle ein [1432], [1433] (Evidenzgrad 3b). Eine Kombination mit Radiofrequenzablation ist möglich und kann sowohl vor als auch nach Strahlentherapie durchgeführt werden [1434] (Evidenzgrad 3b). Wie bei dem Laser verbessert eine vorherige, vollständige Tumorabtragung mit der Kryosonde das Outcome der Strahlentherapie [1435] (Evidenzgrad 4). Eine mögliche Strahlensensibilisierung und eine Sensibilisierung gegen Chemotherapeutika wird nach experimentellen Studien postuliert [1435], [1436], klinische Daten, die dies bestätigen würden, gibt es nicht.

Bei Früh Tumoren unter 2 cm Längsausdehnung, die auf die Schleimhaut beschränkt sind, wurden Kurationsraten von 80 % beschrieben. Innerhalb von 4 Jahren gab es aber 28 % Lokalrezidive [1437] (Evidenzgrad 3b).

| 10.18 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|--|
| Empfehlungsgrad 0 | Die endobronchiale Kryotherapie mit starrer oder flexibler Sonde ist schonend, sicher und dabei vergleichbar wirksam wie Laser und APC. Der Effekt tritt aber später ein. Zur Tumorabtragung bei nicht akut bedrohten Patienten kann sie empfohlen werden (Evidenzgrad 3b).2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung) |
| Level of Evidence 3b | |
| | |

| 10.19 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|-----------------------------|---|
| Empfehlungsgrad B | Zur Kuration kleiner Schleimhauttumore kann die Kryotherapie versucht werden. |
| Level of Evidence | |
| | |

| 10.20 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|---|
| Empfehlungsgrad 0 | Wegen der hohen Rezidivrate sollte dies nur bei inoperablen Patienten erwogen werden (Evidenzgrad 3b).2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung) |
| Level of Evidence 3b | |
| | |

10.4.5. Photodynamische Therapie

Bei der photodynamischen Therapie (PDT) wird ein Sensitizer Stunden bis Tage vor dem endoskopischen Eingriff (meistens intravenös) appliziert. Die Selektivität von Tumorgewebe beruht auf fehlender kompetitiver Hemmung eines Endproduktes, einer aktiven Stoffwechselleistung oder einer herabgesetzten Clearance des Sensitizers aus den Krebszellen. Bei Bestrahlung mit rotem Licht aus einer Laserquelle entstehen zytotoxische Produkte, die zum direkten Tumorzerfall oder zum Tumorinfarkt durch Verschluss seiner Gefäße führen. Es gibt sehr viele Publikationen mit kleinen Fallzahlen, besonders aus Japan. Das Design der Studien ist zumeist von begrenzter Qualität. Viele Reviews und Metaanalysen mit Daten von mehr als 1200 Patienten betonen die Bedeutung der Methode [1438], [1431](Evidenzgrad 2c).

Es gibt noch immer technische Probleme, die Tumorregion vollständig und gleichmäßig auszuleuchten. Überschreitet ein invasiverer Tumor die Wand, ist wegen der Lichtabschwächung eine Tumorvernichtung nicht zu erreichen. Durch Computertomographie sollte eine tiefere Invasion ausgeschlossen werden [1429], [1439], [1440], (Evidenzgrad 4). Der endobronchiale Ultraschall ist dem hochauflösenden CT überlegen und kann die notwendigen Informationen über den Invasionsgrad liefern [1441] (Evidenzgrad 3b).

Bezüglich Symptomkontrolle und Lebenszeitverlängerung gibt es Hinweise auf eine Überlegenheit der PDT gegenüber dem YAG-Laser, aber die Studien weisen methodische Probleme auf [1442], [1439] (Evidenzgrad 3b).

Hauptnebenwirkung der jetzt zur Verfügung stehenden Sensitizer ist die allgemeine Lichtempfindlichkeit (Sonnenbrand bei normalem Tageslicht). In der palliativen Situation ist die Methode deshalb weitgehend verlassen worden. Klinisch überzeugende Beweise, dass die noch nicht zugelassenen Sensitizer überlegen sind, gibt es derzeit nicht (Evidenzgrad 5).

Zur Eradikation kleiner, auf die Schleimhaut begrenzter Tumore liegen gute Daten vor. Bei Tumoren < 1 cm Durchmesser wurden Kurationsraten von 92 % erzielt. Bei Tumordurchmessern > 2 cm sinkt die Kurationsrate unter 50 % [1440], [1443], [1443] (Evidenzgrad 3b). Kombiniert man PDT und Brachytherapie, steigt die Erfolgsrate wieder über 80 % [1444] (Evidenzgrad 3b).

Eine PDT kann wiederholt werden, mit anderen Methoden kombiniert und bei voroperierten Patienten angewendet werden. In Einzelfällen kann durch eine vorausgehende PDT lokale Operabilität erzielt werden [1445], [1446], [1447] (Evidenzgrad 4).

| 10.21 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|--|
| Empfehlungsgrad 0 | Die photodynamische Therapie ist zur Symptomkontrolle in der Palliation dem konventionellen Laser nur gering überlegen. Die Lebensqualität wird wegen der Hautsensibilisierung unverhältnismäßig beeinträchtigt. Mit den derzeit zur Verfügung stehenden Sensitizern kann eine PDT zur Palliation kaum empfohlen werden, dies kann sich ändern, falls neue Sensitizer zugelassen werden (Evidenzgrad 3b).2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung) |
| Level of Evidence 3b | |
| | |

| 10.22 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|---|
| Empfehlungsgrad 0 | Zur Eradikation von Frühstumoren unter 1 cm Durchmesser, die auf die Schleimhaut beschränkt sind, ist die PDT das wirksamste Verfahren. Eine vorherige Untersuchung mit dem endobronchialen Ultraschall sollte erfolgen, um eine tiefere Invasion auszuschließen (Evidenzgrad 3b).2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung) |
| Level of Evidence 3b | |
| | |

| 10.23 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|-----------------------------|---|
| Empfehlungsgrad 0 | Bei Tumorlängen zwischen 1 cm und 2 cm ohne tiefere Invasion sollte eine Kombination mit Brachytherapie erfolgen (Evidenzgrad 3b).2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung) |

| | |
|--------------------------------|-----------------------------------|
| 10.23 | Evidenzbasierte Empfehlung |
| Level of Evidence 3b | |
| | |

| | |
|------------------------------|---|
| 10.24 | Evidenzbasierte Empfehlung |
| Empfehlungs-grad 0 | Die Verfahren können derzeit nur in Studien empfohlen werden, die Chirurgie, auch mit bronchoplastischen Eingriffen, bleibt zunächst Standard. Eine PDT kann bei inoperablen Patienten gerechtfertigt werden.2010: Empfehlungsgrad D (Fehlende oder inkonsistente Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung) |
| Level of Evidence | |
| | |

| | |
|------------------------------|--|
| 10.25 | Evidenzbasierte Empfehlung |
| Empfehlungs-grad 0 | In Einzelfällen kann lokale Operabilität durch die PDT erzielt werden.2010: Empfehlungsgrad D (Fehlende oder inkonsistente Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung) |
| Level of Evidence | |
| | |

10.4.6. Bronchiale und tracheale Stents

Stents werden bei endobronchialen und endotrachealen Stenosen zur lokalen palliativen Behandlung von Dyspnoe und Retentionssymptomen eingesetzt. Zur Verfügung stehen Silikon- und selbstexpandierende Metallstents, welche in die Trachea und in zentrale Bronchien eingebracht werden. Indikationen sind im Allgemeinen symptomatisches endoluminales Tumorwachstum und/oder eine extrinsische Kompression.

Es wurden 33 Studien selektiert, die sich aus Fallberichten bzw. retrospektiven/ prospektiven Fallserien mit 1-162 Patienten zusammensetzen. Alle Studien entsprachen Evidenzgrad 4 [1448], [1449],[367], [1450], [1451], [1452], [1453], [1454], [1455], [1456], [1457], [1458], [1459], [1460], [1461], [1462], [1463], [1464], [1465], [1466], [1467], [1468], [1469], [1470], [1471], [1472], [1473], [1474], [1475], [1476], [1477]. Randomisierte Untersuchungen existieren nicht. Die Indikation bestand immer in einer

symptomatischen tumorbedingten hochgradigen zentralen Atemwegsstenose. Die Nachbeobachtungszeit betrug zwischen einem und 2571 Tagen.

Durch die Stentimplantation kommt es zu einer unmittelbaren und deutlichen Verbesserung des Stenosegrades und der Dyspnoe sowie von Lungenfunktionsparametern. Vereinzelt handelte es sich um Notfall-Eingriffe mit lebensrettendem Charakter. Der größte Effekt wird bei Interventionen im Bereich der Trachea erzielt. Die Erfolgsrate lag insgesamt bei über 80 %. Die lokale Kontrolle konnte in vielen Fällen über eine lange Zeit, teils bis zum Lebensende aufrecht erhalten werden. Eine Lebensverlängerung ist zu folgern, ist aber in Ermangelung randomisierter Vergleiche nicht nachweisbar. Typische Komplikationen sind das Einwachsen von Tumorgewebe in den Stent, die Stentmigration und die Sekretverlegung mit einer Häufigkeit von jeweils 10-30 %.

| 10.26 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|-------------------------------|--|
| Empfehlungsgrad 0 | Die Implantation bronchialer, trachealer und tracheobronchialer Stents ist zur palliativen Behandlung symptomatischer zentraler Atemwegsstenosen geeignet. Der Therapieeffekt tritt sofort ein. Sie kann und sollte mit anderen Methoden (z.B. Lasertherapie, Brachytherapie) kombiniert und nicht prinzipiell als letzte verfügbare Methode eingesetzt werden. Bei Tumorregredienz können Stents grundsätzlich wieder entfernt werden. Die Stentimplantation sollte bei gegebener Indikation im Rahmen der interventionellen Versorgung jedem Patienten angeboten werden bzw. zugänglich sein (Evidenzgrad 4).2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung) |
| Level of Evidence 4 | |
| | |

10.4.7. Endobronchiale Brachytherapie

Bei der endoluminalen Brachytherapie wird ein radioaktiver Strahler über einen Ausfahrkatheter, der bronchoskopisch gelegt und kontrolliert werden kann, temporär endobronchial in den Lungentumor eingebracht. Dabei wird der tumorbefallene Bereich des Bronchus zuzüglich eines kleinen Sicherheitsraumes behandelt. Die Aufenthaltszeiten an den verschiedenen Haltpunkten des Strahlers, der heute ferngesteuert ohne Belastung des Personals aus- und eingefahren wird, werden vor der Therapie entsprechend der verordneten Dosis berechnet.

Randomisierte Studien zum Einsatz der Brachytherapie in der palliativen Therapie des stenosierend wachsenden Lungenkarzinoms haben deren Effektivität nachgewiesen. Nach Laserdebulking zentral stenosierender Lungentumore wird durch die endoluminale Brachytherapie die rezidivfreie Zeit im Vergleich zur alleinigen Laserintervention verlängert [1478](Evidenzgrad 2b). Jedoch war die Brachytherapie nach der Studie von Stout et al. [1479] der perkutanen Strahlentherapie bei Patienten mit endoluminal wachsendem Lungenkarzinom ohne strahlentherapeutische Vorbehandlung unterlegen, für die bei weit fortgeschrittener Erkrankung eine lokal kurative Therapie nicht in Frage kam. Die perkutane Strahlentherapie führte zu einer höheren Rate an Symptomverbesserungen 8 Wochen nach Therapie und die so behandelten Patienten bedurften seltener einer erneuten lokalen Behandlung (Evidenzgrad 2b). Die endoluminale Brachytherapie kann als Boost im Anschluß an eine perkutanen Strahlentherapie zu

einer verbesserten Wiederbelüftungsrate und einer längeren Dauer der Symptomreduktion bei stenosierenden, zentralen Lungentumoren führen [1480], [1482], jedoch kann auch durch eine höherdosierte perkutane Strahlentherapie eine ähnliche Steigerung des palliativen Effektes erzielt werden (Evidenzgrad 2b).

Ung et al. fanden in einer systematischen Review über die randomisierten und nicht-randomisierten, prospektiven Studien zur Palliation von Symptomen mit der Brachytherapie Ansprechraten bezüglich Dyspnoe von 24-88 %, Hämoptoe von 69-100 % und Schmerzen von 43-88 % [1483] (Evidenzgrad 2a).

Auch nach strahlentherapeutischer Vorbehandlung können mit der endobronchialen Brachytherapie längerandauernde Tumorrückbildungen erzielt werden [1481] (Evidenzgrad 3b). Risiken der Brachytherapie sind die Ausbildung von Fisteln und Blutungen.

Dosierung der endobronchialen Brachytherapie: Der makroskopisch sichtbare Tumoranteil sollte in Bronchuslängsrichtung sicher erfasst werden. Der Afterloadingkatheter sollte in Bronchusmitte zentriert werden. Übliche Dosen pro Fraktion reichen von 5-10 Gy, appliziert mit hoher Dosisleistung (HDR). Die Dosierung erfolgt in der Regel berechnet auf 10 mm Achsabstand. Zusätzlich zu einer perkutanen Strahlentherapie wird die Brachytherapie in einer Dosierung von 2 x 4,8 bis 2 x 7,5 Gy mit einem Zeitabstand von mindestens einer Woche eingesetzt [1480]. Als alleinige Maßnahme wurden von der American Endocurietherapy Society eine Dosierung von 4 x 5 Gy empfohlen, aber es wurden auch Einmalbestrahlungen von 1 x 10 Gy eingesetzt [1484].

Im Einzelfall kann die Brachytherapie bei bronchoskopisch nachgewiesenen, frühen, invasiven oder in situ Karzinomen in kurativer Intention zum Einsatz kommen, wenn eine chirurgische Resektion hier nicht bevorzugt wird [1431] (Evidenzgrad 5).

Als Alternative zur endoluminalen Brachytherapie für kleine Tumorumfänge stehen heute auch perkutane Präzisionsstrahlentherapiemethoden zur Verfügung.

| 10.27 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|-----------------------------|---|
| Empfehlungsgrad B | Bei Patienten ohne strahlentherapeutische Vorbelastung ist der Einsatz der Brachytherapie in palliativer Intention im Einzelfall bei zentral stenosierendem Tumor geeignet. Wenn keine strahlentherapeutische Vorbelastung vorliegt, sollte die Brachytherapie mit einer perkutanen Strahlentherapie kombiniert werden. |
| Level of Evidence | |
| | |

| 10.28 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|-----------------------------|---|
| Empfehlungsgrad O | Bei einem Tumor mit Stenose der zentralen Luftwege und strahlentherapeutischer Vorbelastung kann die endoluminale Brachytherapie im Einzelfall geeignet sein. 2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung) |
| Level of Evidence | |

| | |
|--------------|-----------------------------------|
| 10.28 | Evidenzbasierte Empfehlung |
| | |
| | |

| | |
|----------------------------------|--|
| 10.29 | Evidenzbasierte Empfehlung |
| Empfehlungs- grad 0 | Die Brachytherapie als Boost zur perkutanen Strahlentherapie in Therapiekonzepten in kurativer Situation ist umstritten und sollte nur innerhalb von Studien durchgeführt werden. 2010: Empfehlungsgrad D (Fehlende oder inkonsistente Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung) |
| Level of Evidence | |
| | |

Konsultations

11. Psychoonkologische Versorgung von Patienten mit Lungenkarzinomen

Zur psychoonkologischen Versorgung liegt ebenfalls eine S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie vor, die auch für Patienten mit Lungenkarzinom gültig ist:

<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Psychoonkologie.59.0.html>.

In der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten wird auf die unten aufgeführten Themen detailliert eingegangen. In der Leitlinie wird auch konkret auf spezifische Belastungen von Patienten mit einem Bronchialkarzinom nach Lungenresektion eingegangen (siehe Markierung unten).

- Definition und Grundprinzipien der Psychoonkologie
- Definition
- Ziele
- Aufgabenbereiche und Maßnahmen
- Bedürfnisse nach Information und psychosozialer Versorgung
- Strukturelle Voraussetzungen psychoonkologischer Versorgungsbereiche
- Stationäre Versorgungseinrichtungen
- Ambulante psychoonkologische Versorgungseinrichtungen
- Einrichtungen der palliativen Versorgung
- Selbsthilfegruppen
- Sektorenübergreifende Koordination der psychoonkologischen Versorgung
- Psychosoziale Belastungen
- Lebensqualität und ihre Erfassung
- Körperliche, psychische, soziale und spirituelle/religiöse Probleme
- Psychoonkologisch relevante Funktionsstörungen
- Die Häufigkeiten von subsyndromalen psychischen Belastungen
- Psychische Komorbidität
- Risikofaktoren, die das Auftreten psychischer Störungen begünstigen
- Psychische Störungen gemäß ICD-10 /DSM-IV-Klassifikation
- Diagnostik
- Aufgaben und Besonderheiten
- Screening
- Diagnostische Verfahren
- Ablauf des diagnostischen Prozesses
- Psychoonkologische Interventionen
- Konzepte und allgemeine Grundlagen für die Indikationsstellung psychoonkologischer Behandlung
- Entspannungsverfahren und Imaginative Verfahren
- Psychoedukation
- Psychotherapeutische Interventionen
- Psychosoziale Beratung
- Künstlerische Therapien
- Ergänzende Therapien
- Psychopharmakotherapie
- Ergotherapie
- Physio- und Bewegungstherapie
- Besonderheiten einzelner Diagnosegruppen und ihrer Behandlung
- Sexualstörungen

- Beeinträchtigungen nach Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender allogener Stammzelltransplantation
- Beeinträchtigungen nach Entfernung des Kehlkopfes bei Larynxkarzinom
- Spezifische Belastungen infolge der Behandlung von Patienten mit gastrointestinalen Tumoren
- Spezifische Belastungen von Patienten mit einem Bronchialkarzinom nach Lungenresektion
- Patientenzentrierte Kommunikation
- Definition von patientenzentrierter Kommunikation
- Wirksamkeit von patientenzentrierter Kommunikation
- Grundprinzipien der patientenzentrierten Kommunikation
- Fortbildungsmaßnahmen zur Verbesserung der kommunikativen Kompetenz der Behandler und deren Wirksamkeit
- Qualitätssicherung
- Strukturqualität
- Prozessqualität
- Ergebnisqualität

Konsultationssfassung

12. Supportive Behandlung beim Lungenkarzinom

Zur supportiven Therapie von onkologischen Patienten gibt es eine S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie, die auch für Patienten mit Lungenkarzinom gültig ist: Siehe: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html>

In der S3-Leitlinie zur supportiven Therapie von onkologischen Patienten wird auf die folgenden Themen detailliert eingegangen:

- Tumorthherapie induzierte Anämie
- Prophylaxe der Tumorthherapie induzierten Neutropenie mit granulopoetischen Wachstumsfaktoren
- Tumorthherapie induzierte Nausea und Emesis
- Tumorthherapie induzierte Diarrhoe
- Orale Mucositis durch systemische Tumorthherapie
- Tumorthherapie induzierte Hauttoxizität
- Neurotoxizität – Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie (CIPN)
- Ossäre Komplikationen
- Ossäre Manifestationen
- Medikamentöse Intervention
- Chirurgische Intervention
- Strahlentherapeutische Intervention
- Radionuklidtherapie
- Therapie assoziierte Osteoporose
- Paravasate
- Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie
- Radiogene Enteropathie/ Enteritis
- Chronische Enteropathie/ Enteritis- Therapie der chronischen Diarrhoe
- Radiogene Proktitis
- Späte radiogene Proktitis
- Radiodermatitis
- Osteoradionekrose (ORN)
- Radiogene Mukositis
- Radiogene Xerostomie
- Radiogene Pneumonitis
- Radiotherapie induzierte Nausea und Emesis
- Strahlenfolgen an Gehirn und Rückenmark

13. Komplementärmedizin

Umfragen unter Patienten in Deutschland legen nahe, dass bis zu 80 % aller Krebskranken zu irgendeinem Zeitpunkt ihres Krankheitsverlaufs sogenannte „komplementärmedizinische“ Verfahren anwenden. Die Vielfalt dieser Verfahren ist groß und reicht von pflanzlichen Präparaten über biotechnologische Methoden bis zu spirituellen Praktiken [1485].

Nach einer Definition von Cassileth et al. ist eine „komplementärmedizinische“ Behandlung dadurch gekennzeichnet, dass die Verfahren zeitgleich zur konventionellen Therapie angewendet werden mit dem Ziel, Symptome besser zu kontrollieren, Beschwerden zu mindern und Lebensqualität zu verbessern [1486]. Viele dieser Behandlungen sind allerdings dadurch gekennzeichnet, dass ihre behauptete klinische Wirksamkeit nicht oder noch nicht ausreichend belegt und die Sicherheit vielfach nicht geprüft ist [1487].

13.1. Krankheitsauseinandersetzung

Die Beschäftigung mit „Komplementärmedizin“ ist für Betroffene immer auch Teil ihrer Auseinandersetzung mit der Erkrankung. Es geht hierbei um Perspektiven, die Hoffnung geben bei Gefühlen der Unsicherheit, Angst und Verzweiflung, und den Wunsch, „nichts zu versäumen“ oder aktiv zur Behandlung beizutragen [1488].

Allerdings entspricht nicht jeder Wunsch nach „Komplementärmedizin“ einem wirklich inneren Bedürfnis des Patienten. Manche Betroffene werden von außen, etwa durch wohlgemeinte Ratschläge von Freunden und Verwandten, dazu gedrängt oder durch eine reißerische Berichterstattung der Medien oder naive und unseriöse Versprechungen medizinischer Außenseiter fehlgeleitet.

13.2. Ärztliche Beratung

Die Beratung zu „komplementärmedizinischen“ Behandlungen sollte durch onkologisch erfahrene Fachleute durchgeführt werden und hat als wichtige Ziele:

Das therapeutische Bündnis zwischen Betroffenen und Behandlern zu stärken,

Betroffene vor Schäden zu schützen, die aus nicht qualifizierter Anwendung „komplementärmedizinischer“ Behandlungen resultieren können,

Unterstützung bei der Krankheitsverarbeitung zu leisten und

Initiativen der Betroffenen bezüglich einer gesundheitsbezogenen, aktiven und individuellen Rolle im Behandlungskonzept zu fördern [1490].

Die fachkundige Beratung vermittelt zwischen Bedürfnissen und Interessen der Betroffenen, wissenschaftlichen Daten, Aspekten des Verbraucherschutzes und einem verantwortungsvollen Umgang mit begrenzten Ressourcen im Gesundheitswesen. Kompetenz im kommunikativen Umgang mit dem Thema bedeutet, das Anliegen und Erleben der Patienten zu verstehen sowie Authentizität und Integrität des ärztlichen Handelns verständlich zu machen [1491], [1489]. Eine schroff ablehnende Haltung gegenüber der Anwendung „komplementärmedizinischer“ Verfahren kann Vertrauen in die Patienten-Arzt-Beziehung mindern, die Compliance verschlechtern und bis zum Therapieabbruch führen [1492], [1493], [1494].

13.3. Medikamentöse Verfahren

Neben Änderungen der Ernährung und der Einnahme verschiedenster Nahrungsergänzungsmittel, zählen pflanzliche Präparate (z.B. Mistelextrakte) und solche aus Tierorganen (z.B. Thymusextrakte) oder Mischpräparate (z.B. Enzympräparate) zu den am weitesten verbreiteten „komplementärmedizinischen“ Verfahren in Deutschland. Zu keinem dieser Verfahren reichen die Ergebnisse klinischer Studien aus, um eindeutige Empfehlungen für die onkologische Praxis zu geben [1487], [1491], [1495].

Bei einigen pflanzlichen Präparaten (z.B. Johanniskrautextrakte) können durch Induktion oder Inhibition gastrointestinaler und/oder hepatischer Enzyme Wechselwirkungen mit konventionellen Medikamenten auftreten [1496].

Aufgrund der teils widersprüchlichen, teils unklaren Datenlage sollten Stoffe mit antioxidativen Wirkungen, wie z.B. Selen, Vitamin C, β -Karotin oder Vitamin E, nicht in höheren Dosierungen zeitgleich zur Radio- und/oder Chemotherapie gegeben werden [1497], [1498], [1499], [1500]

13.4. Ernährung

Durch eine wissenschaftlich fundierte Ernährungsberatung, die sich individuell an den Beschwerden und Bedürfnissen der Betroffenen orientiert, krankheits- oder therapiebedingte Defizite an Nährstoffen berücksichtigt und gegebenenfalls ernährungstherapeutisch tätig wird, kann die Hoffnung der Betroffenen, mit diätetischen Maßnahmen positiv auf den Krankheitsverlauf einzuwirken, auf gesicherte Empfehlungen und Maßnahmen gerichtet und so die Anwendung unausgewogener Krebsdiäten und Einnahme nicht erforderlicher Nahrungsergänzungsmittel vermieden werden [1501], [1502], [1503].

13.5. Entspannung- und Achtsamkeitsverfahren

Der fachkundige Einsatz von Entspannungs- und Achtsamkeitsverfahren wie auch von körperbezogenen Verfahren einschl. Akupunktur und Akupressur kann erkrankungs- oder therapiebedingte Beschwerden und Belastungen mindern und helfen, dass der Umgang mit der Erkrankung erleichtert wird [1504].

Übersichtsarbeiten [1407], [1408][1409][1410] und klinische Studien [1506][1507][1505][1508][1509][1510][1512][1513][1511] bei Menschen mit unterschiedlichen Krebserkrankungen legen nahe, dass Verfahren wie Imagination, Meditation, progressive Muskelrelaxation und Hypnose zur Minderung von Angst, Niedergeschlagenheit Erschöpfung und Schmerzen beitragen.

Auch die Ergebnisse klinischer Studien zur Anwendung von Akupunktur- und Akupressurverfahren bei Menschen mit unterschiedlichen Krebserkrankungen weisen darauf hin, dass durch diese Verfahren die konventionelle Behandlung therapiebedingter Übelkeit und Erbrechen und die Schmerztherapie hilfreich ergänzt werden kann [1514][1515][1516][1517][1518]

| 13.1 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|------------------------------|---|
| Empfehlungs-grad B | Betroffene, die an Lungenkrebs erkrankt sind oder waren, sollten aktiv nach der Inanspruchnahme „komplementärmedizinischer“ Medikamente und Verfahren gefragt werden. Sie sollten die Möglichkeit bekommen, in einem offenen und an ihren Bedürfnissen orientierten Gespräch verlässliche Informationen und fachkundig Rat zu diesem Thema zu erhalten. |
| Level of Evidence | |
| | |

| 13.2 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|------------------------------|---|
| Empfehlungs-grad O | Der Einsatz von Substanzen, bei denen eine behauptete Wirksamkeit auf das Überleben, das Tumoransprechen oder die Lebensqualität und damit verbundener Faktoren nicht durch aussagekräftige Studien nachgewiesen ist, wird außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen. 2010: Empfehlungsgrad D (Fehlende oder inkonsistente Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung) |
| Level of Evidence | |
| | |

| 13.3 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|------------------------------|--|
| Empfehlungs-grad A | Bei der Einnahme pflanzlicher Präparate sollte geklärt werden, ob pharmakodynamische oder pharmakokinetische Interaktionen mit gleichzeitig eingesetzten konventionellen Medikamenten oder Diagnostika möglich sind. |
| Level of Evidence | |
| | |

| 13.4 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|------------------------------|---|
| Empfehlungs-grad B | Während Chemo- oder Strahlentherapie sollten antioxidativ wirkende Nahrungsergänzungsmittel nicht in Dosierungen gegeben werden, welche die von Fachgesellschaften in Deutschland, Österreich und der Schweiz angegebenen Referenzwerte für den täglichen Bedarf übersteigen. |
| Level of Evidence | |
| | |

| | |
|-------------|-----------------------------------|
| 13.4 | Evidenzbasierte Empfehlung |
| | |
| | |

| | |
|----------------------------------|---|
| 13.5 | Evidenzbasierte Empfehlung |
| Empfehlungs- grad B | Betroffenen, die an Lungenkrebs erkrankt sind oder waren, sollte eine fachkundige, der Krankheitssituation, der aktuellen Therapie und den Bedürfnissen angepasste Ernährungsberatung angeboten werden. |
| Level of Evidence | |
| | |

| | |
|----------------------------------|--|
| 13.6 | Evidenzbasierte Empfehlung |
| Empfehlungs- grad B | Wenn immer möglich, sollte auch der Einsatz nicht-medikamentöser Verfahren zur Minderung erkrankungs- oder therapiebedingter Beschwerden und Belastungen erwogen werden. |
| Level of Evidence | |
| | |

14. Palliativmedizinische Behandlung beim Lungenkarzinom

Bezüglich palliativmedizinischer Aspekte, unabhängig der zugrunde liegenden Diagnose, wird auf die S3-Leitlinie Palliativmedizin des Leitlinienprogramms Onkologie verwiesen.

Siehe: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Palliativmedizin.80.0.html>

Die Themen Dyspnoe, Schmerz und Betreuung im Terminalstadium wurden aufgrund der Häufigkeit und Relevanz bei Patienten mit metastasiertem Lungenkarzinom im Kapitel 14 in gekürzter Fassung anhand der S3-Leitlinie Palliativmedizin (Version 1.0, 2015) [438] adaptiert bzw. überarbeitet. Wörtliche Übernahmen sind durch Anführungszeichen kenntlich gemacht. In der im August 2019 veröffentlichten erweiterten Fassung der S3-Leitlinie gibt es darüber hinaus viele weitere für diese Patientengruppe relevante Themen wie z.B. Therapiezielfindung und Kriterien zur Entscheidungsfindung, Fatigue, Angst oder Todeswünsche, auf die wir an dieser Stelle verweisen.

14.1. Definition palliative Behandlung

Palliativmedizin ist ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien, die mit den Problemen konfrontiert sind, die mit lebensbedrohlichen Erkrankungen einhergehen, und zwar durch Vorbeugen und Lindern von Leiden, durch frühzeitiges Erkennen, und sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen belastenden Beschwerden körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art (Definition Palliative Care WHO 2002).

14.2. Dyspnoe

14.2.1. Einleitung

Dyspnoe ist ein komplexes, multidimensionales und subjektives Symptom [1519][1520]. Physikalische, psychologische, emotionale und funktionelle Faktoren beeinflussen die Einschränkungen der Atmung. Diese Faktoren sowie die subjektive Wahrnehmung des Patienten, bestimmen den Schweregrad der Dyspnoe und die Beeinträchtigung der Lebensqualität [1521]. „Atemnot ist ein häufiges Symptom bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Krebserkrankung. Eine Registererhebung bei 5.014 Krebspatienten in stationären Palliativ- und Hospizeinrichtungen in Deutschland in den Jahren 2006–2008 ergab eine Atemnot-Prävalenz von 53,4 % [1522]. Die höchste Prävalenz zeigten Patienten mit Lungenkrebs (74,3%). Diese Ergebnisse werden durch Daten aus anderen Ländern bestätigt [1523][1524][1525]. Krebspatienten mit einer pulmonalen, pleuralen oder mediastinalen Beteiligung leiden häufiger und stärker unter Atemnot [1523][1526]. In der Endphase einer Krebserkrankung nehmen Häufigkeit und Schwere von Atemnot zu [1525][1527][1528].“ [445]

Die tumorbedingten Ursachen für Dyspnoe bei Patienten mit Lungenkarzinom sind vielfältig (siehe Tabelle 30).

Tabelle 36: Ursachen und Therapie der Dyspnoe bei Lungenkarzinom

| Symptom/ Krankheitsmanifestation | Lasertherapieoptionen | Leitlinienkapitel |
|-----------------------------------|---|---|
| Tracheobronchiale Tumorbstruktion | Lasertherapie, Argon-Plasma-Koagulation, Kryotherapie, photodynamische Therapie, bronchiale und tracheale Stents, endobronchiale Brachytherapie | Kapitel 10 Behandlung des Lungenkarzinoms mit interventionellen Verfahren |
| Pleuraerguss | Punktion, Drainage, Thorakoskopie, Pleurodese | |
| Vena-cava-superior-Syndrom | Intravasale Stentimplantation, Radio | |
| Perikarderguss, Perikardtamponade | Perikarddrainage, Perikardiodese | |
| Pneumothorax | Thoraxdrainage | Kapitel 10 Behandlung des Lungenkarzinoms mit interventionellen Verfahren |
| Pulmonale Tumormanifestation | Chemotherapie | Kapitel 8 Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms |
| Lymphangiosis carcinomatosa | Chemotherapie | Kapitel 9 Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms |
| Aszites | Entlastungspunktion | |
| Obstipation | Medikamentös-physikalische Interventionen | |

| 14.1 | Konsensbasierte Empfehlung |
|-----------|--|
| EK | Bei Patienten mit Lungenkarzinom soll das Symptom Atemnot durch die subjektive Beurteilung des Patienten erfasst werden, z. B. im Rahmen einer mehrere Symptome einschließenden Erfassung. |
| | Konsens (88%) |

| | |
|-----------|--|
| 14.2 | Konsensbasierte Empfehlung |
| EK | <p>Wenn eine ursächliche Therapie der Atemnot möglich ist, soll diese vor oder parallel zu einer symptomatischen Therapie durchgeführt werden. Dabei soll Folgendes berücksichtigt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abwägung der medizinischen Indikation • Belastung sowie Nutzen für den Patienten • Patientenwille |
| | Konsens (94%) |

Hintergrund

Die Empfehlungen wurden anhand der auf einem Expertenkonsens basierenden Empfehlungen der S3-Leitlinie Palliativmedizin adaptiert. Folgende Modifikationen der ursprünglichen Empfehlungen wurden vorgenommen:

Die Empfehlungen der S3-Leitlinie Palliativmedizin sind für die Zielgruppe „Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankungen“ formuliert. In dem Adaptionprozess für die S3-Leitlinie Lungenkarzinom wurde überprüft, welche Empfehlungen Auswirkungen auf die Zielgruppe „Patienten mit einer nicht-heilbaren Lungenkarzinomerkrankung“ (NSCLC IV bzw. SCLC extensive disease) haben. Diese Zielgruppe wurde bei der Übertragung in die aktuelle Leitlinie benannt.

„Objektive Messverfahren (z.B. Blutgasanalyse, Lungenfunktionstest) oder Parameter (z.B. erhöhte Atemfrequenz) korrelieren insbesondere in fortgeschrittenen Krankheitsstadien nur unzureichend mit dem subjektiven Erleben und sind daher nicht geeignet für die Erfassung von Atemnot [1529].“ [445]

„Da Atemnot ein mehrdimensionales und multifaktorielles Symptom ist, das durch physische (und funktionale), emotionale, kognitive, spirituelle und soziale Dimensionen des Menschen moduliert wird, kann Atemnot im Rahmen einer ausführlicheren Erfassung weiter differenziert werden [1530]. Um diese Dimensionen angemessen zu erfassen, werden drei Bereiche für die Erfassung beschrieben (siehe Tabelle 31).“ [445]

(adaptiert von: Parshall et al. 2012 [1531])

Tabelle 37: Dimensionen und Outcomes von Atemnot und ihre Erfassungsinstrumente

| Dimensionen | Outcomes | Erfassung |
|--|---|--|
| Sensorisches Erleben der Atemnot | Intensität/ Schweregrad/ Stärke der Atemnot | Einzelfrage, numerisch oder kategorial (z.B. NRS 0-10, VAS, mod. Borg Skala) |
| Emotionale Belastung durch die Atemnot | Unangenehmes Gefühl durch Atemnot | Einzelfrage (z.B. NRS) oder Mehrfachfragen (z.B. HADS für Angst/ Depressionen) |

| Dimensionen | Outcomes | Erfassung |
|------------------------------------|--|---|
| Beeinträchtigung durch die Atemnot | Beeinträchtigung bzgl. Arbeit, Funktion, Lebensqualität, soziale Kontakte u.a. | Eindimensional (z.B. MRC-Skala für Funktion/Belastungs-toleranz) oder multidimensional (z.B. CRQ; EORTC-QLQ-C15-Pal für Lebensqualität) |
| | | |

In Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten, dem Schweregrad des Symptoms, dem Krankheitsstadium, seiner Belastbarkeit, den Begleiterkrankungen und der Verfügbarkeit sollten die Möglichkeiten einer kausalen Therapie geprüft werden. „Bei allen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen stehen die Angemessenheit für die Situation des Patienten und der Patientenwille im Vordergrund.“^[445]

14.2.2. Medikamentöse Therapie

Für die medikamentöse Therapie der Atemnot bei Patienten mit einer Lungenkarzinomkrankung sind die Schlüsselempfehlungen bzw. Statements der S3-Leitlinie Palliativmedizin zu beachten ^[445]. Aufgrund der hohen Atemnot-Prävalenz bei Patienten mit einer Lungenkarzinomkrankung wurden relevante Schlüsselempfehlungen zur medikamentösen Therapie der Atemnot bei Lungenkarzinompatienten in dem Adaptionsprozess der S3-Leitlinie Lungenkarzinom an die S3-Leitlinie Palliativmedizin übernommen.

14.2.2.1. Opiate

| 14.3 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|--|
| Empfehlungsgrad A | Bei Patienten mit Lungenkarzinom und Atemnot sollen orale oder parenterale Opiode zur symptomatischen Linderung von Atemnot eingesetzt werden. <i>Cave: ursächliche Therapie der Atemnot sind zu berücksichtigen (siehe Empfehlung 14.2.)</i> |
| Level of Evidence 1+ | ^{[1532]; [1533]; [1534]; [1535]; [1536]; [1537]; [1530]; [1538]; [1539]; [1540]; [1541]; [1542]; [1543]; [1544]; [1545]; [1546]; [1547]} |
| | Konsens (79%) |

| 14.4 | Evidenzbasiertes Statement |
|--------------------------------|--|
| Level of Evidence 1+ | Es gibt keinen Hinweis, dass eine lege artis durchgeführte Therapie der Atemnot bei Patienten mit Lungenkarzinom mit Opioiden zu einer klinisch relevanten Atemdepression führt. |
| | ^{[1548]; [1532]; [1549]; [1550]; [1551]; [1539]; [1540]; [1541]; [1542]; [1543]; [1544]; [1545]; [1546]; [1547]} |

| 14.4 | Evidenzbasiertes Statement |
|------|----------------------------|
| | |
| | Konsens (87%) |

Hintergrund

„Opiode sind die einzige Medikamentengruppe mit einer ausreichenden Studienevidenz bezüglich der symptomatischen Linderung von Atemnot [1532], [1536].“[445]

„Der Wirkmechanismus ist nur unvollständig verstanden [1531]. Opioid-Rezeptoren sind im gesamten kardiorespiratorischen System beschrieben und an der Vermittlung des lindernden Effektes beteiligt [1553]. Untersuchungen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zeigen, dass endogene Opiode eine wichtige Rolle bei der Modellierung der Wahrnehmung von Atemnot spielen [1554]. Studien mittels fMRT (funktionelle Magnetresonanztomographie) weisen auf eine ähnlich enge Verbindung von Atemnot und Emotionen wie beim Schmerz hin, wobei geringere Atemnot mit reduzierter Aktivität in emotionsrelevanten Arealen wie der Inselrinde und gleichzeitig erhöhter Aktivität im zentralen Höhlengrau einhergeht [1555][1556]. Dies wird mit der Wahrnehmung der emotionalen Empfindung der Atemnot als „unangenehm“ (unangenehmes Gefühl durch Atemnot oder Unangenehmheit, im engl. unpleasantness) in Verbindung gebracht [1557]. Opiode können neben einer Linderung von Atemnot auch zu reduzierter Aktivität in diesen Hirnarealen führen [1558].

Im Review von Barnes gab es einen starken Effekt für Morphin und Dihydrocodein, Für Hydromorphon,orales Diamorphen (in Deutschland nicht im Handel) [1532], Oxycodon oder Fentanyl konnte kein Effekt gezeigt werden. Basierend auf klinischen Erfahrungen geht die Leitliniengruppe Palliativmedizin von einer Wirksamkeit auch der bisher nicht getesteten Opiode und Applikationsformen (außer vernebelt bzw. inhalativ) aus.

Die klinische Erfahrung und externe Evidenz weisen darauf hin, dass die mittlere, effektive Dosis zur Linderung von Atemnot in der Regel niedriger liegt als zur Linderung von Schmerz [1560].“[445] „Die Opioid-Therapie zur Linderung von Atemnot sollte deshalb mit einer niedrigen Dosis begonnen werden mit anschließender Titration bis zur wirksamen Linderung der Atemnot. Bei Verwendung von retardierten Opioiden scheint die Reduktion der Atemnot größer zu sein als bei schnell freisetzen Opioiden [1552]. Die Mehrheit der Patienten erfährt eine Symptomlinderung bei einer Tagesdosis von 10–30 mg Morphin p. o.[1560]. Wenn Patienten bereits Opiode, z. B. zur Schmerztherapie erhalten, muss ggf. die bestehende Opioid-Dosis erhöht werden, um eine zusätzliche Linderung der Atemnot zu erreichen.“[445]

„Aus Angst vor einer Atemdepression gibt es nach wie vor Vorbehalte in der Verwendung von Opioiden. Keine der durchgeführten klinischen Studien konnte eine klinisch relevante Atemdepression, einen Abfall der Sauerstoffsättigung oder einen Anstieg des pCO₂ nachweisen, unabhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung und unabhängig davon, ob die Patienten opioidnaiv oder opioidtolerant waren [1541] [1559] [1560] [1561]. Es ist eine wichtige Aufgabe, über diesen Sachverhalt ausdrücklich aufzuklären, damit diese hochwirksame Therapie Patienten mit Atemnot nicht vorenthalten wird.“[445]

Gegen mögliche opioidbedingte Nebenwirkungen (insbesondere Übelkeit und Obstipation) sollte eine Prophylaxe erfolgen [1520].

14.2.2.2. Sedativa

| 14.5 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|---|
| Empfehlungsgrad 0 | Bei Patienten mit Lungenkarzinom können Benzodiazepine zur Linderung von Atemnot eingesetzt werden, wenn die Behandlung mit Opioiden nicht wirksam ist. |
| Level of Evidence 1+ | [1533]; [1562]; [1563]; [1564] |
| | Starker Konsens (100%) |

Hintergrund

„Benzodiazepine werden in der Palliativmedizin bei Patienten mit Atemnot häufig eingesetzt und die klinische Erfahrung wird bezüglich der Wirksamkeit als gut bewertet, insbesondere bei Patienten mit einer verstärkten Angst- oder Panikreaktion. Es liegt jedoch keine Studienevidenz für die wirksame Linderung der Atemnotintensität durch Benzodiazepine vor [1563].“ [438]

„Trotz der fehlenden externen Evidenz, aber aufgrund guter klinischer Erfahrungen wird die Therapie mit Benzodiazepinen als Zweit- bzw. Drittlinietherapie von der Leitliniengruppe Palliativmedizin empfohlen (offene „Kann“-Empfehlung), insbesondere wenn die Behandlungen mit Opioiden oder nicht-medikamentösen Verfahren nicht ausreichend wirksam sind oder eine zusätzliche Angst- bzw. Panikkomponente vorliegt. Eine Kombinationstherapie mit Opioiden wird vor allem bei Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium oder in der Sterbephase empfohlen [1545] [1565]. Es wird eine niedrige Startdosis gewählt und ggf. die Dosis nach Wirksamkeit angepasst (siehe Tabelle [Tabelle 24](#)) [Anm. d. Red.: in S3-Leitlinie Palliativmedizin].“ [445]

Tabelle 38: Dosierungsempfehlungen für Lorazepam und Midazolam

| Benzodiazepin | Dosierung |
|---------------|---|
| Lorazepam | 0,5-1,0 mg alle 6-8 Std. p.o./s.l. |
| Midazolam | 2,5-5 mg /4 h s.c., 10-30 mg/24 Std. s.c. |

14.2.3. Nichtpharmakologische Maßnahmen

14.2.3.1. Sauerstoff

„Es gibt ... keinen Nachweis für die Wirksamkeit von Sauerstoff zur symptomatischen Therapie der Atemnot bei nicht-hypoxämischen Krebspatienten

[1566][1567][1568].“[445] „Da eine Sauerstofftherapie teuer, ressourcenaufwändig und mit potentiellen Nebenwirkungen verbunden ist (z. B. Austrocknung der Schleimhäute, Einschränkung in der Beweglichkeit, Explosionsgefahr bei gleichzeitigem Rauchen), sollen zunächst weniger belastende Therapieoptionen (z. B. Stand- oder Handventilatoren) überprüft werden und das Ansprechen des Patienten individuell getestet werden.“[445]

14.2.3.2. Nichtmedikamentöse Therapie

„Allgemeinmaßnahmen und nicht-medikamentöse Maßnahmen spielen bei der Behandlung der Atemnot entweder alleine oder in Kombination mit Medikamenten eine große Rolle, da Medikamente alleine oft nicht den gewünschten Effekt zeigen. Atemnot hat eine ausgeprägte affektive Komponente, bei der Emotionen, Persönlichkeit, Gedächtnis und Erwartungen die Wahrnehmung von Atemnot beeinflussen [1570]. Da Atemnot (und insbesondere Atemnotattacken) bei vielen Patienten Angst und Panik auslösen kann, sollten dem Patienten zudem entsprechende Maßnahmen zur Reduktion von Angst als Teil der nicht-medikamentösen Maßnahmen angeboten werden. Jede Technik, die der Patient für sich selbst zu einem gewünschten Zeitpunkt verwenden kann, fördert das Selbstvertrauen und die Eigeninitiative. Hierdurch wird das Risiko für Depressionen vermindert und die Lebensqualität der Patienten erhöht [Simon, ST et al. 2016].“[445]

„Zu den Allgemeinmaßnahmen zur Linderung von Atemnot zählen Edukation, Information, Anleitung zu ökonomischer Mobilität, Anpassung des Tagesrhythmus an die schwankende Atemnotintensität, Kühlung des Gesichts durch offenes Fenster, Handfächer oder Ventilator sowie die Einbindung von Angehörigen insbesondere mit dem Ziel, bei starker Atemnot Hektik und Panik zu reduzieren und beruhigend auf den Patienten einzuwirken [Simon, ST et al. 2016]. Es ist wichtig, Notfallmaßnahmen für Atemnotattacken bereit zu halten, die auch in Form von Übungen/Ritualen eingeübt werden können ...[1571][1572][1573].“[445]

„Bei den nicht-medikamentösen, evaluierten Therapieverfahren sind Handventilator, Gehhilfen und Entspannungsübungen wirksam und in der Praxis gut einsetzbar [1574][1575][1576].“[445] „Ein Rollator, Gehstock oder andere Gehhilfen fördern die Mobilität des Patienten und können dadurch den Kreislauf Atemnot – Bewegungseinschränkung – Immobilität – Atemnot durchbrechen [1573]. Außerdem haben die Patienten bei verlängerter Gehstrecke weniger Atemnot, vermutlich durch eine Unterstützung der Atemhilfsmuskulatur aufgrund einer Stabilisierung des Schultergürtels. Durch eine Zunahme der körperlichen Aktivität wird zudem die Eigeninitiative gefördert und dadurch die Lebensqualität gesteigert. Entspannungsübungen greifen an der emotionalen Komponente der Reaktion auf die Wahrnehmung von Atemnot an, z. B. Angst oder Panik.“[445]

Gezielte physiotherapeutische Maßnahmen haben sich begleitend in allen Phasen der Lungenkrebserkrankung als günstig für die Symptomkontrolle und Stärkung der individuellen Coping- Strategien gezeigt [1577]. Sie umfassen Massagen, Inhalationen, Atem- und Aromatherapie.

14.3. Schmerzen

14.3.1. Definition

„Nach der Definition der International Association for the Study of Pain (IASP) ist Schmerz „ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebsschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen beschrieben wird [1579]. Neben der physischen Komponente (Nozizeption) spielen psychische, soziale und spirituelle Dimensionen eine Rolle bei Tumorschmerzen. Cicely Saunders prägte in diesem Sinne den Begriff des „Total Pain“, der die Interrelationalität physischer, psychischer, sozialer und spiritueller Komponenten von Schmerzen bezeichnet [1578]“ [445]. Die subjektive Wahrnehmung von Schmerz ist Ergebnis komplexer Interaktion externer und interner physischer, psychischer, sozialer und spiritueller Faktoren [1580][1577]. Schmerz ist ein körperliches Symptom, dessen Charakter und Ausmaß nur der Patient selbst beurteilen kann. Bei Tumorpatienten sind Schmerzen überwiegend tumorbedingt (60-90%), seltener therapiebedingt (10-25%), tumorassoziiert (5-20%) oder tumorunabhängig (3-10%). Zu unterscheiden sind Nozizeptorschmerzen, die durch die direkte Reizung von Schmerzrezeptoren ausgelöst werden, und neuropathische Schmerzen, welche durch Irritation und Kompression peripherer Nerven entstehen.

14.3.2. Schmerzerfassung

„Eine Basisdiagnostik zur Schmerzanalyse stellt eine notwendige Voraussetzung für eine rationale Schmerztherapie dar.“ [445] „Zu Beginn und im Verlauf sollten Patienten (mit einer Lungenkarzinomerkrankung - Anmerkung des Verfassers) nach dem Vorhandensein von Schmerzen befragt und untersucht werden. Dies sollte Teil der Symptomerfassung sein. Die Basisdiagnostik dient zur Erfassung der Ausbreitung und Dynamik der Schmerzen, der Schmerzursache (tumor- und therapiebedingt, unabhängig von Krebserkrankung und Therapie), des Schmerztyps (nozizeptiv, neuropathisch) und der Schmerzintensität. Die Lokalisation der Schmerzbereiche (mit/ohne Ausstrahlung) kann in einer Körperzeichnung dokumentiert werden. Die Schmerzintensität kann z. B. mittels einer vierstufigen verbalen Rating-Skala (VRS) erfasst werden: keine, leichte, mittlere und starke Schmerzen [1581] oder einer elfstufigen numerischen Ratingskala (NRS, 0–10).“ [445]

14.3.3. Medikamentöse Schmerztherapie

Für die medikamentöse Schmerztherapie bei Patienten mit Lungenkarzinom liegen keine gesonderten Studien vor. Für die differenzierte Schmerztherapie wird auf die S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ verwiesen. [445] Für das Kapitel Tumorschmerz erfolgte hier eine Übersetzung und Adaption der 2012 publizierten europäischen EAPC/Caraceni-Leitlinie für medikamentöse Tumorschmerztherapie für Deutschland [1583].

Mittlere bis starke Tumorschmerzen sind häufig und treten bei 70–80 % der Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Krebserkrankung auf. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand können Tumorschmerzen bei fast allen Patienten gelindert werden [533]. Daten aus Umfragen und Beobachtungsstudien belegen, dass dennoch viele Patienten unter mittleren oder starken Schmerzen leiden und keine angemessene Therapie erhalten [534].

Gemäß der Leitlinie sollten bei Patienten mit leichten bis mittleren Tumorschmerzen, die nicht ausreichend durch Nicht-Opiod-Analgetika (Metamizol, NSAR, Paracetamol)

entlastet sind, zusätzlich orale Stufe-II-Opioide oder niedrigdosierte Stufe III-Opioide zur Anwendung kommen [1583][1585][1587]. Für Patienten mit mittleren bis starken Tumorschmerzen werden orale Stufe-III-Opioide wie Morphin, Hydromorphon und Oxycodon empfohlen [1582][1584][1586][1588][1590]. „Levomethadon wird bisweilen als Alternative zu oralem Morphin angesehen [1583]. Aufgrund seiner speziellen pharmakokinetischen Eigenschaften und einer sehr langen und unvorhersehbaren Halbwertszeit [1591] ist jedoch eine sorgfältige, individualisierte Dosiseinstellung erforderlich.“[445] Transdermale Fentanyl- und Buprenorphin-Trägersysteme sind alternative Präparate bei Patienten mit Schluckstörungen [1583][1585]. Sie „ermöglichen eine langsame Erhöhung des Medikamentenspiegels mit sehr langer Halbwertszeit (mehrere Tage) und mit einer langen Latenzzeit vor Erreichen eines konstanten Wirkstoffspiegels [1592].“[445] „Eine parenterale Opioid-Gabe kann erforderlich sein bei Patienten, die nicht schlucken können, unter Übelkeit und Erbrechen leiden, oder bei Patienten am Lebensende, die aufgrund von Schwäche oder Erschöpfung keine orale Medikation mehr zu sich nehmen können [1589][1594]. Die subkutane Verabreichung von Morphin und Hydromorphon wird in diesem Fall als Methode der ersten Wahl empfohlen.“[445] Bei Opioidtherapie ist eine kontinuierliche Obstipationsprophylaxe zu beachten [1583][1595]. Durchbruchschmerzen sollen mit oralen, schnell freisetzenden Opioiden oder mit transmucosalen Fentanyl-Darreichungsformen behandelt werden [1583][1593][1596].

14.4. Betreuung im Terminalstadium

14.4.1. Einleitung

Das metastasierte nichtkleinzellige Lungenkarzinom ist die häufigste Todesursache durch Krebs weltweit [1598]. Patienten mit metastasiertem Lungenkarzinom leiden unter einer hohen Symptomlast und fallen durch eine vergleichbare geringe Lebensqualität auf; die mediane Überlebenszeit liegt unter einem Jahr [1599][1597][1600]. Die Begleitung von Sterbenden ist in der Behandlung von Lungenkarzinom-Patienten integraler Bestandteil der Therapie. Umfangreiche Kenntnisse in der Sterbebegleitung mit ihren unterschiedlichen Herausforderungen in den physischen, psychischen, sozialen und spirituellen Dimensionen sollten zu den selbstverständlichen Voraussetzungen der Behandler gehören. Eine sensible, offene und ehrliche Kommunikation mit Patient und Familie ist genauso notwendig wie eine Haltung in der Begleitung von Sterbenden, in der das Sterben als natürlicher Prozess angenommen wird. „Alle Maßnahmen sollten sich an dem Ziel orientieren, auch in der letzten Lebensphase die bestmögliche Lebensqualität und ein Sterben in Würde zu erreichen.“ [445]

Für die Betreuung von Lungenkarzinompatienten im Terminalstadium sind die Schlüsselempfehlungen bzw. Statements der S3-Leitlinie Palliativmedizin zu beachten [445]. Aufgrund der hohen Mortalität des Lungenkarzinoms wurden relevante Schlüsselempfehlungen in dem Adaptionsprozess der S3-Leitlinie Lungenkarzinom an die S3-Leitlinie Palliativmedizin übernommen:

| 14.6 | Konsensbasierte Empfehlung |
|-----------|--|
| EK | Das Sterben eines Patienten mit Lungenkarzinom soll von den an der Behandlung Beteiligten als ein natürlicher Teil des Lebens anerkannt werden. Der Sterbevorgang soll weder beschleunigt noch hinausgezögert werden. |
| | Konsens |

| | |
|-------------|--|
| 14.7 | Konsensbasierte Empfehlung |
| EK | Bei Patienten mit Lungenkarzinom sollen Entscheidungen und Maßnahmen zur Behandlung in der Sterbephase dokumentiert und kontinuierlich reevaluiert werden. |
| | Konsens |

| | |
|-------------|--|
| 14.8 | Konsensbasierte Empfehlung |
| EK | Alle Maßnahmen in der Sterbephase eines Patienten mit Lungenkarzinom sollen in ihrer Häufigkeit und Ausprägung den Bedürfnissen des Sterbenden angepasst werden. Dabei sollen alle Dimensionen von Lebensqualität (physisch, psychisch, sozial, spirituell) sowie kulturelle und religiöse Aspekte berücksichtigt werden. |
| | Konsens |

| | |
|----------------------------------|--|
| 14.9 | Evidenzbasierte Empfehlung |
| Empfehlungs- grad B | Nach sorgfältiger Abwägung im Einzelfall (z. B. Stillen von Hunger und Durst) sollten künstliche Ernährung und Flüssigkeitszufuhr bei Sterbenden nicht gegeben werden. |
| Level of Evidence 2 | |
| | Konsens |

Hintergrund

„Sterbende wünschen eine symptomorientierte Behandlung, Vertrauen in den behandelnden Arzt und in das begleitende multiprofessionelle Team, Vermeidung unerwünschter Lebensverlängerung, gute Kommunikation, eine über die Sektoren hinweg ununterbrochene Versorgung sowie Unterstützung bei der Sinnfindung [1603].“[445]

„Die Entscheidungen bezüglich der Behandlung in der Sterbephase richten sich ausschließlich darauf, die Lebensqualität und das Wohlbefinden zu steigern oder zu erhalten (sogenannte *Comfort Measures Only* [CMO] aus [1604]). Eine Basisversorgung ist sicherzustellen, dies beinhaltet eine menschenwürdige Unterbringung, Zuwendung, Körperpflege, Lindern von Schmerzen, Atemnot und Übelkeit sowie Stillen von Hunger und Durst [1605].“[445]

„Der Patient und seine Angehörigen sollen angemessen über den nahenden Tod, die zu erwartenden Veränderungen in der Sterbephase sowie die Individualität des Verlaufes informiert sein.“[1606] „Die unterschiedlichen Bedürfnisdimensionen machen ein

multiprofessionelles Angebot (inkl. Seelsorge und Ehrenamtliche/Sitzwachen) notwendig.“ „Eine vorausschauende Einschätzung und rechtzeitige Entlassungsplanung sollte dazu führen, dass möglichst viele Menschen in ihrem gewohnten Umfeld und mit der notwendigen Unterstützung sterben können.“ [445]

„Die „Grundsätze der Bundesärztekammer zur Sterbebegleitung“ aus dem Jahre 2011 geben eine gute Hilfestellung zu den Schwerpunkten in der Betreuung Sterbender [1605]. Zudem können möglicherweise Behandlungspfade, wie z. B. der ehemalige Liverpool Care Pathway for the Dying Patient (LCP), dem Behandlungsteam als Hilfestellung dienen und Handlungssicherheit in der Begleitung in den letzten Lebensstunden und -tagen geben [1608].“[445]

„Alle Medikamente und Maßnahmen werden bzgl. Nutzens (Symptomlinderung) und Belastung überprüft und benötigen eine Indikation.“ [445] „Laut Experten sind sogar nur vier Medikamentengruppen für die Behandlung in der Sterbephase essentiell [1609]: Opiode, z. B. Morphin; Benzodiazepine, z. B. Midazolam; Neuroleptika, z. B. Haloperidol; muskarinerge Anticholinergika, z. B. Butylscopolamin. Wenn Medikamente nicht mehr geschluckt werden können, sollte die Applikationsform angepasst werden. Alle in der Sterbephase notwendigen Medikamente lassen sich subkutan applizieren.“ [445]

„Analog den Entscheidungskriterien zum Ansetzen und Absetzen von Medikamenten sollte bei allen Maßnahmen der Fokus auf die Lebensqualität in der Sterbephase gelegt werden. Bei belastender Symptomatik können in der Sterbephase z. B. Symptomerfassung/-abfrage (inkl. Erfassung von Symptomen, die nur nonverbal ausgedrückt werden), Mundpflege bei Mundtrockenheit, Körperpflege, Wundversorgung, Abführmaßnahmen, Inkontinenzversorgung, ggf. Lagerung sinnvoll sein. Die Bestimmung und Dokumentation von Körperfunktionen wie z. B. Blutdruck, Puls, Atemfrequenz, Blutzucker, Sauerstoffsättigung und Körpertemperatur können belastend sein.“ [445] „Implantierte Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) können das Sterben verlängern und durch ungewollte Schockereignisse den Sterbenden unnötig belasten [1606][1607].“[445]

„Die Versorgung von Sterbenden mit künstlicher Ernährung und Flüssigkeitszufuhr ist eine häufig geübte Praxis u. a. mit der Begründung, belastende Symptome wie Fatigue, Somnolenz, Verwirrtheit oder Übelkeit zu lindern. Auf der Basis von Studien und der klinischen Erfahrung und Bewertung von Experten kann die Gabe von künstlicher Ernährung und Flüssigkeitszufuhr in der Sterbephase nicht empfohlen werden (s. u.). So zeigte die künstliche Flüssigkeitszufuhr in einem aktuellen placebokontrollierten RCT keine Verbesserung von Symptomen, Lebensqualität oder Überlebenszeit [1601][1602].“[445]

14.4.2. Rasselatmung

Rasselatmung tritt häufig in der Sterbephase auf, die Angaben schwanken zwischen 23 und 92% [1610]. Ursächlich ist Ansammlung von Schleim und Sekret in den oberen Atemwegen durch die verminderte Fähigkeit des Abhustens. Die Rasselatmung ist in der Regel für Angehörige eine größere Belastung als für den Patienten. „Zunächst sollten die Angehörigen darüber informiert werden, dass Rasselatmung nicht zwingend mit Atemnot gleichzusetzen ist, sondern ein Zeichen des Sterbeprozesses ist. Endotracheales Sekret abzusaugen, was häufig von Angehörigen gewünscht wird, führt zu mehr Belastung und ist oft nicht angemessen, zumal die klinische Erfahrung zeigt, dass das Rasseln wenige Minuten nach Absaugen wieder auftritt.“ [445] „Auch eine fortgesetzte parenterale Flüssigkeitssubstitution in der Sterbephase kann Rasselatmung durch vermehrte Sekretproduktion verstärken und sollte daher in der

Sterbephase beendet werden [1611][1612][1613]. Die bisherige pharmakologische Therapie bei Rasselatmung basiert auf anticholinergen Medikamenten, die die Produktion von Sekret hemmen und damit die Entstehung von Flüssigkeitsansammlungen reduzieren sollen [1614].“[445] Auch wenn bisher eine hinreichende Evidenz für den Einsatz von Anticholinergika zur Symptomkontrolle der Rasselatmung fehlt, können nach Empfehlung der S3-Leitlinie Palliativmedizin Anticholinergika zur Reduktion der Rasselatmung eingesetzt werden.

14.4.3. **Kommunikation im terminalen Krankheitsstadium und in der Sterbephase**

Für die Kommunikation mit Patienten und ihren Angehörigen gelten auch in der Sterbephase die Grundlagen der patientenzentrierten Kommunikation, hier wird auf das [Kapitel 7.1](#) „Patientenaufklärung“ sowie speziell auf das [Kapitel 7.3.5](#) „Thematisieren von Tod und Sterben“ verwiesen.

„Die unterschiedlichen Probleme (im terminalen Krankheitsstadium und in der Sterbephase) machen ein umfassendes Unterstützungsangebot sowie eine offene und ehrliche Kommunikation mit Patient und Familie notwendig. Häufig stehen Therapieentscheidungen an, die jeweils vor dem Hintergrund der Indikation, des (mutmaßlichen) Patientenwillens, aber auch der Angemessenheit der Maßnahmen zu bedenken sind. Für die Begleitung Sterbender ist es von herausragender Bedeutung, dass das Sterben von den an der Behandlung Beteiligten als ein natürlicher Prozess akzeptiert wird. Alle Maßnahmen sollten sich an dem Ziel orientieren, auch in der letzten Lebensphase die bestmögliche Lebensqualität und ein Sterben in Würde zu erreichen.“[445]

Inhalte der Gespräche sollten neben der aktuellen körperlichen Symptomlast auch die Sorgen um künftig auftretende Beschwerden sein. Da bei Patienten mit einer Lungenerkrankung mit dem Fortschreiten der Krankheit häufig die Angst vor dem Sterben mit der Angst vor dem Ersticken verbunden ist, sollte dieser Frage mit der gebotenen Achtsamkeit in der aufklärenden Kommunikation begegnet werden. Neben der körperlichen Symptomlast sind psychosoziale und spirituelle Bedürfnisse zu erfragen. Der Patient und seine Angehörigen sollten über weiterführende ambulante und stationäre Möglichkeiten der Unterstützung informiert werden, wie die spezialisierte ambulante palliativmedizinische Versorgung (SAPV) und Hospizdienste, das regionale stationäre palliativmedizinische und Hospizangebot. Bei Bedarf sind entsprechende Kontakte zu vermitteln.

In einer mitfühlend respektvollen Weise sollte geklärt und dokumentiert werden, welche lebenserhaltenden Maßnahmen der Patient bezogen auf seinen Krankheitsverlauf wünscht und welche nicht erfolgen sollen.

15. Rehabilitation

Rehabilitation dient der Wiederbefähigung zur Teilhabe bei Therapiefolgestörungen und umfasst ambulante und stationäre Maßnahmen, die von entsprechend ausgestatteten Einrichtungen (Kliniken, Rehazentren, Praxen) erbracht werden. Die ambulant durchgeführte pneumologische Rehabilitation ist ebenso wie die stationäre Form an einem ganzheitlichen Rehabilitationskonzept zur Wiederherstellung verloren gegangener Funktionen einschließlich der sozialmedizinischen Beurteilung orientiert und muss ein umfassendes, rehabilitationsspezifisches, interdisziplinäres Therapieangebot beinhalten, das entsprechend der individuellen Situation des Rehabilitanden auf die physischen, psychischen und sozialen Komponenten abzielt einschließlich eines edukatorischen Anteils (Rahmenempfehlung der Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation BAR), um dem Gesetzesanspruch „Reha vor Rente“ und „Reha vor Pflege“ Geltung zu verschaffen. Die wesentlichen Behandlungselemente der pneumologisch-onkologischen Rehabilitation sind ärztliche Beratung und Betreuung, sozialmedizinische Beurteilung, medikamentöse Therapie, Gesundheitsbildung / Gesundheitstraining, strukturierte Raucherentwöhnung, medizinische Trainingstherapie (Ausdauer, Kraft, Koordination, Beweglichkeit), Physiotherapie / Atemtherapie, Atemmuskultraining, Ernährungsberatung, psychologische Betreuung (Einzel- / Gruppenbetreuung, Psychotherapie), Entspannungstherapie / -techniken, Sozialberatung, Initiierung von Nachsorgemaßnahmen (u.a. ambulante Lungensportgruppen, Fortführung der Raucherentwöhnung), Ergotherapie, Gesundheits- und Krankenpflege und Beratung hinsichtlich weiterführender Maßnahmen (u.a. Anregung von berufsfördernden Leistungen, Wohnraumgestaltung).

Studien zur Effektivität der Rehabilitation bei Lungenkrebspatienten sind schwierig, weil Gruppenvergleiche mit Patienten ohne Rehabilitation sowohl aus ethischer Sicht als auch aus rechtlichen Gründen problematisch sind. Es gibt daher keine Daten zur Frage, ob eine Rehabilitation gegenüber dem Spontanverlauf nach Primärbehandlung eines Lungenkarzinoms in Bezug auf die Besserung von Folgestörungen überlegen ist. Es liegen sehr wenige Untersuchungen zur Frage vor, ob eine ambulante oder stationäre Rehabilitation bei Lungenkrebspatienten sinnvoll ist, allenfalls ist ein Trend durch Untersuchungen mit kleinen Fallzahlen und Prä-Postanalysen innerhalb definierter Gruppen erkennbar.

Zu Prinzipien und Standards der onkologischen Rehabilitation existieren wenige Veröffentlichungen [1615], [1616], BAR-Richtlinien mit Rahmenempfehlungen zur onkologischen Rehabilitation, [1617]. Sie beziehen sich auf Expertenmeinungen und unsystematische Zusammenfassungen (Evidenzgrad 5). Abgesehen von einer Literaturzusammenfassung mit persönlichen Anmerkungen, die sich mit der kardiopulmonalen Rehabilitation nach Behandlung einer Lungenkrebserkrankung beschäftigt [1618] (Evidenzgrad 5) und einer Pilotstudie, in der ein Rehabilitationsprogramm an 10 Patienten getestet wurde [1619] (Evidenzgrad 4), wurden wenig Beiträge zur Frage der Effektivität einer onkologischen Anschlussrehabilitation veröffentlicht. Systematische Reviews zu diesem Thema [1620], [1621] weisen nach, dass einzelne Maßnahmen (nicht medikamentöse Therapiemaßnahmen, Interventionen durch Krankenschwestern/pflege) positive Effekte in Bezug auf Lebensqualität oder Luftnot bei Lungenkrebspatienten haben (Evidenzgrad 1a). Die begutachteten 814 Literaturstellen und 66 Volltexte stellten dar, dass in 4 guten und 2 mäßig guten Untersuchungen „Interventionen durch Krankenschwestern/pflege“ Luftnot bessern können. Hierbei geht es vor allem um verhaltenstherapeutische Ansätze, die den Patienten durch Beratung und Unterstützung während oder nach einer onkologischen Therapie zur Selbstständigkeit anleiten [1521], [1622], [1623]. Derartige Interventionen sind jedoch aufgrund des im Vergleich zu

Deutschland anders gestalteten Gesundheitssystem in den USA kaum übertragbar. Komplexe interdisziplinäre Rehabilitationsprogramme, wie sie im deutschsprachigen Raum angeboten werden, wurden nicht untersucht.

Während einer onkologischen Therapie (auch bei Hochdosismotherapie) können mit guter Effizienz (z.B. in Bezug auf Knochenmarkregeneration) aerobe Ausdauersportaktivitäten durchgeführt werden [1624], [1626]. Es ist nicht belegt, ob dies auch für multimorbide Patienten mit Lungenkarzinom gilt. Diese Arbeitsgruppe konnte jedoch an operierten Patienten zeigen (n = 27 lungenoperierte Patienten), dass sich ein aerobes Ausdauer- und Entspannungstraining positiv auf Erschöpfung und körperliche Leistungsfähigkeit bei Krebspatienten auswirkt [1627] (Evidenzgrad 4).

Schultz et al. [1628] haben 2006 an 207 Patienten physiologische und Lebensqualitätsparameter identifiziert und im Verlauf einer Rehabilitation bewertet. Hierbei sind in einer Subgruppe 24 Patienten mit Bronchialkarzinom untersucht worden. Ein Signifikanzniveau im Sinne von Prä-Postvergleichen für diese Gruppe alleine konnte wegen fehlender a priori Fallzahlschätzungen nicht bestimmt werden. Insgesamt konnte ein klinisch relevanter Effekt der stationären, spezialisierten, pneumologischen AHB durch diese multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie nachgewiesen werden (Evidenzgrad 4).

Eine aktuelle Untersuchung von Riesenberg und Lübke [1625] zeigte im Prä-Postvergleich an 51 Patienten mit klar determinierten Folge- und Funktionsstörungen und a priori durchgeführter Fallzahlberechnung, dass eine stationär durchgeführte onkologische Rehabilitation effektiv sein kann (Evidenzgrad 4).

Die sogenannten BAR-Richtlinien (Richtlinien der Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation) mit Rahmenempfehlungen zur onkologischen Rehabilitation geben Hinweise für angestrebte Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualitäten ambulanter und stationärer onkologischer Rehabilitation unter Einbeziehung von Lungenkrebspatienten. Die beteiligten Rehabilitationseinrichtungen sollten über eine ausreichende Erfahrung in der Rehabilitation von Lungenkrebspatienten verfügen, die durch eine Mindestzahl rehabilitierter Lungenkrebspatienten (z. B. 100 rehabilitierte Lungenkrebspatienten pro Jahr) definiert werden kann (Evidenzgrad 5).

| 15.1 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|---|
| Empfehlungsgrad B | Einzelne Rehabilitationsmaßnahmen (nicht-medikamentöse und pflegerische) weisen positive Effekte in Bezug auf Lebensqualität (unter Einbeziehung der psychischen Befindlichkeit) oder Luftnot bei Lungenkrebspatienten auf und sind daher im Rahmen von Rehabilitationsverfahren (ambulant oder stationär) zu empfehlen (Evidenzgrad 1a). |
| Level of Evidence 1a | |
| | Konsens |

| 15.2 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|--|
| Empfehlungsgrad B | Während einer onkologischen Therapie (auch bei Hochdosischemotherapie) können mit guter Effizienz (z. B. in Bezug auf Knochenmarkregeneration) aerobe Ausdauertrainingsprogramme (z. B. Intervalltraining mit Laktatbestimmung, Herzfrequenzanalyse) zur schnelleren Wiedererlangung der Leistungsfähigkeit durchgeführt werden und somit empfohlen werden (Evidenzgrad 1b). Es ist wahrscheinlich, dass vergleichbare Programme auch bei Lungenkarzinompatienten effektiv sind. |
| Level of Evidence 1b | |
| | Konsens |

| 15.3 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|-----------------------------|--|
| Empfehlungsgrad O | Stationär durchgeführte onkologische Rehabilitationsverfahren sind zur Verbesserung von Lebensqualität und aerober Ausdauer nach Primärtherapie zu empfehlen, wenn bestimmte Qualitätsanforderungen erfüllt sind. Dazu gehören die im Rahmen von BAR-Richtlinien vorgegebenen Struktur-, Prozess- und Ergebnismerkmale und eine ausreichende und den Kostenträgern und Zuweisern zu dokumentierende Erfahrung in der Rehabilitation von Lungenkrebspatienten. Die Rehabilitationsdauer sollte flexibel und auf den Einzelfall bezogen sein und sich an den mit dem Patienten gemeinsam besprochenen Therapiezielen (Reintegration in den Alltag, „Reha vor Rente“, „Reha vor Pflege“) orientieren. 2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung) |
| Level of Evidence | |
| | Konsens |

| 15.4 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|-----------------------------|--|
| Empfehlungsgrad O | Ambulante Rehabilitationsverfahren sind dann mit dem Patienten zu diskutieren, wenn diese Einrichtungen vergleichbare hohe Anforderungen erfüllen, wie sie stationäre Einrichtungen erfüllen müssen. Onkologische Rehabilitationseinrichtungen, die sich an ambulanten oder stationären Rehabilitationsmassnahmen bei Lungenkrebspatienten beteiligen, sollten auch pneumologische Fachkompetenz besitzen und spezielle Programme für Patienten mit Lungenkrebs anbieten. Primärbehandelnde Ärzte sollten bei der Auswahl der geeigneten Klinik beteiligt sein. 2010: Empfehlungsgrad D (Fehlende oder inkonsistente Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung) |
| Level of Evidence | |
| | Konsens |

| 15.5 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|-----------------------------|--|
| Empfehlungsgrad 0 | Operierte Patienten und jene nach eingreifenden anderen Therapien (kombinierte Radiochemotherapie) und mit ausgeprägten Folgestörungen sollten in Bezug auf die Kontextfaktoren (berufliche Situation, häusliche Versorgung, Freizeitgestaltung) einer Rehabilitation zugeführt werden. 2010: Empfehlungsgrad D (Fehlende oder inkonsistente Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung) |
| Level of Evidence | |
| | Konsens |

Konsultationsfassung

16. Nachsorge

16.1. Allgemeines

Die Nachsorge des Lungenkarzinoms befasst sich mit der Überwachung von Patienten nach erfolgreichem Abschluss der Primärtherapie. Bei kurativ behandelten Patienten zielt die Nachsorge auf die möglichst frühzeitige Diagnose von Rezidiv- oder Zweitumoren, um so durch die Option eines weiteren kurativen chirurgischen Eingriffes die Heilungschance zu erhalten [1629] (Evidenzgrad 2b).

Bei Patienten mit Fernmetastasen oder nicht kurativer Behandlung stehen Symptombfreiheit und der Erhalt einer bestmöglichen Lebensqualität im Vordergrund.

Beim NSCLC ist die Häufigkeit von Rezidiven (LR) oder Fernmetastasen (FM) innerhalb von 5 Jahren abhängig vom Stadium der Erstdiagnose [1630] (Evidenzgrad 1a):

Stadium IA LR 10 %; FM 15 %

Stadium IB LR 10 %; FM 30 %

Stadium II LR 12 %; FM 40 %

Stadium III LR 15 %; FM 60 %

Während die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivtumors in den ersten beiden Jahren nach Resektion am höchsten ist, nimmt der Anteil an Zweitkarzinomen mit dem Abstand zur Operation zu [630] (Evidenzgrad 2b).

Die Nachsorgemaßnahmen orientieren sich am Tumorstadium, der durchgeführten Therapie und der Symptomatik des Patienten.

| 16.1 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|-----------------------------|---|
| Empfehlungsgrad 0 | Nach Abschluss einer Therapie sollte für jeden Patienten ein strukturierter, individueller Nachsorgeplan erstellt werden. In diesen Nachsorgeplan sollten alle im stationären und ambulanten Sektor Verantwortlichen eingebunden sein. Im Zentrum sollte dabei die Symptomatik der Patienten stehen. In den strukturierten Nachsorgeplan sollten die Psychoonkologie und die Sozialberatung einbezogen werden. 2010: Empfehlungsgrad D (Fehlende oder inkonsistente Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung) |
| Level of Evidence | |
| | Konsens |

16.2. Aufgabe des Tabakrauchens

In einer retrospektiven Kohortenstudie zum Effekt des inhalativen Tabakrauchens auf das Outcome unter Therapie konnte gezeigt werden, dass aktive Raucher vier Wochen nach Operation 2,7 mal so häufig pulmonale Ereignisse aufwiesen. Die präoperative Aufgabe des Rauchens verringert die Inzidenz postoperativer Komplikationen ([74]

(Evidenzgrad 2b). Eine weitere Kohortenstudie bestätigte diese Beobachtung [373] (Evidenzgrad 2b).

Retrospektive Untersuchungen von Tsao und Mitarbeitern konnten sowohl für die Chemotherapie als auch für die Chemo-Radiotherapie zeigen, dass aktive Raucher ein kürzeres medianes Überleben haben [66] (Evidenzgrad 2b). Bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom konnte nachgewiesen werden, dass das Risiko von Zweittumoren bei denjenigen Patienten, die nach erfolgreicher Therapie weitergeraucht haben, signifikant erhöht war [88]; [86] (Evidenzgrad 2b). Darüber hinaus hat das fortgesetzte Tabakrauchen einen negativen Effekt auf die pulmonale Funktion.

| 16.2 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|-----------------------------|--|
| Empfehlungsgrad B | Patienten mit Lungenkarzinom sollten nachhaltig motiviert werden, mit dem Tabakrauchen aufzuhören. Zur Unterstützung sollten die Patienten wirksame Hilfen zur Raucherentwöhnung erhalten. |
| Level of Evidence | |
| | Konsens |

16.3. Nachsorge im Anschluss an eine kurnative Therapie

Die Frage der optimalen Nachsorge nach kurativer Therapie ist Gegenstand von wenigen Studien. Bis auf eine einzige prospektive Untersuchung sind alle anderen retrospektive Kohorten-Studien. Zusätzlich existiert eine Reihe individueller Nachsorgepläne, die jedoch in der Regel nicht prospektiv validiert wurden. Die Nachsorge beinhaltet mehrere Parameter. Dazu gehören die Erfassung posttherapeutischer Komplikationen, das Nachsorgeintervall, die Kosten-Nutzen-Analyse und die Intensität der Untersuchungsmethoden beim Nachsorgetermin.

16.3.1. Erfassung posttherapeutischer Komplikationen

Zunächst sind posttherapeutische Komplikationen zu erfassen. Nach chirurgischer Resektion stehen Schmerzzustände, Infektionen oder aber der Verlust an Lungenfunktion im Vordergrund, nach Strahlentherapie die Ösophagitis und die Pneumonitis, aber auch Affektionen der Haut, des Herzens oder des Rückenmarkes (Evidenzgrad 1b) [1631], [1632], [1633], [1634].

16.3.2. Symptomorientierte Nachsorge versus Nachsorge nach festem Zeitplan

Es ist nach wie vor strittig, ob Patienten eine symptomorientierte Nachsorge oder regelmäßige Nachsorge-Termine in einem festen Zeitablauf erhalten sollten. Zahlreiche Studien mit unterschiedlichen und zum Teil kontroversen Ergebnissen sind zu dieser Frage publiziert worden. In einer Reihe von retrospektiven Studien ergab die Nachsorge nach einem festen Zeitschema keinen Vorteil im Vergleich zur symptomorientierten Nachsorge. Pairolero et al. fanden bei 446 Patienten, die im Stadium I operiert worden waren, 135 Rezidive. Trotz der festen Zeitpläne in der Nachsorge (4-monatlich über die ersten 2 Jahre nach Operation) waren die meisten Patienten (53 %) mit

Rezidiven symptomatisch ([1636] (Evidenzgrad 2b). In einer kleinen Serie von Chiu et al. hatten 14 von 38 Patienten nach kurativer Tumorresektion ein Rezidiv. Von diesen 14 Patienten waren 7 symptomatisch (50 %) [1637] (Evidenzgrad 2b).

Andere Studien zeigen dagegen Vorteile für eine Nachsorge mit festem Zeitplan. Lamont et al. beschreibt in einer retrospektiven Untersuchung, dass die Detektion von metachronen Zweittumoren durch ein solches Nachsorgeprogramm gefördert werden kann. In dieser Untersuchung erfolgte in 4- bis 6-monatigen Intervallen eine klinische Vorstellung, ein Röntgen-Thorax sowie ein jährliches Thorax-CT. 19 metachrone Tumoren wurden gesichert, 16 von diesen 19 Patienten hatten ein Stadium IA und 14 konnten kurativ operiert werden [1635] (Evidenzgrad 2b).

16.3.3. Kosten-Nutzen-Analysen

In zahlreichen Studien ist neben verschiedenen Methoden gleichzeitig die Kosteneffektivität von verschiedenen Nachsorgeprotokollen nach operativer Therapie untersucht worden. Für andere Modalitäten wie die Chemotherapie, Radiotherapie oder die Kombination stehen derartige Untersuchungen nicht zur Verfügung. Walsh und Mitarbeiter evaluierten retrospektiv 358 Patienten mit NSCLC nach kurativer Resektion. 76 % der Patienten mit Rezidiv waren symptomatisch bei Diagnosestellung. Asymptomatische Patienten mit Rezidiv hatten ein längeres Überleben. Die Autoren gehen jedoch davon aus, dass es sich um einen Effekt im Sinne des oben dargestellten lead time bias handelt [1638] (Evidenzgrad 2b).

Egermann et al. analysierten 563 Patienten mit NSCLC über einen Zeitraum von 10 Jahren [1629]. Alle Patienten waren unter kurativer Zielsetzung operiert worden. Die Patienten erhielten ein Follow-up mit Anamnese, körperlicher Untersuchung und Röntgen-Thorax alle 3 Monate für die ersten 2 Jahre und dann 6-monatlich bis zum 5. Jahr gefolgt von jährlichen Nachsorgeintervallen. Nur 3,8 % von 361 Patienten hatten einen resektablen Tumor im Follow-up. 21 Patienten mit einem metachronen Zweittumor wurden detektiert und unter kurativer Zielsetzung operiert. Dabei wurde ein Überlebensvorteil von 9 Monaten angenommen. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die Nachsorge mit kurzen Zeitintervallen im Vergleich zur rein symptomorientierten Nachsorge keinen Überlebensvorteil erbrachte und nicht kosteneffektiv war.

Untersuchungen zu Kosten-Nutzen-Analysen, die auf das deutsche oder österreichische Gesundheitssystem zugeschnitten sind, liegen zum jetzigen Zeitpunkt nicht vor.

16.3.4. Nachsorge mit weniger intensiven Untersuchungsmethoden versus Nachsorgen mit intensiven Untersuchungsmethoden

Virgo et al. untersuchten retrospektiv unterschiedliche Nachsorgestrategien. In der einen Gruppe wurde eine intensive routinemäßige Nachsorge mit jährlichen Terminen durchgeführt, bei denen Laborwerte erhoben und ein Röntgen-Thorax durchgeführt wurde. Darüber hinaus erhielten die Patienten jährlich eine Bronchoskopie mit Sputum-Zytologie sowie eine Thorax-CT. In der Kontroll-Gruppe wurden jährlich lediglich 2 klinische Visiten mit Labor und Röntgen-Thorax durchgeführt. Die intensiven Nachsorgestrategien waren teurer, erbrachten aber keinen Überlebensvorteil für die Patienten [1639] (Evidenzgrad 2b). Eine weitere retrospektive Analyse ergab ebenfalls keinen Überlebensvorteil und keine Kosteneffektivität [1640] (Evidenzgrad 2b).

Diese Ergebnisse stehen in Widerspruch zu den Ergebnissen von Westeel et al, die eine prospektive Studie in Frankreich durchgeführt haben [1641]. In dieser Studie ging es um die Durchführbarkeit einer intensiven Nachsorge (1. Vorstellung einen Monat nach

Abschluss der Therapie, danach 3-monatliche Visite mit körperlicher Untersuchung und Röntgen Thorax sowie 6-monatlich Bronchoskopie und Thorax-CT für die ersten drei Jahre). Von den 192 auswertbaren Patienten entwickelten 136 ein Rezidiv. 36 dieser Patienten mit Rezidiv waren asymptomatisch. 35 dieser asymptomatischen Patienten wurden durch das Nachsorgeverfahren detektiert. Bei 15 dieser Patienten konnten die pulmonalen Rezidive kurativ operiert werden, das Überleben dieser Patienten war deutlich verlängert.

In dieser prospektiven Analyse zeigte sich nicht nur eine deutliche Verlängerung des Überlebens sondern auch eine Kosten-Effektivität der sowohl in Bezug auf die Intervalle als auch hinsichtlich der Untersuchungsmethoden intensiven Nachsorge [1641] (Evidenzgrad 2b). Es ist jedoch offen, ob es sich bei dieser Überlebensverlängerung in Analogie zu den Screening-Studien um einen lead time bias-Effekt handelt.

Es existiert eine große Heterogenität in den verschiedenen Strategien zur Nachsorge nach kurativer Behandlung eines NSCLC. In den verfügbaren Leitlinien variieren die Nachsorgeintervalle von 3 bis 6 Monaten für die ersten 2-3 Jahre. In der Bildgebung wird einheitlich ein Röntgen Thorax gefordert, zum Teil zusätzlich ein halbjährliches/jährliches CT und eine Bronchoskopie. Alle gemeinsam verlängern die Nachsorgeintervalle nach 2 Jahren auf mindestens 6 Monate. Ob eine weitere Nachsorge nach 5 Jahren sinnvoll ist, ist strittig.

Die Bedeutung von Serummarkern beim Lungenkarzinom wird kontrovers diskutiert [1642] (Evidenzgrad 1a). Der Nutzen von Tumormarkern in der Nachsorge des Lungenkarzinoms ist durch Studien nicht belegt. Daher wird die routinemäßige Bestimmung von Serummarkern in der Nachsorge des Lungenkarzinoms nicht empfohlen.

Auch für das Screening von Hirnmetastasen in der Nachsorge und die Bedeutung hinsichtlich des Outcome liegen zur Zeit keine klinischen Daten vor, so dass ein Screening auf Hirnmetastasen bei klinisch unauffälligen Patienten nicht empfohlen werden kann.

Die optimale Nachsorgestrategie ist noch nicht identifiziert worden. Für die Zukunft sind randomisierte, kontrollierte Studien wünschenswert, die nicht nur die klinische Effektivität und die Kosteneffektivität der verschiedenen Nachsorgeprotokolle erfassen sollten, sondern auch die Lebensqualität der Patienten.

| 16.3 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|-----------------------------|--|
| Empfehlungsgrad 0 | Bei Patienten nach kurativer Therapie sollten die posttherapeutischen Komplikationen, die nach Operation oder Strahlentherapie auftreten können, erfasst und behandelt werden. Die erste klinische Vorstellung wird 4-6 Wochen nach Abschluss der Therapie unter Einschluss einer Lungenfunktionsprüfung und der CO-Diffusionskapazität (DLCO) empfohlen.2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung) |
| Level of Evidence | |
| | Konsens |

| 16.4 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|-----------------------------|--|
| Empfehlungsgrad 0 | Nach kurativer Therapie sollten die Patienten in den ersten 2 Jahren vierteljährlich, ab dem 2. Jahr halbjährlich und nach 5 Jahren einmal jährlich untersucht werden. Diese Intervalle beginnen mit der Erstvorstellung 4-6 Wochen nach Abschluss der Therapie. Bei diesen Nachsorgeterminen sind eine dezierte Anamnese, eine körperliche Untersuchung und geeignete bildgebende Verfahren durchzuführen.2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung) |
| Level of Evidence | |
| | Konsens |

| 16.5 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|-----------------------------|---|
| Empfehlungsgrad 0 | Ein generelles Screening auf Hirnmetastasen kann nicht empfohlen werden, bei Hochrisikopatienten nach Maßgabe des Therapeuten jedoch sinnvoll sein.2010: Empfehlungsgrad D (Fehlende oder inkonsistente Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung) |
| Level of Evidence | |
| | Konsens |

16.4. Nachsorge im Anschluss an eine Palliative Strahlen- oder Chemotherapie

In der Literatur finden sich keine Untersuchungen zur Nachsorge nach palliativer Strahlen- oder Chemotherapie.

| 16.6 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|-----------------------------|---|
| Empfehlungsgrad 0 | Nach einer palliativen Therapie sollten Ansprechen, Nebenwirkungen und Beschwerdebild einen Monat nach Abschluss der Behandlung durch das den Patienten betreuende Team evaluiert werden. Als Basis sind dabei Anamnese, körperliche Untersuchung, eine konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax und je nach Beschwerdebild geeignete bildgebende Verfahren durchzuführen. Danach sollten festgelegte Wiedervorstellungen mindestens alle 3 Monate erfolgen. Bei Patienten mit der Option auf weitere Therapien ist eine Verkürzung der Nachsorgeintervalle auf 6 bis 8 Wochen sinnvoll. Hier sollten dann geeignete Untersuchungsverfahren zur rechtzeitigen Erfassung eines Progresses der Erkrankung durchgeführt werden.2010: Empfehlungsgrad D (Fehlende oder inkonsistente Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung) |
| Level of Evidence | |

| | |
|-------------|-----------------------------------|
| 16.6 | Evidenzbasierte Empfehlung |
| | Konsens |

Tabelle 39: Indikationen zu diagnostischen Maßnahmen in der Nachsorge des Lungenkarzinoms

| Diagnostische Methoden | Indikation |
|--|---|
| Bronchoskopie | Hohes Lokalrezidivrisiko (z.B. Maschettenresektion) |
| PET-CT | Ausschluss von Metastasen vor erneutem thoraxchirurgischem Eingriff |
| MRT | Hirn- und Knochenmetastasen |
| Röntgen Thorax | Tumorkinetik |
| Thorax CT | Tumorkinetik und lokale Ausdehnung |
| Abdomensonographie | Leber und Nebennierenmetastasen, paraaortale Lymphome |
| Abdomen CT | Abdominelle Metastasen |
| Lungenfunktionsprüfung, CO-Diffusionskapazität | Lungenfunktionseinschränkung, Pneumonitis |
| Laborparameter | Nach Maßgabe des Behandlers |

16.5. Krankenschwester assoziiertes Follow-up

Die einzige randomisierte, kontrollierte Studie zur Nachsorge vergleicht in England ein durch Krankenschwestern betreutes Follow-up mit der einer konventionellen, medizinischen Nachsorge [1643]. Dabei zeigte sich kein Unterschied im Überleben oder den Lebensqualitätsparametern. Jedoch hatten die durch die Krankenschwestern betreuten Patienten nach 3 Monaten einen geringeren Schweregrad der Luftnot, bessere Parameter für emotionale Funktionen und eine geringere Rate an peripheren Polyneuropathien. In der oben genannten Untersuchung von Moore und Mitarbeitern waren die Überlebensparameter (Overall Survival, medianes Überleben) und die Kosten in beiden Gruppen gleich. In der von Krankenschwestern durchgeführten Nachsorge fanden sich jedoch eine deutlich bessere Patientenzufriedenheit, signifikant weniger ärztliche Vorstellungen und signifikant weniger bildgebende Untersuchungen.

Ein von speziell ausgebildeten Krankenschwestern durchgeführtes Nachsorgeprogramm stellt somit eine alternative Möglichkeit dar, die Nachsorge zu organisieren. Die Patienten sollten dabei eine Lebenserwartung von mehr als drei Monaten aufweisen.

16.6. Forschungsbedarf

Forschungsbedarf besteht insbesondere hinsichtlich folgender Fragestellungen:

- a. Nachsorgeintensität (Methoden)
- b. Nachsorgeintervalle
- c. Kosteneffektivität verschiedener Nachsorgestrategien
- d. Lebensqualität bei verschiedenen Nachsorgestrategien

Konsultationssfassung

17. Grundsätze des Therapiemanagements

| 17.1 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|--|----------|
| EK | Jeder neu diagnostizierte Patient mit Lungenkarzinom soll in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard vorgestellt werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 17.2 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|---|----------|
| EK | Die im Thorax-Onkologischen Tumorboard getroffenen Entscheidungen sollen sich an den gültigen Leitlinien orientieren. Abweichende Therapieentscheidungen sollen im Tumorboardprotokoll begründet und dokumentiert werden. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

| 17.3 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|--|----------|
| EK | Die wirtschaftlichen Aspekte der Behandlung sollten bei vergleichbarer Wirksamkeit und vergleichbarem Nebenwirkungsspektrum in die Behandlungsentscheidung einfließen. | |
| | Konsens (96%) | |

| 17.4 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|--|----------|
| EK | Klinische Studien und daraus resultierende Zulassungen repräsentieren häufig nur einen Teil der zu behandelnden Patienten. Deshalb sollten, entsprechend der individuellen Behandlungssituation, Therapiemodifikationen zum Vorteil des Patienten vorgenommen werden können. | |
| | Starker Konsens (100%) | |

Hintergrund

In der Therapie des Lungenkarzinoms kommt es zu einer immer stärkeren Individualisierung auf Grund neuer Therapieoptionen. Daher sollte jeder Patient mit neu diagnostiziertem Lungenkarzinom in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard vorgestellt werden. Die Entscheidungen im Thorax-Onkologischen Tumorboard sollen sich dabei an den aktuell gültigen Leitlinien orientieren. Nach genauer Begründung und Dokumentationen sollen jedoch unter gewissen Bedingungen abweichende Therapieentscheidungen getroffen werden können. Hier sollen unter anderem, wirtschaftliche Aspekte in die Behandlung einfließen. Dies betrifft beispielsweise den Einsatz von Generika, Biosimilars und Therapien, bei denen bei vergleichbarer Wirksamkeit ein erheblicher Kostenunterschied besteht. Des Weiteren kann bei Patienten auf Grund des Alters und der Komorbiditäten eine Therapiemodifikation notwendig werden.

Als Kombination der demografischen Alterung als Verschiebung der Altersstruktur zugunsten Älterer und dem Anstieg des individuellen Krankheitsrisikos mit zunehmendem Lebensalter ergibt sich ein immer häufigeres Auftreten altersbedingter chronischer Krankheiten in einer alternden Bevölkerung. Bei den häufigsten Lokalisationen bösartiger Neubildungen (Darm, Lunge, Prostata, Mamma) zeigt sich anhand der Daten aus dem Zentrum für Krebs-Register-Daten am Robert-Koch-Institut zwischen 1999 und 2008 ein Anstieg der Neuerkrankungen. Mit den höchsten Zuwachs zeigen hier Frauen mit Lungenkarzinom mit einem Plus von 39%. Die demografische Alterung führt bei allen Lokalisationen zu einem Anstieg der Zahl der Neuerkrankungen [1645].

Mit dem zunehmenden Alter steigt auch das Risiko für eine Multimorbidität. Dies zeigt auch eine Analyse des Robert-Koch-Institutes aus dem Jahr 2012. Im jungen Erwachsenenalter weist nur etwa jeder fünfte eine chronische Erkrankung auf. Ab einem Alter von 65 Jahren ist jedoch schon mehr als die Hälfte aller Menschen betroffen [1646].

Klinische Studien werden meist an Patienten mittleren Alters durchgeführt. Im Sinne einer „Monopathologie“ sind häufig Patienten die an weiteren chronischen Erkrankungen leiden ausgeschlossen. Im Durchschnitt sind die Studienpatienten 10 Jahre jünger als die durchschnittlichen Patienten mit der jeweiligen Erkrankung. Die Übertragung dieser Studienergebnisse auf ältere, oft chronisch kranke und multimorbide Patienten ist nicht wissenschaftlich fundiert kann sogar sehr riskant für die entsprechenden Patienten sein. In der Onkologie gibt es keine speziellen Leitlinien für ältere und multimorbide Patienten auf Grund der schlechten Evidenzlage. Daher fordern immer mehr Experten Belege für die Wirksamkeit und Sicherheit von neuen Therapien bei älteren und gebrechlichen Patienten. Diese Belege sollten Zulassungsbehörden vor der Zulassung neuer Therapien unbedingt fordern. Mit dem Fokus auf geriatrische Krebspatienten stellen sich auch vollkommen neue Studienfragen wie beispielsweise der Vergleich unterschiedlicher Behandlungsstrategien (inkl. Dosisreduktion und ggf. Austausch oder Weglassen einzelner Substanzen). Beispielsweise beim Mammakarzinom konnte in einer Studie bereits der Vorteil einer „sanfteren“ Chemotherapie gegenüber der gängigen Chemotherapie gezeigt werden [1647].

In einem Positionspapier sprechen sich die Europäische Organisation für Forschung und Behandlung von Krebs, die Internationale Gesellschaft für Geriatrische Onkologie und die Allianz für Klinische Studien in der Onkologie dafür aus, sowohl fitte als auch ältere und gebrechliche Patienten in Krebsstudien einzuschließen. Studien speziell für ältere Krebspatienten sollten zur Pflicht werden, wenn sich die Standard-Therapie von der bei jüngeren Patienten unterscheidet. Deshalb empfehlen die Experten im Positionspapier auch kleinere Untersuchungen, eventuell ohne Kontrollgruppe, um Erkenntnisse zu Wirksamkeit und Toxizität für enger umschriebene Patientengruppen zu gewinnen [1648].

So lange es keine entsprechenden Studien und somit keine Evidenz gibt, sind die Experten gezwungen mögliche Anpassungen nach fundierter Begründung im Sinne von Therapiemodifikationen zugunsten ihrer älteren und komorbiden Patienten vorzunehmen. Auf Grund der oben genannten Tatsachen, sollte dies nach Festlegung im Thorax-Onkologischen Tumorboard ohne zusätzliche Antragsstellung möglich sein.

18. Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient. Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung, indem die Ergebnisse der Versorgung dargestellt, kritisch reflektiert und wenn nötig verbessert werden. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt [1644]. Für den Ableitungsprozess konstituierte sich eine „Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren“ (AG QI). Diese erstellte das finale Set der Qualitätsindikatoren auf Grundlage der bereits bestehenden Qualitätsindikatoren der Leitlinie Lungenkarzinom 2018, der neuen starken Empfehlungen („soll“) der aktualisierten Leitlinie, der Ergebnisse der bestehenden Qualitätsindikatoren aus den zertifizierten Lungenkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft sowie der Ergebnisse der Recherche nach bestehenden nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren. Die genaue Vorgehensweise und die Zusammensetzung der AG QI sind im Leitlinienreport (siehe <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>) dargelegt.

Nach zwei Online-Sitzungen dieser AG wurden 8 neue Qualitätsindikatoren (QI) definiert und angenommen und ein vorbestehender QI (QI 4 Erstlinientherapie mit ROS1-spezifischer TKI-Therapie) aufgrund eines kleinen Patientenkollektives und nicht valider Auswertungsmöglichkeit gestrichen, so dass das finale Set aus 15 QI (QI 4 unbesetzt) besteht.

Tabelle 40: Qualitätsindikatoren

| Qualitätsindikator | Referenz-Empfehlung | Evidenzgrundlage / weitere Informationen |
|--|---|---|
| QI 1: Molekularpathologische Untersuchung bei Patienten NSCLC Stadium IV (modifiziert 2022) | | |
| <p>Zähler</p> <p>Pat. im Nenner mit Untersuchung von mind. EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21 und BRAF V600-Mutationen und ALK-Fusionen und ROS1-Fusionen und RET-Fusionen und NTRK1-3 Fusionen</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Pat. mit Erstdiagnose NSCLC Stadium IV</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig Untersuchung von mind. EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21 und BRAF V600-Mutationen und</p> | <p>6.58</p> <p>Anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes / der Tumorzellen von allen NSCLC im Stadium IV sollen molekularpathologische Untersuchungen hinsichtlich aller therapeutisch relevanten molekularen Veränderungen (nach gegenwärtigem Stand vor Erstlinientherapie als Mindestanforderung EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21, BRAF V600 Mutationen, ALK-Fusionen, ROS1-Fusionen, RET-Fusionen und NTRK1-3-Fusionen) eingeleitet werden.</p> | <p>Konsensbasierte Empfehlung (EK), starker Konsens</p> |

| Qualitätsindikator | Referenz-Empfehlung | Evidenzgrundlage / weitere Informationen |
|--|---------------------|--|
| ALK-Fusionen und ROS1-Fusionen und RET-Fusionen und NTRK1-3 Fusionen bei Patienten mit Erstdiagnose NSCLC Stadium IV | | |

QI 2: Erstlinientherapie bei Patienten NSCLC Stadium IV mit aktivierender EGFR-Mutation (modifiziert 2022)

| | | |
|---|--|---------------------|
| <p>Zähler</p> <p>Patienten im Nenner mit Beginn einer Erstlinientherapie mit EGFR-TKI</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose eines NSCLC Stadium IV, typischer aktivierender EGFR-Mutation (del 19, L858R) und ECOG 0-2</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig Erstlinientherapie mit EGFR-TKI bei aktivierender EGFR Mutation im NSCLC Stadium IV mit ECOG 0-2</p> | <p>8.90</p> <p>Bei Vorliegen einer typischen aktivierenden EGFR Mutation (del 19, L858R) soll Patient*innen mit ECOG 0-2 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.</p> | <p>EG A, LoE 1a</p> |
|---|--|---------------------|

QI 3: Erstlinientherapie bei Patienten NSCLC Stadium IV, ALK positiv (modifiziert 2022)

| | | |
|--|---|---------------------|
| <p>Zähler</p> <p>Patienten im Nenner mit Beginn ZNS-wirksamer ALK-spezifischer TKI-Therapie</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose NSCLC Stadium IV, ALK pos.</p> <p>Qualitätsziel:</p> | <p>8.104</p> <p>NSCLC-Patienten mit einer ALK-Translokation soll in der Erstlinientherapie die Therapie mit einem zugelassenen ZNS-wirksamen ALK-Inhibitor (Alectinib oder Brigatinib oder andere) angeboten werden.</p> | <p>EG A, LoE 1b</p> |
|--|---|---------------------|

| Qualitätsindikator | Referenz-Empfehlung | Evidenzgrundlage / weitere Informationen |
|---|---------------------|--|
| Möglichst häufig ALK-spezifische, ZNS-wirksame TKI-Therapie als Erstlinien-therapie bei ALK-pos. NSCLC Stadium IV | | |

QI 4: Erstlinientherapie mit ROS1-spezifischer TKI-Therapie bei Patienten mit ROS1 positivem NSCLC im Stadium IV (gestrichen 2022)

| | | |
|---------------|--|--|
| Zähler | | Rationale für die Streichung: Das kleine Patientenkollektiv (kleiner Nenner) macht eine valide Auswertung nicht möglich. |
| Nenner | | |

QI 5: Prätherapeutische Vorstellung Tumorkonferenz (modifiziert 2022)

| | | |
|--|--|---|
| <p>Zähler</p> <p>Patienten im Nenner, die prätherapeutisch in der interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt wurden</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose Lungenkarzinom</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig prätherapeutische Vorstellung in der interdisziplinären Tumorkonferenz.</p> <p>Teilnehmende der Tumorkonferenz: Onkologie, Pneumologie, Strahlentherapie, Thoraxchirurgie, Radiologie und Nuklearmedizin und lokalisationsbezogene Fachdisziplinen (z.B. Neurochirurgie, Viszeralchirurgie)</p> | <p>neu_Tumorboard</p> <p>Jeder neu diagnostizierte Patient mit Lungenkarzinom soll in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard vorgestellt werden.</p> | <p>Konsensbasierte Empfehlung (EK), Starker Konsens</p> |
|--|--|---|

| Qualitätsindikator | Referenz-Empfehlung | Evidenzgrundlage / weitere Informationen |
|--|---|---|
| QI 6: Adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie bei NSCLC Stadium II – IIIA1/A2 (geprüft 2022) | | |
| <p>Zähler</p> <p>Patienten im Nenner mit einer adjuvanten Chemotherapie mit Cisplatin-basierter Kombination</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose NSCLC Stadium II bzw. IIIA1/A2, ECOG 0/1, R0-Resektion und Lymphknotendisektion</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie bei NSCLC Stadium II bzw. IIIA1/A2 mit ECOG 0/1</p> | <p>8.25</p> <p>Nach R0-Resektion und systematischer Lymphknotendisektion soll Patienten im Stadium II in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) eine adjuvante Chemotherapie angeboten werden.</p> <p>8.27</p> <p>In der adjuvanten Chemotherapie soll bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) die Gabe einer cisplatinhaltigen Kombination über 4 Zyklen erfolgen.</p> <p>8.42</p> <p>Im Stadium III mit inzidentellem N2-Status (IIIA1 bzw. IIIA2) soll nach kompletter Resektion (R0) und systematischer Lymphknotendisektion, bei fehlender Kontraindikation, eine adjuvante Kombinationschemotherapie erfolgen. Die Chemotherapie soll nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach Resektion erfolgen.</p> <p>8.42</p> <p>Die Chemotherapie soll bei fehlender Kontraindikation als eine cisplatinhaltige Kombination über 4 Zyklen erfolgen. Nur bei Kontraindikation gegen Cisplatin soll der Einsatz von Carboplatin erwogen werden.</p> | <p>8.25: EG A, LoE 1a, Starker Konsens</p> <p>8.27: EG A, LoE 1a, Starker Konsens</p> <p>8.41: EG A, LoE 1a, Starker Konsens</p> <p>8.42: EG A, LoE 1b, Starker Konsens</p> |

| Qualitätsindikator | Referenz-Empfehlung | Evidenzgrundlage / weitere Informationen |
|--------------------|---------------------|--|
|--------------------|---------------------|--|

QI 7: Kombinierte Radiochemotherapie bei NSCLC Stadium IIIA4/IIIB/IIIC (modifiziert 2022)

| | | |
|--|--|---|
| <p>Zähler</p> <p>Patienten im Nenner mit Radiochemotherapie</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose NSCLC Stadium IIIA4, IIIB oder IIIC und ECOG 0/1</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig Radiochemotherapie bei NSCLC Stadium IIIA4, IIIB oder IIIC und ECOG 0/1</p> | <p>8.53</p> <p>Patienten im Stadium IIIA4 / IIIB und IIIC sollen in der Regel- wenn Allgemeinzustand und Tumorausdehnung dies zulassen – eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie erhalten.</p> <p>Die Chemotherapie soll bei definitiver Radiochemotherapie simultan und nur bei medizinischer Kontraindikation allein sequentiell durchgeführt werden.</p> | <p>Konsensbasierte Empfehlung (EK, starker Konsens)</p> |
|--|--|---|

QI 8: Patienten im Nenner mit simultaner Radiochemotherapie (Cisplatin / Etoposid)022)

| | | |
|--|--|--------------------------------------|
| <p>Zähler</p> <p>Anzahl Pat. mit Radiochemotherapie</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose SCLC in den Tumorstadien T3-4 N0-1 und T1-4N2-3M0 (Limited disease)</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig simultane Radiochemotherapie bei SCLC Stadium IIB-IIIC, ECOG 0/1</p> | <p>9.15</p> <p>Die Applikation der Strahlentherapie in den Tumorstadien T3-4 N0-1 und T1-4N2-3M0 (Limited disease) soll simultan zur Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid erfolgen.</p> | <p>EG A, LoE 1b, Starker Konsens</p> |
|--|--|--------------------------------------|

QI 9: Ganzkörper-FDG-PET/CT zum Staging bei NSCLC Stadium IB-IIIB (neu 2022)

| | | |
|---|--|--------------------------------------|
| <p>Zähler</p> <p>Patienten des Nenners mit Ganzkörper-FDG-PET/CT zum Staging</p> | <p>6.6</p> <p>Bei vermutetem oder nachgewiesenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und bestehender Therapieoption im</p> | <p>EG A, LoE 2a, Starker Konsens</p> |
|---|--|--------------------------------------|

| Qualitätsindikator | Referenz-Empfehlung | Evidenzgrundlage / weitere Informationen |
|--|--|--|
| <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit NSCLC klin. Stadium IB-III B</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig Ganzkörper-FDG-PET/CT zum Staging bei NSCLC im Stadium IB-III B</p> | <p>klinischen Stadium IB-III B und im oligometastasierten Stadium IV soll zum Staging eine Ganzkörper-FDG-PET/CT erfolgen.</p> <p>Falls aus medizinischen Gründen (z. B. diabetischer Stoffwechsellage) eine FDG-PET-Untersuchung nicht durchgeführt werden kann, ist eine Untersuchung auf extrathorakale Metastasen entweder mittels Ganzkörper-MRT oder Knochenszintigrafie plus CT Abdomen oder Knochenszintigrafie plus Sonografie Abdomen indiziert.</p> | |

QI 10: Molekularpathologische Untersuchung bei Patienten NSCLC Stadium IB-III A und kurativer Tumorresektion (neu 2022)

| | | |
|--|--|--------------------|
| <p>Zähler</p> <p>Patienten des Nenners mit Testung auf EGFR-Mutationen in den Exonen 19 und 21</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose NSCLC IB-III A u. kurativer Tumorresektion (anatomische Lungenresektion [OPS-Code 5-323 - 5-328] und R0-Resektion)</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig molekularpathologische Untersuchung auf EGFR-Mutationen bei NSCLC im Stadium IB-III A und kurativer Tumorresektion</p> | <p>6.68</p> <p>Eine Testung auf EGFR-Mutationen in den Exonen 19 und 21 soll anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes nach Tumorresektion auch bei NSCLC in frühen Tumorstadien (IB - III A) vorgenommen werden.</p> | <p>EK, Konsens</p> |
|--|--|--------------------|

QI 11: Stereotaktische Strahlentherapie bei allgemein oder funktionell inoperablen Patienten NSCLC I/II A (neu 2022)

| Qualitätsindikator | Referenz-Empfehlung | Evidenzgrundlage / weitere Informationen |
|--|--|--|
| <p>Zähler</p> <p>Patienten des Nenners mit stereotaktischer Strahlentherapie</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose NSCLC Stad I/IIA mit Tumorkonferenz-Empfehlung gegen eine Resektion</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig stereotaktische Strahlentherapie bei allgemein oder funktionell inoperablen Patienten mit NSCLC Stadium I/IIA</p> | <p>8.27</p> <p>Bei allgemein oder funktionell inoperablen Patienten mit einem Lungenkarzinom Stadium I und IIA soll eine stereotaktische Strahlentherapie angeboten werden.</p> | <p>EG A, LoE 1b, Starker Konsens</p> |

QI 12: Multimodale Therapie bei NSCLC Stadium IIIA3 (neu 2022)

| | | |
|---|--|------------------------------|
| <p>Zähler</p> <p>Patienten des Nenners mit multimodaler Therapie (definitive Radiochemotherapie oder neoadjuvante Therapie + OP)</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose NSCLC Stad IIIA3 ECOG 0-1</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig multimodale Therapie bei NSCLC Stadium IIIA3, ECOG 0-1</p> | <p>8.47</p> <p>Patienten im Stadium IIIA3 und technischer und funktioneller Operabilität sollen multimodal behandelt werden. Derzeitige multimodale Optionen sind die definitive Radiochemotherapie +/- Durvalumab und die Operation nach neoadjuvanter Therapie.</p> | <p>EG A, LoE 1a, Konsens</p> |
|---|--|------------------------------|

QI 13: Erhaltungstherapie nach definitiver Radiochemotherapie (neu 2022)

| | | |
|--|--|------------------------------|
| <p>Zähler</p> <p>Patienten des Nenners mit begonnener Durvalumab-Therapie</p> | <p>8.58</p> <p>Patienten nach definitiver Radiochemotherapie ohne Progress soll bei PD-L1 Expression von $\geq 1\%$ auf Tumorzellen eine</p> | <p>EG A, LoE 1b, Konsens</p> |
|--|--|------------------------------|

| Qualitätsindikator | Referenz-Empfehlung | Evidenzgrundlage / weitere Informationen |
|--|---|--|
| <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten nach definitiver Radiochemotherapie ohne Progress und mit PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ auf Tumorzellen</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig Erhaltungstherapie mit PD-L1 Antikörper Durvalumab nach definitiver Radiochemotherapie ohne Progress und PD-L1-Expression $\geq 1\%$ auf Tumorzellen</p> | <p>Konsolidierung mit dem PD-L1 Antikörper Durvalumab über 1 Jahr angeboten werden.</p> | |

QI 14: Chemo-Immuntherapie bei Plattenepithelkarzinom Stadium IV, PD-L1 Expression < 50% (neu 2022)

| | | |
|--|--|--------------------------------------|
| <p>Zähler</p> <p>Patienten des Nenners mit Chemo-Immuntherapie</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose Plattenepithelkarzinom Stadium IV und PD-L1 Expression < 50% und ECOG 0-1</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig Chemo-Immuntherapie bei Plattenepithelkarzinom Stadium IV und PD-L1 Expression <50%, ECOG 0-1</p> | <p>8.69</p> <p>Bei Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 Expression < 50% und einem guten Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine Chemo-Immuntherapie angeboten werden, z.B. eine Platinbasierte Kombinationschemotherapie mit Taxan kombiniert mit Pembrolizumab oder eine Therapie mit Platin und Taxan und Nivolumab/Ipilimumab nach dem CM9LA-Schema.</p> | <p>EG A, LoE 1b, Starker Konsens</p> |
|--|--|--------------------------------------|

QI 15: Prophylaktische Schädelbestrahlung bei SCLC T3-4 N0-1 M0 und T1-4 N2-3 M0 (neu 2022)

| | | |
|--|--|------------------------------|
| <p>Zähler</p> <p>Patienten des Nenners mit prophylaktischer</p> | <p>9.17.</p> <p>Bei allen Patienten mit Remission nach Abschluss der Chemo-Strahlentherapie soll eine</p> | <p>EG A, LoE 1a, Konsens</p> |
|--|--|------------------------------|

| Qualitätsindikator | Referenz-Empfehlung | Evidenzgrundlage / weitere Informationen |
|---|---|--|
| <p>Schädelbestrahlung nach Ende Chemo-Strahlentherapie</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit SCLC in den Tumorstadien T3-4 N0-1 M0 und T1-4 N2-3 M0 (Limited disease) und Remission nach Chemo-Strahlentherapie</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig prophylaktische Schädelbestrahlung bei SCLC T3-4 N0-1 M0 und T1-4 N2-3 M0 und Remission nach Chemo-Strahlentherapie</p> | <p>prophylaktische Schädelbestrahlung angeboten werden. Bevorzugt soll eine GHD bis 25 Gy in Einzeldosen von 2,5 Gy oder 30 Gy in Einzeldosen von 2 Gy täglich eingesetzt werden.</p> | |

QI 16: Chemo-Immuntherapie SCLC Stadium IV (neu 2022)

| | | |
|--|--|--------------------------------------|
| <p>Zähler</p> <p>Patienten des Nenners mit Kombination mit PD-L1-Antikörper-Therapie (Atezolizumab oder Durvalumab)</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose SCLC Stad. IV und Chemotherapie (Platin/Etoposid)</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig, Chemo-Immuntherapie mit Platin/Etoposid und einem PD-L1-Antikörper (Atezolizumab o. Durvalumab) bei SCLC Stadium IV</p> | <p>9.20.</p> <p>Patienten mit fernmetastasiertem kleinzelligem Lungenkarzinom sollen, sofern keine Kontraindikationen bestehen, primär eine Chemo-Immuntherapie mit Platin/Etoposid und einem PD-L1-Antikörper (Atezolizumab oder Durvalumab) angeboten werden.</p> | <p>EG A, LoE 1b, Starker Konsens</p> |
|--|--|--------------------------------------|

19. Anlagen

19.1. Template Pathologiebefund-Biopsie

Die nachfolgenden Tabellen fassen zusammen, welche Angaben in einem Pathologiebericht enthalten sein sollen.

Tabelle 41: Pathologiebericht Lungenkarzinom – Biopsie (Stand: 3/2017)

| Pathologiebericht Lungenkarzinom - Biopsie (Stand: 3/2017) | | |
|--|--|--|
| Angabe | Erläuterung | Angabe/ Ausprägung (wenn möglich: entsprechend Einheitlicher onkologischer Basisdatensatz der Krebsregister) |
| Klinische Angaben/ Fragestellung | Angabe durch Einsender | |
| Makroskopie | Anzahl, Größe und Lokalisation der Biopsate | Angabe Größe in mm Angabe Lokalisation durch Einsender |
| Mikroskopie | Mikroskopische Beschreibung | |
| Beurteilung | Histilogische Typisierung | WHO-Klassifikation |
| | ICD-O-3 | |
| | Resultate zu molekularen Therapiezielen (so weit anwendbar, i.Allg. als ergänzender Bericht) | Molekularpathologische Untersuchungen: Mindestens: bei nicht kurativ behandelbaren nichtplattenepithelialen NSCLC u. bei Plattenepithelkarzinomen von Nie-Rauchern/Leichtrauchern vor Erstlinientherapie: EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21, ALK-Fusionen und ROS1-Fusionen; bei nicht-kurativ behandelbaren NSCLC: PD-L1 |

19.2. Template Pathologiebefund-Resektionspräparat

Tabelle 42: Pathologiebericht Lungenkarzinom – Resektionspräparat (Stand: 3/2017)

| Angabe | Erläuterung | Angabe/Ausprägung (wenn möglich: entsprechend Einheiliger onkologischer Basisdatensatz der Krebsregister) |
|----------------------------------|---|---|
| Klinische Angaben/ Fragestellung | Angabe durch Einsender | |
| Makroskopie | Art und Größe des Präparates | Angabe Art Präparat: z.B. Pneumektomie, Lobektomie usw. Angabe Größe Präparat in 3 Dimensionen in mm |
| | Tumorlokalisation | Angabe anatomische Lokalisation im Resektat: z.B. zentral oder subpleural, welches Lungensegment (so weit erkennbar) usw. |
| | Tumorgröße/ Tumorausdehnung | Angabe Größe: größter Durchmesser in mm Angabe Tumorausdehnung: z.B. makroskopisch fassbare Infiltration ggf. miterfasster Strukturen wie Pleura parietalis, Thoraxwand, Mediastinum, Perikard |
| | Beziehung/ Abstand des Tumors zu den Resektionsrändern, insbesondere zum Bronchusresektionsrand | Angabe Beziehung zu Resektionsrändern: Vorliegen einer makroskopischen Infiltration? Angabe Abstand zu Resektionsrändern in mm |
| | Erfassung ggf. vorhandener weiterer Tumorherde | Angabe Erfassung: sind weitere Tumorherde vorhanden? J/N? Wenn ja: Anzahl, makroskopische Beschreibung |
| | Veränderungen des tumorfreien Lungengewebes | Angabe tumorbedingter und tumorunabhängiger Veränderungen |
| Mikroskopie | Mikroskopische Beschreibung | |
| Beurteilung | Histlogische Typisierung | WHO-Klassifikation |

| Angabe | Erläuterung | Angabe/Ausprägung (wenn möglich: entsprechend Einheitslicher onkologischer Basisdatensatz der Krebsregister) |
|--------|---|--|
| | Tumorgröße/ Tumorausdehnung | Angabe Größe: größter Durchmesser in mm, soweit davon abweichend: größter invasiver Durchmesser in mm Angabe Tumorausdehnung: z.B. makroskopisch und/oder mikroskopisch fassbare Infiltration ggf. mit erfasster Strukturen wie Pleura visceralis, Pleura parietalis, Thoraxwand, Mediastinum, Perikard |
| | Resektionsränder (mit min. Abstand zum Resektionsrand), insbesondere Bronchusresektionsrand | Angabe in mm |
| | Lymphknoten | Angabe (getrennt nach intrapulmonal, hilär und mediastinal; Bezeichnung mediastinaler LK-Stationen nach klinischen Angaben): Anzahl entnommene LK Anzahl befallene LK |
| | weitere Befunde (insbesondere tumorfreies Lungengewebe) | Angabe weiterer Befunde: .B. Lungenfibrose, obstruktive Pneumonie usw. |
| | TNM-Klassifikation 8.Auflage | |
| | R-Klassifikation | Angabe (ggf. mit Zusatz: z.B. R0 (lokal) oder R0 (lokoregionär): R0: kein Residualtumor R1: mikroskopischer Residualtumor R1(is): Carcinoma in situ am (bronchialen) Resektionsrand R2: makroskopischer Residualtumor (erfordert klinische Angabe des Operateurs) RX: Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden |

| Angabe | Erläuterung | AngabeAusprägung (wenn möglich: entsprechend Einheilicher onkologischer Basisdatensatz der Krebsregister) |
|--------|--|--|
| | Grading (soweit abwendbar) | Angabe bei pulmonalem Adenokarzinom: Grading nach Vorschlag WHO und IASLC |
| | Regressionsgrading nach vorangegangener Radio- u/o Chemotherapie | Angabe: RG I-III |
| | ICD-O-3 | |
| | Resultate zu molekularen Therapiezielen (soweit anwendbar, i. Allg. als ergänzender Bericht) | Molekularpathologische Untersuchungen: Mindestens: bei nicht kurativ behandelbaren nichtplatteneithelialen NSCLC und bei Plattenepithelkarzinomen von Nie-Rauchern/Leichtrauchern vor Erstlinientherapie: EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21, ALK-Fusionen und ROS1-Fusionen, bei nicht kurativ behandelbaren NSCLC: PD-L1 |

19.3. Übersicht der Änderungen in Version 2

Tabelle 43: Detailübersicht der Änderungen in Version 3

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|--------------|----------|
| Kapitel 5 Früherkennung | | |
| 5.2 | | gelöscht |
| Asymptomatischen Risikopersonen für ein Lungenkarzinom im Alter zwischen 55 und 74 Jahren und einer Raucheranamnese von ≥ 30 Packungsjahren und weniger als 15 Jahren Nikotinkarenz kann eine jährliche Lungenkarzinom- | | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|--|-------------|
| Früherkennung mittels Low-Dose-CT unter den in Empfehlung 5.4. genannten Rahmenbedingungen angeboten werden. | | |
| 5.3 | 5.2 | modifiziert |
| Bei asymptomatischen Risikopersonen für ein Lungenkarzinom im Alter ≥ 50 Jahren und einer Raucheranamnese von ≥ 20 Packungsjahren und einem der folgenden zusätzlichen Risikofaktoren kann eine jährliche Lungenkarzinom-Früherkennung mittels Low-Dose-CT unter den in Empfehlung 5.4. genannten Rahmenbedingungen angeboten werden. Risikofaktoren: Z.n. Lungenkarzinom, positive Familienanamnese für ein Lungenkarzinom, Z.n. HNO-Malignom oder anderer Raucherassoziierter Malignome, Z.n. Lymphom-Erkrankung, Asbestexposition, COPD, Lungenfibrose. | Asymptomatischen Risikopersonen für ein Lungenkarzinom definiert durch ein Alter zwischen 50 und höchstens 75 Jahren, einer Raucheranamnese von ≥ 15 Zigaretten/Tag für mindestens 25 Jahre oder ≥ 10 Zigaretten pro Tag für mindestens 20 Jahre sowie fehlender bzw. weniger als 10-jähriger Nikotinkarenz profitieren von einem strukturierten Lungenkarzinom-Früherkennungsprogramm mittels jährlicher Low-Dose-CT-Untersuchungen. Die genauen Rahmenbedingungen sind noch durch das Bundesumweltministerium, den Gemeinsamen Bundesausschuss und evtl. weitere Fachkreise festzulegen. | |
| 5.4 | | gelöscht |
| Eine jährliche Lungenkarzinom-Früherkennung mittels Low-Dose-CT sollte mindestens für 2 Jahre und unter folgenden Rahmenbedingungen erfolgen: | | |
| <ul style="list-style-type: none"> · Multidisziplinäres Behandlungsteam mindestens unter Beteiligung von Fachärzten/innen für Radiologie, Pneumologie, Thoraxchirurgie, Onkologie, und Radiotherapie, idealerweise in einem zertifizierten Lungenkrebszentrum (DKG); · Begleitender Raucher-Entwöhnung, | | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|--|-------------|
| <ul style="list-style-type: none"> · Fortlaufende Dokumentation und Befundvergleich, · Innerhalb eines qualitätsgesicherten Früherkennungsprogramms. | | |
| 5.5 | 5.3 | modifiziert |
| Bei asymptomatischen Risikopersonen für ein Lungenkarzinom soll ein Screening mittels: * Sputum-Zytologie und/oder * Bronchoskopie und/oder * Tumormarker im Serum nicht erfolgen. | Bei asymptomatischen Risikopersonen für ein Lungenkarzinom soll ein Screening mittels: * Sputum-Zytologie und/oder * Bronchoskopie und/oder * Biomarkern (z. B. klassische Tumormarker, Liquid biopsies, Atemgas-Exhalat-Analysen) nicht erfolgen. | |
| Kapitel 6.3 Diagnostik | | |
| 6.1 | 6.1 | modifiziert |
| Bei Patienten mit vermutetem oder nachgewiesenem Lungenkarzinom soll eine sorgfältige klinische Evaluation inkl. Anamnese und körperlicher Untersuchung durchgeführt werden. | Bei Patienten mit vermutetem oder nachgewiesenem Lungenkarzinom soll eine sorgfältige klinische Evaluation inkl. Anamnese/Arbeitsanamnese und körperlicher Untersuchung durchgeführt werden. | |
| 6.3 | 6.3 | modifiziert |
| Die Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane (Strahlengang p.a. und seitlich) soll als initiales radiologisches Verfahren eingesetzt werden. | Die Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane (Strahlengang posterior-anterior und seitlich) kann als initiales radiologisches Verfahren eingesetzt werden. | |
| 6.4 | 6.4 | modifiziert |
| Bei Patienten mit Verdacht auf ein Lungenkarzinom und bei absehbarer Therapieoption soll eine CT-Untersuchung der Thoraxorgane durchgeführt werden, da der | Bei Patienten mit Verdacht auf ein Lungenkarzinom und absehbarer Therapieoption soll eine CT- | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|---|--|----------|
| potenzielle Nutzen das relativ geringe Risiko eines strahleninduzierten Schadens überwiegt. | Untersuchung der Thoraxorgane durchgeführt werden. | |
| 6.11 | | gelöscht |
| Nur wenn bei einem zentralen Tumor definierte Verfahren zur Diagnosesicherung, wie z.B. die BRSK oder TTNA, nicht durchgeführt werden können, z.B. wegen Komorbidität, soll die Sputum-Zytologie zur Diagnosesicherung eingesetzt werden. | | |
| 6.14 | | gelöscht |
| Aufgrund der unzureichenden Datenlage kann keine Empfehlung abgegeben werden, ob bei einem peripheren Lungentumor <2cm Durchmesser eine BRSK, z.B. zum Ausschluss eines endobronchialen Tumorwachstums oder vor einer geplanten chirurgischen Resektion zur Beurteilung des endobronchialen Befundes, durchgeführt werden soll. | | |
| 6.16 | | gelöscht |
| Zur Beurteilung eines Pleuraergusses soll eine transthorakale Ultraschalluntersuchung (TTUS, transthoracic ultra sound) wegen der im Vergleich zur Röntgen-Thoraxuntersuchung höheren Sensitivität durchgeführt werden. | | |
| 6.20 | | gelöscht |
| Da zur Beurteilung der Infiltration des Mediastinums bzw. mediastinaler Organe wie auch der Brustwand die CT-Untersuchung ggf. | | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|---|--------------|---------------------------------|
| allein nicht aussagekräftig ist, sollten andere Methoden wie die Thorax-Sonografie oder die MRT eingesetzt werden. | | |
| 6.21 | | gelöscht |
| Eine chirurgische Exploration wie z.B. mittels VATS kann ebenfalls eingesetzt werden, sofern keine Kontraindikation für eine Resektion besteht. | | |
| 6.22 | | gelöscht |
| Bei einer in der CT nachweisbaren extensiven Infiltration des Mediastinums (=T4-Tumor) sollte auf eine zusätzliche invasive Bestätigung verzichtet werden. | | |
| 6.24 | | gelöscht |
| Im Falle einer mediastinalen Lymphknotenvergrößerung (>1 cm im Querdurchmesser) in der CT und bei fehlendem Hinweis auf eine Metastasierung soll der mediastinale Lymphknotenstatus vor der Behandlung des Primärtumors evaluiert werden. | | |
| 6.31 | | gelöscht bzw. integriert in 6.5 |
| Zum Ausschluss einer zerebralen Metastasierung soll eine MRT-Untersuchung durchgeführt werden. | | |
| 6.32 | | gelöscht bzw. integriert in 6.5 |
| Eine kraniale CT-Untersuchung ist nur dann akzeptabel, falls Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung (z.B. | | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|--|-------------|
| Herzschrittmacher) oder eine Klaustrophobie bestehen. | | |
| 6.19 | 6.5 | modifiziert |
| <p>Bei Patienten mit vermutetem oder nachgewiesenem Primärtumor, bei denen eine Behandlungsoption besteht, soll eine kontrastmittelverstärkte CT-Untersuchung von Thorax und Oberbauch (inkl. Leber und Nebennieren) als wichtigste Untersuchung zur Beurteilung der Ausdehnung des Primärtumors durchgeführt werden.</p> <p>Damit ist auch die Differenzierung zwischen einer T1 und T2-Ausdehnung möglich.</p> | <p>Bei vermutetem oder nachgewiesenem Lungenkarzinom und bestehender Therapieoption sollen die folgenden bildgebenden Staging-Untersuchungen durchgeführt werden:</p> <p>* Volldiagnostisches CT des Thorax und Abdomen (Oberbauch und Becken) mit Kontrastmittel, ggfs. im Rahmen eines PET-CT</p> <p>* MRT des Hirnschädels, bei Kontraindikation gegen MRT ersatzweise CT des Hirnschädels mit Kontrastmittel</p> | |
| 6.26 | 6.6 | modifiziert |
| <p>Bei kurativer Behandlungsintention im klinischen Stadium IB–IIIB und im metastasierten Stadium IVA mit M1B (solitäre Metastase) soll auch bei negativem klinischem Untersuchungsbefund eine Untersuchung auf extrathorakale Metastasen mittels MRT Schädel und Ganzkörper-FDG-PET/CT erfolgen. Falls aus medizinischen Gründen (z. B. diabetischer Stoffwechsellage) eine FDG-PET-Untersuchung nicht durchgeführt werden kann, ist eine Untersuchung auf extrathorakale Metastasen entweder mittels Knochenszintigrafie plus CT Abdomen oder Knochenszintigrafie plus Sonografie Abdomen oder Ganzkörper-MRT indiziert.</p> | <p>Bei vermutetem oder nachgewiesenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und bestehender Therapieoption im klinischen Stadium IB–IIIB und im oligometastasierten Stadium IV soll zum Staging eine Ganzkörper-FDG-PET/CT erfolgen. Falls aus medizinischen Gründen (z. B. diabetischer Stoffwechsellage) eine FDG-PET-Untersuchung nicht durchgeführt werden kann, ist eine Untersuchung auf extrathorakale Metastasen entweder mittels Ganzkörper-MRT oder Knochenszintigrafie plus CT Abdomen oder Knochenszintigrafie plus Sonografie Abdomen indiziert.</p> | |
| 6.25 | 6.7 | modifiziert |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|--|--------------------|
| Im klinischen Stadium IA mit kurativer Behandlungsindikation kann die FDG-PET-/CT-Untersuchung für das mediastinale und extrathorakale Staging eingesetzt werden. 2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung) | Bei vermutetem oder nachgewiesenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und bestehender Therapieoption im klinischen Stadium IA kann die Ganzkörper-FDG-PET/CT für das mediastinale und extrathorakale Staging eingesetzt werden. | |
| 6.34 | 6.8 | modifiziert |
| Eine FDG-PET-Diagnostik sollte zur Bestimmung des Tumorstadiums einschließlich der Detektion von Fernmetastasen eingesetzt werden, falls nicht bereits zuvor ein M1-Stadium („extensive disease“) gesichert wurde. | Bei nachgewiesenem kleinzelligem Lungenkarzinom sollte eine FDG-PET/CT zur Bestimmung des Tumorstadiums einschließlich der Detektion von Fernmetastasen eingesetzt werden, falls nicht bereits zuvor ein M1-Stadium („extensive disease“) gesichert wurde. | |
| | 6.9 | neu ^[1] |
| | Bei nachgewiesenem kleinzelligem Lungenkarzinom im M-1 Stadium („extensive disease“) kann eine FDG-PET/CT zur Bestimmung der Tumorausbreitung einschließlich der Detektion von weiteren Fernmetastasen eingesetzt werden, auch wenn bereits zuvor einzelne Fernmetastasen gesichert wurden. *CAVE: Die PET Untersuchung ist in dieser Indikation nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert) | |
| 6.23 | 6.10 | modifiziert |
| Im Falle eines Tumors der oberen Thoraxapertur (Sulcus-superior-Tumor) oder der Lungenspitze soll die MRT zur Beurteilung der Tumorausbreitung, z.B. einer | Bei einem Sulcus-superior-Tumor (Pancoast-Tumor) und kurativer Behandlungsintention sollte die MRT zur Beurteilung der lokalen | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|--|-------------|
| Plexus-infiltration, eingesetzt werden. | Tumorausbreitung eingesetzt werden. | |
| 6.35 | 6.11 | modifiziert |
| Bei gut differenzierten, neuroendokrinen Tumoren kann ein Ausschluss Somatostatin-Rezeptor-positiver Tumormanifestationen mittels Somatostatin-Rezeptor-Diagnostik erfolgen. | Bei einem nachgewiesenen gut differenzierten, neuroendokrinen Tumor der Lunge kann zur Klärung der Behandlungsoptionen eine nuklearmedizinische Somatostatin-Rezeptor-Diagnostik erfolgen. | |
| 6.30 | 6.12 | modifiziert |
| Im Falle eines auffälligen klinischen Untersuchungsbefundes soll eine Untersuchung auf extrathorakale Metastasen erfolgen. | Im Falle eines auffälligen klinischen Untersuchungsbefundes ohne Korrelat in der routinemäßigen Staging-Bildgebung soll dieser mit einem geeigneten Verfahren weiter abgeklärt werden. | |
| 6.33 | 6.13 | modifiziert |
| Im Falle eines metastasenverdächtigen Befundes in einem bildgebenden Verfahren soll ein Patient nur im Falle der pathologischen Bestätigung der Metastasierung oder im Ausnahmefall einer eindeutigen klinischen oder radiologischen Evidenz der Metastasierung von einer potenziell kurativen Behandlung ausgeschlossen werden. | Im Falle eines metastasenverdächtigen Befundes in einem bildgebenden Verfahren soll dieser histologisch gesichert werden und das Staging komplettiert werden, bevor Patienten von einer potenziell kurativen Behandlung ausgeschlossen werden. | |
| 6.5 | 6.14 | modifiziert |
| Die Bronchoskopie (BRSK) stellt die wichtigste Methode zur Diagnosesicherung dar. Vor der BRSK sollte eine CT-Untersuchung der Thoraxorgane erfolgen, da durch Kenntnis der anatomischen Veränderungen die Erfolgsaussichten | Die Bronchoskopie (BRSK) stellt die wichtigste Methode zur Diagnosesicherung dar. Zur Bronchoskopie soll eine aktuelle CT-Untersuchung der Thoraxorgane vorliegen. | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|---|--|-------------|
| <p>der Untersuchung gesteigert werden.</p> <p>Die Erfolgsaussichten der BRSK sind von der Größe des Tumors und seiner Lokalisation abhängig.</p> | | |
| 6.7 | 6.16 | modifiziert |
| <p>Bei einem peripheren Lungentumor ≥ 2 cm Durchmesser sollten die transthorakale Nadelaspiration (TTNA = transthoracic needle aspiration) oder die BRSK (inkl. verschiedener Methoden der Probenentnahme) unter radiologischer Kontrolle, wie z.B. Röntgendurchleuchtung, durchgeführt werden.</p> | <p>Bei einem peripheren Lungentumor ≥ 2 cm Durchmesser sollten die TTLB oder die BRSK mit verschiedenen Methoden der Probenentnahme unter radiologischer Kontrolle, wie z.B. Röntgendurchleuchtung, durchgeführt werden.</p> | |
| 6.27 | 6.17 | modifiziert |
| <p>Sofern eine kurative Behandlungsintention besteht, soll im Falle einer im bildgebenden Verfahren (CT, PET oder PET/CT) nachgewiesenen mediastinalen Lymphknoten-Veränderung bzw. -Vergrößerung eine definitive Evaluation des Lymphknotenstatus erfolgen.</p> | <p>Sofern eine kurative Behandlungsintention besteht, soll bei mediastinalen Lymphknotenvergrößerung in der CT (kurze Achse >10 mm) oder malignitätssuspekter Traceranreicherung in mediastinalen Lymphknoten in der PET eine pathologische Evaluation des mediastinalen Lymphknotenstatus erfolgen.</p> | |
| 6.29 | 6.19 | modifiziert |
| <p>Im Falle einer im bildgebenden Verfahren (CT, PET oder PET/CT) nachgewiesenen mediastinalen Lymphknoten-Veränderung bzw. -Vergrößerung und eines negativen pathologischen Befundes des Nadelaspirationsverfahrens (EBUS, EUS, TBNA, TTNA) soll eine Mediastinoskopie, eine VATS oder ein</p> | <p>Bei diskrepantem Befund mit metastasenverdächtigen mediastinalen Lymphknoten in der Bildgebung (CT oder PET) und negativem pathologischem Befund eines Nadelaspirationsverfahrens (z. B. EBUS-TBNA, EUS-FNA) soll eine Mediastinoskopie, eine VATS oder ein anderes geeignetes</p> | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|---|-------------|
| geeignetes chirurgisches Verfahren durchgeführt werden. | chirurgisches Verfahren durchgeführt werden. | |
| 6.9 | 6.20 | modifiziert |
| Die zytologische Diagnose eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (via Bronchoskopie, Nadelpunktionsverfahren oder Sputum) kann mit hoher Zuverlässigkeit für das therapeutische Management akzeptiert werden. | Die zytologische Diagnose eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (z.B. Bronchoskopie, Nadelpunktionsverfahren) kann für das therapeutische Management akzeptiert werden, vorausgesetzt eine erforderliche vollständige molekulare Analytik kann durchgeführt werden. | |
| 6.8 | 6.22 | modifiziert |
| Bei einem peripheren Lungentumor <2 cm und Indikation zur nicht-chirurgischen Biopsie können die TTNA oder die BRSK mit Navigationsverfahren eingesetzt werden. | Bei einem peripheren Lungentumor <2 cm und Indikation zur nicht-chirurgischen Biopsie können die CT-gesteuerte TTLB oder die BRSK mit Navigationsverfahren eingesetzt werden. | |
| 6.13 | 6.23 | modifiziert |
| Bei einem nicht pleuraständigen Tumor soll im Falle eines negativen Bronchoskopie-Ergebnisses die CT-gesteuerte TTNA erfolgen. | Bei einem nicht pleuraständigen peripheren Lungentumor soll im Falle einer negativen bronchoskopischen Biopsie die CT-gesteuerte TTLB erfolgen. | |
| 6.18 | 6.26 | modifiziert |
| Im Falle einer höchstens zweimaligen negativen zytologischen Untersuchung des Pleurapunktats sollte eine Thorakoskopie durchgeführt werden, sofern die ätiologische Abklärung von klinischer Bedeutung ist. | Im Falle einer höchstens zweimaligen negativen zytologischen Untersuchung des Pleurapunktats sollte eine Thorakoskopie durchgeführt werden, sofern die ätiologische Abklärung von therapieentscheidender Bedeutung oder eine palliative Intervention indiziert ist. | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|--|-------------|
| Kapitel 6.4 Lungenrundherd | | |
| 6.36. | 6.29 | modifiziert |
| Bei jedem Patienten mit einem neu aufgetretenen, isolierten Lungenrundherd (<3 cm Durchmesser) soll in Abhängigkeit vom Alter, vom Durchmesser, von der Morphologie (z.B. Spiculae), von der Lokalisation, vom Raucherstatus und von einer ext-rathorakalen Malignomerkrankung die Wahrscheinlichkeit für Malignität abgeschätzt werden. | Bei jedem Pat. mit neu aufgetretenem, isoliertem Lungenrundherd < 3cm Durchmesser soll die Wahrscheinlichkeit für Malignität des Lungenherdes abgeschätzt werden. Dazu sollen folgende Parameter berücksichtigt werden: Alter, Raucherstatus, bekannte Malignom-Erkrankung, sowie Größe, Lokalisation und Radiomorphologie des Rundherdes. | |
| | 6.30 | neu |
| | Zur Abschätzung der Malignität eines neu aufgetretenen Lungenrundherdes kann auf ein validiertes Online-Wahrscheinlichkeits-Rechenmodell (z.B Mayo-Clinic, Herder, Brock) zurückgegriffen werden. | |
| | 6.31 | neu |
| | Ein zufallsbefundlich diagnostizierter Lungenrundherd sollte prinzipiell nur dann Anlass zu weitergehender Diagnostik sein, wenn der Allgemeinzustand des Patienten eine Abklärung oder mögliche Therapie auch zulässt. | |
| | 6.32 | neu |
| | Bei Patienten ohne maligne (Vor-)Erkrankung und geringem Risiko für ein Lungenkarzinom mit einem Lungenrundherd <5 mm (oder <80 mm ³) oder bei Patienten, deren Allgemeinzustand keine weitere Abklärung oder | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|---|--|-------------|
| | Therapie zulässt, sollte keine CT-Verlaufskontrolle durchgeführt werden | |
| 6.42 | 6.33 | modifiziert |
| Bei einem isolierten Lungenrundherd >8-10 mm Durchmesser und einer geringen Wahrscheinlichkeit für Malignität <u>oder</u> bei einem isolierten Lungenrundherd <8-10 mm Durchmesser sollen radiologische Verlaufskontrollen durchgeführt werden. | Bei Patienten mit einem Lungenrundherd ≥ 5 mm bis < 8 mm (≥ 80 mm ³ bis < 300 mm ³) sollten CT-Verlaufskontrollen durchgeführt werden. | |
| 6.43 | 6.34 | modifiziert |
| CT- oder low dose-CT-Untersuchungen sollten nach 3, 6, 12 und 24 Monaten durchgeführt werden. | CT-Verlaufskontrollen – bevorzugt mit volumetrischer Größenbestimmung - sollten nach 3, 6-12 und 18-24 Monaten durchgeführt werden. | |
| | 6.35 | neu |
| | Patienten können aus der CT-Verlaufskontrolle entlassen werden, wenn die Volumenzunahme des Rundherdes <25% in einem Jahr beträgt, oder die Volumen-Verdoppelungszeit (VDT) > 600 Tage beträgt, oder der Allgemeinzustand des Patienten keine weitere Abklärung oder Therapie zulässt. | |
| 6.44 | 6.36 | modifiziert |
| Im Falle einer radiologisch dokumentierten Größenprogredienz eines isolierten Lungenrundherdes soll eine definitive pathologische Klärung angestrebt werden. | Im Falle einer radiologisch dokumentierten Größenprogredienz (VDT < 400 Tage) eines isolierten Lungenrundherdes sollte eine definitive pathologische Klärung angestrebt werden. | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|---|--|-------------|
| 6.40 | 6.37 | modifiziert |
| Bei einem <u>malignomverdächtigen</u> , isolierten Lungenrundherd >8-10 mm Durchmesser und der prinzipiellen Möglichkeit der chirurgischen Resektion sollten eine transthorakale Nadelaspiration (TTNA, transthoracic needle aspiration) oder eine Bronchoskopie zur pathologischen Diagnosesicherung in der Regel nicht durchgeführt werden. | Über das zu wählende Verfahren zur pathologischen Diagnosesicherung eines pulmonalen Rundherdes (Bronchoskopie mit transbronchialer Biopsie oder CT-gesteuerte transthorakale Biopsie oder minimal-invasive chirurgische Resektion) sollte interdisziplinär (Pneumologie, Radiologie, Thoraxchirurgie) entschieden werden. | |
| | 6.38 | neu |
| | Bei Patienten mit einem in der 3-Monats-CT-Kontrolle persistierenden subsoliden Lungenrundherd ≥ 5 mm oder ≥ 80 mm ³) soll in Abhängigkeit vom Alter des Patienten, vom Raucherstatus, peripherer Eosinophilie, Lungenkarzinom-Vorgeschichte sowie von der Radiomorphologie des Rundherdes, insbesondere der Größe der soliden Komponente die Wahrscheinlichkeit für Malignität des Lungenherdes abgeschätzt werden. | |
| 6.38 | 6.39 | modifiziert |
| Im Falle einer Größenkonstanz des Lungenrundherdes in der CT über einen Zeitraum von mindestens 2 Jahren sollte keine weiterführende Abklärung durchgeführt werden. | Bei Patienten mit einem persistierenden subsoliden Lungenrundherd ≥ 5 mm (oder ≥ 80 mm ³) und geringem Malignitätsrisiko sollten CT-Verlaufskontrollen über eine Dauer von 3-5 Jahren durchgeführt werden. | |
| | 6.40 | neu |
| | Bei Patienten mit einem subsoliden Lungenrundherd und signifikanter Größenzunahme (≥ 2 mm) | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|---|--|--------------------|
| | - insbesondere der soliden Komponente - oder bei Hinzukommen eines soliden Anteils in der Verlaufsbeobachtung sollte in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des Patienten eine definitive pathologische Klärung angestrebt werden. | |
| | 6.41 | neu ^[2] |
| | Patienten mit einem soliden Lungenrundherd mit einem anfänglichen Malignitätsrisiko >10% (Brock-Modell) sollte die Durchführung einer PET-CT angeboten werden, wenn die Rundherdgröße oberhalb der lokalen PET-CT-Erkennungsschwelle liegt. | |
| 6.39 | 6.42 | modifiziert |
| Bei einem <u>malignomverdächtigen</u> , isolierten Lungenrundherd >8-10 mm Durchmesser soll in der Regel eine chirurgische Abklärung durchgeführt werden. | Bei Patienten mit einem soliden Lungenrundherd >8 mm Durchmesser ($\geq 250 \text{ mm}^3$) und einer nach ggfs. Durchführung einer PET/CT weiter bestehenden Malignitäts-Wahrscheinlichkeit $\geq 10\%$ sollte eine definitive pathologische Klärung angestrebt werden. | |
| | 6.43 | neu |
| | Bei operablen Patienten mit einem soliden Lungenrundherd >8 mm Durchmesser ($\geq 250 \text{ mm}^3$) und einer nach Durchführung einer PET/CT bestehenden Malignitäts-Wahrscheinlichkeit $\geq 70\%$ kann ohne vorangegangene Biopsie direkt eine chirurgische Resektion mit intraoperativer Schnellschnittdiagnostik und ggf. kurativer chirurgischer Erweiterung angeboten werden. | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|--|-------------|
| | 6.44 | neu |
| | <p>Bei nicht operablen Patienten mit einem soliden Lungenrundherd >8 mm Durchmesser (≥ 250 mm³) und</p> <ul style="list-style-type: none"> • malignomtypischer CT-Radiomorphologie und • malignomtypischer Utilisation in der FDG PET-CT und • mindestens Größenpersistenz des Herdes über mindestens 4 Wochen <p>kann - wenn das Risiko für eine bioptische Sicherung im interdisziplinären Konsens als zu hoch eingeschätzt wird - direkt eine stereotaktische ablativ Strahlentherapie angeboten werden.</p> | |
| Kapitel 6.5 Stadieneinteilung | | |
| | 6.45 | neu |
| | Die Diagnose Lungenkarzinom soll immer mit einer exakten TNM-Klassifikation begleitet werden. | |
| Kapitel 6.6 Pathologisch-anatomische Diagnostik | | |
| 6.54 | 6.55 | modifiziert |
| Laut aktueller WHO-Klassifikation (4. Auflage, Travis et al. 2015) wurde bislang kein allgemein akzeptiertes Gradingssystem für Lungenkarzinome etabliert. Dennoch sollte bei pulmonalem Adenokarzinom im Resektat ein | Bei der Beurteilung von Resektionspräparaten pulmonaler Adenokarzinome soll der Differenzierungsgrad (Grading) gemäß den Empfehlungen der aktuellen WHO-Klassifikation (5. Auflage, 2021) angegeben werden. | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|---|---|-------------|
| Tumorgrading nach den Kriterien der WHO und IASLC angegeben werden. | | |
| 6.57 | 6.58 | modifiziert |
| Anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes / der Tumorzellen von allen nicht kurativ behandelbaren nichtplatteneithelialen NSCLC sollen molekularpathologische Untersuchungen hinsichtlich aller therapeutisch relevanten molekularer Veränderungen (nach gegenwärtigem Stand vor Erstlinientherapie als Mindestanforderung EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21, ALK-Fusionen und ROS1-Fusionen, BRAF V600 Mutationen) eingeleitet werden. Dies gilt ebenfalls für Plattenepithelkarzinome von Nichtrauchern/Leichtrauchern ⁴ . ⁴ Definiert als: weniger als 10 packyears, und seit >10 Jahren Nicht-Raucher bzw. <100 Zigaretten Lebenszeitkonsum | Anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes / der Tumorzellen von allen NSCLC im Stadium IV sollen molekularpathologische Untersuchungen hinsichtlich aller therapeutisch relevanten molekularen Veränderungen (nach gegenwärtigem Stand vor Erstlinientherapie als Mindestanforderung EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21, BRAF V600 Mutationen, ALK-Fusionen, ROS1-Fusionen, RET-Fusionen und NTRK1-3-Fusionen) eingeleitet werden. | |
| | 6.59 | neu |
| | Darüber hinaus sollten bei NSCLC im Stadium IV die folgenden Biomarker getestet werden: KRAS-Mutationen, MET-Amplifikationen und MET-Exon 14-Skipping-Mutationen, NRG1-Fusionen sowie Her2-Amplifikation und HER2-Exon 20-Mutationen. | |
| | 6.60 | neu |
| | Eine Testung auf EGFR-Mutationen in den Exonen 19 und 21 soll anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes nach Tumorsektion auch bei NSCLC in | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|---|-------------|
| | frühen Tumorstadien (IB – IIIA) vorgenommen werden. | |
| | 6.61 | modifiziert |
| <p>In den Gewebeproben von Therapie-naiven Patienten im Stadium IV soll parallel zu den molekularpathologischen Untersuchungen eine immunhistochemische Untersuchung auf PD-L1-Expression durchgeführt werden*.</p> <p>Das Ergebnis ist als Prozentsatz membranös positiver Tumorzellen (sog. Proportion Score) anzugeben. Eine externe Qualitätssicherung im Rahmen von Ringversuchen soll nachgewiesen werden.</p> <p>* Die Empfehlung zur Untersuchung der PD-L1-Expression gilt für alle histologischen NSCLC-Typen (siehe auch Therapiealgorithmus NSCLC IV).</p> | <p>In den Gewebeproben von Therapie-naiven Patienten im Stadium IV soll parallel zu den molekularpathologischen Untersuchungen eine immunhistochemische Untersuchung auf PD-L1-Expression durchgeführt werden*. Soweit nur zytologische Präparate mit Tumorzellen zur Verfügung stehen, soll bei entsprechenden Patienten eine Aufarbeitung in Zellblocktechnik mit nachfolgender immunzytochemischer Untersuchung auf PD-L1-Expression (TPS, s.u.) erfolgen. Das Ergebnis ist als Prozentsatz membranös positiver Tumorzellen (Tumour Proportion Score, TPS) und als Prozentsatz positiver Immunzellen (Immun Cell Score, IC-Score) anzugeben. Eine externe Qualitätssicherung im Rahmen von Ringversuchen soll nachgewiesen werden. Eine entsprechende Untersuchung (TPS) soll auch bei Patienten im Stadium III bei geplanter definitiver Strahlenchemotherapie erfolgen.* Die Empfehlung zur Untersuchung der PD-L1-Expression gilt für alle histologischen NSCLC-Typen (siehe auch Therapiealgorithmus NSCLC IV)</p> | |
| 6.60 | 6.63 | modifiziert |
| Bei nicht ausreichendem Gewebe für eine molekulare Diagnostik, und wenn eine erneute Biopsie nicht mit vertretbarem Risiko durchgeführt werden kann, soll | Bei nicht ausreichendem Gewebe für eine molekulare Diagnostik, und wenn eine erneute Biopsie nicht mit vertretbarem Risiko durchgeführt werden kann, soll eine Liquid Biopsy durchgeführt werden, vorausgesetzt eine | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|---|--|--------------------|
| eine Liquid Biopsy in Betracht gezogen werden. | histologische/zytologische Diagnosesicherung ist gegeben. | |
| 6.61 | 6.64 | modifiziert |
| Bei akquirierter EGFR-TKI-Resistenz soll eine Gewebebiopsie zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden | Bei akquirierter EGFR-TKI-Resistenz sowie akquirierter Resistenz nach ALK-, ROS1- oder RET-Inhibitor-Therapie sollte eine Gewinnung von Tumorzellmaterial zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden. | |
| 6.62 | 6.65 | modifiziert |
| Bei akquirierter EGFR-TKI-Resistenz und negativer Biopsie in Bezug auf T790M soll zusätzlich eine Liquid Biopsy zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden. | Bei akquirierter TKI-Resistenz und negativer Biopsie oder klinisch nicht vertretbarer Biopsie in Bezug auf den Resistenzmechanismus sollte ergänzend eine Liquid Biopsy zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden. | |
| Kapitel 8.3 NSCLC Stadium I und II | | |
| 8.10 | 8.8 | modifiziert |
| Sollte eine Lappenresektion aufgrund von Komorbiditäten oder Lungenfunktionseinschränkung nicht möglich sein, wird eine parenchymsparende Resektion oder eine definitive Strahlentherapie empfohlen. Die Festlegung der Therapie bedarf der interdisziplinären Entscheidung unter Beteiligung von Entscheidungsträgern mit hinreichender Erfahrung. | Ist bei Patienten im klinischen Stadium I eine Lobektomie aufgrund von Komorbiditäten oder Lungenfunktionseinschränkung nicht möglich, soll eine anatomische Segmentresektion oder eine stereotaktische Strahlentherapie angeboten werden. | |
| | 8.9 | neu ^[3] |
| | Ist bei Patienten im klinischen Stadium II eine Lobektomie aufgrund von Komorbiditäten oder | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|---|--|-------------|
| | Lungenfunktionseinschränkung nicht möglich, soll eine anatomische Segmentresektion angestrebt werden. | |
| 8.13 | 8.10 | modifiziert |
| Manschettenresektionen werden für Patienten empfohlen, bei denen angesichts der Tumorausdehnung eine parenchymsparende Resektion möglich ist. | Um eine Pneumonektomie zu vermeiden sollte bei zentralen Tumoren, falls die technische Operabilität dafür vorliegt, eine parenchymsparende Manschettenresektion durchgeführt werden. | |
| 8.27 | 8.11 | modifiziert |
| Für Patienten im Stadium I/II, die aufgrund ihrer eingeschränkten Lungenfunktion oder Komorbidität nicht operabel sind, wird eine definitive, lungenparenchymsparende Strahlentherapie empfohlen. | Bei allgemein oder funktionell inoperablen Patienten mit einem Lungenkarzinom Stadium I und IIA soll eine stereotaktische Strahlentherapie angeboten werden. | |
| | 8.12 | neu |
| | Bei der Dosisverschreibung für die Lungenstereotaxie soll die Tumorkonlokalisierung berücksichtigt werden. Für zentrale Tumoren sollen angepasste Dosisregime mit mindestens 4 Fraktionen und einer BED10 von 100-135 Gy angewendet werden. Davon sind sehr zentral gelegene Tumoren im proximalen Bronchialbaum oder in enger Lagebeziehung zum Ösophagus ausgenommen. In diesem Fall kann eine Lungenstereotaxie mit strenger Dosislimitierung der entsprechenden Risikoorgane an spezialisierten Zentren durchgeführt werden, andernfalls eine Bestrahlung in | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|---|---|-------------|
| | konventioneller Fraktionierung erfolgen. | |
| | 8.13 | neu |
| | Bei fehlender pathologischer Diagnosesicherung auf Grund zu hohem Risiko soll eine Lungentereotaxie durchgeführt werden, wenn CT-morphologisch malignitätstypische Kriterien vorliegen, der Befund FDG-PET malignomtypisch ist und mindestens eine Persistenz im Verlauf von mindestens einem Monat besteht. Weiterhin soll eine entsprechende Empfehlung in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard gestellt werden. | |
| 8.8 | 8.14 | modifiziert |
| Bei adäquater Lungenfunktion und fehlenden Kontraindikationen wird im Stadium I / II eine radikale Resektion empfohlen. | Patienten im Stadium I / II soll bei adäquater Lungenfunktion und fehlenden Kontraindikationen eine radikale Resektion angeboten werden, deren Ziel die R0-Tumorentfernung ist. | |
| 8.11 | | gelöscht |
| Primäres Therapieziel sollte die radikale Resektion mit einem ausreichend freien Resektionsrand sein. | | |
| 8.9 | 8.15 | modifiziert |
| Im Stadium I/II ist bei ausreichender kardiopulmonaler Funktion die Lappenresektion der empfohlene Resektionstyp. | Im Stadium I/II soll bei ausreichender kardiopulmonaler Funktion die radikale Resektion als Lobektomie durchgeführt werden. Bei Tumoren < 2cm im Durchmesser kann eine anatomische | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|--|-------------|
| | Segmentresektion durchgeführt werden. | |
| 8.17 | 8.16 | modifiziert |
| Im Stadium I zeigt die VATS-Lobektomie im Vergleich zur konventionellen offenen Lobektomie im Hinblick Morbidität und Letalität keinen Unterschied. Da weitere Vorteile der VATS-Lobektomie bisher nicht gesichert sind, wird derzeit nicht empfohlen, diese der konventionellen Lobektomie vorzuziehen. | Im Stadium I und II werden nach minimal-invasiver VATS- oder RATS-Lobektomie im Vergleich zur konventionellen offenen Lobektomie - bei gleichwertigem onkologischem Ergebnis - weniger postoperative Komplikationen und weniger postoperative Schmerzen beobachtet, woraus eine verbesserte Lebensqualität und ein kürzerer Krankenhausaufenthalt resultiert. Deswegen sollte die minimalinvasive Lobektomie der konventionellen offenen Lobektomie im Stadium I und II vorgezogen werden. | |
| 8.12 | 8.17 | modifiziert |
| Bei allen operierten Patienten ist eine systematische Lymphknotendissektion erforderlich, um ein genaues Staging zu ermöglichen und um möglicherweise die Prognose zu verbessern. 2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung) | Bei Patienten, die einer kurativen Resektion zugeführt werden, soll eine systematische Lymphknotendissektion erfolgen, um ein genaues Staging zu ermöglichen und um möglicherweise die Prognose zu verbessern. | |
| 8.14 | 8.18 | modifiziert |
| Bei Lungenkarzinomen mit Brustwandinfiltration ist eine R0 Situation entscheidend. Bei einer Pleurainvasion ohne Rippeninfiltration ist eine extrapleurale Lyse erlaubt und bei tieferer Infiltration eine Vollwandresektion obligat. 2010: Empfehlungsgrad D (Fehlende oder inkonsistente | Bei Patienten mit Brustwandinfiltration ist eine R0-Situation entscheidend und es soll eine en bloc Resektion angestrebt werden. | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|---|--------------------|
| Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung) | | |
| 8.15 | | gelöscht |
| Bei Brustwandinfiltration kann trotz histologisch dokumentierter R0-Resektion aufgrund der Tumorlokalisation bzw. Nähe zum Resektrand eine postoperative Bestrahlung im Einzelfall erwogen werden. | | |
| | 8.19 | neu |
| | Bei einer Pleurainvasion ohne tiefere Brustwandinfiltration kann eine extrapleurale Lyse erfolgen. | |
| | 8.20 | neu ^[4] |
| | Bei tieferer Brustwandinfiltration soll eine Vollwandresektion durchgeführt werden. | |
| 8.16 | 8.21 | modifiziert |
| Bei R1-Resektion sollte, wenn möglich, die Nachresektion erfolgen. Ist eine Nachresektion nicht möglich wird die volldosierte Nachbestrahlung des OP-Bettes (etwa 60 Gy in 6 Wochen) empfohlen: Die Entscheidung zum bestmöglichen Vorgehen sollte interdisziplinär unter Beteiligung von Entscheidungsträgern mit hinreichender Erfahrung erfolgen. | Nach R1-Resektion sollten im Thorax-Onkologischen Tumorboard die weiteren Therapiemöglichkeiten (z.B. Nachresektion oder Strahlentherapie) besprochen werden. | |
| 8.19 | 8.23 | modifiziert |
| Gleichermaßen war in randomisierten Studien für das Stadium II | Im Stadium II kann interdisziplinär diskutiert werden ob eine | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|--|-------------|
| - allerdings bei nicht ausreichender Patientenzahl in diesem Stadium um einen signifikanten Effekt nachzuweisen - weder eine Verlängerung der rezidivfreien noch der Gesamtüberlebenszeit für eine präoperative Chemotherapie nachzuweisen. Daher wird außerhalb von Studien keine Empfehlung ausgesprochen. | Cisplatin-basierte Induktionstherapie gefolgt von Resektion als alternative Möglichkeit vorgenommen werden kann. Entscheidungskriterien sind Risiken R1/R2, Comorbiditäten, Compliance-Einschätzung und Patientenwunsch. | |
| | 8.24 | neu |
| | Patienten im Stadium II und einer aktivierenden EGFR Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) kann nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie (Kapitelverweis!) eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden. | |
| 8.20 | 8.25 | modifiziert |
| Nach R0-Resektion und systematischer Lymphknotendissektion sollten Patienten im Stadium II bzw. IIIA1 / IIIA2 (vgl. 8.5.1) in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) eine adjuvante Chemotherapie erhalten. | Nach R0-Resektion und systematischer Lymphknotendissektion soll Patienten im Stadium II in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) eine adjuvante Chemotherapie angeboten werden. | |
| 8.21 | | gelöscht |
| Im Stadium IB wird eine individuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der Komorbidität, des Alters und der kardiopulmonalen Funktion empfohlen. | | |
| 8.23 | 8.27 | modifiziert |
| In der adjuvanten Chemotherapie wird die Gabe einer cisplatinhaltigen Kombination über 4 Zyklen | In der adjuvanten Chemotherapie soll bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) die Gabe | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|--|-------------|
| empfohlen. In der Mehrzahl der positiven Studien wurde eine Kombination mit Vinorelbin verwendet. | einer cisplatinhaltigen Kombination über 4 Zyklen erfolgen. | |
| 8.24 | | gelöscht |
| Bei Patienten mit bedeutsamer Komorbidität aufgrund der vorangegangenen Re-sektion oder vorbestehender Erkrankungen wird empfohlen, die adjuvante Chemotherapie in einer interdisziplinären Behandlungsgruppe mit entsprechender Erfahrung in der Durchführung von multimodalen Therapien durchführen zu lassen. | | |
| 8.25 | 8.28 | modifiziert |
| Im Stadium I, II wird nach R0-Re-sektion eine adjuvante Strahlentherapie nicht empfohlen. | Im Stadium I, II soll nach R0-Re-sektion eine adjuvante Strahlentherapie nicht angeboten werden. | |
| 8.26 | | gelöscht |
| Im Stadium I, II wird nach R0-Re-sektion eine simultane adjuvante Chemoradiotherapie nicht empfohlen. | | |
| 8.28 | | gelöscht |
| Inoperable Patienten im Stadium I/II sollten mit konventioneller Fraktionierung eine Gesamtdosis von > 60 Gy erhalten oder nach dem CHART Regime (hyperfraktionierte, akzelerierte Radiotherapie) behandelt werden. | | |
| 8.29 | | gelöscht |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|---|--|-------------|
| Eine zusätzliche Bestrahlung des Mediastinums im klinischen Stadium I/II ist nicht notwendig. | | |
| 8.30 | | gelöscht |
| Bei inoperablen Patienten im Stadium T1-3N0 sollte die Indikation für eine adäquat dosierte stereotaktische Strahlentherapie geprüft werden. | | |
| Kapitel 8.4 Pancoast-Tumor | | |
| 8.31 | 8.29 | modifiziert |
| Bei Pancoast-Tumoren im Stadium II-IIIb wird eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit anschließender Resektion empfohlen. Bei Kontraindikationen zur Chemotherapie sollte eine neoadjuvante Strahlentherapie mit anschließender Resektion erfolgen. Bei einer R0-Resektion ist nach aktueller Datenlage keine postoperative Chemotherapie oder Ganzhirnbestrahlung erforderlich, kann aber im individuellen Fall zur Anwendung kommen. Die Entscheidung zum bestmöglichen Vorgehen sollte interdisziplinär unter Beteiligung von Entscheidungsträgern mit hinreichender Erfahrung erfolgen. | Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) in Form des Pancoast-Tumors (Sulcus-superior-Tumors) der Stadien T3-4 N0-1 M0 sollten durch das multidisziplinäre Team (Pneumologen, Onkologen, Thoraxchirurgen, Strahlentherapeuten, Pathologen, Radiologen und Nuklearmedizinern) bezüglich der Durchführbarkeit eines trimodalen Therapiekonzeptes (Induktionstherapie basierend auf einer simultanen Radiochemotherapie gefolgt von Resektion) evaluiert werden. | |
| 8.32 | 8.30 | modifiziert |
| Patienten mit technischer oder funktioneller Inoperabilität sollten eine definitive Radio-/Chemotherapie erhalten. Die Entscheidung zum bestmöglichen Vorgehen sollte interdisziplinär unter Beteiligung von Entscheidungsträgern (Thoraxchirurgie, Ra- | Bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) in Form des Pancoast-Tumors (Sulcus-superior-Tumors) der Stadien T3 N0-1 M0 sollte abweichend von den allgemeinen Vorgehensweisen für diese Stadiengruppe bei vorhandener | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|---|-------------|
| dioonkologie, Pneumologie) mit hinreichender Erfahrung erfolgen. | technischer und funktioneller Operabilität eine Induktionstherapie basierend auf einer simultanen Radiochemotherapie gefolgt von einer Resektion durchgeführt werden. | |
| | 8.31 | neu |
| | Bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) in Form des Pancoast-Tumors (Sulcus-superior-Tumors) der Stadien T4 N0-1 M0 sollte abweichend von den allgemeinen Vorgehensweisen für diese Stadiengruppe bei potentiell erreichbarer technischer und funktioneller Operabilität eine Induktionstherapie basierend auf einer simultane Radiochemotherapie, eine unmittelbare erneute Evaluation bezüglich der Operabilität und dann entweder die Resektion oder bei Inoperabilität die unmittelbare Komplettierung der Radiochemotherapie erfolgen. | |
| | 8.32 | neu |
| | Bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) in Form des Pancoast-Tumors (Sulcus-superior-Tumors) der Stadien T3-4 N0-1 M0 und nicht vorhandener sowie auch nicht potentiell erreichbarer technischer und funktioneller Operabilität sollte die Therapie wie bei Tumoren dieser Stadiengruppe an anderer Lokalisation erfolgen (Kapitel 8.5.6). | |
| Kapitel 8.5 NSCLC Stadium III | | |
| 8.34 | 8.33 | modifiziert |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|---|--|-------------|
| Die Unterscheidung von Subgruppen speziell im Stadium IIIA(N2) ist für Therapiewahl und Prognose von großer Bedeutung. | Die Unterscheidung von Subgruppen hat im Stadium III für Therapiewahl und Prognose große Bedeutung. Hierzu sollen die klinische TNM –Klassifikation (Version 8) und die Unterteilung des N2 Stadium nach Robinson verwendet werden. | |
| 8.33 | 8.34 | modifiziert |
| Die TNM-Stadienzusammenfassung (Anm. d.Red.: vor der 8. Auflage) in IIIA und IIIB unterschied technisch resektable - jedoch prognostisch ungünstige - Tumorausbreitungen im Stadium IIIA von in der Regel technisch inoperablen Erkrankungsausdehnungen (Stadium IIIB). Weiterentwicklungen in Staging, Operationstechnik und multimodalen Ansätzen haben die Grenzen dieser Einteilung für therapeutische Entscheidungen gezeigt. Eine optimale Behandlungswahl für den einzelnen Patienten erfordert vor Therapiebeginn die interdisziplinäre Diskussion und Festlegung (zumindest Beteiligung von Pneumologie, Onkologie, Thoraxchirurgie, Radioonkologie und diagnostischer Radiologie). 2010: Empfehlungsgrad D (Fehlende oder inkonsistente Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung) | Das Ausmass einer notwendigen Zusatzdiagnostik, die Stadienzuordnung und optimale Behandlungswahl für den einzelnen Patienten soll vor Therapiebeginn durch ein Thorax-Onkologisches Tumorbord (mindestens Beteiligung von Pathologie, Pneumologie, Onkologie, Thoraxchirurgie, Radioonkologie und diagnostischer Radiologie, Nuklearmedizin) festgelegt werden. | |
| | 8.35 | neu |
| | Für die lokoregionäre Stadienfestlegung im Stadium III soll ein aktuelles prätherapeutisches PET/CT vorliegen. | |
| | 8.36 | neu |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|-----------|---|----------|
| | Für Patienten im klinischen Stadium III, die für eine kurativ intendierte Therapie vorgesehen sind, soll eine mediastinale Ausbreitungsdiagnostik präferentiell mittels EBUS/EUS (bei unklarem Befund Ergänzung durch Mediastinoskopie oder VATS) und eine feingewebliche Sicherung erfolgen. | |
| | 8.37 | neu |
| | Der PD-L1-Status soll bei Patienten im Stadium III im Rahmen der Primärdiagnostik erhoben werden. | |
| | 8.38 | neu |
| | Bei Patienten im Stadium III NSCLC sollen molekulare Analysen zu in diesem Stadium therapielevanten Treibermutationen durchgeführt werden. (Asterisk) | |
| | 8.39 | neu |
| | Das Lebensalter sollte kein alleiniges Ausschlusskriterium für eine definitive multimodale Therapie im Stadium III sein. Dies erfordert eine besondere, auch internistisch/geriatrische Begleitevaluation. | |
| | 8.40 | neu |
| | Relevante negative Prognosefaktoren, wie z.B. Gewichtsverlust, ECOG 2, LDH, sollen besonders im Stadium III erfasst und bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden. | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|---|-------------|
| 8.35 und 8.36 | 8.41 | modifiziert |
| <p>Eine adjuvante Chemotherapie wird im Stadium III (T1-3) mit inzidentellem N2-Status (IIIA1 bzw. IIIA2) nach kompletter Resektion (R0) und systematischer Lymphknotendissektion empfohlen.</p> <p>Ein Beginn der Chemotherapie nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach Resektion wird empfohlen.</p> | <p>Im Stadium III mit inzidentellem N2-Status (IIIA1 bzw. IIIA2) soll nach kompletter Resektion (R0) und systematischer Lymphknotendissektion, bei fehlender Kontraindikation, eine adjuvante Kombinationschemotherapie erfolgen. Die Chemotherapie soll nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach Resektion erfolgen.</p> | |
| 8.37 | 8.42 | modifiziert |
| <p>In der adjuvanten Chemotherapie wird die Gabe einer cisplatinhaltigen Kombination über 4 Zyklen empfohlen. In der Mehrzahl der positiven Studien wurde eine Kombination mit Vinorelbin verwendet</p> | <p>Die Chemotherapie soll bei fehlender Kontraindikation als eine cisplatinhaltige Kombination über 4 Zyklen erfolgen. Nur bei Kontraindikation gegen Cisplatin soll der Einsatz von Carboplatin erwogen werden.</p> | |
| 8.38 | 8.43 | modifiziert |
| <p>Bei Patienten mit bedeutsamer Komorbidität aufgrund der vorangegangenen Resektion oder vorbestehender Erkrankungen wird empfohlen, die adjuvante Chemotherapie in einem interdisziplinär ausgerichteten Behandlungskontext mit entsprechender Erfahrung in der Durchführung von multimodalen Therapien durchführen zu lassen.</p> | <p>Bei Patienten mit klinisch relevanter Komorbidität aufgrund der vorangegangenen Resektion oder vorbestehender Erkrankungen sollte die Durchführung einer adjuvanten Kombinationschemotherapie individuell geprüft und in einem interdisziplinär ausgerichteten Team mit entsprechender Erfahrung erfolgen.</p> | |
| | 8.44 | neu |
| | <p>Patienten im Stadium Stadium IIIA1 und IIIA2 und einer aktivierenden EGFR Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) kann nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie eine</p> | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|--|-------------|
| | adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden. | |
| | 8.45 | neu |
| | Für Patienten mit inkompletter Resektion soll primär die Möglichkeit einer Nachresektion geprüft werden. Sofern keine R0-Resektion sinnvoll zu erzielen ist, soll innerhalb eines multimodalen Gesamtkonzeptes nach Indikationsstellung im Thorax-Onkologischen Tumorboard eine postoperative Strahlentherapie angeboten werden. | |
| 8.39 | 8.46 | modifiziert |
| Für Patienten mit mediastinalem Lymphknotenbefall im Stadium IIIA1 bzw. IIIA2 sollte zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Indikation zur postoperativen Mediastinalbestrahlung geprüft werden. | Für Patienten mit R0 Resektion und mediastinalem Lymphknotenbefall im Stadium IIIA1 bzw. IIIA2 sollte zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Indikation zur postoperativen Mediastinalbestrahlung individuell geprüft aber nicht routinemäßig gestellt werden. | |
| 8.40 | | gelöscht |
| Die Bestrahlung sollte bis spätestens 4 Wochen nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie beginnen und eine Dosis von 50 – 60 Gy nach CT gestützter 3-dimensionaler Bestrahlungsplanung umfassen. Komorbiditäten müssen bei diesem Vorschlag ausreichend berücksichtigt werden. | | |
| 8.41 | | gelöscht |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|---|---|-------------|
| Patienten im Stadium IIIA3 sollten präferentiell im Rahmen von Studien zur weiteren Definition des Therapiealgorithmus behandelt werden. | | |
| 8.42 und 8.45 | 8.47 | modifiziert |
| <p>Außerhalb von Studien können Patienten im Stadium IIIA3 und technisch resektabler Tumorausdehnung individuell mit einem Induktionsprotokoll (Induktionschemotherapie oder Induktionschemostrahlentherapie) behandelt und anschließend operiert werden.</p> <p>Grundsätzlich erfordern solche Behandlungsansätze zur sicheren Indikationsstellung vor Therapiebeginn eine interdisziplinäre Diskussion und Festlegung (zumindest Beteiligung von Pneumologie, Onkologie, Thoraxchirurgie und Radioonkologie und diagnostischer Radiologie). Präoperativ soll die Indikation zur Resektion im interdisziplinären Kontext gleichermaßen überprüft werden. Die Durchführung sollte an Zentren mit entsprechender Erfahrung und hinreichendem Behandlungsvolumen erfolgen.</p> <p>Patienten im Stadium IIIA3 – insbesondere bei multiplem N2-Befall – können gleichermaßen mit einer Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie (definitive Chemo-/Radiotherapie) behandelt werden.</p> | <p>Patienten im Stadium IIIA3 und technischer und funktioneller Operabilität sollen multimodal behandelt werden. Derzeitige multimodale Optionen sind die definitive Radiochemotherapie +/- Durvalumab und die Operation nach neoadjuvanter Therapie.</p> | |
| 8.46 | | gelöscht |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|---|--|-------------|
| <p>Bei Kontraindikationen gegen eine Chemotherapie ist außerhalb von Subgruppen mit sehr guter Prognose nach alleiniger Chirurgie im klinischen Stadium III die alleinige definitive Strahlentherapie in kurativer Intention indiziert.</p> <p>Patienten mit gutem Allgemeinzustand profitieren dann von Fraktionierungsschemata mit mehr als 2 Fraktionen.</p> | | |
| | 8.48 | neu |
| | Wird im Rahmen einer Induktion eine Phase alleiniger Chemotherapie eingesetzt, sollte präferentiell eine Kombination aus Cisplatin und einem Taxan eingesetzt werden. | |
| 8.44 | 8.49 | modifiziert |
| Nach Operation und R0-Resektion sollte im Stadium IIIA3 bei alleiniger Induktionstherapie eine mediastinale Radiotherapie erfolgen. Bei Induktionstherapieprotokollen sollten nach R0-Resektion keine weitere postoperative Radiotherapie durchgeführt werden. | Bei alleiniger Induktionstherapie sollte nach Operation und R0-Resektion im Stadium IIIA3 eine Evaluation im Thorax-Onkologischen Tumorboard und bei erhöhtem lokoregionärem Rezidivrisiko eine mediastinale Radiotherapie erfolgen. Die Dosis sollte 50-54 Gy in 5-6 Wochen betragen. | |
| 8.43 | 8.50 | modifiziert |
| In den Subgruppen T4N0 und T4N1 (jeweils Stadium IIIA) ist die primäre Operation bzw. die Integration der Operation in das Gesamtbehandlungskonzept bei medizinischer und funktioneller Operabilität in folgenden Fällen möglich: Karinabefall, resektabler Trachealbefall, resektabler Befall | In den Subgruppen T4N0 und T4N1 (jeweils Stadium IIIA) ist nach interdisziplinärer Evaluation im Thorax-Onkologischen Tumorboard die primäre Operation bzw. die Integration der Operation in das Gesamtbehandlungskonzept bei technischer und funktioneller Operabilität möglich. | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|---|---|-------------|
| des Atrium, Infiltration der V. cava oder der Pulmonalarterie, ipsilobäre Metastase im tumortragenden Lungenlappen. | Dies sollte gegen die Vorteile eines neoadjuvanten Vorgehens (siehe Empfehlungen 8.48 und 8.49) abgewogen werden. | |
| | 8.51 | neu |
| | Bei primär eingeschmolzenen Tumoren sollten Risiken einer (Radio)chemotherapie gegenüber denen einer primären Operation abgewogen werden. | |
| 8.52 | 8.52 | modifiziert |
| Für selektionierte Patienten im Stadium IIIA4 / IIIB kann im begründeten Ausnahme-fall ein multimodaler Behandlungsansatz unter Integration der Operation (möglichst nur in Studien) erfolgen. | Für selektierte Patienten im Stadium IIIA4 / IIIB kann nach interdisziplinärer Evaluation im Thorax-Onkologischen Tumorboard ein multimodaler Behandlungsansatz unter Integration der Operation erfolgen, sofern eine R0 Resektion sehr wahrscheinlich ist. | |
| 8.51 und 8.53 | 8.53 | modifiziert |
| Patienten im Stadium IIIA4 / IIIB sollten – wenn Allgemeinzustand und Tumorausdehnung dies zulassen – eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie erhalten. | Patienten im Stadium IIIA4 / IIIB und IIIC sollen in der Regel– wenn Allgemeinzustand und Tumorausdehnung dies zulassen – eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie erhalten. | |
| Im direkten Vergleich ist bei geeigneten Patienten die simultane Radio-/Chemotherapie der sequentiellen überlegen. Bei der Patientenselektion ist auf Komorbiditätsspektrum und Allgemeinzustand zu achten. | Die Chemotherapie soll bei definitiver Radiochemotherapie simultan und nur bei medizinischer Kontraindikation allein sequentiell durchgeführt werden. | |
| 8.54 | | gelöscht |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|---|-------------|
| Die Sequenz von Chemotherapie gefolgt von definitiver Strahlentherapie kann im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie sowohl medianes Überleben als auch 5-Jahresüberlebensraten signifikant verbessern. | | |
| 8.55 und 8.56 | 8.54 | modifiziert |
| <p>Für die sequentielle und simultane Chemostrahlentherapie sollten cisplatinbasierte Chemotherapieprotokolle gewählt werden (Kombinationspartner bei simultaner Therapie in der Regel Etoposid oder Vincaalkaloid).</p> <p>Sowohl bei der sequentiellen als auch simultanten Behandlung werden typischerweise zwei Zyklen einer voll-dosierten cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie (Zyklusintervall 3-4 Wochen) appliziert.</p> | Sowohl bei der simultanen als auch einer sequentiellen Radiochemotherapie sollten zwei Zyklen einer voll-dosierten cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie (Zyklusintervall 3-4 Wochen) appliziert werden. Kombinationspartner sind bei simultaner Therapie in der Regel Vinorelbine oder Etoposid. | |
| | 8.55 | neu |
| | Die Strahlentherapie sollte nach dem involved field Prinzip auf der Basis eines aktuellen prätherapeutischen PET-CT und des feingeweblichen Stagings erfolgen. Herz-und Lungenschonung sollten nach dem Stand der Technik optimiert werden. | |
| 8.59 | 8.56 | modifiziert |
| Die Strahlentherapie sollte typischerweise eine Dosis zwischen 60 und 66 Gy bei einmal-täglicher Fraktionierung haben. | Die Dosierung der Strahlentherapie soll biologisch einer Gesamtdosis zwischen 60 und 70 Gy bei konventioneller Fraktionierung (1,8-2 Gy/die) entsprechen. | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|--|-------------|
| 8.59 | 8.57 | modifiziert |
| Eine Unterbrechung der Strahlentherapie sollte vermieden werden. | Eine Prolongierung der Strahlentherapie durch Unterbrechungen soll vermieden werden. | |
| | 8.58 | neu |
| | Patienten nach definitiver Radiochemotherapie ohne Progress soll bei PD-L1 Expression von $\geq 1\%$ auf Tumorzellen eine Konsolidierung mit dem PD-L1 Antikörper Durvalumab über 1 Jahr angeboten werden. | |
| 8.57 | | gelöscht |
| Angehts des hohen systemischen Rezidivrisikos nach definitiver Chemostrahlentherapie kann im Einzelfall eine konsolidierende platinbasierte Kombinationschemotherapie aufgrund der im historischen Vergleich vielversprechenden Daten des Kontrollarms in einer multizentrischen randomisierten Phase-III-Studie (INT 0139) durchgeführt werden. | | |
| 8.58 | 8.59 | modifiziert |
| Im Vergleich zur alleinigen simultanen Chemo- / Radiotherapie ist der Stellenwert einer zusätzlichen konsolidierenden Chemotherapie in randomisierten Studien bisher nicht belegt. Die zusätzliche Konsolidierung in Form der Monotherapie mit einem Taxan nach stattgehabter Radio-/Chemotherapie führt zu deutlicher und inakzeptabler Toxizität und wird nicht empfohlen. | Nach definitiver Radiochemotherapie sollte keine konsolidierende Chemotherapie erfolgen. | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|---|--|-------------|
| | 8.60 | neu |
| | Beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom soll keine prophylaktische Ganzhirn-Bestrahlung durchgeführt werden. | |
| 8.48 und 8.49 | 8.61 | modifiziert |
| <p>Die palliative thorakale Strahlentherapie ist bei Patienten, für die kurative Therapiekonzepte nicht geeignet sind, bei bestehender thorakaler Symptomatik indiziert.</p> <p>Verkürzte Fraktionierungsschemata können in Abhängigkeit vom Zustand und Wunsch des Patienten eingesetzt werden.</p> | <p>Eine palliative thorakale Strahlentherapie sollte bei Patienten, für die kurative Therapiekonzepte trotz lokaler Krankheitssituation nicht geeignet sind, bei bestehender oder bevorstehender thorakaler Symptomatik durchgeführt werden.</p> <p>Verkürzte Fraktionierungsschemata sollten in Abhängigkeit vom Zustand und Wunsch des Patienten eingesetzt werden.</p> | |
| Kapitel 8.6.2 NSCLC Stadium IV Plattenepithel (Erstlinie) | | |
| 8.66 | 8.68 | modifiziert |
| <p>Bei Therapienaiven Patienten im Stadium IV, welche keine therapierbaren Mutationen (z.B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) aufweisen, und welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von >50 % der Tumorzellen aufweisen, sollte Pembrolizumab (200 mg i.v. alle 3 Wochen) als Erstlinientherapie angeboten werden.</p> | <p>Bei Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom, welche keine therapierbaren Mutationen (z. B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) aufweisen, und welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen, soll * Pembrolizumab (200 mg i. v. alle 3 Wochen), oder Cemiplimab (350mg i.v. alle 3 Wochen), oder bei hoher PD-L1 Expression ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten) Atezolizumab (1200mg i.v. alle 3 Wochen) oder * Pembrolizumab (200 mg i. v. alle 3 Wochen) mit Chemotherapie oder Chemotherapie plus Nivolumab und Ipilimumab als</p> | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|---|---|-------------|
| | Erstlinientherapie angeboten werden. | |
| 8.67 | 8.69 | modifiziert |
| Bei Patienten im Stadium IV (neu: IV B) in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine platinbasierte Kombinationschemotherapie angeboten werden, vorzugsweise mit Cisplatin. | Bei Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 Expression < 50% und einem guten Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine Chemo-Immuntherapie angeboten werden, z.B. eine Platinbasierte Kombinationschemotherapie mit Taxan kombiniert mit Pembrolizumab oder eine Therapie mit Platin und Taxan und Nivolumab/Ipilimumab nach dem CM9LA-Schema. | |
| 8.67 | 8.70 | modifiziert |
| Bei Patienten im Stadium IV (neu: IV B) in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine platinbasierte Kombinationschemotherapie angeboten werden, vorzugsweise mit Cisplatin. | Bei Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) und Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie soll eine platinbasierte Kombinationschemotherapie angeboten werden. | |
| 8.68 | | gelöscht |
| In der Erstlinienchemotherapie sollen 4-6 Zyklen gegeben werden. | | |
| | 8.71 | neu |
| | Bei Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom und ECOG 2, welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen, sollte Pembrolizumab, Cemiplimab oder Atezolizumab; bei $\geq 10\%$ PD-L1 Expression der tumorinfiltrierenden Lymphozyten Atezolizumab | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|---|--|--|
| | als Erstlinientherapie angeboten werden. | |
| 8.72 | 8.72 | modifiziert |
| Bei Patienten mit ECOG 2 ohne wesentliche Komorbiditäten sollen platinbasierte Kombinationen, z.B. Carbo/Pacli oder Carbo/Pem angeboten werden. | Bei Patienten mit ECOG 2 ohne wesentliche Komorbiditäten sollen platinbasierte Kombinationen, z. B. Carboplatin/Paclitaxel angeboten werden. | |
| 8.71 | 8.74 | modifiziert |
| Auch beim NSCLC ECOG 2 sind die Therapieziele der palliativen (nicht kurativen) Therapie (ohne therapierbare Mutationen/Translokationen) Symptomlinderung, Verbesserung oder Erhalt der Lebensqualität, Tumoransprechen und Überlebensverlängerung). Diese Therapieziele können mit einer palliativen Chemotherapie, zusätzlich zu best supportive care erreicht werden. | Patienten mit Stadium IV NSCLC ECOG 2 können Immuntherapie bzw. Chemotherapie zusätzlich zu „Best Supportive Care“ angeboten werden. | |
| 8.70 | | gelöscht bzw. implementiert in Kapitel Treibermutationen |
| Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom und einer EGFR-Expression größer 1% in der immunhistochemischen Untersuchung (IHC) kann als Erstlinientherapie Cisplatin/Gemcitabin in Kombination mit Necitumumab angeboten werden. Nach der Erstlinientherapie kann bei fehlendem Krankheitsprogress und bei guter Verträglichkeit der Therapie eine Erhaltungstherapie mit Necitumumab angeboten werden. | | |
| 8.76 | | gelöscht |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|---|---|-------------|
| <p>Patienten mit Plattenepithelkarzinom, sollte nach Erstlinienchemotherapie keine Erhaltungstherapie angeboten werden. Ausgenommen von dieser Empfehlung sind Patienten, die Necitumumab in der Erstlinientherapie erhalten haben.</p> | | |
| <p>Kapitel 8.6.3 NSCLC Stadium IV Nicht-Plattenepithel (Erstlinie)</p> | | |
| 8.67; 8.69; 8.74; 8.75 | 8.75 | modifiziert |
| <p>Bei Patienten im Stadium IV (neu: IV B) in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine platinbasierte Kombinationschemotherapie angeboten werden, vorzugsweise mit Cisplatin.</p> <p>Als Alternative zu einer cisplatinhaltigen 2xKombination kann eine additive Gabe von Bevacizumab zu Carboplatin/Paclitaxel mit anschließender Erhaltungstherapie mit Bevacizumab bei geeigneten Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC unter Ausschluss von relevanten Komorbiditäten, die mit einer erhöhten Toxizität von Bevacizumab assoziiert sind, erwogen werden.</p> <p>Patienten mit nicht-plattenepitheliale Lungenkarzinom im Stadium IV in gutem Allgemeinzustand kann bei Ansprechen auf die und guter Verträglichkeit der Chemotherapie nach Abschluss von 4 Zyklen einer Erstlinientherapie eine Erhaltungstherapie (switch maintenance) mit Pemetrexed angeboten werden.</p> | <p>Bei NSCLC Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie im UICC Stadium IV, welche keine therapierbaren Mutationen und die einen ECOG von 0 oder 1 aufweisen, soll unabhängig vom PD-L1 Status, und ohne Kontraindikation gegen Immun-Checkpoint-Inhibitoren, in der Erstlinientherapie eine Immuntherapie angeboten werden. In der Regel erfolgt diese als Chemo-Immuntherapie:</p> <p>Cisplatin/Carboplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed und Pembrolizumab</p> <p>Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab + Atezolizumab, alle 3 Wochen über 4-6 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab und Atezolizumab</p> <p>Carboplatin + nab-Paclitaxel + Atezolizumab alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Atezolizumab</p> <p>Cisplatin/Carboplatin +Pemetrexed+ Nivolumab +Ipilimumab für 2 Zyklen, gefolgt</p> | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|--|----------|
| Bei Patienten mit nicht-plattenepitheliales Lungenkarzinom im Stadium IV in gutem Allgemeinzustand sollte bei Ansprechen auf die Cis/Pem-Chemotherapie und guter Verträglichkeit der Chemotherapie nach Abschluss von 4 Zyklen einer Erstlinien-therapie eine Erhaltungstherapie (continuation maintenance) mit Pemetrexed angeboten werden. | von einer Erhaltungstherapie mit Nivolumab+Ipilimumab für zwei Jahre | |
| | 8.76 | neu |
| | Patienten, deren Tumor einen PD-L1-Status $\geq 50\%$ (TPS-Score) bzw. TC3 und/oder IC3 score aufweisen, soll eine Monotherapie mit Pembrolizumab, Cemiplimab oder Atezolizumab angeboten werden, sofern nicht patienten- oder tumorbezogene Gründe für eine Kombinationsbehandlung sprechen (siehe Kapitelverweis!) | |
| 8.77 | 8.77 | neu |
| Bei Patienten unter einer laufenden Therapie sollten auch regelmäßige bildgebende Kontrollen erfolgen (z.B. alle 6-8 Wochen), wenn dies zu einer Änderung des Behandlungskonzeptes führen kann. | In aller Regel sollte nach 2 Zyklen (6 Wochen), spätestens aber nach 3 Zyklen (9 Wochen) eine radiologische Verlaufskontrolle erfolgen. | |
| | 8.78 | neu |
| | Bei radiologischem Ansprechen oder Stabilisierung und entsprechender Verträglichkeit soll nach studienanaloger Zyklenzahl der platinhaltigen Chemo- | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|-----------|---|----------|
| | /Immuntherapie eine Erhaltungstherapie erfolgen. | |
| | 8.79 | neu |
| | Die Gesamtlänge der Chemo-ICI-Therapie bzw. der ICI-Monotherapie ist derzeit noch nicht hinreichend geklärt. Die Checkpointinhibitoren Pembrolizumab und Cemiplimab wurden in den zulassungsrelevanten Studien über zwei Jahre verabreicht. Eine Fortsetzung der Therapie über dieses Intervall hinaus kann bei weiter bestehender Tumorkontrolle und Verträglichkeit dem Patienten angeboten werden. Für Atezolizumab wurde in der Zulassungsstudie kein Therapieintervall festgelegt. | |
| | 8.80 | neu |
| | <p>Patienten mit besonderen Risikofaktoren für eine ICI basierte Therapie</p> <p>Patienten mit Autoimmunerkrankungen und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann eine ICI (Kombinations-) Therapie angeboten werden, wenn die Autoimmunerkrankung nicht lebensbedrohlich und nicht aktiv ist. Ein engmaschiges Monitoring ist in solchen Fällen besonders notwendig.</p> <p>Patienten mit kontrollierter Hepatitis B oder C oder einer kontrollierten HIV Erkrankung und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann eine ICI (Kombinations-) Therapie angeboten werden. Ein engmaschiges Monitoring ist in</p> | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|---|--|-------------|
| | solchen Fällen besonders notwendig. | |
| 8.67; 8.69; 8.74; 8.75 | 8.81 | modifiziert |
| <p>Bei Patienten im Stadium IV (neu: IV B) in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine platinbasierte Kombinationschemotherapie angeboten werden, vorzugsweise mit Cisplatin.</p> <p>Als Alternative zu einer cisplatinhaltigen 2xKombination kann eine additive Gabe von Bevacizumab zu Carboplatin/Paclitaxel mit anschließender Erhaltungstherapie mit Bevacizumab bei geeigneten Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC unter Ausschluss von relevanten Komorbiditäten, die mit einer erhöhten Toxizität von Bevacizumab assoziiert sind, erwogen werden.</p> <p>Patienten mit nicht-plattenepitheliale Lungenkarzinom im Stadium IV in gutem Allgemeinzustand kann bei Ansprechen auf die und guter Verträglichkeit der Chemotherapie nach Abschluss von 4 Zyklen einer Erstlinientherapie eine Erhaltungstherapie (switch maintenance) mit Pemetrexed angeboten werden.</p> <p>Bei Patienten mit nicht-plattenepitheliale Lungenkarzinom im Stadium IV in gutem Allgemeinzustand sollte bei Ansprechen auf die Cis/Pem-Chemotherapie und guter Verträglichkeit der Chemotherapie nach</p> | <p>Patienten mit einem NSCLC im UICC Stadium IV und mit nicht-plattenepithelialer Histologie, die für eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren nicht geeignet sind und einen guten Allgemeinzustand aufweisen (ECOG 0-1) sollen 4-6 Zyklen einer platinbasierten Kombinationschemotherapie erhalten.</p> <p>Folgende Schemata werden empfohlen:</p> <p>Cisplatin/Carboplatin+Pemetrexed über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed,</p> <p>Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab über 4-6 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab bei geeigneten Patienten,</p> <p>Carboplatin + nab-Paclitaxel,</p> <p>Cisplatin/Carboplatin + Paclitaxel,</p> <p>Cisplatin/Carboplatin + Vinorelbine,</p> <p>Cisplatin/Carboplatin + Docetaxel,</p> <p>Cisplatin/Carboplatin + Gemcitabin.</p> | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|---|---|-------------|
| Abschluss von 4 Zyklen einer Erstlinientherapie eine Erhaltungstherapie (continuation maintenance) mit Pemetrexed angeboten werden. | | |
| | 8.82 | neu |
| | Bei Patienten mit ECOG 2 und einem PD-L1 Status von $\geq 50\%$ bzw. IC3 und/oder TC3 kann eine Therapie mit Pembrolizumab, Cemiplimab oder Atezolizumab Mono angeboten werden. | |
| Kapitel 8.6.4 NSCLC Stadium IV Plattenepithel (Zweitlinie) | | |
| 8.78 | 8.83 | modifiziert |
| Patienten mit Plattenepithelkarzinom in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Kombinations-Chemotherapie soll eine Zweitlinientherapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten angeboten werden. | Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Kombinations-Chemotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitor Therapie soll eine Zweitlinientherapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten angeboten werden. | |
| 8.79 | 8.84 | modifiziert |
| Patienten mit Plattenepithelkarzinom in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) und keinen Kontraindikationen gegen eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie soll ein PD1-Antikörper in der Zweitlinientherapie angeboten werden. | Patienten mit Plattenepithelkarzinom in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) und keinen Kontraindikationen gegen eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie soll ein PD1-Antikörper in der Zweitlinientherapie angeboten werden. | |
| | 8.85 | neu |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|--|-------------|
| | <p>Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ und ECOG 0-2 ohne Kontraindikation, die in der Erstlinie einen Immuncheckpoint-Inhibitor mono erhalten haben, sollte für die Zweitlinie eine platinbasierte Chemotherapie angeboten werden. Therapieoptionen sind: Cis-oder Carboplatin + Taxan oder Gemcitabine oder Vinorelbin.</p> | |
| 8.80 | 8.86 | modifiziert |
| <p>Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit ECOG 2 und keinen Kontraindikationen gegen eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie kann ein PD1-Antikörper in der Zweitlinientherapie angeboten werden.</p> | <p>Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV nach Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie mit ECOG 2 ohne Kontraindikationen gegen eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie kann Atezolizumab oder Nivolumab (unabhängig vom PD-L1 Status oder Pembrolizumab (PD-L1 $\geq 1\%$) in der Zweitlinientherapie angeboten werden.</p> | |
| 8.81 | 8.87 | modifiziert |
| <p>Patienten mit Plattenepithelkarzinom in gutem Allgemeinzustand (PS 0,1) und keinen Kontraindikationen gegen einen Angiogenese-Inhibitor kann eine Zweitlinientherapie mit Docetaxel und Ramucirumab angeboten werden.</p> | <p>Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV nach Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie mit/ohne Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) und ohne Kontraindikationen gegen einen Angiogenese-Inhibitor sollte eine Zweitlinientherapie mit Docetaxel +/- Ramucirumab angeboten werden.</p> <p>Eine Drittlinientherapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten, mit einer Monotherapie wie Gemcitabine oder Vinorelbine,</p> | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|---|--|-------------|
| | kann bei gutem ECOG (0-1) angeboten werden | |
| 8.82 | | gelöscht |
| Patienten mit Plattenepithelkarzinom in gutem Allgemeinzustand (PS 0,1) kann eine Zweitlinientherapie mit Afatinib angeboten werden. | | |
| 8.83 | 8.88 | modifiziert |
| Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom, die als Zweitlinientherapie eine Immun-checkpoint-Inhibitortherapie erhalten haben und keine Kontraindikationen gegen eine Drittlinientherapie aufweisen, kann Docetaxel oder Docetaxel/Ramucirumab oder Afatinib angeboten werden. | Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV, die als Zweitlinientherapie eine Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie erhalten haben und keine Kontraindikationen gegen eine Drittlinientherapie aufweisen, kann Docetaxel +/- Ramucirumab angeboten werden. | |
| 8.84 | | gelöscht |
| Bei der Verfügbarkeit von mehreren Therapieoptionen kann Patienten mit Plattenepithelkarzinom und gutem Allgemeinzustand nach Versagen einer Immuntherapie bei Progress die Durchführung einer Chemotherapie angeboten werden. | | |
| Kapitel 8.6.5 NSCLC Stadium IV Nicht-Plattenepithel (Zeitlinie) | | |
| | 8.89 | neu |
| | Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom mit ECOG 0-2 ohne Kontraindikationen sollte eine weitere Therapielinie angeboten werden. Diese richtet sich nach der erfolgten Erstlinientherapie. | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|---|-------------|
| | 8.90 | neu |
| | <p>Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ und ECOG 0-2 ohne Kontraindikationen, die in der Erstlinie Atezolizumab oder Cemiplimab oder Pembrolizumab, erhalten haben, sollte für die Zweitlinie eine platinbasierte Chemotherapie angeboten werden.</p> <p>Therapieoptionen sind:</p> <p>Cis- oder Carboplatin, Pemetrexed, Gemcitabin oder Vinorelbin</p> <p>Carboplatin, (nab-) Paclitaxel \pm Bevacizumab</p> | |
| 8.86 | 8.91 | modifiziert |
| <p>Bei Patienten (ECOG 0-1) mit Nicht-Plattenepithelkarzinom und PDL1-Negativität soll eine 2. Linietherapie angeboten werden.</p> <p>Therapieoption sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Docetaxel-Nintedanib, - Docetaxel-Ramucirumab, - Pemetrexed, - Docetaxel, - Erlotinib - Nivolumab. | <p>Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom, die in der Erstlinie eine Immunchemotherapie erhalten haben, sollte eine weitere Therapielinie angeboten werden.</p> <p>Therapieoptionen sind:</p> <p>Docetaxel \pm Nintedanib oder Ramucirumab</p> <p>Pemetrexed</p> | |
| 8.85 | | gelöscht |
| <p>Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne Treibermutation und bei nachgewiesener PDL1-Positivität sollte in der</p> | | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|--------------|----------|
| Zweitlinientherapie eine Therapie mit einem PD1-Inhibitor angeboten werden. | | |
| 8.87 | | gelöscht |
| Bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom und PDL-1-Negativität sollten in die Entscheidung der Positionierung der Therapie in die Zweit- oder Drittlinie klinische Faktoren wie Rezidivzeitpunkt, Raucherstatus, Tumordynamik, Mutationsstatus, Komorbiditäten, und die Verträglichkeit der Erstlinientherapie einbezogen werden. | | |
| 8.88 | | gelöscht |
| <p>Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom, die als Zweitlinientherapie eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie erhalten haben und keine Kontraindikationen gegen eine Drittlinientherapie aufweisen, sollte eine weitere Therapielinie angeboten werden.</p> <p>Therapieoptionen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Docetaxel - Pemetrexed - Docetaxel mit Ramucirumab/Nintedanib - Erlotinib. | | |
| 8.89 | | gelöscht |
| Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom mit ECOG 2 und keinen Kontraindikationen gegen eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie kann ein PD1 Antikörper in | | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|--|-------------|
| der Zweitlinientherapie angeboten werden. | | |
| Kapitel 8.6.6 NSCLC Stadium IV mit aktivierender Mutation des EGF-Rezeptors | | |
| 8.90 | 8.92 | modifiziert |
| Bei Vorliegen einer aktivierenden EGFR Mutation soll bei Patienten mit ECOG 0-2 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden. | Bei Vorliegen einer typischen aktivierenden EGFR Mutation (del 19, L858R) soll Patient*innen mit ECOG 0-2 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden. | |
| 8.91 | 8.93 | modifiziert |
| Aufgrund der Überlebensdaten sollte bei Exon 19 deletierten Tumoren Afatinib angeboten werden. | Aufgrund der Überlebensdaten sollte bei Exon 19 deletierten Tumoren bevorzugt Osimertinib in der Erstlinientherapie angeboten werden. | |
| | 8.94 | neu |
| | Aufgrund der Überlebens- und/oder Wirksamkeitsdaten bei L858R-Mutationen sollte die Auswahl des Erstlinien-TKI von Effektivität und Toxizität der zugelassenen TKI (Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Erlotinib in Kombination mit Bevacizumab, Erlotinib in Kombination mit Ramucirumab) abhängig gemacht werden. | |
| 8.92 | 8.95 und 8.96 | modifiziert |
| Bei Vorliegen einer aktivierenden EGFR Mutation sollte bei Patienten mit ECOG 3-4 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden. | Bei Vorliegen einer aktivierenden EGFR Mutation sollte bei Patienten mit ECOG 3 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden. | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|---|-------------|
| | Bei Vorliegen einer aktivierenden EGFR Mutation kann bei Patienten mit ECOG 4 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden. | |
| 8.93 | 8.97 | modifiziert |
| Bei Patienten mit seltenen EGF-R Tumormutationen der Gruppe 1 sollten TKI angeboten werden. Die Datenlage spricht für den bevorzugten Einsatz von Afatinib. | Bei Patienten mit uncommon mutations im EGFR der Gruppe 1 sollte die Behandlung mit den EGFR TKI Osimertinib oder Afatinib angeboten werden. | |
| 8.94 | 8.98 | neu |
| Bei Patienten mit seltenen EGF-R Tumormutationen der Gruppen 2 sollen T790M spezifische Substanzen angeboten werden. | Bei Patienten mit EGFR T790M soll die Behandlung mit dem EGFR TKI Osimertinib erfolgen. | |
| | 8.99 | neu |
| | Bei Exon-20-Insertionsmutation soll nach Versagen einer platinhaltigen Erstlinienkombinationstherapie eine zielgerichtete Behandlung angeboten werden - zugelassen derzeit (02/22) ist Amivantamab. | |
| 8.95 | | gelöscht |
| Patienten mit seltenen EGF-R Tumormutationen der Gruppe 3 sollten - bis zur Verfügbarkeit von spezifischen Substanzen - wie EGFR-Wildtyp-Patienten behandelt werden. | | |
| 8.96 | | gelöscht |
| Eine Erstlinientherapie mit Erlotinib und Bevacizumab bei EGFR- | | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|---|-------------|
| mutierten Patienten wurde in einer kleinen japanischen Studie untersucht. Aktuell kann nicht beurteilt werden, ob diese Kombinationstherapie für ein größeres Patientenkollektiv z.B. auch bei Kaukasiern in Frage kommt. | | |
| 8.97 | 8.100 | modifiziert |
| Bei Nachweis einer erworbenen EGFR-TKI-Resistenz durch Akquisition einer EGFR-T790M-Mutation soll eine T790M spezifische Substanz angeboten werden. | Bei Nachweis einer erworbenen EGFR-TKI-Resistenz durch Akquisition einer EGFR-T790M-Mutation und wenn Osimertinib nicht in der Erstlinie eingesetzt wurde, soll eine Therapie mit Osimertinib angeboten werden. | |
| 8.99 | 8.101 | modifiziert |
| Bei Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten Patienten in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen unabhängig vom Zulassungsstatus erwogen werden. | Bei Nachweis von Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten Patienten in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen, ggf. nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungsstatus erwogen werden. | |
| | 8.102 | neu |
| | Bei oligoproredienten Fällen sollte eine adäquate Bildgebung und ZNS-MRT erfolgen und die Möglichkeit einer Lokaltherapie interdisziplinär geprüft werden. Wegen der Möglichkeiten der lokalen Therapie bei ZNS Metastasen sollte eine adäquate Bildgebung von ZNS Metastasen in regelmäßigen Abständen, z.B. alle 6 | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|---|-------------|
| | oder 12 Monate auch bei asymptomatischen Patienten erfolgen. | |
| | 8.104 | neu |
| | Als Chemoimmuntherapie kann bei Patienten mit ECOG 0-1 insbesondere eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel, Carboplatin, Bevacizumab und Atezolizumab angeboten werden. | |
| | 8.105 | neu |
| | Im Falle einer SCLC-Transformation sollte eine Therapie mit Platin-Etoposid erwogen werden. | |
| Kapitel 8.6.7 NSCLC Stadium IV mit ALK-Translokation | | |
| 8.100 | 8.106 | modifiziert |
| NSCLC-Patienten mit einer ALK-Translokation soll in der Erstlinientherapie ein ALK-Inhibitor angeboten werden. | NSCLC-Patienten mit einer ALK-Translokation soll in der Erstlinientherapie die Therapie mit einem zugelassenen ZNS-wirksamen ALK-Inhibitor (Alectinib oder Brigatinib oder andere) angeboten werden. | |
| | 8.107 | neu |
| | Bei akquirierter Resistenz auf einen ALK Inhibitor sollte eine umfassende Resistenztestung erfolgen. Das Ergebnis der Resistenztestung sollte bei der Auswahl des nachfolgenden ALK Inhibitors berücksichtigt werden. | |
| 8.101 | 8.108 | modifiziert |
| ALK positiven NSCLC-Patienten mit Progress nach platinbasierter | ALK positiven NSCLC-Patienten mit Progress nach platinbasierter | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|---|--|-------------|
| Standardchemotherapie, die in der Erstlinie keinen ALK-Inhibitor erhalten haben, soll Crizotinib angeboten werden. | Standardchemotherapie, die in der Erstlinie keinen ALK-Inhibitor erhalten haben, soll ein ALK Inhibitor analog der empfohlenen Erstlinientherapie angeboten werden. | |
| 8.102 | 8.109 | modifiziert |
| ALK-Inhibitoren der zweiten Generation sollen ALK positiven NSCLC Patienten bei Crizotinib/ALK-TKI Versagen angeboten werden. | ALK-Inhibitoren der zweiten oder dritten Generation sollen ALK-positiven NSCLC Patienten bei Crizotinib-Versagen angeboten werden. | |
| 8.104 | 8.110 | modifiziert |
| Bei Zulassung neuer-ALK Inhibitoren sollte eine Rebiopsie in Analogie zur akquirierten EGFR-Resistenz erfolgen. | Bei akquirierter ALK-TKI-Resistenz sollte vor Wechsel der Systemtherapie eine Gewebebiopsie und/oder eine Liquid Biopsy zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden. | |
| 8.103 | 8.111 | modifiziert |
| ALK positive NSCLC-Patienten mit Versagen von zugelassenen ALK-Inhibitoren sollten nach Möglichkeit in klinische Studien oder Compassionate-Use-Programme mit weiteren ALK-Inhibitoren eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, werden sie mit Chemotherapie entsprechend Wildtyp-Patienten behandelt. Pemetrexed hat die höchste intrinsische Effektivität bei ALK + Tumoren. | Bei Nachweis von "off-target", ALK-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten Patienten in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen, ggf. nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungsstatus erwogen werden. | |
| | 8.112 | neu |
| | Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|-----------|--|----------|
| | Lokaltherapie interdisziplinär geprüft werden. | |
| | 8.113 | neu |
| | Bei ALK+ NSCLC Patienten mit Versagen eines Zweitgeneration-TKI (Ceritinib, Alectinib, Brigatinib) soll die Behandlung mit dem Drittgenerations-ALK-Inhibitor Lorlatinib angeboten werden. | |
| | 8.114 | neu |
| | Bei Nachweis von "off-target", ALK-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten Patienten in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen, ggf. nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungsstatus erwogen werden. | |
| | 8.115 | neu |
| | Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokaltherapie interdisziplinär geprüft werden. Wegen der Möglichkeiten der lokalen Therapie bei ZNS Metastasen sollte bei ALK + Tumoren eine regelmäßige Bildgebung des ZNS, auch bei asymptomatischen Patienten alle 3-9 Monate erfolgen. | |
| | 8.116 | neu |
| | Bei Nachweis von "off-target", ALK-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potentiell | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|---|-------------|
| | therapierbar sind, sollten Patienten in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen, ggf. nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungsstatus erwogen werden. | |
| 8.103 | 8.117 | modifiziert |
| <p>ALK positive NSCLC-Patienten mit Versagen von zugelassenen ALK-Inhibitoren sollten nach Möglichkeit in klinische Studien oder Compassionate-Use-Programme mit weiteren ALK-Inhibitoren eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, werden sie mit Chemotherapie entsprechend Wildtyp-Patienten behandelt.</p> <p>Pemetrexed hat die höchste intrinsische Effektivität bei ALK + Tumoren.</p> | <p>Nach Ausschöpfen der molekular zielgerichteten Therapieoptionen sollte analog zur Erstlinientherapie Wildtyp vorgegangen werden. Als Chemotherapie hat Pemetrexed die höchste intrinsische Effektivität bei ALK+ Tumoren. Als Chemoimmuntherapie kann eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel, Carboplatin, Bevacizumab und Atezolizumab (Impower150) angeboten werden.</p> | |
| Kapitel 8.6.8 NSCLC Stadium IV mit ROS1-Fusionsgenen | | |
| 8.105 | 8.118 | modifiziert |
| Bei Patienten mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC) soll in der Erstlinientherapie Crizotinib angeboten werden. | Bei Patienten mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC) soll in der Erstlinientherapie Crizotinib oder Entrectinib angeboten werden. Bei ZNS metastasierten ROS-1 + NSCLC soll Entrectinib angeboten werden. | |
| | 8.119 | neu |
| | Bei akquirierter ROS1-TKI-Resistenz sollte eine Gewebebiopsie und/oder eine Liquid Biopsy zur | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|--|-------------|
| | Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden. | |
| 8.106 | 8.120 | modifiziert |
| Bei Progress unter Therapie mit Crizotinib und fehlender Möglichkeit des Einschusses in eine Studie mit einem Nächstgenerations-ROS1-Inhibitor sollte, abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten, entweder mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie oder einer Monotherapie angeboten werden (siehe Kapitel Chemotherapie). | Bei systemischem Progress (mit und ohne ZNS-Metastasen) unter Therapie mit Crizotinib sollte, sofern keine G2032R-Resistenzmutation vorliegt, primär eine Therapie mit Lorlatinib (Cave: Off-Label-Use) angeboten werden. Bei G2032R-Resistenzmutation sollte die Behandlung mit Platinbasierter Chemotherapie angeboten werden. Alternativ kann der Einschluss in eine Studie mit einem Nächstgenerations-ROS1-Inhibitor (z. B. Repotrectinib) oder die Behandlung mit dem Multikinase-Inhibitor Cabozantinib angeboten werden. | |
| | 8.121 | neu |
| | Bei Nachweis von "off-target", ROS1-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potentiell systemisch therapierbar sind (z.B. aktivierende KIT-Mutation), sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen, nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungstatus angeboten werden. | |
| | 8.122 | neu |
| | Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokaltherapie interdisziplinär geprüft werden. Wegen der Möglichkeiten der lokalen Therapie bei ZNS Metastasen sollte bei ROS1+ Tumoren eine regelmäßige Bildgebung des ZNS, auch bei | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|---|--|-------------|
| | asymptomatischen Patienten alle 3-9 Monate erfolgen. | |
| Kapitel 8.6.9 NSCLC Stadium IV mit BRAF-V600-Mutation | | |
| 8.107 | 8.123 | modifiziert |
| NSCLC IV- Patienten mit nachgewiesener BRAF-V600-Mutation sollte eine Kombination aus Dabrafenib und Trametinib angeboten werden. | NSCLC IV- Patienten mit nachgewiesener BRAF-V600-Mutation sollte eine Kombination aus Dabrafenib und Trametinib angeboten werden. Nicht-V600 Mutationen+ NSCLC Patienten sollten in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard besprochen werden. | |
| 8.6.10 NSCLC Stadium IV mit NTRK-Fusion | | |
| | 8.124 | neu |
| | NSCLC IV- Patienten mit nachgewiesener NTRK 1-3 Fusion soll eine Therapie mit Larotrectinib oder Entrectinib angeboten werden. | |
| | 8.125 | neu |
| | Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokaltherapie interdisziplinär geprüft werden. Wegen der Möglichkeiten der lokalen Therapie bei ZNS Metastasen sollte eine regelmäßige Bildgebung des ZNS, auch bei asymptomatischen Patienten alle 3-9 Monate erfolgen. | |
| Kapitel 8.6.11 NSCLC Stadium IV mit RET-Fusion | | |
| | 8.126 | neu |
| | NSCLC IV- Patienten mit nachgewiesener RET-Fusion soll | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|---|----------|
| | spätestens nach Versagen einer Erstlinientherapie eine Therapie mit einem spezifischen RET-Inhibitor (Selpercatinib oder Pralsetinib) angeboten werden. | |
| | 8.127 | neu |
| | Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokalthherapie interdisziplinär geprüft werden. Wegen der Möglichkeiten der lokalen Therapie bei ZNS Metastasen sollte eine regelmäßige Bildgebung des ZNS, auch bei asymptomatischen Patienten alle 3-9 Monate erfolgen. | |
| Kapitel 8.6.12 NSCLC Stadium IV mit MET Exon14 skipping Mutation | | |
| | 8.128 | neu |
| | NSCLC IV- Patienten mit nachgewiesener MET exon 14 skipping Mutation soll spätestens nach Versagen der Erstlinientherapie eine Therapie mit einem MET-Inhibitor (Capmatinib, Tepotinib oder Crizotinib) angeboten werden. | |
| | 8.129 | neu |
| | Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokalthherapie interdisziplinär geprüft werden. Wegen der Möglichkeiten der lokalen Therapie bei ZNS Metastasen sollte eine regelmäßige Bildgebung des ZNS, auch bei asymptomatischen Patienten alle 3-9 Monate erfolgen. | |
| Kapitel 8.6.13 NSCLC Stadium IV mit KRAS-G12C-Mutation | | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|--|-------------|
| | 8.130 | neu |
| | NSCLC-Patienten mit einer KRAS-G12C-Mutation soll nach Versagen mindestens einer Systemtherapie eine zielgerichtete Therapie angeboten werden - zugelassen ist derzeit (02/22) Sotorasib. | |
| Kapitel 8.6.14 NSCLC Stadium IV bei sonstigen Treibermutationen | | |
| 8.108 | 8.131 | modifiziert |
| Bei Patienten mit Wildtypkonfiguration für EGFR, ALK und ROS1 sowie BRAF V600 Mutationen sollte eine umfassende Genotypisierung auf bekannte Treibermutationen stattfinden, um bei dem Nachweis einer solchen eine zielgerichtete Therapie im Rahmen der Zulassung (z.B. für BRAF-V600 Mutationen), einer Studie oder im Off-Label-Use zu ermöglichen. Diese Analyse sollte insbesondere HER2-Mutationen, MET-Amplifikationen, MET-Exon-14-skipping-Mutationen und RET-Fusionen beinhalten. Vor dem Hintergrund der dynamischen Entwicklung in der molekularen Pathologie soll dadurch eine umfassende Analyse von potentiell therapierbaren Treibermutationen und ein auf dem Ergebnis der Mutationsanalyse basierendes Therapieangebot an den Patienten (inkl. Aufnahme in klinische Studien) ermöglicht werden. | In Anbetracht der Dynamik der Entwicklung neuer personalisierter Therapieansätze sollte angestrebt werden dass jeder Patient mit NSCLC Stadium IV vor der Erstlinientherapieentscheidung eine umfassende NGS-basierte Molekulardiagnostik erhält. Bei Patienten mit Wildtypkonfiguration für EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600, NTRK, RET, METex14 sollte eine umfassende Genotypisierung auf weitere bekannte Treibermutationen stattfinden, um bei dem Nachweis einer solchen eine zielgerichtete Therapie im Rahmen der Zulassung (ggf. für weitere Mutationen mit zugelassenen Medikamenten), einer Studie oder im Off-Label-Use zu ermöglichen. Diese Analyse sollte insbesondere KRAS Mutationen, HER2-Mutationen und MET-Amplifikationen beinhalten. Vor dem Hintergrund der dynamischen Entwicklung in der Präzisionsonkologie soll hierdurch eine umfassende Analyse von potentiell therapierbaren Treibermutationen und ein auf dem Ergebnis der Mutationsanalyse basierendes Therapieangebot an den Patienten (inklusive Thorax-Onkologisches Tumorboard und besonders die Aufnahme in | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|--|-------------|
| | klinische Studien) ermöglicht werden. | |
| Kapitel 8.6.10. Systemtherapie (Drittlinie und ggf. weitere) | | gelöscht |
| Kapitel 8.6.15 Diagnostik und Therapie des oligometastasierten NSCLC | | |
| 8.111 | 8.132 | modifiziert |
| <p>Patienten mit einer isolierten Fernmetastase unabhängig von ihrer Lokalisation (Organe: Gehirn, Leber, Nebenniere, Knochen, Haut, Lunge und nicht-lokoregionäre Lymphknoten) sollen bei dem Vorliegen der Bedingungen des M-Descriptors M1b als „oligometastasierte Erkrankung“ (OMD) nach IASLC 2016/2017 eingruppiert werden. In Einzelfällen kann das Vorliegen von mehreren Metastasen in einem Organ (insbesondere Gehirn) das Kriterium einer OMD erfüllen.</p> | <p>Das Stadium der Oligometastierung ist charakterisiert durch eine begrenzte Metastasierung, in dem eine lokal ablativ Therapie aller Tumorherde zusätzlich zur Systemtherapie ein kuratives Therapieziel verfolgt. Eine begrenzte Anzahl an Metastasen in der Bildgebung wird als Surrogat für eine begrenzte Metastierungskapazität verwendet. Die Definitionen des oligometastasierten NSCLC variieren zwischen einer solitären Fernmetastase gemäß Stadium M1b nach UICC-Klassifikation (8. Ed) und maximal 3-5 Fernmetastasen als Einschlusskriterium der prospektiven Studien. Die Evidenz beruht mehrheitlich auf Patienten mit maximal zwei Fernmetastasen, was die Basis zur Indikationsstellung einer lokal ablativen Therapie in Kombination mit einer adäquaten Systemtherapie des oligometastasierten NSCLC bilden sollte.</p> | |
| | 8.133 | neu |
| | <p>Eine synchrone Oligometastierung des NSCLC ist definiert durch die zeitgleiche Diagnose des lokoregionären Primärtumors sowie der Oligometastierung, während bei der metachronen Oligometastierung ein Intervall</p> | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|---|-------------|
| | von mindestens 6 Monaten zwischen Primärdiagnose eines nicht-fermetastasierten NSCLC mit kurativ intendierter Therapie und Auftreten der Oligometastasierung liegt. | |
| 8.112 und 8.113 | 8.134 | modifiziert |
| <p>Patienten mit OMD (nach IASLC 2016/17) sollen, wenn im weiteren Verlauf eine multimodale (interdisziplinäre) Behandlung in Erwägung gezogen wird, im initialen Staging ein Ganzkörper-PET-CT und MRT Schädel erhalten.</p> <p>Patienten mit OMD (nach IASLC 2016/17) sollten, wenn im weiteren Verlauf eine multimodale Behandlung in Erwägung gezogen wird, bei unklarem Befund (eg. PET-Positivität) ein adäquates mediastinales Staging erhalten (eg. EBUS, Mediastinoskopie, VATS).</p> | <p>Zur Bestätigung der Diagnose einer Oligometastasierung sollte eine Ganzkörper FDG-PET CT Untersuchung sowie eine kraniale MRT durchgeführt werden. Bei Verdacht auf das Vorliegen einer solitären Lebermetastase sollte zusätzlich eine MRT und ggf. KM-Sonographie der Leber durchgeführt werden und bei möglichen isolierten Pleura-Metastasen in der Bildgebung sollte die Thoroskopie mit Biopsie durchgeführt werden. Das lokoregionäre Staging soll wie bei nicht metastasierten Patienten erfolgen.</p> | |
| 8.115 | 8.135 und 8.136 | modifiziert |
| Bei Vorliegen einer OMD sollte die Behandlung – unter Berücksichtigung allgemeiner und funktioneller Patientenvoraussetzungen -unter Integration einer definitiv Lokaltherapie und einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie angeboten werden. | <p>Bei OMD soll eine Systemtherapie angeboten werden. Die Indikation zur Systemtherapie und die Kriterien zur Wahl der Systemtherapie sollten sich nach der aktuellen Zulassung und Leitlinien im metastasierten Stadium IV des NSCLC richten.</p> <p>Bei Vorliegen einer OMD sollte die Behandlung – unter Berücksichtigung allgemeiner und funktioneller Patientenvoraussetzungen -unter Integration einer definitiv Lokaltherapie und einer</p> | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|---|-------------|
| | cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie angeboten werden. | |
| 8.114 | 8.137 | modifiziert |
| Patienten mit OMD sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz im Konsens eine multimodale Therapieentscheidung erhalten. | Die lokal ablative Therapie soll mit einer systemischen Therapie in ein multimodales Behandlungskonzept integriert werden, welches im Thorax-Onkologischen Tumorboard festgelegt wird. | |
| | 8.138 | neu |
| | Eine optimale Sequenz aus Systemtherapie und lokal ablativer Therapie ist nicht etabliert. Eine Induktionstherapie über 3-4 Monate sollte vor einer lokal ablativen Therapie des lokoregionären Primarius sowie der Oligometastasen bei fehlendem Progress durchgeführt werden. | |
| | 8.139 | neu |
| | In Abhängigkeit der Tumormass, Vorliegen von Hirnmetastasen oder lokalen tumorbedingten Komplikationen kann nach interdisziplinärer Diskussion die lokal ablative Therapie vor der Systemtherapie erfolgen. | |
| 8.117 | 8.140 | modifiziert |
| Patienten mit einer isolierten Hirnmetastase soll eine stereotaktische Präzisionsstrahlentherapie oder eine Operation mit anschließender Tumorbett-Nachbestrahlung angeboten werden. | Als Modalität für die lokal ablative Therapie des lokoregionären Primärtumors sowie der zerebralen und extrazerebralen Oligometastasen sollten strahlentherapeutische und chirurgische Verfahren interdisziplinär evaluiert werden. Die Auswahl des geeigneten | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|---|--------------------------|
| | Lokalverfahrens sollte im Thorax-Onkologischen Tumorboard entschieden werden und orientiert sich dabei an der Lokalisation der Metastasen, der chirurgischen Resektabilität sowie der Machbarkeit einer lokal ablativen Radiotherapie, der Notwendigkeit einer histologischen Sicherung, dem Toxizitätsprofil, der Möglichkeit zur Kombination mit Systemtherapie und dem Allgemeinzustand des Patienten. | |
| | 8.141 | neu |
| | Ein genereller Vorteil der (insbesondere) stereotaktischen Strahlentherapie im Vergleich zur Chirurgie bei OMD ist nicht etabliert, so dass trotz geringerer Evidenz bezüglich des Stellenwertes der Chirurgie im Vergleich zur Strahlentherapie im oligometastasiertem Stadium beide Optionen als ergänzend betrachtet und interdisziplinär evaluiert werden sollten. | |
| 8.118 | | gelöscht bzw. integriert |
| Bei Patienten mit zwei bis vier Hirnmetastasen (stereotaxierbar, < 3 cm) sollten bei gutem Allgemeinzustand nach interdisziplinärer Absprache eine stereotaktische Präzisionsstrahlentherapie der einzelnen Hirnmetastasen angeboten werden. | | |
| 8.119 | | gelöscht bzw. integriert |
| Eine alleinige Ganzschädelbestrahlung sollte als Ersttherapie bei Patienten in gutem Allgemeinzustand und 1 bis 4 | | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|---|---|--------------------------|
| stereotaxierbaren Hirnmetastasen vermieden werden. | | |
| 8.120 | | gelöscht bzw. integriert |
| Für die lokal ablativ Therapie der isolierten Nebennierenmetastase können drei Verfahren eingesetzt werden (Stereotaxie bei Metastasen unter 3 cm, offene oder minimal invasive Operation). | | |
| 8.121 | | gelöscht bzw. integriert |
| Bei Patienten mit solitärer Knochenmetastase sollte eine definitive Lokalthherapie angeboten werden (Operation oder stereotaktische Radiotherapie) | | |
| 8.122 | | gelöscht bzw. integriert |
| Die definitive Therapie des Primärtumors soll mit denselben Algorithmen durchgeführt werden wie in der M0- Situation. | | |
| 8.123 | | gelöscht bzw. integriert |
| Bei Patienten mit OMD sollte die platinhaltige Kombinationschemotherapie als frühzeitige Induktionstherapie angeboten werden. | | |
| Kapitel 9 SCLC | | |
| 9.2 | 9.2 | modifiziert |
| Von besonderer prognostischer Bedeutung sind ECOG Performance Status, Geschlecht und LDH. Forschungsbedarf: Es sollten prospektive Studien auf dem Boden der UICC-Klassifikation | Aufgrund besonderer prognostischer Bedeutung sollen ECOG Performance Status, Geschlecht und LDH erhoben werden. | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|---|--|-------------|
| durchgeführt werden. Level of Evidences: 2c | | |
| | 9.3 | neu |
| | Bei allen Patienten mit SCLC soll eine Kombinations-Systemtherapie durchgeführt werden. Patienten- und stadienabhängig soll sie mit lokalen Maßnahmen, z.B. Operation oder Strahlentherapie kombiniert werden. | |
| Kapitel 9 SCLC Stadium I und II | | |
| 9.3 | 9.4 und 9.5 | modifiziert |
| Trotz der eher negativen Phase-III-Erfahrungen sind die in Phase-II-Studien gesehenen Langzeitüberlebensdaten bei primärer Operation ausgesprochen günstig. Daher ist die primäre Operation bei Patienten mit T1-2N0-1 SCLC ohne mediastinalen Lymphknotenbefall ein gerechtfertigtes Vorgehen. Da der Stellenwert der Operation jedoch nicht durch eine prospektiv randomisierte Studie abgesichert ist, sollte unter Berücksichtigung von postoperativer Funktion und Lebensqualität allerdings auf eine Pneumonektomie verzichtet werden. Zudem ist ein mediastinaler Lymphknotenbefall präoperativ durch das Staging unter Einbeziehung von FDG-PET/CT auszuschließen. | 9.4 Bei Patienten mit SCLC im Stadium I/II ohne mediastinalen Lymphknotenbefall soll eine multimodale Therapie als Kombination einer lokalen Behandlung (Operation oder, insbesondere bei hohem OP-Risiko, Strahlentherapie) mit einer systemischen Chemotherapie durchgeführt werden. 9.5 Bei Patienten mit SCLC im Stadium I/II ohne mediastinalen Lymphknotenbefall kann eine primäre Operation durchgeführt werden. Da der Stellenwert der Operation jedoch nicht durch prospektive Studien abgesichert ist, sollen Pneumonektomie und nicht anatomische Resektionen vermieden werden. Zudem soll ein mediastinaler Lymphknotenbefall präoperativ durch das Staging unter Einbeziehung von FDG-PET/CT und ggf. EBUS und Mediastinoskopie ausgeschlossen werden | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|--|-------------|
| 9.4 | 9.6 | modifiziert |
| Postoperativ muss eine adjuvante Chemotherapie angeschlossen werden. Das Protokoll Cisplatin/Etoposid über 4 Zyklen stellt die Therapie der ersten Wahl dar. Bei Kontraindikationen gegen Cisplatin ist der Einsatz alternativer Protokolle in jedem Falle einem Verzicht auf die adjuvante Chemotherapie vorzuziehen (Evidenzgrad 2b) | Wenn bei einem Patienten mit SCLC im Stadium I/II eine Resektion erfolgt ist, soll postoperativ eine adjuvante Chemotherapie angeboten werden. Das Protokoll Cisplatin/Etoposid über 4 Zyklen stellt die Therapie der ersten Wahl dar. Bei Kontraindikationen gegen Cisplatin soll der Einsatz alternativer Protokolle angeboten werden. | |
| 9.5 | 9.7 | modifiziert |
| Nach operativer Resektion wird in allen Untergruppen neben der adjuvanten Chemotherapie eine prophylaktische Radiatio des Schädels empfohlen. Ein häufig eingesetztes Vorgehen sieht die Gabe von 30 Gy in 15 Fraktionen vor (Evidenzgrad 2b). | Nach kurativer Therapie sollte neben der adjuvanten Chemotherapie eine prophylaktische Radiatio des Schädels angeboten werden. Ein häufig eingesetztes Vorgehen sieht die Gabe von 30 Gy in 15 Fraktionen oder von 25 Gy in 10 Fraktionen vor. | |
| 9.6 | 9.8 | modifiziert |
| Bei N1-Befall sollte eine individuelle Entscheidung zur Mediastinalbestrahlung in Abhängigkeit von Lymphknotenlokalisierung und chirurgischer Einschätzung der Radikalität getroffen werden. | Wenn bei einem Patienten mit SCLC im Stadium I/II eine Resektion erfolgt ist, soll bei N1-Befall eine individuelle Entscheidung zur Mediastinalbestrahlung in Abhängigkeit von Lymphknotenlokalisierung und chirurgischer Einschätzung der Radikalität getroffen werden. | |
| 9.7 | 9.9 | modifiziert |
| Bei N2-Befall wird eine Mediastinalbestrahlung empfohlen. Diese sollte in einer Dosis von 50-60 Gy in konventioneller Fraktionierung durchgeführt werden (Evidenzgrad 2b). | Wenn bei einem Patienten mit SCLC im präoperativen Stadium I/II eine Resektion erfolgt ist, soll bei N2-Befall eine Mediastinalbestrahlung durchgeführt werden. Diese sollte in einer Dosis von 50- | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|---|-------------|
| | 60 Gy in konventioneller Fraktionierung durchgeführt werden. | |
| 9.8 | 9.10 | modifiziert |
| Im Falle einer R1/2 Resektion wird ebenfalls eine zusätzliche Mediastinalbestrahlung empfohlen. | Wenn bei einem Patienten mit SCLC im Stadium I/II eine Resektion erfolgt ist, soll im Falle einer R1/2 Resektion ebenfalls eine zusätzliche Mediastinalbestrahlung analog der primären Chemo-Strahlentherapie durchgeführt werden. | |
| 9.9 | | gelöscht |
| Bei bereits gesichertem kleinzelligem Lungenkarzinom in sehr frühem Stadium scheint eine präoperative Chemotherapie einem postoperativen Vorgehen in der Wirksamkeit vergleichbar. Patienten können daher sowohl zunächst operiert und anschließend chemotherapiert wie auch initial chemotherapiert und anschließend operiert werden (Evidenzgrad 4). | | |
| 9.10 | 9.11 | modifiziert |
| Eine primäre definitive Chemo-Strahlentherapie steht als Therapiealternative zur Verfügung, stadienbezogene Effektivitätsdaten oder gar Vergleiche zum operativen Vorgehen sind jedoch nicht verfügbar. Diese Therapiemöglichkeit ist daher weniger gut als ein operatives Vorgehen belegt (Evidenzgrad 4). | Bei Patienten mit einem SCLC im Stadium I/II kann, insbesondere bei hohem OP-Risiko, eine primäre definitive Chemo-Strahlentherapie durchgeführt werden Sie soll analog dem Vorgehen im Stadium III (Kapitelverweis) erfolgen und bei Erreichen einer Remission durch eine prophylaktische Schädelbestrahlung komplettiert werden. | |
| 9.11 | 9.12 | modifiziert |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|---|-------------|
| Chemotherapiekombination der ersten Wahl ist Cisplatin und Etoposid (PE). Die Therapie sollte über zumindest 4 Zyklen durchgeführt werden. Carboplatinhaltige Protokolle sind nur unzureichend geprüft und sollte nur bei eindeutigen Kontraindikationen gegenüber cisplatinhaltigen Schemata eingesetzt werden. Auf die Gabe anthrazyklinhaltiger Regime sollte verzichtet werden (Evidenzgrad 1a). | Chemotherapiekombination der ersten Wahl, im Rahmen der simultanen Radiochemotherapie, ist Cisplatin und Etoposid (PE). Die Therapie sollte über zumindest 4 Zyklen durchgeführt werden. Carboplatinhaltige Protokolle sind nur unzureichend geprüft und sollten nur bei eindeutigen Kontraindikationen gegenüber Cisplatin eingesetzt werden. Auf die Gabe anthrazyklinhaltiger Regime sollte verzichtet werden. | |
| Kapitel 9.5 SCLC Stadium III | | |
| 9.12 | 9.13 | modifiziert |
| Patienten mit bestrahlungsfähiger Primärtumorausdehnung und ohne Fernmetastasierung sollten eine Bestrahlung der Primärtumorregion erhalten (Evidenzgrad 1a) | Patienten mit bestrahlungsfähiger Primärtumorausdehnung sollen eine Bestrahlung der Primärtumorregion erhalten. | |
| 9.13 | 9.15 | modifiziert |
| Die Applikation der Strahlentherapie in den Tumorstadien T3-4 N0-1 und T1-4N2-3M0 (Limited disease) sollte nach Möglichkeit simultan zur Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid erfolgen (Evidenzgrad 1b) | Die Applikation der Strahlentherapie in den Tumorstadien T3-4 N0-1 und T1-4N2-3M0 (Limited disease) soll simultan zur Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid erfolgen. | |
| 9.15 | | gelöscht |
| Patienten mit bestrahlungsfähiger Tumorausbreitung sollten nach Möglichkeit eine frühe simultane Chemo-Strahlentherapie erhalten (Evidenzgrad 2a) | | |
| 9.16 | 9.16 | modifiziert |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|---|--|-------------|
| Patienten mit bestrahlungsfähiger Primärtumorausdehnung sollten entweder eine frühe (oder simultane) hyperfraktionierte akzelerierte Strahlentherapie mit einer GHD von 45 Gy oder eine konventionell fraktionierte frühe (oder simultane) Strahlentherapie mit höherer GHD von 50 – 60 Gy erhalten. (Evidenzgrad 1b) | Patienten mit bestrahlungsfähiger Primärtumorausdehnung sollten entweder eine hyperfraktionierte akzelerierte Strahlentherapie mit einer GD von mind. 45 Gy oder eine konventionell fraktionierte frühe Strahlentherapie mit 60-66 Gy erhalten. | |
| 9.17 | 9.17 | modifiziert |
| Bei allen Patienten mit Remission nach Abschluss der Chemo-Strahlentherapie sollte eine prophylaktische Schädelbestrahlung durchgeführt werden. Bevorzugt sollte eine GHD bis 30 Gy in Einzeldosen von 1,8 bis 2,0 Gy täglich eingesetzt werden (Evidenzgrad 1a). | Bei allen Patienten mit Remission nach Abschluss der Chemo-Strahlentherapie soll eine prophylaktische Schädelbestrahlung angeboten werden. Bevorzugt soll eine GHD bis 25 Gy in Einzeldosen von 2,5 Gy oder 30 Gy in Einzeldosen von 2 Gy täglich eingesetzt werden. | |
| 9.18 | | gelöscht |
| Eine neoadjuvante Therapie ist im Stadium III keine Standardbehandlung. Wird mit neoadjuvanter Therapie eine Komplettremission des mediastinalen Lymphknotenbefalls erreicht, kann eine anatomiegerechte Resektion diskutiert werden. Die Lymphknotennegativität sollte histologisch gesichert werden, eine Pneumektomie ist zu vermeiden (Evidenzgrad 2b). | | |
| 9.19 | | gelöscht |
| Der Nachweis einer Prognoseverbesserung durch intensivierete Therapie konnte bis-her nicht erbracht werden. Weder Dosissteigerung bis hin zur Hochdosisbehandlung noch Therapieintervallverkürzungen mit oder ohne | | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|---|-------------|
| Einsatz von Wachstumsfaktoren haben einen wesentlichen Einfluss auf die Prognose genommen. Eine Dosisintensivierung sollte daher nicht außerhalb von Studien zur Anwendung kommen (Evidenzgrad 1b). | | |
| Kapitel 9.6 SCLC Stadium IV | | |
| 9.20 | 9.18 | modifiziert |
| Patienten mit fernmetastasiertem kleinzelligen Lungenkarzinom sollen primär eine Chemotherapie erhalten (Evidenzgrad 1a, Empfehlungsgrad A). Die am häufigsten eingesetzte Kombination besteht aus den Medikamenten Platin und Etoposid. Carboplatin wird gegenüber Cisplatin aufgrund der besseren Verträglichkeit präferiert (Evidenzgrad 1b). | Patienten mit fernmetastasiertem kleinzelligen Lungenkarzinom sollen, sofern keine Kontraindikationen bestehen, primär eine Chemo-Immuntherapie mit Platin/Etoposid und einem PD-L1-Antikörper (Atezolizumab oder Durvalumab) angeboten werden. | |
| | 9.19 | neu |
| | Für Patienten mit Hirnmetastasen kann die Hinzunahme eines PD-L1 Antikörpers zur Chemotherapie angeboten werden. | |
| | 9.20 | neu |
| | Die Erhaltungstherapie mit einem Checkpointinhibitor nach alleiniger Chemotherapie soll nicht angeboten werden. | |
| 9.21 | | gelöscht |
| Multidrug Protokolle scheinen in erster Linie für ausgewählte Patienten in gutem Allgemeinzustand eine Alternative zum | | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|--------------|----------|
| Standard Platin/Etoposid Protokoll darzustellen (Evidenzgrad 1b). | | |
| 9.22 | | gelöscht |
| Dosisgesteigerte Therapien sind bei fermetastasierter Erkrankung ohne Vorteil und sollten nicht eingesetzt werden (Evidenzgrad 1b). | | |
| 9.23 | | gelöscht |
| Ein überzeugender Vorteil durch eine dosisintensivierte Therapie konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Das Therapieintervall sollte nach Möglichkeit nicht über 3 Wochen hinaus verlängert werden (Evidenzgrad 1b). | | |
| 9.24 | | gelöscht |
| Die Gabe einer primären Monotherapie mit Carboplatin oder oralem Etoposid sowie die Applikation einer wenig intensiven Kombinationsbehandlung mit Etoposid und Vincaalkaloid führt zu einer Reduktion der Remissionsrate und einer signifikanten oder tendentiellen Verkürzung der Überlebenszeiten. Mit der Verschlechterung der Remissionsraten ist eine Verschlechterung der Symptomkontrolle und damit wesentlicher Lebensqualitätsparameter verbunden. Auf die Gabe von Monotherapien oder intensitätsreduzierten Kombinationen sollte daher in der Regel verzichtet werden (Evidenzgrad 1b). | | |
| | 9.21 | neu |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|--|-------------|
| | Eine Zweitlinientherapie soll bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens des Rezidivs angeboten werden. | |
| | 9.22 | neu |
| | Bei lokalem Rezidiv nach Primärtherapie eines initial limitierten Tumorstadiums kann nach Ausschluss einer Fernmetastasierung eine lokale Therapie mittels Resektion oder Strahlentherapie (ggf. stereotaktische Strahlentherapie) angeboten werden. | |
| | 9.23 | neu |
| | Bei Auftreten eines systemischen Progresses sollte eine bis zu diesem Zeitpunkt eventuell noch durchgeführte Immuntherapie beendet werden. | |
| 9.34 und 9.35 | 9.24 | modifiziert |
| Für Patienten mit einer resistenten Erkrankung ist die Gabe der Topotecan-Monotherapie durch die Studienergebnisse am besten belegt (Evidenzgrad 1b). Mögliche Behandlungsansätze stellen auch die Gabe eines platinhaltigen Regimes nach Anthrazyklin-Vorbehandlung und vice versa sowie der Einsatz Paclitaxel- oder Irinotecan-haltiger Protokolle dar (Evidenzgrad 2b). | Als systemische Zweitlinientherapie sollte die Gabe von Topotecan angeboten werden. Als mögliche andere Behandlungsansätze kann auch die Gabe einer Anthrazyklinhaltigen Kombination sowie der Einsatz Paclitaxel- oder Irinotecan-haltiger Protokolle erwogen werden. | |
| 9.36 und 9.38 | 9.25 | modifiziert |
| Bei sensitivem Rezidiv ist in jedem Falle die Durchführung einer | 1. Bei sensitiver Progression mit weniger als 6 monatiger Zeit nach | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|---|----------|
| <p>erneuten Chemo-therapie indi- ziert. Durch eine Phase-III-Studie abgesichert ist die Gabe einer Topo-tecan-Monotherapie. Eine gleiche Wirksamkeit ist für eine Kombinationschemothe- rapie mit ACO belegt (Evidenzgrad 1b)</p> <p>Die erneute Gabe des primär ein- gesetzten Behandlungsprotokolls stellt zunächst die Behandlung der ersten Wahl dar. Diese Thera- pie sollte insbesondere bei einem therapiefreien Intervall von mehr als 6 Monaten eingesetzt werden</p> | <p>Chemotherapie und PS 0-1 soll die Zweitlinientherapie angeboten werden.</p> <p>2. Bei Progression mit mehr als 6 monatiger Zeit nach Chemothera- pie soll eine Wiederholung der ErstlinienChemotherapie angebo- ten werden</p> | |
| 9.31 | | gelöscht |
| <p>Insgesamt kann der Stellenwert einer Erhaltungstherapie trotz einer positiven Metaanalyse als nicht gesichert betrachtet und damit ihr routinemäßiger Einsatz nicht empfohlen werden (Evidenz- grad 1b)</p> | | |
| 9.32 | | gelöscht |
| <p>Eine Erhaltungstherapie mit biolo- gischen oder molekular-gezielten Substanzen kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen wer- den (Evidenzgrad 1b).</p> | | |
| 9.33 | | gelöscht |
| <p>Bei gutem Allgemeinzustand bie- tet sich das Umsetzen auf eine zweite Kombinationschemothera- pie an. (Evidenzgrad 2b)</p> <p>Bei Patienten in reduziertem All- gemeinzustand ist auch die Be- schränkung auf symptomorien- tierte Maßnahmen zu rechtferti- gen, da der Nachweis der Wirk- samkeit einer zweiten</p> | | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|---|---|-------------|
| <p>Kombinationschemotherapie bei refraktärer Erkrankung bisher nicht überzeugend gelungen ist.</p> <p>Geprüft werden sollte bei lokal refraktärer Erkrankung stets die Möglichkeit der palliativen Primärtumorbestrahlung.</p> | | |
| 9.37 | | gelöscht |
| <p>Bei nicht-platinhaltiger Vortherapie ist die Gabe einer platinhaltigen Therapie sinn-voll. Als weitere Alternativen sollten insbesondere paclitaxelhaltige und irinotecan-haltige Regime in Erwägung gezogen werden. Diese stehen bei Patienten mit sensiti-ven Re-zidiv ggf. auch noch für die Drittlinientherapie zur Verfügung (Evidenzgrad 2b)</p> | | |
| 9.26 | 9.26 | modifiziert |
| <p>Patienten mit Ansprechen auf die Erstlinienchemotherapie sollen eine prophylaktische Schädelbestrahlung erhalten (Evidenzgrad 1b).</p> | <p>Bei Patienten mit Ansprechen auf die Erstlinienchemotherapie soll die prophylaktische Schädelbestrahlung oder eine active surveillance mit 3-monatiger MRT-Kontrolle des Gehirns im 1. Jahr, anschließend aller 6 Monate, angeboten werden. Wird die PCI durchgeführt, soll diese z.B. mit 30 Gy in Einzeldosen von 2 Gy oder mit 25 Gy in Einzeldosen von 2,5 Gy durchgeführt werden.</p> | |
| 9.25 | 9.27; 9.28 und 9.29 | modifiziert |
| <p>Patienten mit Hirnmetastasierung sollten frühzeitig im Therapieverlauf bestrahlt werden. Bei symptomatischer Hirnmetastasierung sollte die Ganzhirnbestrahlung unmittelbar nach</p> | <p>9.27 Patienten mit Hirnmetastasierung soll im Therapieverlauf eine Hirnbestrahlung angeboten werden.</p> <p>9.28 Bei multilokulärer symptomatischer Hirnmetastasierung</p> | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|---|----------|
| <p>Diagnosestellung erfolgen, bei asymptomatischer Hirnmetastasierung ist ein frühzeitiger Bestrahlungsbeginn anzustreben (Evidenzgrad 1b).</p> <p>Bei Verwendung eines Standard Platin/Etoposid Protokolls kann die Bestrahlung parallel zur Gabe einer Chemotherapie erfolgen.</p> | <p>sollte die Ganzhirnbestrahlung, z.B. mit 30 Gy in Einzeldosen von 3 Gy, zeitnah nach Diagnosestellung erfolgen.</p> <p>9.29 Bei asymptomatischen Patienten und Verlaufskontrolle der zerebralen Metastasierung kann die Schädelbestrahlung auch nach Abschluss der Chemotherapie erfolgen.</p> | |
| | 9.30 | neu |
| | <p>Eine stereotaktische Bestrahlung von einzelnen Hirnmetastasen (bis zu 3) beim SCLC kann angeboten werden, ist aber mit hoher Rezidiv-Wahrscheinlichkeit verbunden. Die stereotaktische Bestrahlung kann simultan zu einer kombinierten Chemo-Immuntherapie erfolgen.</p> | |
| | 9.31 | neu |
| | <p>Patienten in gutem Allgemeinzustand mit Remission nach first-Line Systemtherapie kann eine konsolidierende Mediastinal- und Primärtumorbestrahlung angeboten werden, insbesondere wenn eine limitierte Fernmetastasierung und/oder eine hohe thorakale Tumorlast vorlagen.</p> | |
| | 9.32 | neu |
| | <p>Die Indikationen zur palliativen Bestrahlung an „Orten der Not“, z.B. thorakal oder ossär sollen im Erkrankungsverlauf regelmäßig symptom- und befundbezogen geprüft werden.</p> | |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|--|---|-------------|
| 8.28 | 9.33 | modifiziert |
| Bei Patienten im Alter über 70 Jahren muss sich die Auswahl der Chemotherapieprotokolle an den vorhandenen Komorbiditäten der Patienten orientieren. Insbesondere die Gabe der Substanz Cisplatin sollte nur bei ausgewählten Patienten mit gutem Allgemeinzustand erfolgen. Ebenso sind bei der Gabe von anthrazyklinhaltigen Schemata die besonderen kardialen und hepatische Risikofaktoren zu beachten. Bei grundsätzlich vorhandener Behandlungsfähigkeit stellt die Kombination Carboplatin/Etoposid für ältere Patienten das am besten geprüfte Regime und damit die Therapie der ersten Wahl dar (Evidenzgrad 2b). | Patienten im Alter über 75 Jahren weisen eine höhere Hämatotoxizität und eine verringerte Metabolisierungsrate der Chemotherapie auf. Die Wahl der Chemotherapie-dosierung sollte diesen Einschränkungen Rechnung tragen. | |
| | 9.34 | neu |
| | Im Alter über 85 Jahre sollte die Indikation zur Chemotherapie individuell gestellt werden. Hier sollten dosisreduzierte Protokolle oder ggf. auch wöchentliche und gut steuerbare Regime zum Einsatz kommen. | |
| Kapitel 17 Grundsätze des Therapiemanagements | | |
| | 17.1 | neu |
| | Jeder neu diagnostizierte Patient mit Lungenkarzinom soll in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard vorgestellt werden. | |
| | 17.2 | neu |

| Version 1 | Version 2.01 | Änderung |
|-----------|--|----------|
| | Die im Thorax-Onkologischen Tumorboard getroffenen Entscheidungen sollen sich an den gültigen Leitlinien orientieren. Abweichende Therapieentscheidungen sollen im Tumorboardprotokoll begründet und dokumentiert werden. | |
| | 17.3 | neu |
| | Die wirtschaftlichen Aspekte der Behandlung sollten bei vergleichbarer Wirksamkeit und vergleichbarem Nebenwirkungsspektrum in die Behandlungsentscheidung einfließen. | |
| | 17.4 | neu |
| | Klinische Studien und daraus resultierende Zulassungen repräsentieren häufig nur einen Teil der zu behandelnden Patienten. Deshalb sollten, entsprechend der individuellen Behandlungssituation, Therapiemodifikationen zum Vorteil des Patienten vorgenommen werden können. | |

Konf.

20. Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|-----|
| Abbildung 1: Verteilung der bösartigen Neubildungen der Lunge nach histologischem Typ und Geschlecht (In Prozent), ICD-10 C33-C34, Deutschland 2017-2018, Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch Institut | 31 |
| Abbildung 2: Geschätzte altersstandardisierte Lungenkrebs-Inzidenz- und Mortalitätsraten pro 100.000 Einwohner (Weltstandardpopulation) in 2018, unterteilt nach Geschlecht und Human Development Index (HDI) | 33 |
| Abbildung 3: Alterstandardisierte Lungenkrebs-Inzidenzraten unterteilt nach Geschlecht und Regionen; b) alterstandardisierte Lungenkrebs-Inzidenz- und Mortalitätsraten unterteilt Regionen (Quelle Globocan 2018) | 34 |
| Abbildung 4: Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose, nach Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 2017 – 2018 | 35 |
| Abbildung 5: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (7. Auflage TNM) und Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 2016 – 2018 | 35 |
| Abbildung 6: Relatives 5-Jahres-Überleben 2012-2014 nach histologischem Typ und Geschlecht, Quelle: in Anlehnung an Der Onkologe 12 2018 | 36 |
| Abbildung 7: Diagnostischer Algorithmus für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom | 95 |
| Abbildung 8: Initialer Abklärungs-Algorithmus bei inzidentellen soliden Lungenrundherden | 101 |
| Abbildung 9: Lymphknotenatlas für Lungenkarzinome | 117 |
| Abbildung 10: Algorithmus zur histologischen Typisierung und weiteren Aufarbeitung von Biopsiepräparaten und zytologischen Präparaten bei Verdacht auf Lungenkarzinom | 136 |
| Abbildung 11: Algorithmus zur Beurteilung der Operabilität für lungenresezierende Eingriffe | 146 |
| Abbildung 12: Algorithmus zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium I/II .. | 184 |
| Abbildung 13: Algorithmus Pancoast-Tumor | 189 |
| Abbildung 14: Algorithmus NSCLC Stadium IIIA | 222 |
| Abbildung 15: Algorithmus zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium IIIB .. | 222 |
| Abbildung 16: Algorithmus NSCLC Stadium IIIC | 223 |
| Abbildung 17: Therapie des oligometastasierten NSCLC | 320 |
| Abbildung 18: Flowchart NSCLC IV mit therapierbaren Treibermutationen - EGFR & ALK | 321 |
| Abbildung 19: Flowchart NSCLC IV mit therapierbaren Treibermutationen - ROS, BRAF, NTRK, RET, MET, KRAS | 322 |
| Abbildung 20: Flowchart NSCLC IV Nicht- Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare Treibermutationen | 323 |
| Abbildung 21: Flowchart NSCLC IV Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alteration | 324 |

| | |
|--|-----|
| Abbildung 22: Algorithmus zur Therapie des präoperativ gesicherten kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium cT1-2, N0-1, M0 | 333 |
| Abbildung 23: Algorithmus zur Therapie des präoperativ nicht gesicherten kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium cT1-2, N0-1, M0 | 334 |
| Abbildung 24: Therapie kleinzelliges Lungenkarzinom Stadium T3-4 und/oder N2-3,MO. * Option A (hyperfraktionierte akzelerierte simultane Chemostrahlentherapie) und Option B (simultane Chemostrahlentherapie mit konventioneller RT-Fraktionierung) sind annähernd gleichwertig | 342 |
| Abbildung 25: Flowchart systemische Therapie SCLC Stadium IV | 354 |

Konsultationssfassung

21. Tabellenverzeichnis

| | |
|---|-----|
| Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen | 13 |
| Tabelle 2: Steuergruppe und Arbeitsgruppen und deren Mitglieder..... | 15 |
| Tabelle 3: Abkürzungsverzeichnis..... | 18 |
| Tabelle 4: Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (Mai 2001), übersetzte Version von Gabriele Schlömer, FR Gesundheit, Universität Hamburg..... | 22 |
| Tabelle 5: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009)..... | 25 |
| Tabelle 6: Beziehung zwischen Evidenz- und Empfehlungsgrad für Empfehlungen 2010 (modifiziert nach Oxford Center for Evidence-based Medicine 2001 und AWMF) | 27 |
| Tabelle 7: Schema der Empfehlungsgraduierung für Empfehlungen 2018 und 2022 | 28 |
| Tabelle 8: Konsensusstärke | 28 |
| Tabelle 9: Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten nach Geschlecht im internationalen Vergleich, ICD-10 C33 - C34, 2017 - 2018 oder letztes verfügbares Jahr je 100.000 (alter Europastandard) | 30 |
| Tabelle 10: Altersstandardisierte Sterberaten nach Geschlecht im internationalen Vergleich, ICD-10 C33 - C34, 2017 - 2018 (alter Europastandard) | 31 |
| Tabelle 11: Muster für die chronologisch-tabellarische Arbeitsanamnese | 37 |
| Tabelle 12: Zusammenstellung von Noxen, die nach deutschem Berufskrankheitenrecht als Auslöser für Lungenkarzinome in Frage kommen | 47 |
| Tabelle 13: RCTs zur Früherkennung des Lungenkarzinoms mittels Low-Dose CT..... | 68 |
| Tabelle 14: Häufigkeit von Initialsymptomen bei Lungenkarzinom (modifiziert nach Spiro et al., 2007) | 72 |
| Tabelle 15: Allgemeinzustand und Leistungsfähigkeit eines Patienten | 75 |
| Tabelle 16: Paraneoplastische Syndrome des Lungenkarzinoms..... | 76 |
| Tabelle 17: Die T Klassifikation | 110 |
| Tabelle 18: Die N-Klassifikation..... | 112 |
| Tabelle 19: Klassifikation von Untergruppen des Stadiums IIIA(N2) | 113 |
| Tabelle 20: Anatomische Definition der thorakalen und supraklavikulären Lymphknoten nach IASLC | 114 |
| Tabelle 21: Die M-Klassifikation | 118 |
| Tabelle 22: Klassifikation der Tumorstadien..... | 119 |
| Tabelle 23: Die Empfehlung basiert auf einem Expertenkonsens (siehe Kapitel 2.3.4). Die jeweils gültige WHO-Klassifikation bildet die international anerkannte Basis der histopathologischen Typisierung von Lungentumoren. In der 5. Auflage der WHO-Klassifikation der..... | 124 |
| Tabelle 24: Folgende Regressionsgrade (RG) werden unterschieden:..... | 132 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 25: Bei allen Patienten mit einem erhöhten funktionellen Risiko sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden: | 139 |
| Tabelle 26: Berechnung der postoperativen Lungenfunktion..... | 140 |
| Tabelle 27: Klinische Prädiktoren eines erhöhten, perioperativen, kardiovaskulären Risikos. Modifiziert nach Eagle et al. | 144 |
| Tabelle 28: Bedeutung von multiplen Risikofaktoren | 145 |
| Tabelle 29: Studienübersicht zur frühzeitigen Integration von Palliativversorgung | 161 |
| Tabelle 30: 5-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der Untereinteilung im Stadium III nach der Datenbank der International Association for the Study of Lung Cancer. | 190 |
| Tabelle 31: 5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit vom mediastinalen ipsilateralen Lymphknotenbefall | 191 |
| Tabelle 32: Empfehlungen zur molekularen Testung (siehe Kapitel 6.6.10)..... | 225 |
| Tabelle 33: Empfehlungen zu Biopsie und Rebiopsie bei einer akquirierten EGFR-TKI-Resistenz..... | 284 |
| Tabelle 34: Studien zur Oligometastasierung | 310 |
| Tabelle 35: Ergebnisse prospektiver Studien bei oligometastasierten Patienten..... | 313 |
| Tabelle 36: Ursachen und Therapie der Dyspnoe bei Lungenkarzinom..... | 386 |
| Tabelle 37: Dimensionen und Outcomes von Atemnot und ihre Erfassungsinstrumente | 387 |
| Tabelle 38: Dosierungsempfehlungen für Lorazepam und Midazolam..... | 390 |
| Tabelle 39: Indikationen zu diagnostischen Maßnahmen in der Nachsorge des Lungenkarzinoms | 406 |
| Tabelle 40: Qualitätsindikatoren | 410 |
| Tabelle 41: Pathologiebericht Lungenkarzinom – Biopsie (Stand: 3/2017)..... | 419 |
| Tabelle 42: Pathologiebericht Lungenkarzinom – Resektionspräparat (Stand: 3/2017)) | 420 |
| Tabelle 43: Detailübersicht der Änderungen in Version 3 | 422 |

Konsultationsfassung

22. Literaturverzeichnis

1. Barnes, Benjamin, Kraywinkel, Klaus, Nowossadeck, Enno, Schönfeld, Ina, Starker, Anne, Wien-ecke, Antje, et.al. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 Robert Koch-Institut, 2016.
2. Barta, J. A., Powell, C. A., Wisnivesky, J. P., Global Epidemiology of Lung Cancer. Ann Glob Health, 2019. 85(1):, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30741509>
3. Hoebel, J, Kroll, LE, Fiebig, J, Lampert, T, Katalinic, A, Barnes, B, et.al. Socioeconomic Inequalities in Total and Site-Specific Cancer Incidence in Germany: A Population-Based Registry Study., 2018. 8 (0): p. 402., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30319967>
4. Sidorchuk, A, Agardh, EE, Aremu, O, Hallqvist, J, Allebeck, P, Moradi, T, Socioeconomic differences in lung cancer incidence: a systematic review and meta-analysis., 2009. 20 (4)(4): p. 459-71., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19184626>
5. Geyer, S, Social inequalities in the incidence and case fatality of cancers of the lung, the stomach, the bowels, and the breast., 2008. 19 (9)(9): p. 965-74., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18431680>
6. Menvielle, G, Boshuizen, H, Kunst, AE, Dalton, SO, Vineis, P, Bergmann, MM, et.al. The role of smoking and diet in explaining educational inequalities in lung cancer incidence., 2009. 101 (5)(5): p. 321-30., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19244178>
7. Hastert, TA, Ruterbusch, JJ, Beresford, SA, Sheppard, L, White, E, Contribution of health behaviors to the association between area-level socioeconomic status and cancer mortality., 2016. 148 (0): p. 52-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26650930>
8. Wong, MCS, Lao, XQ, Ho, KF, Goggins, WB, Tse, SLA, Incidence and mortality of lung cancer: global trends and association with socioeconomic status., 2017. 7 (1)(1): p. 14300., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29085026>
9. Mao, Y., Pan, S., Wen, S. W., Johnson, K. C., Physical activity and the risk of lung cancer in Canada. Am.J Epidemiol, 2003. 158(6): p. 564-575.
10. Kuznetsov, L., Mielck, A., [Regional concentration of social disadvantage and of risks for lung cancer and colon cancer: systematic review and recommendations for research]. Gesundheitswesen, 2012. 74(6): p. e42-51.
11. Van der Heyden, J. H., Schaap, M. M., Kunst, A. E., Esnaola, S., Borrell, C., Cox, B., et.al. Socioeconomic inequalities in lung cancer mortality in 16 European populations. Lung Cancer, 2009. 63(3): p. 322-30., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18656277>
12. Alberg, A. J., Samet, J. M., Epidemiology of lung cancer, in Encyclopedia of human nutrition, Sadler, M. J. Caballero, B. and Strain, J., Editors. 2005, Academic Press: London. p. 272-284., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12527563>
13. Wichmann H. E.; Molik B., Pott F., Jöckel K. H., Luftverunreinigungen und Lungenkrebs - Ergebnisse einer Pilotstudie Erich Schmidt Verlag. Umweltbundesamt, 1991.
14. Erdmann, Friederike, Spix, Claudia, Katalinic, Alexander, Christ, Monika, Folkerts, Juliane, Hansmann, Jutta, et.al. Krebs in Deutschland für 2017/2018, Robert Koch-Institut, 2021., <http://dx.doi.org/10.25646/8353>
15. Nowak D., Huber R. M., Berufliche Risikofaktoren, Berufskrankheit, arbeitsmedizinische Begutachtung, in Manual der Tumore der Lunge und des Mediastinums, 2017 (11. Auflage), Tumorzentrum München: München.
16. Krebsforschungszentrum, Deutsches, Tabakatlas Deutschland 2015 Deutsches Krebsforschungszentrum, 2015., <https://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download/Publikationen/sonstVeroeffentlichungen/Tabakatlas-2015-final-web-dp-small.pdf>
17. Orth, B., Die Drogenaffinität Jugendlicher in der Bundesrepublik Deutschland 2015. Rauchen, Alkoholkonsum und Konsum illegaler Drogen: aktuelle Verbreitung und Trends. BZgA-Forschungsbericht., 2016., <https://www.bzga.de/forschung/studien-untersuchungen/studien/suchtpraevention>
18. Simonato, L., Agudo, A., Ahrens, W., Benhamou, E., Benhamou, S., Boffetta, P., et.al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-

- country heterogeneity. *Int J Cancer*, 2001. 91(6): p. 876-887., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11275995>
19. Boffetta, P., Pershagen, G., Jockel, K. H., Forastiere, F., Gaborieau, V., Heinrich, J., et.al. Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: a multicenter study from Europe. *J Natl.Cancer Inst.*, 1999. 91(8): p. 697-701., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10218507>
 20. McNeill, A., TOBACCO USE AND EFFECTS ON HEALTH, in *Tobacco or health in the European union - past, present and future.*, C., The Aspect Consortium E., Editor. 2004, Office for Official Publication of the European Communities: Luxemburg., http://ec.europa.eu/health/archive/ph_determinants/life_style/tobacco/documents/tobacco_fr_en.pdf
 21. Mons, U., Kahnert, S., Neuberechnung der tabakattributablen Mortalität – Nationale und regionale Daten für Deutschland. *Das Gesundheitswesen*, 2017. im Druck., <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0042-123852>
 22. International Agency for Research on Cancer, *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 83 Tobacco Smoke and Involuntary Smoking*. Lyon. World Health Organization, 2004., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15285078>
 23. Secretan, B., Straif, K., Baan, R., Grosse, Y., El Ghissassi, F., Bouvard, V., et.al. A review of human carcinogens—Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol*, 2009. 10(11): p. 1033-4., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19891056>
 24. Brennan, P., Buffler, P. A., Reynolds, P., Wu, A. H., Wichmann, H. E., Agudo, A., et.al. Secondhand smoke exposure in adulthood and risk of lung cancer among never smokers: a pooled analysis of two large studies. *Int J Cancer*, 2004. 109(1): p. 125-131., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14735478>
 25. Vineis, P., Alavanja, M., Buffler, P., Fontham, E., Franceschi, S., Gao, Y. T., et.al. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *J Natl.Cancer Inst.*, 2004. 96(2): p. 99-106., <https://academic.oup.com/jnci/article/96/2/99/2520973>
 26. Stayner, L., Bena, J., Sasco, A. J., Smith, R., Steenland, K., Kreuzer, M., et.al. Lung cancer risk and workplace exposure to environmental tobacco smoke. *Am.J Public Health*, 2007. 97(3): p. 545-551., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17267733>
 27. Passive smoking [MAK Value Documentation, 1999], in *The MAK-Collection for Occupational Health and Safety*, 2002, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA., <http://dx.doi.org/10.1002/3527600418.mb5411prae0013>
 28. Raupach T., Radon K., Nowak D., et al., *Passivrauchen: Gesundheitliche Folgen, Effekte einer Expositions-karenz und Präventionsaspekte*. *Pneumologie*, 2007., http://www.gesundesarbeiten-tirol.at/downloads/Passivrauchen-medizinische_Folgen.pdf
 29. Repace, J. L., Lowrey, A. H., An enforceable indoor air quality standard for environmental tobacco smoke in the workplace. *Risk Anal*, 1993. 13(4): p. 463-75., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8234955>
 30. Kolb, S., Bruckner, U., Nowak, D., Radon, K., Quantification of ETS exposure in hospitality workers who have never smoked. *Environ Health*, 2010. 9: p. 49.
 31. Repace, J. L., *Can Ventilation Control Secondhand Smoke in the Hospitality Industry? An Analysis of the Document "Proceedings of the Workshop on Ventilation Engineering Controls for Environmental Tobacco Smoke in the Hospitality Industry"*, sponsored by the Federal Occupational Safety and Health Administration and the American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2000. 2017.; https://www.researchgate.net/publication/236011938_Can_Ventilation_Control_Secondhand_Smoke_in_the_Hospitality_Industry
 32. Deutsches Krebsforschungszentrum, *Passivrauchen - ein unterschätztes Gesundheitsrisiko. Band 5.*, in *Rote Reihe Tabakprävention und Tabakkontrolle*, Krebsforschungszentrum, Deutsches , Editor. 2005: Heidelberg., https://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download/Publikationen/RoteReihe/Passivrauchen_Band_5_2Auflage.pdf
 33. Darby, S., Hill, D., Auvinen, A., Barros-Dios, J. M., Baysson, H., Bochicchio, F., et.al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-

- control studies. *BMJ*, 2005. 330(7485): p. 223., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15613366>
34. Strahlenschutzkommission, SSK, Strahlenschutzkommission Empfehlung zum Einfluss der natürlichen Strahlenexposition auf die Krebsentstehung, 2007., https://www.ssk.de/Shared-Docs/Beratungsergebnisse/2007/NatuerlicheStrahlenexposition_Krebsentstehung.html
 35. Menzler S., Schaffrath Rosario A., Wichmann H. E., et al, Abschätzung des attributablen Lungenkrebsrisikos in Deutschland durch Radon in Wohnungen., in Fortschritte der Umweltmedizin, 2006, ecomed Medizin: Landsberg.
 36. Bundesministerium für Umwelt, Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung im Jahr 2004, 2008.
 37. Bundeswehr, Informationen zur Strahlung von Radargeräten der Bundeswehr und der ehemaligen Nationalen Volksarmee sowie zu möglichen Ansprüchen in diesem Zusammenhang, 2008.
 38. Pesch B., Jöckel K. H., Wichmann H. E., Luftverunreinigung und Lungenkrebs. *Biometrie und Epidemiologie in der Medizin und Biologie*, 1995. p. 134-153.
 39. Who, Air Quality Guidelines Global Update 2005. WHO Copenhagen, 2006.
 40. Agency, Us-Epa Environmental Protection, Air Quality Criteria for Particulate Matter. EPA/600/P-99/D02bF, Washington 2004, 2004.
 41. Hoek, G., Brunekreef, B., Goldbohm, S., Fischer, P., van den Brandt, P. A., Association between mortality and indicators of traffic-related air pollution in the Netherlands: a cohort study. *Lancet*, 2002. 360(9341): p. 1203-1209., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12401246>
 42. Gehring, U., Heinrich, J., Kramer, U., Grote, V., Hochadel, M., Sugiri, D., et.al. Long-term exposure to ambient air pollution and cardiopulmonary mortality in women. *Epidemiology*, 2006. 17(5): p. 545-551., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16755270>
 43. Pope, C. A., III, Burnett, R. T., Thun, M. J., Calle, E. E., Krewski, D., Ito, K., et.al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA*, 2002. 287(9): p. 1132-1141., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11879110>
 44. Lim, S. S., Vos, T., Flaxman, A. D., Danaei, G., Shibuya, K., Adair-Rohani, H., et.al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012. 380(9859): p. 2224-60.
 45. Bruske-Hohlfeld, I., Mohner, M., Ahrens, W., Pohlabeln, H., Heinrich, J., Kreuzer, M., et.al. Lung cancer risk in male workers occupationally exposed to diesel motor emissions in Germany. *Am.J Ind.Med*, 1999. 36(4): p. 405-414.
 46. Bhatia, R., Lopipero, P., Smith, A. H., Diesel exhaust exposure and lung cancer. *Epidemiology*, 1998. 9(1): p. 84-91., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9430274>
 47. Benbrahim-Tallaa, L., Baan, R. A., Grosse, Y., Lauby-Secretan, B., El Ghissassi, F., Bouvard, V., et.al. Carcinogenicity of diesel-engine and gasoline-engine exhausts and some nitroarenes. *Lancet Oncol*, 2012. 13(7): p. 663-4., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22946126>
 48. International Agency for Research on Cancer, Monographs Volume 2: Some Inorganic and Organometallic Compounds. Lyon. World Health Organization, 1973.
 49. International Agency for Research on, Cancer, Monographs Volume 14: Asbestos. Lyon. World Health Organization, 1977.
 50. (HVBG), Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Faserjahre. Berufsgenossenschaftliche Hinweise zur Ermittlung der kumulativen Asbestfaserstaubdosis am Arbeitsplatz (Faserjahre) und Bearbeitungshinweise zur Berufskrankheit Nr. 4101 Lungenkrebs oder Kehlkopfkrebs, in BK-Report 1/2007, 2007: St. Augustin.
 51. Drechsel-Schlund, C., Butz, M., Haupt, B., et al., Asbestverursachte Berufskrankheiten in Deutschland - Entstehung und Prognose. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG). <http://www.hvbg.de/d/pages/statist/brosch/asbest1.pdf>, 2003.
 52. International Agency for Research on, Cancer, Monographs Volume 81: Man-Made Vitreous Fibres. Lyon. World Health Organization, 2002.

53. International Agency for Research on, Cancer, Monographs Volume 33: Polynuclear Aromatic Hydrocarbons, Part 2, Carbon Blacks, Mineral Oils (Lubricant Base Oils and Derived Products) and Some Nitroarenes. Lyon. World Health Organization, 1983.
54. International Agency for Research on, Cancer, Monographs Volume 34: Polynuclear Aromatic Compounds Part 3, Industrial Exposures in Aluminium Production, Coal Gasification, Coke Production, and Iron and Steel Founding. Lyon. World Health Organization, 1984.
55. International Agency for Research on, Cancer, Monographs Volume 35: Polynuclear Aromatic Compounds Part 4, Bitumens, Coal-tars and Derived Products, Shale-oils and Soots. Lyon. World Health Organization, 1985.
56. International Agency for Research on, Cancer, Monographs Volume 68: Silica. Lyon. World Health Organization, 1997.
57. International Agency for Research on, Cancer, Monographs Volume 23: Some Metals and Metallic Compounds. Lyon. World Health Organization, 1980.
58. Wichmann H. E., Positive gesundheitliche Auswirkungen des Einsatzes von Partikelfiltern bei Dieselfahrzeugen - Risikoabschätzung für die Mortalität in Deutschland. Umweltmedizin in Forschung und Praxis, 2004. 9: p. 85-99.
59. Figueroa, W. G., Raszkowski, R. W., Lung cancer in chloromethyl methylether workers. N Engl J Med, 1973. 288: p. 1096-1097., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4727973>
60. Thiess, A. M., Hey, W., Zeller, H., Zur Toxikologie von Dichlordimethyl,ther - Verdacht auf kanzerogene Wirkung auch beim Menschen. Zbl Arbeitsmed Arbeitsschutz, 1973. 23: p. 97-102.
61. International Agency for Research on, Cancer, Monographs Volume 58: Beryllium, Cadmium, Mercury, and Exposures in the Glass Manufacturing Industry. Lyon. World Health Organization, 1993.
62. International Agency for Research on Cancer, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 86, Cobalt in Hard Metals and Cobalt Sulfate, Gallium Arsenide, Indium Phosphide and Vanadium Pentoxide. Lyon. World Health Organization, 2006.
63. GBIA, Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitsschutz (BGIA), 2006.
64. Service., U. S. Departement of Health and Human, The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General, in Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health promotion, Health, Office on Smoking and , Editor. 2004: Atlanta (GA)., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20669512>
65. Zhou, W., Heist, R. S., Liu, G., Park, S., Neuberg, D. S., Asomaning, K., et.al. Smoking cessation before diagnosis and survival in early stage non-small cell lung cancer patients. Lung Cancer, 2006. 53(3): p. 375-380., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16814423>
66. Tsao, A. S., Liu, D., Lee, J. J., Spitz, M., Hong, W. K., Smoking affects treatment outcome in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. Cancer, 2006. 106(11): p. 2428-2436., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16634096>
67. Hackshaw, A. K., Law, M. R., Wald, N. J., The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. BMJ, 1997. 315(7114): p. 980-988., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9365295>
68. Becher, H., Bertram, B., Ehrmann, K., et al., Passivrauchen - ein unterschätztes Gesundheitsrisiko, 2005.
69. Britton, J., Godfrey, F., Lifting the smokescreen. Eur Respir J, 2006. 27: p. 871-873., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16707385>
70. Jaakkola, M. S., Jaakkola, J. J., Impact of smoke-free workplace legislation on exposures and health: possibilities for prevention. Eur Respir J, 2006. 28(2): p. 397-408., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16880370>
71. Sanderson Cox, L. S., Africano, N. L. Tercyak K. P., Taylor, K. L., Nicotine dependence treatment for patients with cancer. Cancer, 2003. 98: p. 632-644., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12879483>
72. Dresler, C. M., Is it more important to quit smoking than which chemotherapy is used?. Lung Cancer, 2003. 39: p. 119-124., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12581562>

73. Gritz, E. R., Dresler, C., Sarna, L., Smoking, the missing drug interaction in clinical trials: ignoring the obvious. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005. 14(10): p. 2287-2293., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16214906>
74. Vaporciyan, A. A., Merriman, K. W., Ece, F., Roth, J. A., Smythe, W. R., Swisher, S. G., et.al. Incidence of major pulmonary morbidity after pneumonectomy: association with timing of smoking cessation. *Ann.Thorac.Surg.*, 2002. 73(2): p. 420-425., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11845853>
75. Theadom, A., Cropley, M., Effects of preoperative smoking cessation on the incidence and risk of intraoperative and postoperative complications in adult smokers: a systematic review. *Tob.Control*, 2006. 15(5): p. 352-358., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16998168>
76. Baser, S., Shannon, V. R., Eapen, G. A., Jimenez, C. A., Onn, A., Lin, E., et.al. Smoking cessation after diagnosis of lung cancer is associated with a beneficial effect on performance status. *Chest*, 2006. 130(6): p. 1784-1790., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17166997>
77. Tammemagi, C. M., Neslund-Dudas, C., Simoff, M., Kvale, P., In lung cancer patients, age, race-ethnicity, gender and smoking predict adverse comorbidity, which in turn predicts treatment and survival. *J Clin Epidemiol*, 2004. 57(6): p. 597-609., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15246128>
78. Toh, C. K., Wong, E. H., Lim, W. T., Leong, S. S., Fong, K. W., Wee, J., et.al. The impact of smoking status on the behavior and survival outcome of patients with advanced non-small cell lung cancer: a retrospective analysis. *Chest*, 2004. 126(6): p. 1750-1756., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596669>
79. Hamilton, M., Wolf, J. L., Rusk, J., Beard, S. E., Clark, G. M., Witt, K., et.al. Effects of smoking on the pharmacokinetics of erlotinib. *Clin Cancer Res*, 2006. 12(7 Pt 1): p. 2166-2171., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16609030>
80. Matthews, N. E., Adams, M. A., Maxwell, L. R., Gofton, T. E., Graham, C. H., Nitric oxide-mediated regulation of chemosensitivity in cancer cells. *J Natl.Cancer Inst.*, 2001. 93(24): p. 1879-1885., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11752013>
81. Dasgupta, P., Kinkade, R., Joshi, B., Decook, C., Haura, E., Chellappan, S., Nicotine inhibits apoptosis induced by chemotherapeutic drugs by up-regulating XIAP and survivin. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, 2006. 103(16): p. 6332-6337., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16601104>
82. Fox, J. L., Rosenzweig, K. E., Ostroff, J. S., The effect of smoking status on survival following radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2004. 44(3): p. 287-293., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15140541>
83. Videtic, G. M., Stitt, L. W., Dar, A. R., Kocha, W. I., Tomiak, A. T., Truong, P. T., et.al. Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer is associated with decreased survival. *J Clin Oncol*, 2003. 21(8): p. 1544-1549., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12697879>
84. Sarihan, S., Ercan, I., Saran, A., Cetintas, S. K., Akalin, H., Engin, K., Evaluation of infections in non-small cell lung cancer patients treated with radiotherapy. *Cancer Detect.Prev*, 2005. 29(2): p. 181-188., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15829379>
85. Monson, J. M., Stark, P., Reilly, J. J., Sugarbaker, D. J., Strauss, G. M., Swanson, S. J., et.al. Clinical radiation pneumonitis and radiographic changes after thoracic radiation therapy for lung carcinoma. *Cancer*, 1998. 82(5): p. 842-850., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9486572>
86. Tucker, M. A., Murray, N., Shaw, E. G., Ettinger, D. S., Mabry, M., Huber, M. H., et.al. Second primary cancers related to smoking and treatment of small-cell lung cancer. *Lung Cancer Working Cadre. J Natl.Cancer Inst.*, 1997. 89(23): p. 1782-1788., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9392619>
87. Sanderson, Cox L., Patten, C. A., Ebbert, J. O., Drews, A. A., Croghan, G. A., Clark, M. M., et.al. Tobacco use outcomes among patients with lung cancer treated for nicotine dependence. *J Clin Oncol*, 2002. 20(16): p. 3461-3469., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177107>

88. Richardson, G. E., Tucker, M. A., Venzon, D. J., Linnoila, R. I., Phelps, R., Phares, J. C., et.al. Smoking cessation after successful treatment of small-cell lung cancer is associated with fewer smoking-related second primary cancers. *Ann.Intern.Med*, 1993. 119(5): p. 383-390., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8393311>
89. International Commission on Radiological Protection (ICRP), Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. *Ann ICRP*, 2007. 37: p. 2-4.
90. Strahlenschutzkommission, Orientierungshilfe für radiologische und nuklearmedizinische Untersuchungen. *Berichte der Strahlenschutzkommission*, 2006.
91. Bundesamt für Strahlenschutz, Parlamentsbericht 2006 des Bundesamtes für Strahlenschutz: Unterrichtung durch die Bundesregierung - Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung im Jahr 2006, 2006.
92. Knekt, P., Jarvinen, R., Teppo, L., Aromaa, A., Seppanen, R., Role of various carotenoids in lung cancer prevention. *J Natl.Cancer Inst.*, 1999. 91(2): p. 182-184., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9923861>
93. Mannisto, S., Smith-Warner, S. A., Spiegelman, D., Albanes, D., Anderson, K., van den Brandt, P. A., et.al. Dietary carotenoids and risk of lung cancer in a pooled analysis of seven cohort studies. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, 2004. 13(1): p. 40-48., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14744731>
94. Wright, M. E., Mayne, S. T., Stolzenberg-Solomon, R. Z., Li, Z., Pietinen, P., Taylor, P. R., et.al. Development of a comprehensive dietary antioxidant index and application to lung cancer risk in a cohort of male smokers. *Am.J.Epidemiol.*, 2004. 160(1): p. 68-76., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15229119>
95. Comstock, G. W., Alberg, A. J., Huang, H. Y., Wu, K., Burke, A. E., Hoffman, S. C., et.al. The risk of developing lung cancer associated with antioxidants in the blood: ascorbic acid, carotenoids, alpha-tocopherol, selenium, and total peroxy radical absorbing capacity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1997. 6(11): p. 907-916., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9367064>
96. Yuan, J. M., Ross, R. K., Chu, X. D., Gao, Y. T., Yu, M. C., Prediagnostic levels of serum beta-cryptoxanthin and retinol predict smoking-related lung cancer risk in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001. 10(7): p. 767-773., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11440962>
97. Michaud, D. S., Feskanich, D., Rimm, E. B., Colditz, G. A., Speizer, F. E., Willett, W. C., et.al. Intake of specific carotenoids and risk of lung cancer in 2 prospective US cohorts. *Am J Clin Nutr.*, 2000. 72(4): p. 990-997., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11010942>
98. American Institute for Cancer, Research, Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC:, World Cancer Research Fund. American Institute for Cancer Research, 1997., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10378216>
99. Hartman, T. J., Woodson, K., Stolzenberg-Solomon, R., Virtamo, J., Selhub, J., Barrett, M. J., et.al. Association of the B-vitamins pyridoxal 5'-phosphate (B(6)), B(12), and folate with lung cancer risk in older men. *Am.J.Epidemiol.*, 2001. 153(7): p. 688-694., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11282797>
100. Spitz, M. R., Duphorne, C. M., Detry, M. A., Pillow, P. C., Amos, C. I., Lei, L., et.al. Dietary intake of isothiocyanates: evidence of a joint effect with glutathione S-transferase polymorphisms in lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2000. 9(10): p. 1017-1020., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11045782>
101. Zhao, B., Seow, A., Lee, E. J., Poh, W. T., Teh, M., Eng, P., et.al. Dietary isothiocyanates, glutathione S-transferase -M1, -T1 polymorphisms and lung cancer risk among Chinese women in Singapore. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001. 10(10): p. 1063-1067.
102. London, S. J., Yuan, J. M., Chung, F. L., Gao, Y. T., Coetzee, G. A., Ross, R. K., et.al. Isothiocyanates, glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms, and lung-cancer risk: a prospective study of men in Shanghai, China. *Lancet*, 2000. 356(9231): p. 724-729., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11085692>

103. Hirvonen, T., Virtamo, J., Korhonen, P., Albanes, D., Pietinen, P., Flavonol and flavone intake and the risk of cancer in male smokers (Finland). *Cancer Causes Control*, 2001. 12(9): p. 789-796., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11714106>
104. Le, Marchand L., Cancer preventive effects of flavonoids—a review. *Biomed.Pharmacother.*, 2002. 56(6): p. 296-301., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12224601>
105. Neuhouser, M. L., Dietary flavonoids and cancer risk: evidence from human population studies. *Nutr.Cancer*, 2004. 50(1): p. 1-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15572291>
106. Fleischauer, A. T., Arab, L., Garlic and cancer: a critical review of the epidemiologic literature. *J.Nutr.*, 2001. 131(3s): p. 1032S-1040S., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11238811>
107. Korte, J. E., Brennan, P., Henley, S. J., Boffetta, P., Dose-specific meta-analysis and sensitivity analysis of the relation between alcohol consumption and lung cancer risk. *Am.J.Epidemiol.*, 2002. 155(6): p. 496-506., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11882523>
108. Olson, J. E., Yang, P., Schmitz, K., Vierkant, R. A., Cerhan, J. R., Sellers, T. A., Differential association of body mass index and fat distribution with three major histologic types of lung cancer: evidence from a cohort of older women. *Am J Epidemiol*, 2002. 156(7): p. 606-615., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12244029>
109. Kelley, M. J., McCrory, D. C., Prevention of lung cancer: summary of published evidence. *Chest*, 2003. 123(1 Suppl): p. 50S-59S., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12527564>
110. Mao, Y., Pan, S., Wen, S. W., Johnson, K. C., Physical activity and the risk of lung cancer in Canada. *Am J Epidemiol*, 2003. 158(6): p. 564-575.
111. Lee, I. M., Sesso, H. D., Paffenbarger, R. S., Jr., Physical activity and risk of lung cancer. *Int J Epidemiol*, 1999. 28(4): p. 620-625., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10480687>
112. Thune, I., Lund, E., The influence of physical activity on lung-cancer risk: A prospective study of 81,516 men and women. *Int J Cancer*, 1997. 70(1): p. 57-62., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8985091>
113. Skuladottir, H., Tjoenneland, A., Overvad, K., Stripp, C., Christensen, J., Raaschou-Nielsen, O., et.al. Does insufficient adjustment for smoking explain the preventive effects of fruit and vegetables on lung cancer?. *Lung Cancer*, 2004. 45(1): p. 1-10., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15196728>
114. Wright, M. E., Mayne, S. T., Swanson, C. A., Sinha, R., Alavanja, M. C., Dietary carotenoids, vegetables, and lung cancer risk in women: the Missouri women's health study (United States). *Cancer Causes Control*, 2003. 14(1): p. 85-96., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12708729>
115. Holick, C. N., Michaud, D. S., Stolzenberg-Solomon, R., Mayne, S. T., Pietinen, P., Taylor, P. R., et.al. Dietary carotenoids, serum beta-carotene, and retinol and risk of lung cancer in the alpha-tocopherol, beta-carotene cohort study. *Am J Epidemiol*, 2002. 156(6): p. 536-547.
116. Neuhouser, M. L., Patterson, R. E., Thornquist, M. D., Omenn, G. S., King, I. B., Goodman, G. E., Fruits and vegetables are associated with lower lung cancer risk only in the placebo arm of the beta-carotene and retinol efficacy trial (CARET). *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, 2003. 12(4): p. 350-358., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12692110>
117. Feskanich, D., Ziegler, R. G., Michaud, D. S., Giovannucci, E. L., Speizer, F. E., Willett, W. C., et.al. Prospective study of fruit and vegetable consumption and risk of lung cancer among men and women. *J Natl.Cancer Inst.*, 2000. 92(22): p. 1812-1823., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11078758>
118. Miller, A. B., Altenburg, H. P., Bueno-de-Mesquita, B., Boshuizen, H. C., Agudo, A., Berrino, F., et.al. Fruits and vegetables and lung cancer: Findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int.J.Cancer*, 2004. 108(2): p. 269-276., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14639614>
119. Smith-Warner, S. A., Spiegelman, D., Yaun, S. S., Albanes, D., Beeson, W. L., van den Brandt, P. A., et.al. Fruits, vegetables and lung cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Cancer*, 2003. 107(6): p. 1001-1011., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14601062>

120. Peto, R., Doll, R., Buckley, J. D., Sporn, M. B., Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates?. *Nature*, 1981. 290(5803): p. 201-208., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7010181>
121. Bond, G. G., Thompson, F. E., Cook, R. R., Dietary vitamin A and lung cancer: results of a case-control study among chemical workers. *Nutr.Cancer*, 1987. 9(2-3): p. 109-121., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3562289>
122. Brennan, P., Fortes, C., Butler, J., Agudo, A., Benhamou, S., Darby, S., et.al. A multicenter case-control study of diet and lung cancer among non-smokers. *Cancer Causes Control*, 2000. 11(1): p. 49-58., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10680729>
123. Hu, J., Mao, Y., Dryer, D., White, K., Risk factors for lung cancer among Canadian women who have never smoked. *Cancer Detect.Prev*, 2002. 26(2): p. 129-138., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12102147>
124. Zhuo, H., Smith, A. H., Steinmaus, C., Selenium and lung cancer: a quantitative analysis of heterogeneity in the current epidemiological literature. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, 2004. 13(5): p. 771-778., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15159309>
125. De, Stefani E., Brennan, P., Boffetta, P., Mendilaharsu, M., eo-Pellegrini, H., Ronco, A., et.al. Diet and adenocarcinoma of the lung: a case-control study in Uruguay. *Lung Cancer*, 2002. 35(1): p. 43-51., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11750712>
126. Hennekens, C. H., Buring, J. E., Manson, J. E., Stampfer, M., Rosner, B., Cook, N. R., et.al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 1996. 334(18): p. 1145-1149., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8602179>
127. Omenn, G. S., Goodman, G. E., Thornquist, M. D., Balmes, J., Cullen, M. R., Glass, A., et.al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 1996. 334(18): p. 1150-1155., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8602180>
128. Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group, The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med*, 2004. 330: p. 1029-1035., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8127329>
129. Cook, N. R., Lee, I. M., Gaziano, J. M., Gordon, D., Ridker, P. M., Manson, J. E., et.al. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005. 294(1): p. 47-55., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15998890>
130. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research, Group, Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med*, 1989. 321: p. 129-135., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2664509>
131. Blumberg, J., Block, G., The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study in Finland. *Nutr.Rev.*, 1994. 52(7): p. 242-245., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8090376>
132. Lippman, S. M., Lee, J. J., Karp, D. D., Vokes, E. E., Benner, S. E., Goodman, G. E., et.al. Randomized phase III intergroup trial of isotretinoin to prevent second primary tumors in stage I non-small-cell lung cancer. *J.Natl.Cancer Inst.*, 2001. 93(8): p. 605-618., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11309437>
133. van, Zandwijk N., Dalesio, O., Pastorino, U., de, Vries N., van, Tinteren H., EUROSCAN, a randomized trial of vitamin A and N-acetylcysteine in patients with head and neck cancer or lung cancer. For the European Organization for Research and Treatment of Cancer Head and Neck and Lung Cancer Cooperative Groups. *J.Natl.Cancer Inst.*, 2000. 92(12): p. 977-986., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10861309>
134. Gray, J., Mao, J. T., Szabo, E., Kelley, M., Kurie, J., Bepler, G., Lung cancer chemoprevention: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd Edition). *Chest*, 2007. 132(3 Suppl): p. 56S-68S., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873160>
135. Lee, J. S., Lippman, S. M., Benner, S. E., Lee, J. J., Ro, J. Y., Lukeman, J. M., et.al. Randomized placebo-controlled trial of isotretinoin in chemoprevention of bronchial squamous metaplasia. *J Clin Oncol*, 1994. 12(5): p. 937-945., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8164045>

136. Lam, S., leRiche, J. C., McWilliams, A., Macaulay, C., Dyachkova, Y., Szabo, E., et.al. A randomized phase IIb trial of pulmicort turbuhaler (budesonide) in people with dysplasia of the bronchial epithelium. *Clin.Cancer Res.*, 2004. 10(19): p. 6502-6511., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15475437>
137. Hong, W. K., Benner, S. E., Lippman, S. M., Evolution of aerodigestive tract 13-cis-retinoid acid chemoprevention: the M.D. Anderson experience. *Leukemia*. *Leukemia*, 1994. 8(Suppl 3): p. S33-S37., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7808022>
138. Manser, R., Lethaby, A., Irving, L. B., Stone, C., Byrnes, G., Abramson, M. J., et.al. Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. 6: p. CD001991., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23794187>
139. Fontana, R. S., Sanderson, D. R., Taylor, W. F., Woolner, L. B., Miller, W. E., Muhm, J. R., et.al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. *Am Rev.Respir Dis*, 1984. 130(4): p. 561-565., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6091507>
140. Frost, J. K., Ball, W. C., Jr., Levin, M. L., Tockman, M. S., Baker, R. R., Carter, D., et.al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study. *Am Rev.Respir Dis*, 1984. 130(4): p. 549-554., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6091505>
141. Melamed, M. R., Flehinger, B. J., Zaman, M. B., Heelan, R. T., Perchick, W. A., Martini, N., Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest*, 1984. 86(1): p. 44-53., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6734291>
142. Muhm, J. R., Miller, W. E., Fontana, R. S., Sanderson, D. R., Uhlenhopp, M. A., Lung cancer detected during a screening program using four-month chest radiographs. *Radiology*, 1983. 148(3): p. 609-615., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6308709>
143. Kubik, A., Polak, J., Lung cancer detection: results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. *Cancer*, 1986. 57: p. 2428-2437., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3697941>
144. Oken, M. M., Hocking, W. G., Kvale, P. A., Andriole, G. L., Buys, S. S., Church, T. R., et.al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA*, 2011. 306(17): p. 1865-73., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22031728>
145. Hunger, T, Wanka-Pail, E, Brix, G, Griebel, J, Lung Cancer Screening with Low-Dose CT in Smokers: A Systematic Review and Meta-Analysis., 2021. 11 (6)(6);, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34198856>
146. Passiglia, F, Cinquini, M, Bertolaccini, L, Del Re, M, Facchinetti, F, Ferrara, R, et.al. Benefits and Harms of Lung Cancer Screening by Chest Computed Tomography: A Systematic Review and Meta-Analysis., 2021. 39 (23)(23): p. 2574-2585., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34236916>
147. Lungenkrebscreening mittels Niedrigdosis- Computertomografie Auftrag: S19-02 Version: 1.0, Stand: 19.10.2020. IQWiG-Berichte – Nr. 982, 2020., <https://www.iqwig.de/projekte/s19-02.html>
148. Balata, H, Ruparel, M, O'Dowd, E, Ledson, M, Field, JK, Duffy, SW, et.al. Analysis of the baseline performance of five UK lung cancer screening programmes., 2021. 161 (0): p. 136-140., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34583222>
149. van Meerbeeck, JP, Franck, C, Lung cancer screening in Europe: where are we in 2021?, 2021. 10 (5)(5): p. 2407-2417., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34164288>
150. Bundesamt für Strahlenschutz (BfS), Lungenkrebsfrüherkennung mittels Niedrigdosis-Computertomographie - Wissenschaftliche Bewertung des Bundesamtes für Strahlenschutz gemäß § 84 Absatz 3 Strahlenschutzgesetz, BfS-34/21, 2021., <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:0221-2021082028027>
151. Kauczor, Hans-Ulrich, Bonomo, Lorenzo, Gaga, Mina, Nackaerts, Kristiaan, Peled, Nir, Prokop, Mathias, et.al. ESR/ERS white paper on lung cancer screening.. *Eur Respir J*, 2015.
152. Herth, F J F, Hoffmann, H., Heussel, C P, Biederer, J., Gröschel, A., Lungenkrebs-Screening – Update 2014. *Pneumologie*, 2014. 68(12): p. 781-783.

153. Field, J. K., van Klaveren, R., Pedersen, J. H., Pastorino, U., Paci, E., Becker, N., et.al. European randomized lung cancer screening trials: Post NLST. *J Surg Oncol*, 2013. 108(5): p. 280-6., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23893464>
154. Vansteenkiste, J., Crino, L., Doms, C., Douillard, J. Y., Faivre-Finn, C., Lim, E., et.al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2014. 25(8): p. 1462-74., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24562446>
155. Becker, N, Motsch, E, Trotter, A, Heussel, CP, Dienemann, H, Schnabel, PA, et.al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening-Results from the randomized German LUSI trial., 2020. 146 (6)(6): p. 1503-1513., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31162856>
156. de Koning, HJ, van der Aalst, CM, de Jong, PA, Scholten, ET, Nackaerts, K, Heuvelmans, MA, et.al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial., 2020. 382 (6)(6): p. 503-513., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31995683>
157. Pastorino, U, Silva, M, Sestini, S, Sabia, F, Boeri, M, Cantarutti, A, et.al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy., 2019. 30 (7)(7): p. 1162-1169., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30937431>
158. Aberle, Denise R, Adams, Amanda M, Berg, Christine D, Black, William C, Clapp, Jonathan D, Fagerstrom, Richard M, et.al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening.. *N Engl J Med*, 2011. 365(5): p. 395-409., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21714641>
159. Infante, Maurizio, Cavuto, Silvio, Lutman, Fabio Romano, Brambilla, Giorgio, Chiesa, Giuseppe, Ceresoli, Giovanni, et.al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial.. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009. 180(5): p. 445-53., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19520905>
160. Infante, Maurizio, Cavuto, Silvio, Lutman, Fabio Romano, Passera, Eliseo, Chiarenza, Maurizio, Chiesa, Giuseppe, et.al. Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography.. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015. 191(10): p. 1166-75., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25760561>
161. Wille, Mathilde M W, Dirksen, Asger, Ashraf, Haseem, Saghir, Zaigham, Bach, Karen S, Brodersen, John, et.al. Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with Focus on High-Risk Profiling.. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016. 193(5): p. 542-51.
162. Pastorino, U., Rossi, M., Rosato, V., Marchiano, A., Sverzellati, N., Morosi, C., et.al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev*, 2012. 21(3): p. 308-15., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22465911>
163. Saghir, Z., Dirksen, A., Ashraf, H., Bach, K. S., Brodersen, J., Clementsen, P. F., et.al. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax*, 2012. 67(4): p. 296-301., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22286927>
164. van den Bergh, K. A., Essink-Bot, M. L., Bunge, E. M., Scholten, E. T., Prokop, M., van Iersel, C. A., et.al. Impact of computed tomography screening for lung cancer on participants in a randomized controlled trial (NELSON trial). *Cancer*, 2008. 113(2): p. 396-404., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18484588>
165. van den Bergh, K. A., Essink-Bot, M. L., Borsboom, G. J., Th Scholten, E., Prokop, M., de Koning, H. J., et.al. Short-term health-related quality of life consequences in a lung cancer CT screening trial (NELSON). *Br J Cancer*, 2010. 102(1): p. 27-34., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19935789>
166. van den Bergh, K. A., Essink-Bot, M. L., Borsboom, G. J., Scholten, E. T., van Klaveren, R. J., de Koning, H. J., Long-term effects of lung cancer computed tomography screening on health-related quality of life: the NELSON trial. *Eur Respir J*, 2011. 38(1): p. 154-61., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21148229>
167. van de Wiel, J. C., Wang, Y., Xu, D. M., van der Zaag-Loonen, H. J., van der Jagt, E. J., van Klaveren, R. J., et.al. Neglectable benefit of searching for incidental findings in the Dutch-Belgian

- lung cancer screening trial (NELSON) using low-dose multidetector CT. *Eur Radiol*, 2007. 17(6): p. 1474-82., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17206426>
168. Becker, Randomized Study on Early Detection of Lung Cancer with MSCT in Germany: Results of the First 3 Years of Follow-up After Randomization.. *J Thorac Oncol*, 2015. 10(6): p. 890-6., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25783198>
169. Marquette, CH, Boutros, J, Benzaquen, J, Ferreira, M, Pastre, J, Pison, C, et.al. Circulating tumour cells as a potential biomarker for lung cancer screening: a prospective cohort study., 2020. 8 (7)(7): p. 709-716., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32649919>
170. Fontana, R. S., Screening for lung cancer, in *Screening for cancer*, Miller, A. B. , Editor. 1985, Academic Press: New York. p. 377-395., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1991274>
171. Fontana, R. S., Screening for lung cancer: recent experience in the United States, in *Lung Cancer: Basic and clinical aspects*, Hansen, H. H. , Editor. 1986, Ma: Martinus Nijhoff Publishers: Boston. p. 91-111., https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4613-2295-5_6
172. Levin, M. L., Tockman, M. S., Frost, J. K., Ball, W. C., Jr., Lung cancer mortality in males screened by chest X-ray and cytologic sputum examination: a preliminary report. *Recent Results Cancer Res*, 1982. 82: p. 138-146., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7111836>
173. Stitik, F. P., Tockman, M. S., Radiographic screening in the early detection of lung cancer. *Radiol.Clin North Am*, 1978. 16(3): p. 347-366., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/746141>
174. Stitik, F. P., Tockman, M. S., Khouri, N. F., Chest radiology, in *Screening for cancer*, Miller, A. B. , Editor. 1985, Academic Press: New York. p. 163-191.
175. Tockman, M. S., Levin, M. L., Frost, J. K., et al., Screening and detection of lung cancer, in *Lung Cancer*, Aisner, J. , Editor. 1985, Churchill Livingstone: New York.
176. Melamed, M. R., Flehinger, B. J., Zaman, M. B., et al., Detection of true pathologic stage I lung cancer in a screening program and the effect on survival. *Cancer*, 1981. 47(5 Supl): p. 1182-1187., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6263446>
177. Marek, W., Kotschy-Lang, N., Muti, A., Kohler, C. H., Nielsen, L., Topalidis, T. H., et.al. Can semi-automated image cytometry on induced sputum become a screening tool for lung cancer? Evaluation of quantitative semi-automated sputum cytometry on radon- and uranium-exposed workers. *Eur Respir J*, 2001. 18(6): p. 942-950., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11829100>
178. Xing, S., Khanavkar, B., Nakhosteen, J. A., Atay, Z., Jockel, K. H., Marek, W., Predictive value of image cytometry for diagnosis of lung cancer in heavy smokers. *Eur.Respir.J.*, 2005. 25(6): p. 956-963., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15929948>
179. Marek, W., et, Sputumscreening auf Lungenkrebs ehemals asbest-exponierter Arbeitnehmern. *Trauma und Berufskrankheit*, 2006. 8: p. 96-102.
180. Palcic, B., Garner, D. M., Beveridge, J., Sun, X. R., Doudkine, A., Macaulay, C., et.al. Increase of sensitivity of sputum cytology using high-resolution image cytometry: field study results. *Cytometry*, 2002. 50(3): p. 168-176., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12116340>
181. Hirsch, F. R., Franklin, W. A., Gazdar, A. F., Bunn, P. A., Jr., Early detection of lung cancer: clinical perspectives of recent advances in biology and radiology. *Clin Cancer Res*, 2001. 7(1): p. 5-22., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11205917>
182. Hirsch, F. R., Prindiville, S. A., Miller, Y. E., Franklin, W. A., Dempsey, E. C., Murphy, J. R., et.al. Fluorescence versus white-light bronchoscopy for detection of preneoplastic lesions: a randomized study. *J Natl.Cancer Inst.*, 2001. 93(18): p. 1385-1391., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11562389>
183. Gazdar, A. F., Minna, J. D., Molecular detection of early lung cancer. *J Natl.Cancer Inst.*, 1999. 91(4): p. 299-301., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10050857>
184. Grote, H. J., Schmiemann, V., Kiel, S., Bocking, A., Kappes, R., Gabbert, H. E., et.al. Aberrant methylation of the adenomatous polyposis coli promoter 1A in bronchial aspirates from patients with suspected lung cancer. *Int J Cancer*, 2004. 110(5): p. 751-755., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15146565>

185. Grote, H. J., Schmiemann, V., Geddert, H., Rohr, U. P., Kappes, R., Gabbert, H. E., et.al. Aberrant promoter methylation of p16(INK4a), RARB2 and SEMA3B in bronchial aspirates from patients with suspected lung cancer. *Int J Cancer*, 2005. 116(5): p. 720-725., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15849750>
186. Grote, H. J., Schmiemann, V., Geddert, H., Bocking, A., Kappes, R., Gabbert, H. E., et.al. Methylation of RAS association domain family protein 1A as a biomarker of lung cancer. *Cancer*, 2006. 108(2): p. 129-134., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16444703>
187. Schmiemann, V., Bocking, A., Kazimirek, M., Onofre, A. S., Gabbert, H. E., Kappes, R., et.al. Methylation assay for the diagnosis of lung cancer on bronchial aspirates: a cohort study. *Clin Cancer Res*, 2005. 11(21): p. 7728-7734., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16278393>
188. Miozzo, M., Sozzi, G., Musso, K., Pilotti, S., Incarbone, M., Pastorino, U., et.al. Microsatellite alterations in bronchial and sputum specimens of lung cancer patients. *Cancer Res*, 1996. 56(10): p. 2285-2288., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625300>
189. Kersting, M., Friedl, C., Kraus, A., Behn, M., Pankow, W., Schuermann, M., Differential frequencies of p16(INK4a) promoter hypermethylation, p53 mutation, and K-ras mutation in exfoliative material mark the development of lung cancer in symptomatic chronic smokers. *J Clin Oncol*, 2000. 18(18): p. 3221-3229., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10986054>
190. Virmani, A. K., Rathi, A., Zochbauer-Muller, S., Sacchi, N., Fukuyama, Y., Bryant, D., et.al. Promoter methylation and silencing of the retinoic acid receptor-beta gene in lung carcinomas. *J Natl.Cancer Inst.*, 2000. 92(16): p. 1303-1307., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944551>
191. Zochbauer-Muller, S., Fong, K. M., Virmani, A. K., Geradts, J., Gazdar, A. F., Minna, J. D., Aberrant promoter methylation of multiple genes in non-small cell lung cancers. *Cancer Res*, 2001. 61(1): p. 249-255., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11196170>
192. Field, J. K., Brambilla, C., Caporaso, N., Flahault, A., Henschke, C., Herman, J., et.al. Consensus statements from the Second International Lung Cancer Molecular Biomarkers Workshop: a European strategy for developing lung cancer molecular diagnostics in high risk populations. *Int J Oncol*, 2002. 21(2): p. 369-373., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118333>
193. Thunnissen, F. B., Sputum examination for early detection of lung cancer. *J Clin Pathol.*, 2003. 56(11): p. 805-810., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14600122>
194. Belinsky, S. A., Liechty, K. C., Gentry, F. D., Wolf, H. J., Rogers, J., Vu, K., et.al. Promoter hypermethylation of multiple genes in sputum precedes lung cancer incidence in a high-risk cohort. *Cancer Res*, 2006. 66(6): p. 3338-44., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16540689>
195. Sagawa, M., Kobayashi, T., Uotani, C., Kibe, Y., Tanaka, M., Machida, Y., et.al. A survey about further work-up for cases with positive sputum cytology during lung cancer mass screening in Ishikawa Prefecture, Japan: a retrospective analysis about quality assurance of lung cancer screening. *Jpn J Clin Oncol*, 2015. 45(3): p. 297-302., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25583424>
196. Spiro, S. G., Hackshaw, A., Lung, Search Collaborative Group, Research in progress—LungSEARCH: a randomised controlled trial of surveillance for the early detection of lung cancer in a high-risk group. *Thorax*, 2016. 71(1): p. 91-3., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26138736>
197. Wagner, M., Ficker, J. H., *Autofluoreszenz-Bronchoskopie: Grundlagen und klinische Anwendung* Uni-Med-Verlag, 2007.
198. Zaric, Bojan, Perin, Branislav, Carapic, Vladimir, Stojic, Vladimir, Matijasevic, Jovan, Andrijevic, Ilija, et.al. Diagnostic value of autofluorescence bronchoscopy in lung cancer. *Thoracic Cancer*, 2013. 4(1): p. 1-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28920319>
199. Schneider, J., Peltri, G., Bitterlich, N., Neu, K., Velcovsky, H. G., Morr, H., et.al. Fuzzy logic-based tumor marker profiles including a new marker tumor M2-PK improved sensitivity to the detection of progression in lung cancer patients. *Anticancer Res*, 2003. 23(2A): p. 899-906., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12820320>

200. Lianidou, E. S., Markou, A., Strati, A., The Role of CTCs as Tumor Biomarkers. *Adv Exp Med Biol*, 2015. 867: p. 341-67., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26530376>
201. Yu, N., Zhou, J., Cui, F., Tang, X., Circulating tumor cells in lung cancer: detection methods and clinical applications. *Lung*, 2015. 193(2): p. 157-71., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25690734>
202. Zhang, R., Shao, F., Wu, X., Ying, K., Value of quantitative analysis of circulating cell free DNA as a screening tool for lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer*, 2010. 69(2): p. 225-31., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20004997>
203. Mazzone, P. J., Wang, X. F., Lim, S., Choi, H., Jett, J., Vachani, A., et.al. Accuracy of volatile urine biomarkers for the detection and characterization of lung cancer. *BMC Cancer*, 2015. 15: p. 1001.
204. Ehmann, R., Boedeker, E., Friedrich, U., Sagert, J., Dippon, J., Friedel, G., et.al. Canine scent detection in the diagnosis of lung cancer: revisiting a puzzling phenomenon. *Eur Respir J*, 2012. 39(3): p. 669-76., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21852337>
205. Ruano-Raviña, A, Provencio, M, Calvo de Juan, V, Carcereny, E, Moran, T, Rodriguez-Abreu, D, et.al. Lung cancer symptoms at diagnosis: results of a nationwide registry study., 2020. 5 (6)(6): p. e001021., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33214227>
206. Xing, PY, Zhu, YX, Wang, L, Hui, ZG, Liu, SM, Ren, JS, et.al. What are the clinical symptoms and physical signs for non-small cell lung cancer before diagnosis is made? A nation-wide multicenter 10-year retrospective study in China., 2019. 8 (8)(8): p. 4055-4069., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31150167>
207. Athey, VL, Walters, SJ, Rogers, TK, Symptoms at lung cancer diagnosis are associated with major differences in prognosis., 2018. 73 (12)(12): p. 1177-1181., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29666219>
208. Spiro, S., et al., Initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *ACCP Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest, 2007. 132: p. 149S-160S., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873166>
209. Malalasekera, A, Nahm, S, Blinman, PL, Kao, SC, Dhillon, HM, Vardy, JL, How long is too long? A scoping review of health system delays in lung cancer., 2018. 27 (149)(149):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30158277>
210. Colice, G. L., Detecting lung cancer as a cause of hemoptysis in patients with a normal chest radiograph: bronchoscopy vs CT. *Chest*, 1997. 111(4): p. 877-884., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9106564>
211. Silvestri, G. A., Littenberg, B., Colice, G. L., The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995. 152(1): p. 225-230., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7599828>
212. Thomas, M., et al., Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms. *Pneumologie*, 2000. 54: p. 361-371.
213. Minna, J. D., Higgins, G. A., Glatstein, E., Cancer of the lung, in *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, de Vita, V. T., Hellman, S. and Rosenberg, S. A., Editors. 1985, J.B. Lippincott Co: Philadelphia. p. 507-597., [https://www.lungcancerjournal.info/article/0169-5002\(89\)90182-7/fulltext](https://www.lungcancerjournal.info/article/0169-5002(89)90182-7/fulltext)
214. Darnell, Robert B., Posner, Jerome B., *Paraneoplastic Syndromes* Oxford University Press, 2013., <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199772735.001.1/med-9780199772735>
215. Soomro, Z, Youssef, M, Yust-Katz, S, Jalali, A, Patel, AJ, Mandel, J, Paraneoplastic syndromes in small cell lung cancer., 2020. 12 (10)(10): p. 6253-6263., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33209464>
216. Anwar, A, Jafri, F, Ashraf, S, Jafri, MAS, Fanucchi, M, Paraneoplastic syndromes in lung cancer and their management., 2019. 7 (15)(15): p. 359., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31516905>
217. Kreuter, M., et al., Diagnostik des Bronchialkarzinoms. *Pneumologie* 2008, 5: 187-98. *Pneumologie*, 2008. 5: p. 187-198.

218. Bradley, SH, Abraham, S, Callister, ME, Grice, A, Hamilton, WT, Lopez, RR, et.al. Sensitivity of chest X-ray for detecting lung cancer in people presenting with symptoms: a systematic review., 2019. 69 (689)(689): p. e827-e835., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31636130>
219. Kim, JH, Lee, KH, Kim, KT, Kim, HJ, Ahn, HS, Kim, YJ, et.al. Comparison of digital tomosynthesis and chest radiography for the detection of pulmonary nodules: systematic review and meta-analysis., 2016. 89 (1068)(1068): p. 20160421., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27759428>
220. Neal, RD, Barham, A, Bongard, E, Edwards, RT, Fitzgibbon, J, Griffiths, G, et.al. Immediate chest X-ray for patients at risk of lung cancer presenting in primary care: randomised controlled feasibility trial., 2017. 116 (3)(3): p. 293-302., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28072761>
221. Biederer, J, Mirsadraee, S, Beer, M, Molinari, F, Hintze, C, Bauman, G, et.al. MRI of the lung (3/3)-current applications and future perspectives., 2012. 3 (4)(4): p. 373-86., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22695943>
222. Biederer, J, Beer, M, Hirsch, W, Wild, J, Fabel, M, Puderbach, M, et.al. MRI of the lung (2/3). Why ... when ... how?, 2012. 3 (4)(4): p. 355-71., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22695944>
223. Wild, JM, Marshall, H, Bock, M, Schad, LR, Jakob, PM, Puderbach, M, et.al. MRI of the lung (1/3): methods., 2012. 3 (4)(4): p. 345-53., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22695952>
224. Mayo, P. H., Doelken, P., Pleural ultrasonography. Clin Chest Med, 2006. 27(2): p. 215-227., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16716814>
225. Beaulieu, M., Marik, P. E., Bedside ultrasonography in the ICU. part 2., 2009., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16162786>
226. Wahidi, M. M., Ernst, A., Role of the interventional pulmonologist in the intensive care unit. J Intensive Care Med, 2005. 20(3): p. 141-146., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15888901>
227. Evans, A. L., Gleeson, F. V., Radiology in pleural disease: state of the art. Respirology., 2004. 9(3): p. 300-312., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15363000>
228. Layer, G., Schmitteckert, H., Steudel, A., Tuengerthal, S., Schirren, J., van, Kaick G., et.al. MRT, CT and sonography in the preoperative assessment of the primary tumor spread in malignant pleural mesothelioma. Rofo, 1999. 170(4): p. 365-370., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10341795>
229. Sheth, S., Hamper, U. M., Stanley, D. B., Wheeler, J. H., Smith, P. A., US guidance for thoracic biopsy: a valuable alternative to CT. Radiology, 1999. 210(3): p. 721-726., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10207472>
230. Adams, R. F., Gray, W., Davies, R. J., Gleeson, F. V., Percutaneous image-guided cutting needle biopsy of the pleura in the diagnosis of malignant mesothelioma. Chest, 2001. 120(6): p. 1798-1802., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11742904>
231. Lardinois, D., Weder, W., Hany, T. F., Kamel, E. M., Korom, S., Seifert, B., et.al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. N Engl J Med, 2003. 348(25): p. 2500-2507., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12815135>
232. Cerfolio, R. J., Ojha, B., Bryant, A. S., Raghuvier, V., Mountz, J. M., Bartolucci, A. A., The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with nonsmall cell lung cancer. Ann Thorac.Surg, 2004. 78(3): p. 1017-1023., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15337041>
233. Halpern, B. S., Schiepers, C., Weber, W. A., Crawford, T. L., Fueger, B. J., Phelps, M. E., et.al. Pre-surgical staging of non-small cell lung cancer: positron emission tomography, integrated positron emission tomography/CT, and software image fusion. Chest, 2005. 128(4): p. 2289-2297., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236886>
234. Hellwig, D. R., Baum, P., Kirsch, C. M., FDG-PET, PET/CT and conventional nuclear medicine procedures in the evaluation of lung cancer: A systematic review. Nuklearmedizin: doi: 10.3413/nukmed-0217, 2009., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19333516>
235. Musi, M., Carbone, R. G., Bertocchi, C., Cantalupi, D. P., Michetti, G., Pugliese, C., et.al. Bronchial carcinoid tumours: a study on clinicopathological features and role of octreotide scintigraphy. Lung Cancer, 1998. 22(2): p. 97-102., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10022217>

236. Li, Y, Jin, G, Su, D, Comparison of Gadolinium-enhanced MRI and 18FDG PET/PET-CT for the diagnosis of brain metastases in lung cancer patients: A meta-analysis of 5 prospective studies., 2017. 8 (22)(22): p. 35743-35749., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28415747>
237. Goeckenjan, G, Sitter, H, Thomas, M, Branscheid, D, Flentje, M, Griesinger, F, et.al. [Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer. Interdisciplinary guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society—abridged version]., 2011. 65 (8)(8): p. e51-75., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21830177>
238. 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?, 2003. 42 (2)(2): p. 189-93., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14568686>
239. Kim, SY, Kim, JS, Park, HS, Cho, MJ, Kim, JO, Kim, JW, 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., 2005. 20 (1)(1): p. 121-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15716616>
240. Yokoi, K, Kamiya, N, Matsuguma, H, Machida, S, Hirose, T, Mori, K, et.al. Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer: a comparison of CT and MRI., 1999. 115 (3)(3): p. 714-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10084481>
241. Yohena, T, Yoshino, I, Kitajima, M, Uehara, T, Kanematsu, T, Teruya, T, et.al. Necessity of pre-operative screening for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients without lymph node metastasis., 2004. 10 (6)(6): p. 347-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15658906>
242. Earnest, F., Ryu, J. H., Miller, G. M., Luetmer, P. H., Forstrom, L. A., Burnett, O. L., 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(1): p. 137-145., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10189463>
243. Wu, Q, Luo, W, Zhao, Y, Xu, F, Zhou, Q, The utility of 18F-FDG PET/CT for the diagnosis of adrenal metastasis in lung cancer: a PRISMA-compliant meta-analysis., 2017. 38 (12)(12): p. 1117-1124., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28953208>
244. Gambazzi, F, Frey, LD, Bruehlmeier, M, Janthur, WD, Graber, SM, Heuberger, J, et.al. Comparing Two Imaging Methods for Follow-Up of Lung Cancer Treatment: A Randomized Pilot Study., 2019. 107 (2)(2): p. 430-435., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30292847>
245. Herder, G. J., Kramer, H., Hoekstra, O. S., Smit, E. F., Pruijm, J., van, Tinteren H., et.al. Traditional versus up-front [18F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography staging of non-small-cell lung cancer: a Dutch cooperative randomized study. J Clin Oncol, 2006. 24(12): p. 1800-1806., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16567772>
246. Martucci, F, Pascale, M, Valli, MC, Pesce, GA, Froesch, P, Giovannella, L, et.al. Impact of , 2019. 6 (): p. 336., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32118000>
247. Mitchell, MD, Aggarwal, C, Tsou, AY, Torigian, DA, Treadwell, JR, Imaging for the Pretreatment Staging of Small cell Lung Cancer: A Systematic Review., 2016. 23 (8)(8): p. 1047-56., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27259379>
248. Granberg, D., Sundin, A., Janson, E. T., Oberg, K., Skogseid, B., Westlin, J. E., Octreoscan in patients with bronchial carcinoid tumours. Clin.Endocrinol.(Oxf), 2003. 59(6): p. 793-799., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14974924>
249. Bini, A., Grazia, M., Stella, F., Petrella, F., Sellitri, F., Fanti, S., et.al. The role of somatostatin receptor scintigraphy (Octreoscan) during follow-up of patients after bronchial carcinoid resection. A prospective study. J.Cardiovasc.Surg.(Torino), 2005. 46(3): p. 318-319., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15956934>
250. Yellin, A., Zwas, S. T., Rozenman, J., Simansky, D. A., Goshen, E., Experience with somatostatin receptor scintigraphy in the management of pulmonary carcinoid tumors. Isr.Med.Assoc.J., 2005. 7(11): p. 712-716., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16308994>
251. Rufini, V., Calcagni, M. L., Baum, R. P., Imaging of neuroendocrine tumors. Semin.Nucl.Med., 2006. 36(3): p. 228-247., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16762613>

252. Baum, R. P., Prasad, V., Hommann, M., Horsch, D., Receptor PET/CT imaging of neuroendocrine tumors. *Recent Results Cancer Res.*, 2008. 170: p. 225-242., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18019630>
253. MacDonald, S. L., Hansell, D. M., Staging of non-small cell lung cancer: imaging of intrathoracic disease. *Eur J Radiol.*, 2003. 45(1): p. 18-30., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12499061>
254. Gould, M. K., Maclean, C. C., Kuschner, W. G., Rydzak, C. E., Owens, D. K., Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA*, 2001. 285(7): p. 914-924., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11180735>
255. Hellwig, D., Ukena, D., Paulsen, F., Bamberg, M., Kirsch, C. M., Metaanalyse zum Stellenwert der Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluorodesoxyglukose (FDG-PET) bei Lungentumoren. *Diskussionsbasis der deutschen Konsensus-Konferenz Onko-PET 2000. Pneumologie*, 2001. 55(8): p. 367-377., https://www.researchgate.net/publication/247463168_Metaanalyse_zum_Stellenwert_der_Positronen-Emissions-Tomographie_mit_F-18-Fluorodesoxyglukose_FDG-PET_bei_Lungentumoren1_-_Diskussionsbasis_der_deutschen_Konsensus-Konferenz_Onko-PET_2000_-
256. Ung, Y. C., Maziak, D. E., Vanderveen, J. A., Smith, C. A., Gulenchyn, K., Lacchetti, C., et.al. 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic review. *J Natl.Cancer Inst.*, 2007. 99(23): p. 1753-1767., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18042932>
257. Nomori, H., Watanabe, K., Ohtsuka, T., Naruke, T., Suemasu, K., Uno, K., Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images. *Lung Cancer*, 2004. 45(1): p. 19-27., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15196730>
258. de-Langen, A. J., The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis. *European-journal-of-cardio-thoracic-surgery-official-journal-of-the-European-Association-for-Cardio-thoracic-Surgery*, 2006. 29(1): p. 26-29., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16337397>
259. Suzuki, K., Yamamoto, M., Hasegawa, Y., Ando, M., Shima, K., Sako, C., et.al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in the diagnoses of brain metastases of lung cancer. *Lung Cancer*, 2004. 46(3): p. 357-360., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15541821>
260. Kuijvenhoven, JC, Leoncini, F, Crombag, LC, Spijker, R, Bonta, PI, Korevaar, DA, et.al. Endobronchial Ultrasound for the Diagnosis of Centrally Located Lung Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *99 (5)(5)*: p. 441-450., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31734666>
261. Sainz Zuñiga, PV, Vakil, E, Molina, S, Bassett, RL, Ost, DE, Sensitivity of Radial Endobronchial Ultrasound-Guided Bronchoscopy for Lung Cancer in Patients With Peripheral Pulmonary Lesions: An Updated Meta-analysis., 2020. *157 (4)(4)*: p. 994-1011., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31738928>
262. Ali, MS, Sethi, J, Taneja, A, Musani, A, Maldonado, F, Computed Tomography Bronchus Sign and the Diagnostic Yield of Guided Bronchoscopy for Peripheral Pulmonary Lesions. A Systematic Review and Meta-Analysis., 2018. *15 (8)(8)*: p. 978-987., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29877715>
263. Mondoni, M, Sotgiu, G, Bonifazi, M, Dore, S, Parazzini, EM, Carlucci, P, et.al. Transbronchial needle aspiration in peripheral pulmonary lesions: a systematic review and meta-analysis., 2016. *48 (1)(1)*: p. 196-204., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27174878>
264. Navani, N, Nankivell, M, Lawrence, DR, Lock, S, Makker, H, Baldwin, 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., 2015. *3 (4)(4)*: p. 282-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25660225>
265. Korevaar, DA, Colella, S, Spijker, R, Bossuyt, PM, Konge, L, Clementsen, PF, et.al. Esophageal Endosonography for the Diagnosis of Intrapulmonary Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis., 2017. *93 (2)(2)*: p. 126-137., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27926910>

266. Sehgal, IS, Dhooria, S, Aggarwal, AN, Behera, D, Agarwal, R, Endosonography Versus Mediastinoscopy in Mediastinal Staging of Lung Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis., 2016. 102 (5)(5): p. 1747-1755., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27637288>
267. Sehgal, IS, Dhooria, S, Aggarwal, AN, Agarwal, R, Impact of Rapid On-Site Cytological Evaluation (ROSE) on the Diagnostic Yield of Transbronchial Needle Aspiration During Mediastinal Lymph Node Sampling: Systematic Review and Meta-Analysis., 2018. 153 (4)(4): p. 929-938., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29154972>
268. Honeybourne, D., Babb, J., Bowie, P., Brewin, A., Fraise, A., Garrard, C., et.al. Honeybourne D, Babb J, Bowie P, Brewin A, Fraise A, Garrard C et al. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. Thorax 2001, 56(Suppl 1):i1-i21. Thorax, 2001. 56(Suppl 1): p. i1-i21., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11158709>
269. Laroche, C., Fairbairn, I., Moss, H., Pepke-Zaba, J., Sharples, L., Flower, C., et.al. Role of computed tomographic scanning of the thorax prior to bronchoscopy in the investigation of suspected lung cancer. Thorax, 2000. 55(5): p. 359-363.
270. Xie, H. B., Cornwell, R., Grossman, J. E., Hoerl, H. D., Kurtycz, D. F., Bronchoscopy-guided transtracheal and transbronchial fine-needle aspiration biopsy: a 5-year institutional review of 111 cases. Diagnostic Cytopathology 2002, 27(5):276-81. Diagnostic Cytopathology, 2002. 27(5): p. 276-281., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12411992>
271. Toloza, E. M., Harpole, L., Detterbeck, F., McCrory, D. C., Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. Chest, 2003. 123(1 Suppl): p. 157S-166S., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12527575>
272. Yung, R. C., Tissue diagnosis of suspected lung cancer: selecting between bronchoscopy, transthoracic needle aspiration, and resectional biopsy. Respir.Care Clin.N.Am., 2003. 9(1): p. 51-76., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12820712>
273. Toloza, E. M., Harpole, L., McCrory, D. C., Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. Chest, 2003. 123(1 Suppl): p. 137S-146S., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12527573>
274. Spira, A., Ettinger, D. S., Multidisciplinary management of lung cancer. N Engl J Med, 2004. 350(4): p. 379-392., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14736930>
275. Sihoe, A. D., Yim, A. P., Lung cancer staging. J Surg Res, 2004. 117: p. 92-106., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15013719>
276. Eberhardt, R., Anantham, D., Herth, F., Feller-Kopman, D., Ernst, A., Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy in peripheral lung lesions. Chest, 2007. 131(6): p. 1800-1805., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17400670>
277. Gildea, T. R., Mazzone, P. J., Karnak, D., Meziane, M., Mehta, A. C., Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy: a prospective study. Am J Respir Crit Care Med, 2006. 174(9): p. 982-989., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16873767>
278. Herth, F. J., Ernst, A., Becker, H. D., Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in solitary pulmonary nodules and peripheral lesions. Eur Respir J, 2002. 20(4): p. 972-974., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12412691>
279. Kurimoto, N., Miyazawa, T., Okimasa, S., et al., Endobronchial ultrasonography using a guide sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lesions endoscopically. Chest 2004;126:959-965. Chest, 2004. 126: p. 959-965., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15364779>
280. Asahina, H., Yamazaki, K., Onodera, Y., Kikuchi, E., Shinagawa, N., Asano, F., et.al. Transbronchial biopsy using endobronchial ultrasonography with a guide sheath and virtual bronchoscopic navigation. Chest, 2005. 128(3): p. 1761-1765., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16162785>
281. Kikuchi, E., Yamazaki, K., Sukoh, N., Kikuchi, J., Asahina, H., Imura, M., et.al. Endobronchial ultrasonography with guide-sheath for peripheral pulmonary lesions. Eur Respir J, 2004. 24(4): p. 533-537., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15459129>

282. Berquist, T. H., Bailey, P. B., Cortese, D. A., Miller, W. E., Transthoracic needle biopsy: accuracy and complications in relation to location and type of lesion. *Mayo Clin Proc.*, 1980. 55(8): p. 475-481., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7401689>
283. Bungay, H. K., Pal, C. R., Davies, C. W., Davies, R. J., Gleeson, F. V., An evaluation of computed tomography as an aid to diagnosis in patients undergoing bronchoscopy for suspected bronchial carcinoma. *Clin Radiol*, 2000. 55(7): p. 554-560., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10924381>
284. Micames, C. G., McCrory, D. C., Pavey, D. A., Jowell, P. S., Gress, F. G., Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging: A systematic review and metaanalysis. *Chest*, 2007. 131(2): p. 539-548., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296659>
285. Labarca, G, Folch, E, Jantz, M, Mehta, HJ, Majid, A, Fernandez-Bussy, S, Adequacy of Samples Obtained by Endobronchial Ultrasound with Transbronchial Needle Aspiration for Molecular Analysis in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Systematic Review and Meta-Analysis.*, 2018. 15 (10)(10): p. 1205-1216., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30011388>
286. Layfield, LJ, Pearson, L, Walker, BS, White, SK, Schmidt, RL, Diagnostic Accuracy of Fine-Needle Aspiration Cytology for Discrimination of Squamous Cell Carcinoma from Adenocarcinoma in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis., 2018. 62 (5-6)(5-6): p. 318-326., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30380531>
287. Schreiber, G., McCrory, D. C., Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest*, 2003. 123(1 Suppl): p. 115S-128S., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12527571>
288. Rivera, M. P., Mehta, A., Initial diagnosis of lung cancer. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest*, 2007. 132: p. 131S-148S., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873165>
289. Risse, E. K., van't Hof, M. A., Vooijs, G. P., Relationship between patient characteristics and the sputum cytologic diagnosis of lung cancer. *Acta Cytol.*, 1987. 31(2): p. 159-165., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3469848>
290. Agusti, C., Xaubet, A., Monton, C., Sole, M., Soler, N., Carrion, M., et.al. Induced sputum in the diagnosis of peripheral lung cancer not visible endoscopically. *Respir Med*, 2001. 95(10): p. 822-828., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11601749>
291. Raab, S. S., Hornberger, J., Raffin, T., The importance of sputum cytology in the diagnosis of lung cancer: a cost-effectiveness analysis. *Chest*, 1997. 112(4): p. 937-945., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9377956>
292. Jay, S. J., Wehr, K., Nicholson, D. P., Smith, A. L., Diagnostic sensitivity and specificity of pulmonary cytology: comparison of techniques used in conjunction with flexible fiber optic bronchoscopy. *Acta Cytol.*, 1980. 24(4): p. 304-312., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6932142>
293. Dennie, C. J., Matzinger, F. R., Marriner, J. R., Maziak, D. E., Transthoracic needle biopsy of the lung: results of early discharge in 506 outpatients. *Radiology*, 2001. 219(1): p. 247-251., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11274565>
294. Mitruka, S., Landreneau, R. J., Mack, M. J., Fetterman, L. S., Gammie, J., Bartley, S., et.al. Diagnosing the indeterminate pulmonary nodule: percutaneous biopsy versus thoracoscopy. *Surgery*, 1995. 118(4): p. 676-684., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7570322>
295. Ohno, Y., Hatabu, H., Takenaka, D., Higashino, T., Watanabe, H., Ohbayashi, C., et.al. CT-guided transthoracic needle aspiration biopsy of small (< or = 20 mm) solitary pulmonary nodules. *AJR Am J Roentgenol.*, 2003. 180(6): p. 1665-1669., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12760939>
296. Chung, T., Fine needle aspiration of the solitary pulmonary nodule. *Semin Thorac.Cardio-vasc.Surg*, 2002. 14(3): p. 275-280., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12232869>
297. Hartman, T. E., Radiologic evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Semin Thorac.Cardio-vasc.Surg*, 2002. 14(3): p. 261-267.

298. Yamagami, T., Iida, S., Kato, T., Tanaka, O., Nishimura, T., Combining fine-needle aspiration and core biopsy under CT fluoroscopy guidance: a better way to treat patients with lung nodules?. *AJR Am J Roentgenol.*, 2003. 180(3): p. 811-815., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12591702>
299. Yamagami, T., Iida, S., Kato, T., Tanaka, O., Toda, S., Kato, D., et al. Usefulness of new automated cutting needle for tissue-core biopsy of lung nodules under CT fluoroscopic guidance. *Chest*, 2003. 124(1): p. 147-154., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853517>
300. Motherby, H., Nadjari, B., Friegel, P., Kohaus, J., Ramp, U., Bocking, A., Diagnostic accuracy of effusion cytology. *Diagn. Cytopathol.*, 1999. 20(6): p. 350-357., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10352907>
301. Metzgeroth, G., Kuhn, C., Schultheis, B., Hehlmann, R., Hastka, J., Diagnostic accuracy of cytology and immunocytology in carcinomatous effusions. *Cytopathology*, 2008. 19(4): p. 205-211., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17573908>
302. Manhire, A., Charig, M., Clelland, C., Gleeson, F., Miller, R., Moss, H., et al. Guidelines for radiologically guided lung biopsy. *Thorax*, 2003. 58(11): p. 920-936., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14586042>
303. Antunes, G., Neville, E., Duffy, J., Ali, N., BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax*, 2003. 58 Suppl 2: p. ii29-ii38., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12728148>
304. Belani, C. P., Einarson, T. R., Arikian, S. R., Doyle, J., Costeffectiveness analysis of pleurodesis in the management of malignant pleural effusion. *Journal of Oncology Management*, 2004. 4: p. 24-34.
305. Porte, H., Roumilhac, D., Eraldi, L., Cordonnier, C., Puech, P., Wurtz, A., The role of mediastinoscopy in the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy. *Eur J Cardiothorac. Surg*, 1998. 13(2): p. 196-199., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9583827>
306. Kramer, H., Groen, H. J., Current concepts in the mediastinal lymph node staging of nonsmall cell lung cancer. *Ann Surg*, 2003. 238(2): p. 180-188., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12894010>
307. Yasufuku, K., Fujisawa, T., Staging and diagnosis of non-small cell lung cancer: invasive modalities. *Respirology.*, 2007. 12(2): p. 173-183., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17298448>
308. Eddy, R. J., Cost-effectiveness of CT scanning compared with mediastinoscopy in the preoperative staging of lung cancer. *Can. Assoc. Radiol J*, 1989. 40(4): p. 189-193., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2504443>
309. Hammoud, Z. T., Anderson, R. C., Meyers, B. F., Guthrie, T. J., Roper, C. L., Cooper, J. D., et al. The current role of mediastinoscopy in the evaluation of thoracic disease. *J Thorac. Cardiovasc. Surg*, 1999. 118(5): p. 894-899., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10534695>
310. Pass, H. I., Mediastinal staging 2005: pictures, scopes, and scalpels. *Semin Oncol*, 2005. 32(3): p. 269-278., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15988681>
311. Catarino, P. A., Goldstraw, P., The future in diagnosis and staging of lung cancer: surgical techniques. *Respiration*, 2006. 73(6): p. 717-732., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17119351>
312. Gould, MK, Donington, J, Lynch, WR, Mazzone, PJ, Midthun, DE, Naidich, DP, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines., 2013. 143 (5 Suppl)(5 Suppl): p. e93S-e120S., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23649456>
313. Bankier, AA, MacMahon, H, Goo, JM, Rubin, GD, Schaefer-Prokop, CM, Naidich, DP, Recommendations for Measuring Pulmonary Nodules at CT: A Statement from the Fleischner Society., 2017. 285 (2)(2): p. 584-600., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28650738>
314. MacMahon, H, Naidich, DP, Goo, JM, Lee, KS, Leung, ANC, Mayo, JR, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017., 2017. 284 (1)(1): p. 228-243., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28240562>

315. Callister, ME, Baldwin, DR, Akram, AR, Barnard, S, Cane, P, Draffan, J, et.al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules., 2015. 70 Suppl 2 (0): p. ii1-ii54., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26082159>
316. Swensen, SJ, Silverstein, MD, Ilstrup, DM, Schleck, CD, Edell, ES, The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules., 1997. 157 (8)(8): p. 849-55., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9129544>
317. Herder, GJ, van Tinteren, H, Golding, RP, Kostense, PJ, Comans, EF, Smit, EF, et.al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography., 2005. 128 (4)(4): p. 2490-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16236914>
318. McWilliams, A, Tammemagi, MC, Mayo, JR, Roberts, H, Liu, G, Soghrati, K, et.al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT., 2013. 369 (10)(10): p. 910-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24004118>
319. Tan, B. B., Flaherty, K. R., Kazerooni, E. A., et al., The solitary pulmonary nodule. Chest 2003; 123(suppl):89S-96S. Chest, 2003. 123(Suppl): p. 89S-96S., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12527568>
320. Ost, D., Fein, A. M., Feinsilver, S. H., Clinical practice. The solitary pulmonary nodule. N.Engl.J.Med, 2003. 348(25): p. 2535-2542., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12815140>
321. Gould, M. K., Fletcher, J., Lannettoni, M. D., Lynch, W. R., Midthun, D. E., Naidich, D. P., et.al. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest, 2007. 132(3 Suppl): p. 108S-130S., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873164>
322. Aberle, DR, DeMello, S, Berg, CD, Black, WC, Brewer, B, Church, TR, et.al. Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial., 2013. 369 (10)(10): p. 920-31., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24004119>
323. Revel, MP, Bissery, A, Bienvenu, M, Aycard, L, Lefort, C, Frija, G, Are two-dimensional CT measurements of small noncalcified pulmonary nodules reliable?, 2004. 231 (2)(2): p. 453-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15128990>
324. Horeweg, Nanda, Scholten, Ernst Th, de Jong, Pim A, van der Aalst, Carlijn M, Weenink, Carla, Lammers, Jan-Willem J, et.al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers.. Lancet Oncol, 2014. 15(12): p. 1342-50., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25282284>
325. Matsuguma, H, Mori, K, Nakahara, R, Suzuki, H, Kasai, T, Kamiyama, Y, et.al. Characteristics of subsolid pulmonary nodules showing growth during follow-up with CT scanning., 2013. 143 (2)(2): p. 436-443., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22814723>
326. Ichinose, J, Kohno, T, Fujimori, S, Harano, T, Suzuki, S, Fujii, T, Invasiveness and malignant potential of pulmonary lesions presenting as pure ground-glass opacities., 2014. 20 (5)(5): p. 347-52., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24088912>
327. Gould, MK, Maclean, CC, Kuschner, WG, Rydzak, CE, Owens, DK, Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis., 2001. 285 (7)(7): p. 914-24., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11180735>
328. Deppen, SA, Blume, JD, Kensinger, CD, Morgan, AM, Aldrich, MC, Massion, PP, et.al. Accuracy of FDG-PET to diagnose lung cancer in areas with infectious lung disease: a meta-analysis., 2014. 312 (12)(12): p. 1227-36., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25247519>
329. Cardillo, G, Regal, M, Sera, F, Di Martino, M, Carbone, L, Facciolo, F, et.al. Videothoroscopic management of the solitary pulmonary nodule: a single-institution study on 429 cases., 2003. 75 (5)(5): p. 1607-11; discussion 1611-2., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12735587>
330. Petersen, RH, Hansen, HJ, Dirksen, A, Pedersen, JH, Lung cancer screening and video-assisted thoracic surgery., 2012. 7 (6)(6): p. 1026-31., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22588154>
331. Field, JK, Smith, RA, Aberle, DR, Oudkerk, M, Baldwin, DR, Yankelevitz, D, et.al. International Association for the Study of Lung Cancer Computed Tomography Screening Workshop 2011 report., 2012. 7 (1)(1): p. 10-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22173661>

332. Berman, AT, Jabbour, SK, Vachani, A, Robinson, C, Choi, JI, Mohindra, P, et.al. Empiric Radiotherapy for Lung Cancer Collaborative Group multi-institutional evidence-based guidelines for the use of empiric stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer without pathologic confirmation., 2019. 8 (1)(1): p. 5-14., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30788230>
333. Ijsseldijk, MA, Shoni, M, Siegert, C, Wiering, B, van Engelenburg, KCA, Leberthal, A, et.al. Survival After Stereotactic Body Radiation Therapy for Clinically Diagnosed or Biopsy-Proven Early-Stage NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis., 2019. 14 (4)(4): p. 583-595., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30721798>
334. Nicholson, Andrew G., The International Association for the Study of Lung Cancer 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. Journal of Thoracic Oncology, 2016. 11(3): p. 300-311., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26723244>
335. Goldstraw, P., Chansky, K., Crowley, J., Rami-Porta, R., Asamura, H., Eberhardt, W. E., 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 Thorac Oncol, 2016. 11(1): p. 39-51., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26762738>
336. Rami-Porta, R, Bolejack, V, Crowley, J, Ball, D, Kim, J, Lyons, G, 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., 2015. 10 (7)(7): p. 990-1003., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26134221>
337. Travis, WD, Asamura, H, Bankier, AA, Beasley, MB, Detterbeck, F, Flieder, DB, et.al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Coding T Categories for Subsolid Nodules and Assessment of Tumor Size in Part-Solid Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer., 2016. 11 (8)(8): p. 1204-1223., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27107787>
338. Robinson, L. A., Wagner, H., Jr., Ruckdeschel, J. C., Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. Chest, 2003. 123(1 Suppl): p. 202S-220S., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12527580>
339. Robinson, L. A., Ruckdeschel, J. C., Wagner, H., Jr., Stevens, C. W., Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest, 2007. 132(3 Suppl): p. 243S-265S., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873172>
340. Rusch, V. W., Asamura, H., Watanabe, H., Giroux, D. J., Rami-Porta, R., Goldstraw, P., The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol, 2009. 4(5): p. 568-77., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19357537>
341. Eberhardt, W. E., Mitchell, A., Crowley, J., Kondo, H., Kim, Y. T., Turrisi, A., 3rd, 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, 2015. 10(11): p. 1515-22., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26536193>
342. Wittekind, C., TNM: Klassifikation maligner Tumoren Wiley, 2017.
343. Warth, A., Muley, T., Herpel, E., Meister, M., Herth, F. J., Schirmacher, P., et.al. Large-scale comparative analyses of immunomarkers for diagnostic subtyping of non-small-cell lung cancer biopsies. Histopathology, 2012. 61(6): p. 1017-25., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22882703>
344. Travis, W. D., Brambilla, E., Nicholson, A. G., Yatabe, Y., Austin, J. H., Beasley, M. B., et.al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. J Thorac Oncol, 2015. 10(9): p. 1243-60., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26291008>
345. Goldstraw, P., Crowley, J., Chansky, K., Giroux, D. J., Groome, P. A., Rami-Porta, R., et.al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the

- forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*, 2007. 2(8): p. 706-714., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17762336>
346. Detterbeck, F. C., Boffa, D. J., Tanoue, L. T., The new lung cancer staging system. *Chest*, 2009. 136(1): p. 260-71., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19584208>
347. Travis, W. D., Reporting lung cancer pathology specimens. Impact of the anticipated 7th Edition TNM classification based on recommendations of the IASLC Staging Committee. *Histopathology*, 2009. 54(1): p. 3-11., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19187176>
348. Rami-Porta, R., Bolejack, V., Giroux, D. J., Chansky, K., Crowley, J., Asamura, H., et.al. The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2014. 9(11): p. 1618-24., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25436796>
349. Hattori, A., Matsunaga, T., Takamochi, K., Oh, S., Suzuki, K., Surgical Management of Multifocal Ground-Glass Opacities of the Lung: Correlation of Clinicopathologic and Radiologic Findings. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2016., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26902328>
350. Dienemann, H., Trainer, C., Hoffmann, H., Bulzebruck, H., Muley, T., Kayser, K., et.al. [Incomplete resections in bronchial carcinoma: morbidity and prognosis]. *Chirurg*, 1997. 68(10): p. 1014-9.
351. Passlick, B., Sitar, I., Siemel, W., Thetter, O., Morresi-Hauf, A., Significance of lymphangiosis carcinomatosa at the bronchial resection margin in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2001. 72(4): p. 1160-4., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11603430>
352. Kawaguchi, T., Watanabe, S., Kawachi, R., Suzuki, K., Asamura, H., The impact of residual tumor morphology on prognosis, recurrence, and fistula formation after lung cancer resection. *J Thorac Oncol*, 2008. 3(6): p. 599-603., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18520797>
353. Riquet, M., Achour, K., Foucault, C., Le Pimpec Barthes, F., Dujon, A., Cazes, A., Microscopic residual disease after resection for lung cancer: a multifaceted but poor factor of prognosis. *Ann Thorac Surg*, 2010. 89(3): p. 870-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20172145>
354. Hancock, J. G., Rosen, J. E., Antonicelli, A., Moreno, A., Kim, A. W., Detterbeck, F. C., et.al. Impact of adjuvant treatment for microscopic residual disease after non-small cell lung cancer surgery. *Ann Thorac Surg*, 2015. 99(2): p. 406-13., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25528723>
355. Moreira, AL, Ocampo, PSS, Xia, Y, Zhong, H, Russell, PA, Minami, Y, et.al. A Grading System for Invasive Pulmonary Adenocarcinoma: A Proposal From the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee., 2020. 15 (10)(10): p. 1599-1610., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32562873>
356. Thomas, M., Rube, C., Semik, M., von Euff M., Freitag, L., Macha, H. N., et.al. Impact of pre-operative bimodality induction including twice-daily radiation on tumor regression and survival in stage III non-small-cell lung cancer. *J.Clin.Oncol*, 1999. 17(4): p. 1185., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561177>
357. Junker, K., Therapieinduzierte Tumorregression und Regressionsgrading bei Lungenkarzinomen. *Der Pathologe*, 2014. 35(6): p. 574-577., <https://www.springermedizin.de/therapieinduzierte-tumorregression-und-regressionsgrading-bei-lu/8301204>
358. Rolfo, C, Mack, PC, Scagliotti, GV, Baas, P, Barlesi, F, Bivona, TG, et.al. Liquid Biopsy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Statement Paper from the IASLC., 2018. 13 (9)(9): p. 1248-1268., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29885479>
359. Moskalev, E. A., Stohr, R., Rieker, R., Hebele, S., Fuchs, F., Sirbu, H., et.al. Increased detection rates of EGFR and KRAS mutations in NSCLC specimens with low tumour cell content by 454 deep sequencing. *Virchows Arch*, 2013. 462(4): p. 409-19., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23468066>
360. Querings, S., Altmüller, J., Ansen, S., Zander, T., Seidel, D., Gabler, F., et.al. Benchmarking of mutation diagnostics in clinical lung cancer specimens. *PLoS One*, 2011. 6(5): p. e19601.

361. Scheel, A. H., Ansen, S., Schultheis, A. M., Scheffler, M., Fischer, R. N., Michels, S., et.al. PD-L1 expression in non-small cell lung cancer: Correlations with genetic alterations. *Oncoimmunology*, 2016. 5(5): p. e1131379., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27467949>
362. Scheel, A. H., Dietel, M., Heukamp, L. C., Johrens, K., Kirchner, T., Reu, S., et.al. Harmonized PD-L1 immunohistochemistry for pulmonary squamous-cell and adenocarcinomas. *Mod Pathol*, 2016. 29(10): p. 1165-72., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27389313>
363. Scheel, A. H., Dietel, M., Heukamp, L. C., Johrens, K., Kirchner, T., Reu, S., et.al. [Predictive PD-L1 immunohistochemistry for non-small cell lung cancer : Current state of the art and experiences of the first German harmonization study]. *Pathologe*, 2016. 37(6): p. 557-567., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27510417>
364. British Thoracic Society, Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain, Ireland Working Party, BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax*, 2001. 56(2): p. 89-108., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11209097>
365. Bolliger, C. T., Perruchoud, A. P., Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur.Respir.J.*, 1998. 11(1): p. 198-212., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9543294>
366. Bolliger, C. T., Koegelenberg, C. F., Kendal, R., Preoperative assessment for lung cancer surgery. *Curr.Opin.Pulm.Med.*, 2005. 11(4): p. 301-306., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928496>
367. Bolliger, C. T., Heitz, M., Hauser, R., Probst, R., Perruchoud, A. P., An Airway Wallstent for the treatment of tracheobronchial malignancies. *Thorax*, 1996. 51(11): p. 1127-1129.
368. de Perrot M., Licker, M., Reymond, M. A., Robert, J., Spiliopoulos, A., Influence of age on operative mortality and long-term survival after lung resection for bronchogenic carcinoma. *Eur.Respir.J.*, 1999. 14(2): p. 419-422., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10515423>
369. Bolliger, C. T., Wyser, C., Roser, H., Soler, M., Perruchoud, A. P., Lung scanning and exercise testing for the prediction of postoperative performance in lung resection candidates at increased risk for complications. *Chest*, 1995. 108(2): p. 341-348., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7634864>
370. Empfehlungen zur präoperativen Lungenfunktionsdiagnostik. *Pneumologie*, 1994. 48: p. 296-299.
371. Assessment, Arbeitsgruppe Geriatriches, Geriatriches Basisassessment Bach M. et al. *AGAST*, 1997. 2:
372. Teschner, M., Starp, F., Lullig, H., Die Resektion von (NSCLC-) Bronchialkarzinomen mit simultaner Lungenvolumenreduktion bei terminalem Lungenemphysem. *Pneumologie*, 2003. 57(7): p. 367-372.
373. Nakagawa, M., Tanaka, H., Tsukuma, H., Kishi, Y., Relationship between the duration of the preoperative smoke-free period and the incidence of postoperative pulmonary complications after pulmonary surgery. *Chest*, 2001. 120(3): p. 705-710., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11555496>
374. Barrera, R., Shi, W., Amar, D., Thaler, H. T., Gabovich, N., Bains, M. S., et.al. Smoking and timing of cessation: impact on pulmonary complications after thoracotomy. *Chest*, 2005. 127(6): p. 1977-1983., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947310>
375. Miller, J. I., Jr., Physiologic evaluation of pulmonary function in the candidate for lung resection. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 1993. 105(2): p. 347-351., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8429663>
376. Licker, M. J., Widikker, I., Robert, J., Frey, J. G., Spiliopoulos, A., Ellenberger, C., et.al. Operative mortality and respiratory complications after lung resection for cancer: impact of chronic obstructive pulmonary disease and time trends. *Ann.Thorac.Surg.*, 2006. 81(5): p. 1830-1837., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16631680>
377. Linden, P. A., Bueno, R., Colson, Y. L., Jaklitsch, M. T., Lukanich, J., Mentzer, S., et.al. Lung resection in patients with preoperative FEV1 < 35% predicted. *Chest*, 2005. 127(6): p. 1984-1990., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15951309>

378. Brunelli, A., Belardinelli, R., Refai, M., Salati, M., Socci, L., Pompili, C., et.al. Peak Oxygen Consumption During Cardiopulmonary Exercise Test Improves Risk Stratification in Candidates to Major Lung Resectio. *Chest*, 2008., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19029436>
379. Ferguson, M. K., Little, L., Rizzo, L., Popovich, K. J., Glonek, G. F., Leff, A., et.al. Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 1988. 96(6): p. 894-900., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3193801>
380. Ferguson, M. K., Vigneswaran, W. T., Diffusing capacity predicts morbidity after lung resection in patients without obstructive lung disease. *Ann.Thorac.Surg.*, 2008. 85(4): p. 1158-1164., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18355489>
381. Loewen, G. M., Watson, D., Kohman, L., Herndon, J. E., Shennib, H., Kernstine, K., et.al. Preoperative exercise Vo2 measurement for lung resection candidates: results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9238. *J.Thorac.Oncol.*, 2007. 2(7): p. 619-625., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17607117>
382. Depierre, A., Lagrange, J. L., Theobald, S., et al., Summary report of the Standards, Options and Recommendations for the management of patients with non-small-cell lung carcinoma (2000). *Br J Cancer*, 2003. 89 (Suppl 1): p. S35-S49.
383. Brunelli, A., Refai, M. A., Salati, M., Sabbatini, A., Morgan-Hughes, N. J., Rocco, G., Carbon monoxide lung diffusion capacity improves risk stratification in patients without airflow limitation: evidence for systematic measurement before lung resection. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.*, 2006. 29(4): p. 567-570., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16481190>
384. Brunelli, A., Refai, M., Salati, M., Xiume, F., Sabbatini, A., Predicted versus observed FEV1 and DLCO after major lung resection: a prospective evaluation at different postoperative periods. *Ann.Thorac.Surg.*, 2007. 83(3): p. 1134-1139., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17307474>
385. Pierce, R. J., Copland, J. M., Sharpe, K., Barter, C. E., Preoperative risk evaluation for lung cancer resection: predicted postoperative product as a predictor of surgical mortality. *Am.J.Respir.Crit Care Med.*, 1994. 150(4): p. 947-955., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7921468>
386. Wang, J. S., Abboud, R. T., Wang, L. M., Effect of lung resection on exercise capacity and on carbon monoxide diffusing capacity during exercise. *Chest*, 2006. 129(4): p. 863-872., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16608931>
387. Wyser, C., Stulz, P., Soler, M., Tamm, M., Muller-Brand, J., Habicht, J., et.al. Prospective evaluation of an algorithm for the functional assessment of lung resection candidates. *Am.J.Respir.Crit Care Med.*, 1999. 159(5 Pt 1): p. 1450-1456., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10228110>
388. Baldi, S., Ruffini, E., Harari, S., Roviario, G. C., Nosotti, M., Bellaviti, N., et.al. Does lobectomy for lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease affect lung function? A multicenter national study. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 2005. 130(6): p. 1616-1622., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16308007>
389. Epstein, S. K., Faling, L. J., Daly, B. D., Celli, B. R., Predicting complications after pulmonary resection. Preoperative exercise testing vs a multifactorial cardiopulmonary risk index. *Chest*, 1993. 104(3): p. 694-700., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8365278>
390. Magdeleinat, P., Seguin, A., Alifano, M., Boubia, S., Regnard, J. F., Early and long-term results of lung resection for non-small-cell lung cancer in patients with severe ventilatory impairment. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.*, 2005. 27(6): p. 1099-1105., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15896625>
391. Olsen, G. N., Block, A. J., Tobias, J. A., Prediction of postpneumonectomy pulmonary function using quantitative macroaggregate lung scanning. *Chest*, 1974. 66: p. 13-16., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4846113>
392. Olsen, G. N., Block, A. J., Swenson, E. W., Castle, J. R., Wynne, J. W., Pulmonary function evaluation of the lung resection candidate: a prospective study. *Am.Rev.Respir.Dis.*, 1975. 111(4): p. 379-387., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1124884>

393. Corris, P. A., Ellis, D. A., Hawkins, T., Gibson, G. J., Use of radionuclide scanning in the pre-operative estimation of pulmonary function after pneumonectomy. *Thorax*, 1987. 42(4): p. 285-291., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3616987>
394. Markos, J., Mullan, B. P., Hillman, D. R., Musk, A. W., Antico, V. F., Lovegrove, F. T., et.al. Pre-operative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *Am.Rev.Respir.Dis.*, 1989. 139(4): p. 902-910., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2930068>
395. Ohno, Y., Koyama, H., Takenaka, D., Nogami, M., Kotani, Y., Nishimura, Y., et.al. Coregistered ventilation and perfusion SPECT using krypton-81m and Tc-99m-labeled macroaggregated albumin with multislice CT utility for prediction of postoperative lung function in non-small cell lung cancer patients. *Acad.Radiol.*, 2007. 14(7): p. 830-838., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17574133>
396. Epstein, S. K., Faling, L. J., Daly, B. D., Celli, B. R., Inability to perform bicycle ergometry predicts increased morbidity and mortality after lung resection. *Chest*, 1995. 107(2): p. 311-316., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7842753>
397. Matsuoka, H., Nishio, W., Sakamoto, T., Harada, H., Tsubota, N., Prediction of morbidity after lung resection with risk factors using treadmill exercise test. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.*, 2004. 26(3): p. 480-482., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15302038>
398. Walsh, G. L., Morice, R. C., Putnam, J. B., Jr., Nesbitt, J. C., McMurtrey, M. J., Ryan, M. B., et.al. Resection of lung cancer is justified in high-risk patients selected by exercise oxygen consumption. *Ann.Thorac.Surg.*, 1994. 58(3): p. 704-710., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7944692>
399. Smith, T. P., Kinasewitz, G. T., Tucker, W. Y., Spillers, W. P., George, R. B., Exercise capacity as a predictor of post-thoracotomy morbidity. *Am.Rev.Respir.Dis.*, 1984. 129(5): p. 730-734., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6721272>
400. Singh, S. J., Morgan, M. D., Hardman, A. E., Rowe, C., Bardsley, P. A., Comparison of oxygen uptake during a conventional treadmill test and the shuttle walking test in chronic airflow limitation. *Eur.Respir.J.*, 1994. 7(11): p. 2016-2020., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7875275>
401. Bechard, D., Wetstein, L., Assessment of exercise oxygen consumption as preoperative criterion for lung resection. *Ann.Thorac.Surg.*, 1987. 44(4): p. 344-349., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3662680>
402. Brutsche, M. H., Spiliopoulos, A., Bolliger, C. T., Licker, M., Frey, J. G., Tschopp, J. M., Exercise capacity and extent of resection as predictors of surgical risk in lung cancer. *Eur.Respir.J.*, 2000. 15(5): p. 828-832., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10853844>
403. Brunelli, A., Refai, M., Xiume, F., Salati, M., Sciarra, V., Socci, L., et.al. Performance at symptom-limited stair-climbing test is associated with increased cardiopulmonary complications, mortality, and costs after major lung resection. *Ann.Thorac.Surg.*, 2008. 86(1): p. 240-247., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18573431>
404. Pate, P., Tenholder, M. F., Griffin, J. P., Eastridge, C. E., Weiman, D. S., Preoperative assessment of the high-risk patient for lung resection. *Ann.Thorac.Surg.*, 1996. 61(5): p. 1494-1500., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8633965>
405. Kearney, D. J., Lee, T. H., Reilly, J. J., DeCamp, M. M., Sugarbaker, D. J., Assessment of operative risk in patients undergoing lung resection. Importance of predicted pulmonary function. *Chest*, 1994. 105(3): p. 753-759., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8131537>
406. Algar, F. J., Alvarez, A., Salvatierra, A., Baamonde, C., Aranda, J. L., Lopez-Pujol, F. J., Predicting pulmonary complications after pneumonectomy for lung cancer. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.*, 2003. 23(2): p. 201-208.
407. Larsen, K. R., Svendsen, U. G., Milman, N., Brenoe, J., Petersen, B. N., Cardiopulmonary function at rest and during exercise after resection for bronchial carcinoma. *Ann.Thorac.Surg.*, 1997. 64(4): p. 960-964., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9354509>
408. Ferguson, M. K., Lehman, A. G., Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. *Ann.Thorac.Surg.*, 2003. 76(6): p. 1782-1788., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14667584>

409. Mariano-Goulart, D., Barbotte, E., Basurko, C., Comte, F., Rossi, M., Accuracy and precision of perfusion lung scintigraphy versus ¹³³Xe-radiospirometry for preoperative pulmonary functional assessment of patients with lung cancer. *Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging*, 2006. 33(9): p. 1048-1054., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16639608>
410. Win, T., Laroche, C. M., Groves, A. M., White, C., Wells, F. C., Ritchie, A. J., et.al. Use of quantitative lung scintigraphy to predict postoperative pulmonary function in lung cancer patients undergoing lobectomy. *Ann.Thorac.Surg.*, 2004. 78(4): p. 1215-1218., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15464473>
411. Ohno, Y., Koyama, H., Nogami, M., Takenaka, D., Matsumoto, S., Yoshimura, M., et.al. Postoperative lung function in lung cancer patients: comparative analysis of predictive capability of MRI, CT, and SPECT. *AJR Am.J.Roentgenol.*, 2007. 189(2): p. 400-408., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17646467>
412. Wu, M. T., Pan, H. B., Chiang, A. A., Hsu, H. K., Chang, H. C., Peng, N. J., et.al. Prediction of postoperative lung function in patients with lung cancer: comparison of quantitative CT with perfusion scintigraphy. *AJR Am.J.Roentgenol.*, 2002. 178(3): p. 667-672., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11856695>
413. Brunelli, A., Letter to the Editor. *Respiration*, 2009.
414. Bolliger, C. T., Functional reserve before lung resection: how low can we go?. *Respiration*, 2009. 78(1): p. 20-22., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19407438>
415. Hadeli, K. O., Siegel, E. M., Sherrill, D. L., Beck, K. C., Enright, P. L., Predictors of oxygen desaturation during submaximal exercise in 8,000 patients. *Chest*, 2001. 120(1): p. 88-92., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11451821>
416. Ninan, M., Sommers, K. E., Landreneau, R. J., Weyant, R. J., Tobias, J., Luketich, J. D., et.al. Standardized exercise oximetry predicts postpneumonectomy outcome. *Ann.Thorac.Surg.*, 1997. 64(2): p. 328-332., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9262569>
417. Varela, G., Cordovilla, R., Jimenez, M. F., Novoa, N., Utility of standardized exercise oximetry to predict cardiopulmonary morbidity after lung resection. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.*, 2001. 19(3): p. 351-354., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11251278>
418. Bolliger, C. T., Evaluation of operability before lung resection. *Curr.Opin.Pulm.Med.*, 2003. 9(4): p. 321-326., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12806247>
419. Holden, D. A., Rice, T. W., Stelmach, K., Meeker, D. P., Exercise testing, 6-min walk, and stair climb in the evaluation of patients at high risk for pulmonary resection. *Chest*, 1992. 102(6): p. 1774-1779., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1446488>
420. Datta, D., Lahiri, B., Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery. *Chest*, 2003. 123(6): p. 2096-2103., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796194>
421. Barnett, H. J., Taylor, D. W., Eliasziw, M., Fox, A. J., Ferguson, G. G., Haynes, R. B., et.al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N.Engl.J.Med.*, 1998. 339(20): p. 1415-1425., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9811916>
422. Eagle, K. A., Guyton, R. A., Davidoff, R., Ewy, G. A., Fonger, J., Gardner, T. J., et.al. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: executive summary and recommendations : A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1991 guidelines for coronary artery bypass graft surgery). *Circulation*, 1999. 100(13): p. 1464-1480., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10500052>
423. Lee, T. H., Marcantonio, E. R., Mangione, C. M., Thomas, E. J., Polanczyk, C. A., Cook, E. F., et.al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*, 1999. 100(10): p. 1043-1049., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10477528>
424. Kelion, A. D., Banning, A. P., Is simple clinical assessment adequate for cardiac risk stratification before elective non-cardiac surgery?. *Lancet*, 1999. 354(9193): p. 1837-1838., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10584716>

425. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, Collaborators, Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N.Engl.J.Med.*, 1991. 325(7): p. 445-453., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1852179>
426. Feld, R., Arriagada, R., Ball, D., Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a consensus report. *Lung Cancer*, 1991. 7: p. 3-5., [https://www.lungcancerjournal.info/article/0169-5002\(94\)91861-9/fulltext](https://www.lungcancerjournal.info/article/0169-5002(94)91861-9/fulltext)
427. Jagoe, R. T., Goodship, T. H., Gibson, G. J., The influence of nutritional status on complications after operations for lung cancer. *Ann.Thorac.Surg.*, 2001. 71(3): p. 936-943., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11269477>
428. Reeves, B. C., Ascione, R., Chamberlain, M. H., Angelini, G. D., Effect of body mass index on early outcomes in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J.Am.Coll.Cardiol.*, 2003. 42(4): p. 668-676., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12932599>
429. Kappauf, H., Kommunikation in der Onkologie. *Onkologe*, 2004. 10: p. 1251-1260.
430. Bundesministerium für Gesundheit, Patientenrechtegesetz, 2013.
431. Kuhlmann E., Spannungsfeld zwischen Informed Consent und konfliktvermeidender Fehlinformation: Patientenaufklärung unter ökonomischen Zwängen. Ergebnisse einer empirischen Studie.. *Ethik Med.*, 1999. 11: p. 146-161., <https://link.springer.com/article/10.1007/s004810050070>
432. Schroder C., Schmutzer G., Brahler E., Repräsentativbefragung der deutschen Bevölkerung zu Aufklärungswunsch und Patientenverfügung bei unheilbarer Krankheit. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 2002. 52: p. 236-243.
433. Baile, W. F., Kudelka, A. P., Beale, E. A., Globler, G. A., Myers, E. G., Greisinger, A. J., et.al. Communication skills training in oncology. Description and preliminary outcomes of workshops on breaking bad news and managing patient reactions to illness. *Cancer*, 1999. 86(5): p. 887-897., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10463990>
434. Keller M., Werner A., Aufklärung und Begleitung von Tumorpatienten -Trainingsprogramme für Ärzte. *Onkologe*, 2006. 12: p. 55-61.
435. Beauchamp, T. L., Childress, J. F., Principles of Biomedical Ethics Oxford University Press, 1994. 4th:
436. Ernst, J., Krauá, O., Schwarz, R., Die Einbeziehung von Tumorpatienten in medizinische Entscheidungsprozesse. *Onkologe*, 2006. 12: p. 48-54.
437. Informed Consent im klinischen Alltag - eine pragmatische Interpretation. *Ethik Med*, 2002. 14: p. 151-159., <https://link.springer.com/article/10.1007/s00481-002-0165-6>
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00481-002-0165-6>
438. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF):, Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Langversion 1.1, 2015, AWMF-Registernummer: 128/001OL, <http://leitlinienprogrammonkologie.de/Palliativmedizin.80.0.html>, (Zugriff am: 29.10.2015)., <http://leitlinienprogrammonkologie.de/Palliativmedizin.80.0.html>
439. Bruera, E., Willey, J. S., Palmer, J. L., Rosales, M., Treatment decisions for breast carcinoma: patient preferences and physician perceptions. *Cancer*, 2002. 94(7): p. 2076-80., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11932912>
440. Butow, P., Harrison, J. D., Choy, E. T., Young, J. M., Spillane, A., Evans, A., Health professional and consumer views on involving breast cancer patients in the multidisciplinary discussion of their disease and treatment plan. *Cancer*, 2007. 110(9): p. 1937-44., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17823912>
441. Elkin, E. B., Kim, S. H., Casper, E. S., Kissane, D. W., Schrag, D., Desire for information and involvement in treatment decisions: elderly cancer patients' preferences and their physicians' perceptions. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2007. 25(33): p. 5275-5280., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024875>

442. Ford, S., Schofield, T., Hope, T., Observing decision-making in the general practice consultation: who makes which decisions?. *Health Expect*, 2006. 9(2): p. 130-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16677192>
443. Politi, M. C., Han, P. K., Col, N. F., Communicating the uncertainty of harms and benefits of medical interventions. *Med Decis Making*, 2007. 27(5): p. 681-95., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873256>
444. National Institute for Clinical Excellence, The Diagnosis and Treatment of Lung Cancer. NICE guideline.. URL: www.guidance.nice.org.uk/CG24, 2009.
445. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF):, Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Langversion 1.1, 2015, AWMF-Registernummer: 128/001OL, <http://leitlinienprogramm.onkologie.de/Palliativmedizin.80.0.html>, (Zugriff am: 29.10.2015).
446. Engel, G. L., The biopsychosocial model and the education of health professionals. *Gen Hosp Psychiatry*, 1979. 1(2): p. 156-65.
447. Borrell-Carrio, F., Suchman, A. L., Epstein, R. M., The biopsychosocial model 25 years later: principles, practice, and scientific inquiry. *Ann Fam Med*, 2004. 2(6): p. 576-82., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15576544>
448. Dowsett, S. M., Saul, J. L., Butow, P. N., Dunn, S. M., Boyer, M. J., Findlow, R., et.al. Communication styles in the cancer consultation: preferences for a patient-centred approach. *Psychooncology*, 2000. 9(2): p. 147-156., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10767752>
449. Friedrichsen, M. J., Strang, P. M., Carlsson, M. E., Breaking bad news in the transition from curative to palliative cancer care—patient's view of the doctor giving the information. *Support Care Cancer*, 2000. 8(6): p. 472-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11094992>
450. Parker, P. A., Davison, B. J., Tishelman, C., Brundage, M. D., Team, Scrn Communication, What do we know about facilitating patient communication in the cancer care setting?. *Psychooncology*, 2005. 14(10): p. 848-58; discussion 859-60., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16200511>
451. Steinhauser, K. E., Christakis, N. A., Clipp, E. C., McNeilly, M., Grambow, S., Parker, J., et.al. Preparing for the end of life: preferences of patients, families, physicians, and other care providers. *J Pain Symptom Manage*, 2001. 22(3): p. 727-37., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11532586>
452. Thorne, S. E., Kuo, M., Armstrong, E. A., McPherson, G., Harris, S. R., Hislop, T. G., 'Being known': patients' perspectives of the dynamics of human connection in cancer care. *Psychooncology*, 2005. 14(10): p. 887-98; discussion 899-900., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16200520>
453. Zachariae, R., Pedersen, C. G., Jensen, A. B., Ehrnrooth, E., Rossen, P. B., von der Maase, H., Association of perceived physician communication style with patient satisfaction, distress, cancer-related self-efficacy, and perceived control over the disease. *Br J Cancer*, 2003. 88(5): p. 658-65., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2376357>
454. Fogarty, LA, Curbow, BA, Wingard, JR, McDonnell, K, Somerfield, MR., Can 40 seconds of compassion reduce patient anxiety?. *J Clin Oncol*, 1999. 17 (1): p. 371-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458256>
455. Tulskey, J. A., Arnold, R. M., Alexander, S. C., Olsen, M. K., Jeffreys, A. S., Rodriguez, K. L., et.al. Enhancing communication between oncologists and patients with a computer-based training program: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2011. 155(9): p. 593-601., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22041948>
456. Kahn, K. L., Schneider, E. C., Malin, J. L., Adams, J. L., Epstein, A. M., Patient centered experiences in breast cancer: predicting long-term adherence to tamoxifen use. *Med Care*, 2007. 45(5): p. 431-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17446829>
457. Keller, MB., Y., Patientenzentrierte Kommunikation in der Onkologie - Erfahrungen mit dem KOMPASS Training.. *Psychoonkologie*, 2013. p. 147-65.

458. Salmon, P., Young, B., Core assumptions and research opportunities in clinical communication.. Patient education and counseling., 2005. 58(3): p. 225-34., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16024210>
459. Schmid Mast, M., Kindlimann, A., Langewitz, W., Recipients' perspective on breaking bad news: how you put it really makes a difference. Patient Educ Couns, 2005. 58(3): p. 244-51., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16081235>
460. Weeks, J.C., Catalano, P.J., Cronin, A., Finkelman, M.D., Mack, J.W., Keating, N.L., et.al. Patients' expectations about effects of chemotherapy for advanced cancer.. N Engl J Med, 2012. 367(17): p. 1616-25., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23094723>
461. Gabrijel, S, Grize, L, Helfenstein, E, Brutsche, M, Grossman, P, Tamm, M, et.al. Receiving the Diagnosis of Lung Cancer: Patient Recall of Information and Satisfaction With Physician Communication.. J Clin Oncol, 2008. 26 (2): p. 297-302., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182671>
462. Nehls, W., Gabrijel, S., Kiss, A., Kollmeier, J., Schmalz, O., Albrecht, H., et.al. Physician Communication in a Lung Cancer Center – Does the Message Come Across ?. Journal of Respiratory Medicine, 2013. 67: p. 688-693., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24323560>
463. Quirt, CF, Mackillop, WJ, Ginsburg, AD, Sheldon, L, Brundage, M, Dixon, P, et.al. Do doctors know when their patients don't?: A survey of doctor-patient communication in lung cancer.. Lung Cancer, 1997. 18(1): p. 1-20., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9268944>
464. Fallowfield, L., Jenkins, V., Farewell, V., Saul, J., Duffy, A., Eves, R., Efficacy of a Cancer Research UK communication skills training model for oncologists: a randomised controlled trial. Lancet, 2002. 359(9307): p. 650-656., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11879860>
465. Schofield, P. E., Butow, P. N., Thompson, J. F., Tattersall, M. H., Beeney, L. J., Dunn, S. M., Psychological responses of patients receiving a diagnosis of cancer. Ann Oncol, 2003. 14(1): p. 48-56., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12488292>
466. Fallowfield, L.J., Jenkins, V.A., Beveridge, H.A., Truth may hurt but deceit hurts more: communication in palliative care.. Palliat Med, 2002. 16(4): p. 297-303., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12132542>
467. Baile, W. F., Beale, E. A., Giving bad news to cancer patients: matching process and content. J Clin Oncol, 2001. 19(9): p. 2575-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331340>
468. Baile, W. F., De Panfilis, L., Tanzi, S., Moroni, M., Walters, R., Biasco, G., Using sociodrama and psychodrama to teach communication in end-of-life care. J Palliat Med, 2012. 15(9): p. 1006-10., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22799884>
469. Baile, W. F., Walters, R., Applying sociodramatic methods in teaching transition to palliative care. J Pain Symptom Manage, 2013. 45(3): p. 606-19., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22889858>
470. Maguire, P., Pitceathly, C., Key communication skills and how to acquire them. BMJ, 2002. 325(7366): p. 697-700.
471. Evans, W. G., Tulskey, J. A., Back, A. L., Arnold, R. M., Communication at times of transitions: how to help patients cope with loss and re-define hope. Cancer J, 2006. 12(5): p. 417-24., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17034677>
472. Stiefel, F., Barth, J., Bensing, J., Fallowfield, L., Jost, L., Razavi, D., et.al. Communication skills training in oncology: a position paper based on a consensus meeting among European experts in 2009. Ann Oncol, 2010. 21(2): p. 204-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20026475>
473. Vitinius, F., Sonntag, B., Barthel, Y., Brennfleck, B., Kuhnt, S., Werner, A., et.al. [KoMPASS—design, implementation and experiences concerning a structured communication skills training for physicians dealing with oncology]. Psychother Psychosom Med Psychol, 2013. 63(12): p. 482-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23677627>
474. Schildmann, J., V., J., Die Ausbildung kommunikativer Fähigkeiten in der Medizin.. Zeitschrift für Palliativmedizin, 2001. 2(4): p. 99-106.

475. Schildmann, J., S.C., Schildmann, E., Klambeck, A., Ortwein, H., Vollmann, J., „Wahrheit am Krankenbett“: Evaluation einer ärztlichen Fortbildung zur professionellen Aufklärung schwer kranker Patienten.. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2011. 136(15): p. 757-761.
476. Baile, W. F., Aaron, J., Patient-physician communication in oncology: past, present, and future. Curr Opin Oncol, 2005. 17(4): p. 331-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15933462>
477. Baile, W. F., Lenzi, R., Kudelka, A. P., Maguire, P., Novack, D., Goldstein, M., et.al. Improving physician-patient communication in cancer care: outcome of a workshop for oncologists. J Cancer Educ, 1997. 12(3): p. 166-73., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9376255>
478. Campbell, E. M., Sanson-Fisher, R. W., Breaking bad news. 3: Encouraging the adoption of best practices. Behav Med, 1998. 24(2): p. 73-80., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9695898>
479. Davies, P, Delivering bad news. Communication skills must be part of medical education in all specialties.. BMJ, 2001. 322(7290):, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11321017>
480. Improving communication skills—a randomized controlled behaviorally oriented intervention study for residents in internal medicine.. Psychosom Med., 1998. 60(3): p. 268-76., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9625213>
481. Nehls, W., Gabrijel, S., Kiss, A., Delis, S., Black, N.B., al, et, Communication Skills Training Significantly Improves Lung Cancer Patient,s Understanding. J Palliat Care Med, 2014. 4(4): p. 182., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15106217>
482. Baile, W. F., Buckman, R., Lenzi, R., Glober, G., Beale, E. A., Kudelka, A. P., SPIKES-A six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. Oncologist., 2000. 5(4): p. 302-311., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10964998>
483. Back, A. L., Arnold, R. M., Baile, W. F., Tulsky, J. A., Fryer-Edwards, K., Approaching difficult communication tasks in oncology. CA Cancer J Clin, 2005. 55(3): p. 164-77., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15890639>
484. Turnbull, G., al, et, Psychosocial Health Care for Cancer Patients and Their Families., 2010.
485. Maguire, P., Improving communication with cancer patients. Eur J Cancer, 1999. 35(14): p. 2058-65.
486. Gasper, MW., Weber, M., Kommunikation in der Palliativmedizin. Z Palliativmed, 2010. 11: p. 167-179.
487. Langewitz, W., Arzt-Patienten-Kommunikation. Mitteilen schlechter Nachrichten.. Brähler ES, B., editor. Handlungsfelder in der psychosozialen Medizin. Göttingen: Hogrefe., 2002.
488. Epstein, RMS., Richard, L., Patient-Centered Communication in Cancer Care: Promoting Healing and Reducing Suffering.. Institute USDDHAHS-NC, editor: National Cancer Institute, 2007.
489. NationalInsituteOfClinicalExcellence, Guidance on Cancer Services: Improving Supportive and Palliative Care for Adults with Cancer - Face-to-face communication, 2004: London.
490. Smith, T. J., Temin, S., Alesi, E. R., Abernethy, A. P., Balboni, T. A., Basch, E. M., et.al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. J Clin Oncol, 2012. 30(8): p. 880-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22312101>
491. Baile W, Parker P., Breaking Bad News. In: Kissane D, Bultz B, Butow P, Finlay I, editor. Handbook of Communication in Oncology and Palliative Care. Oxford: University Press, 2010. p. 101-12.
492. Arora, N. K., Interacting with cancer patients: the significance of physicians' communication behavior. Soc Sci Med, 2003. 57(5): p. 791-806., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12850107>
493. Thompson, DK., Pedersen, AF., Johansen, MB., Jensen, AB., Zachariae, R., Breast cancer patients,narratives about positive and negative communication experiences.. Acta Oncol, 2007. 46(7): p. 900-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17917822>
494. Wright, E. B., Holcombe, C., Salmon, P., Doctors' communication of trust, care, and respect in breast cancer: qualitative study. BMJ, 2004. 328(7444): p. 864., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15054034>

495. Parker, S. M., Clayton, J. M., Hancock, K., Walder, S., Butow, P. N., Carrick, S., et.al. A systematic review of prognostic/end-of-life communication with adults in the advanced stages of a life-limiting illness: patient/caregiver preferences for the content, style, and timing of information. *J Pain Symptom Manage*, 2007. 34(1): p. 81-93., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531434>
496. Temel, J. S., Greer, J. A., Muzikansky, A., Gallagher, E. R., Admane, S., Jackson, V. A., et.al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2010. 363(8): p. 733-42., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818875>
497. Schapira, L, Butow, P, Brown, R, Boyle, F, Pessimism is no poison.. *J Clin Oncol*, 2010. 28 (4): p. 705-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917853>
498. Venetis, M. K., Robinson, J. D., Turkiewicz, K. L., Allen, M., An evidence base for patient-centered cancer care: a meta-analysis of studies of observed communication between cancer specialists and their patients. *Patient Educ Couns*, 2009. 77(3): p. 379-83., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19836920>
499. Zolnierok, K. B., Dimatteo, M. R., Physician communication and patient adherence to treatment: a meta-analysis. *Med Care*, 2009. 47(8): p. 826-34., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2728700>
500. Dyar, Stephen, Lesperance, Mary, Shannon, Robert, Sloan, Jeff, Colon-Otero, Gerardo, A nurse practitioner directed intervention Improves the quality of life of patients with metastatic cancer: Results of a randomized pilot study. *Journal of Palliative Medicine*, 2012. 15(8): p. 890-895.
501. Bakitas, M., Lyons, K. D., Hegel, M. T., Balan, S., Brokaw, F. C., Seville, J., et.al. Effects of a palliative care intervention on clinical outcomes in patients with advanced cancer: the Project ENABLE II randomized controlled trial. *JAMA*, 2009. 302(7): p. 741-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690306>
502. Mack, J. W., Cronin, A., Keating, N. L., Taback, N., Huskamp, H. A., Malin, J. L., et.al. Associations between end-of-life discussion characteristics and care received near death: a prospective cohort study. *J Clin Oncol*, 2012. 30(35): p. 4387-95., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23150700>
503. Wright, AA, Zhang, B, Ray, A, Mack, JW, Trice, E, Balboni, T, et.al. Association between end-of-life discussions, patient mental health, medical care near death, and caregiver bereavement adjustment.. *JAMA*, 2008. 300 (14): p. 1665-73., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18840840>
504. Mack, J. W., Weeks, J. C., Wright, A. A., Block, S. D., Prigerson, H. G., End-of-life discussions, goal attainment, and distress at the end of life: predictors and outcomes of receipt of care consistent with preferences. *J Clin Oncol*, 2010. 28(7): p. 1203-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124172>
505. Clayton, J. M., Butow, P. N., Tattersall, M. H., When and how to initiate discussion about prognosis and end-of-life issues with terminally ill patients. *J Pain Symptom Manage*, 2005. 30(2): p. 132-44., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16125028>
506. Gysels, M., Richardson, A., Higginson, I. J., Communication training for health professionals who care for patients with cancer: a systematic review of training methods. *Support Care Cancer*, 2005. 13(6): p. 356-66.
507. Huskamp, HA, Keating, NL, Malin, JL, Zaslavsky, AM, Weeks, JC, Earle, CC, et.al. Discussions with physicians about hospice among patients with metastatic lung cancer.. *Arch Intern Med*, 2009. 169 (10): p. 954-62., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19468089>
508. Keating, NL, Landrum, MB, Rogers, SO, al, Jr et, Physician factors associated with discussions about end-of-life care.. *Cancer*, 2010. 116 (4): p. 998-1006., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20066693>
509. Baile, W. F., Lenzi, R., Parker, P. A., Buckman, R., Cohen, L., Oncologists' attitudes toward and practices in giving bad news: an exploratory study. *J Clin Oncol*, 2002. 20(8): p. 2189-96., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11956281>

510. Christakis, N.A., Iwashyna, T.J., Attitude and self-reported practice regarding prognostication in a national sample of internists.. Arch Intern Med, 1998. 158(21): p. 2389-95., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9827791>
511. Arnold, E. M., Artin, K. A., Person, J. L., Griffith, D. L., Consideration of hastening death among hospice patients and their families. J Pain Symptom Manage, 2004. 27(6): p. 523-32., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15165650>
512. Kohlwes, R. J., Koepsell, T. D., Rhodes, L. A., Pearlman, R. A., Physicians' responses to patients' requests for physician-assisted suicide. Arch Intern Med, 2001. 161(5): p. 657-63., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11231697>
513. Hagerty, R. G., Butow, P. N., Ellis, P. A., Lobb, E. A., Pendlebury, S., Leighl, N., et.al. Cancer patient preferences for communication of prognosis in the metastatic setting. J Clin Oncol, 2004. 22(9): p. 1721-30., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15117995>
514. Kirk, P., Kirk, I., Kristjanson, L.J., What do patients receiving palliative care for cancer and their families want to be told? A Canadian and Australian qualitative study.. BMJ, 2004. 328(7452): p. 1343., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15151964>
515. Yun, Y. H., Lee, C. G., Kim, S. Y., Lee, S. W., Heo, D. S., Kim, J. S., et.al. The attitudes of cancer patients and their families toward the disclosure of terminal illness. J Clin Oncol, 2004. 22(2): p. 307-14., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14722040>
516. Hagerty, RG, Butow, PN, Ellis, PM, Dimitry, S, Tattersall, MH., Communicating prognosis in cancer care: a systematic review of the literature.. Ann Oncol, 2005. 16 (7): p. 1005-53., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939716>
517. Pardon, K, Deschepper, R, Vander Stichele, R, Bernheim, J, Mortier, F, Schallier, D, et.al. Are patients' preferences for information and participation in medical decision-making being met? Interview study with lung cancer patients.. Palliat Med, 2011. 25 (1): p. 62-70.
518. Berry, S. R., Just say die. J Clin Oncol, 2008. 26(1): p. 157-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18165651>
519. Clayton, J. M., Butow, P. N., Tattersall, M. H., Devine, R. J., Simpson, J. M., Aggarwal, G., et.al. Randomized controlled trial of a prompt list to help advanced cancer patients and their caregivers to ask questions about prognosis and end-of-life care. J Clin Oncol, 2007. 25(6): p. 715-23., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17308275>
520. Clayton, J. M., Hancock, K., Parker, S., Butow, P. N., Walder, S., Carrick, S., et.al. Sustaining hope when communicating with terminally ill patients and their families: a systematic review. Psychooncology, 2008. 17(7): p. 641-59., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18022831>
521. Birim, O., Maat, A. P., Kappetein, A. P., Van Meerbeeck, J. P., Damhuis, R. A., Bogers, A. J., Validation of the Charlson comorbidity index in patients with operated primary non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg, 2003. 23(1): p. 30-34., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12493500>
522. Sawada, S., Komori, E., Nogami, N., Bessho, A., Segawa, Y., Shinkai, T., et.al. Advanced age is not correlated with either short-term or long-term postoperative results in lung cancer patients in good clinical condition. Chest, 2005. 128(3): p. 1557-1563., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16162758>
523. Firat, S., Pleister, A., Byhardt, R. W., Gore, E., Age is independent of comorbidity influencing patient selection for combined modality therapy for treatment of stage III nonsmall cell lung cancer (NSCLC). Am J Clin Oncol, 2006. 29(3): p. 252-257., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16755178>
524. Detterbeck, F. C., General aspects of surgical treatment. In: Diagnosis and treatment of lung cancer : an evidence-based guide for the practicing clinician (Eds.Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Roseman JG).), 2001. p. 133-147.
525. Nagasaki, F., Flehinger, B. J., Martini, N., Complications of surgery in the treatment of carcinoma of the lung. Chest, 1982. 82(1): p. 25-29., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7083931>

526. Kavalieratos, D, Corbelli, J, Zhang, D, Dionne-Odom, JN, Ernecoff, NC, Hanmer, J, et.al. Association Between Palliative Care and Patient and Caregiver Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis., 2016. 316 (20)(20): p. 2104-2114., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27893131>
527. Haun, MW, Estel, S, Rücker, G, Friederich, HC, Villalobos, M, Thomas, M, et.al. Early palliative care for adults with advanced cancer., 2017. 6 (0): p. CD011129., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28603881>
528. May, P, Normand, C, Cassel, JB, Del Fabbro, E, Fine, RL, Menz, R, et.al. Economics of Palliative Care for Hospitalized Adults With Serious Illness: A Meta-analysis., 2018. 178 (6)(6): p. 820-829., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29710177>
529. Kraywinkel, Klaus, Barnes, Benjamin, Epidemiologie des kleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland, 2017/4. 23(5): p. 334 - 339.
530. Pirl, W. F., Greer, J. A., Traeger, L., Jackson, V., Lennes, I. T., Gallagher, E. R., et.al. Depression and survival in metastatic non-small-cell lung cancer: effects of early palliative care. J Clin Oncol, 2012. 30(12): p. 1310-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22430269>
531. Greer, J. A., Pirl, W. F., Jackson, V. A., Muzikansky, A., Lennes, I. T., Heist, R. S., et.al. Effect of early palliative care on chemotherapy use and end-of-life care in patients with metastatic non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol, 2012. 30(4): p. 394-400., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22203758>
532. Temel, J. S., Greer, J. A., Admane, S., Gallagher, E. R., Jackson, V. A., Lynch, T. J., et.al. Longitudinal perceptions of prognosis and goals of therapy in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: results of a randomized study of early palliative care. J Clin Oncol, 2011. 29(17): p. 2319-26., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21555700>
533. El-Jawahri, A., Greer, J. A., Temel, J. S., Does palliative care improve outcomes for patients with incurable illness? A review of the evidence. J Support Oncol, 2011. 9(3): p. 87-94., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21702398>
534. Jacobsen, J., Jackson, V., Dahlin, C., Greer, J., Perez-Cruz, P., Billings, J. A., et.al. Components of early outpatient palliative care consultation in patients with metastatic nonsmall cell lung cancer. J Palliat Med, 2011. 14(4): p. 459-64., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21417739>
535. Irwin, K. E., Greer, J. A., Khatib, J., Temel, J. S., Pirl, W. F., Early palliative care and metastatic non-small cell lung cancer: potential mechanisms of prolonged survival. Chron Respir Dis, 2013. 10(1): p. 35-47., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23355404>
536. Smith, M. E., Chiovaro, J. C., O'Neil, M., Kansagara, D., Quinones, A. R., Freeman, M., et.al. Early warning system scores for clinical deterioration in hospitalized patients: a systematic review. Ann Am Thorac Soc, 2014. 11(9): p. 1454-65., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25296111>
537. Ford, D. W., Koch, K. A., Ray, D. E., Selecky, P. A., Palliative and end-of-life care in lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest, 2013. 143(5 Suppl): p. e498S-512S., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649453>
538. Kraywinkel, Klaus, Schönfeld, Ina, Epidemiologie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland, 2018. 24(12): p. 946 - 951., <https://doi.org/10.1007/s00761-018-0480-2>
539. Badr, H., Smith, C. B., Goldstein, N. E., Gomez, J. E., Redd, W. H., Dyadic psychosocial intervention for advanced lung cancer patients and their family caregivers: Results of a randomized pilot trial. Cancer, 2014., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25209975>
540. Zimmermann, C., Swami, N., Krzyzanowska, M., Hannon, B., Leighl, N., Oza, A., et.al. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. Lancet, 2014. 383(9930): p. 1721-30., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24559581>
541. Bakitas, M. A., Tosteson, T. D., Li, Z., Lyons, K. D., Hull, J. G., Li, Z., et.al. Early Versus Delayed Initiation of Concurrent Palliative Oncology Care: Patient Outcomes in the ENABLE III Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol, 2015. 33(13): p. 1438-45., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25800768>

542. Gärtner, J, Daun, M, Wolf, J, von Bergwelt-Baildon, M, Hallek, M, Early Palliative Care: Pro, but Please Be Precise!, 2019. 42 (1-2)(1-2): p. 11-18., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30685764>
543. Ferrell, BR, Temel, JS, Temin, S, Alesi, ER, Balboni, TA, Basch, EM, et.al. Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update., 2017. 35 (1)(1): p. 96-112., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28034065>
544. Hui, D., Kim, Y. J., Park, J. C., Zhang, Y., Strasser, F., Cherny, N., et.al. Integration of oncology and palliative care: a systematic review. *Oncologist*, 2015. 20(1): p. 77-83., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25480826>
545. Jackson, V. A., Jacobsen, J., Greer, J. A., Pirl, W. F., Temel, J. S., Back, A. L., The cultivation of prognostic awareness through the provision of early palliative care in the ambulatory setting: a communication guide. *J Palliat Med*, 2013. 16(8): p. 894-900., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23786425>
546. Lazenby, Mark, Dixon, Jane, Bai, Mei, McCorkle, Ruth, Comparing the distress thermometer (DT) with the patient health questionnaire (PHQ)-2 for screening for possible cases of depression among patients newly diagnosed with advanced cancer. *Palliative & Supportive Care*, 2014. 12(1): p. 63-68., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24468423>
547. Gaertner, J., Wolf, J., Voltz, R., Early palliative care for patients with metastatic cancer. *Curr Opin Oncol*, 2012. 24(4): p. 357-62., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22476189>
548. Gaertner, J., Wolf, J., Hallek, M., Glossmann, J. P., Voltz, R., Standardizing integration of palliative care into comprehensive cancer therapy—a disease specific approach. *Support Care Cancer*, 2011. 19(7): p. 1037-43., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21432009>
549. Vanbutsele, G, Pardon, K, Van Belle, S, Surmont, V, De Laat, M, Colman, R, et.al. Effect of early and systematic integration of palliative care in patients with advanced cancer: a randomised controlled trial., 2018. 19 (3)(3): p. 394-404., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29402701>
550. Palma, D, Lagerwaard, F, Rodrigues, G, Haasbeek, C, Senan, S, Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD: stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review., 2012. 82 (3)(3): p. 1149-56., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21640513>
551. Senthil, S, Haasbeek, CJ, Slotman, BJ, Senan, S, Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for central lung tumours: a systematic review., 2013. 106 (3)(3): p. 276-82., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23462705>
552. Grills, IS, Hope, AJ, Guckenberger, M, Kestin, LL, Werner-Wasik, M, Yan, D, et.al. A collaborative analysis of stereotactic lung radiotherapy outcomes for early-stage non-small-cell lung cancer using daily online cone-beam computed tomography image-guided radiotherapy., 2012. 7 (9)(9): p. 1382-93., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22843086>
553. Creach, KM, El Naqa, I, Bradley, JD, Olsen, JR, Parikh, PJ, Drzymala, RE, et.al. Dosimetric predictors of chest wall pain after lung stereotactic body radiotherapy., 2012. 104 (1)(1): p. 23-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22385795>
554. Taremi, M, Hope, A, Dachele, M, Pearson, S, Fung, S, Purdie, T, et.al. Stereotactic body radiotherapy for medically inoperable lung cancer: prospective, single-center study of 108 consecutive patients., 2012. 82 (2)(2): p. 967-73., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21377293>
555. Verstegen, NE, Lagerwaard, FJ, Haasbeek, CJ, Slotman, BJ, Senan, S, Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy following a clinical diagnosis of stage I NSCLC: comparison with a contemporaneous cohort with pathologically proven disease., 2011. 101 (2)(2): p. 250-4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22056535>
556. Fernando, HC, Landreneau, RJ, Mandrekar, SJ, Nichols, FC, Hillman, SL, Heron, DE, et.al. Impact of brachytherapy on local recurrence rates after sublobar resection: results from ACOSOG Z4032 (Alliance), a phase III randomized trial for high-risk operable non-small-cell lung cancer., 2014. 32 (23)(23): p. 2456-62., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24982457>
557. Guckenberger, M, Andratschke, N, Alheit, H, Holy, R, Moustakis, C, Nestle, U, et.al. Definition of stereotactic body radiotherapy: principles and practice for the treatment of stage I non-small cell lung cancer., 2014. 190 (1)(1): p. 26-33., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24052011>

558. Ball, D, Mai, GT, Vinod, S, Babington, S, Ruben, J, Kron, T, et.al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial., 2019. 20 (4)(4): p. 494-503., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30770291>
559. Bezjak, A, Paulus, R, Gaspar, LE, Timmerman, RD, Straube, WL, Ryan, WF, et.al. Safety and Efficacy of a Five-Fraction Stereotactic Body Radiotherapy Schedule for Centrally Located Non-Small-Cell Lung Cancer: NRG Oncology/ROG 0813 Trial., 2019. 37 (15)(15): p. 1316-1325., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30943123>
560. Varlotto, J, Fakiris, A, Flickinger, J, Medford-Davis, L, Liss, A, Shelkey, J, et.al. Matched-pair and propensity score comparisons of outcomes of patients with clinical stage I non-small cell lung cancer treated with resection or stereotactic radiosurgery., 2013. 119 (15)(15): p. 2683-91., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23605504>
561. Yerokun, BA, Yang, CJ, Gulack, BC, Li, X, Mulvihill, MS, Gu, L, et.al. A national analysis of wedge resection versus stereotactic body radiation therapy for stage IA non-small cell lung cancer., 2017. 154 (2)(2): p. 675-686.e4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28461054>
562. Mokhles, S, Versteegen, N, Maat, AP, Birim, Ö, Bogers, AJ, Mokhles, MM, et.al. Comparison of clinical outcome of stage I non-small cell lung cancer treated surgically or with stereotactic radiotherapy: results from propensity score analysis., 2015. 87 (3)(3): p. 283-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25622781>
563. Ezer, N, Veluswamy, RR, Mhango, G, Rosenzweig, KE, Powell, CA, Wisnivesky, JP, Outcomes after Stereotactic Body Radiotherapy versus Limited Resection in Older Patients with Early-Stage Lung Cancer., 2015. 10 (8)(8): p. 1201-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26200275>
564. Fernandez, FG, Crabtree, TD, Liu, J, Meyers, BF, Sublobar resection versus definitive radiation in patients with stage IA non-small cell lung cancer., 2012. 94 (2)(2): p. 354-60; discussion 360-1., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22429673>
565. De Ruyscher, D, Faivre-Finn, C, Nestle, U, Hurkmans, CW, Le Péchoux, C, Price, A, et.al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer recommendations for planning and delivery of high-dose, high-precision radiotherapy for lung cancer., 2010. 28 (36)(36): p. 5301-10., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21079134>
566. Cao, C, Wang, D, Chung, C, Tian, D, Rimner, A, Huang, J, et.al. A systematic review and meta-analysis of stereotactic body radiation therapy versus surgery for patients with non-small cell lung cancer., 2019. 157 (1)(1): p. 362-373.e8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482524>
567. Haasbeek, CJ, Lagerwaard, FJ, Slotman, BJ, Senan, S, Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early-stage lung cancer., 2011. 6 (12)(12): p. 2036-43., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21892102>
568. Timmerman, R, McGarry, R, Yiannoutsos, C, Papiez, L, Tudor, K, DeLuca, J, et.al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer., 2006. 24 (30)(30): p. 4833-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17050868>
569. Zhang, J, Yang, F, Li, B, Li, H, Liu, J, Huang, W, et.al. Which is the optimal biologically effective dose of stereotactic body radiotherapy for Stage I non-small-cell lung cancer? A meta-analysis., 2011. 81 (4)(4): p. e305-16., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21658853>
570. Stahl, JM, Ross, R, Harder, EM, Mancini, BR, Soulos, PR, Finkelstein, SE, et.al. The Effect of Biologically Effective Dose and Radiation Treatment Schedule on Overall Survival in Stage I Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated With Stereotactic Body Radiation Therapy., 2016. 96 (5)(5): p. 1011-1020., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27869080>
571. Benedict, SH, Yenice, KM, Followill, D, Galvin, JM, Hinson, W, Kavanagh, B, et.al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101., 2010. 37 (8)(8): p. 4078-101., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20879569>
572. Raz, DJ, Zell, JA, Ou, SH, Gandara, DR, Anton-Culver, H, Jablons, DM, Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection., 2007. 132 (1)(1): p. 193-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17505036>

573. Harpole, D. H., Jr., DeCamp, M. M., Jr., Daley, J., Hur, K., Oprian, C. A., Henderson, W. G., et.al. Prognostic models of thirty-day mortality and morbidity after major pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999. 117(5): p. 969-979., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10220692>
574. Ginsberg, R. J., Rubinstein, L. V., Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann.Thorac Surg*, 1995. 60(3): p. 615-622., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7677489>
575. Harada, H., Okada, M., Sakamoto, T., Matsuoka, H., Tsubota, N., Functional advantage after radical segmentectomy versus lobectomy for lung cancer. *Ann.Thorac Surg*, 2005. 80(6): p. 2041-2045., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16305841>
576. Keenan, R. J., Landreneau, R. J., Maley, R. H., Jr., Singh, D., Macherey, R., Bartley, S., et.al. Segmental resection spares pulmonary function in patients with stage I lung cancer. *Ann.Thorac.Surg.*, 2004. 78(1): p. 228-233., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15223434>
577. Okada, M., Yoshikawa, K., Hatta, T., Tsubota, N., Is segmentectomy with lymph node assessment an alternative to lobectomy for non-small cell lung cancer of 2 cm or smaller?. *Ann.Thorac.Surg.*, 2001. 71(3): p. 956-960., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11269480>
578. Date, H., Andou, A., Shimizu, N., The value of limited resection for „clinical“ stage I peripheral non-small cell lung cancer in poor-risk patients: comparison of limited resection and lobectomy by a computer-assisted matched study. *Tumori*, 1994. 80(6): p. 422-426., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7900230>
579. Allen, M. S., Darling, G. E., Pechet, T. T., Mitchell, J. D., Herndon, J. E., Landreneau, R. J., et.al. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. *Ann.Thorac.Surg.*, 2006. 81(3): p. 1013-1019., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16488712>
580. Powell, JW, Dexter, E, Scalzetti, EM, Bogart, JA, Treatment advances for medically inoperable non-small-cell lung cancer: emphasis on prospective trials., 2009. 10 (9)(9): p. 885-94., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19717090>
581. Onishi, H., Shirato, H., Nagata, Y., Hiraoka, M., Fujino, M., Gomi, K., et.al. Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy (HypoFXSRT) for Stage I Non-small Cell Lung Cancer: Updated Results of 257 Patients in a Japanese Multi-institutional Study. *J Thorac Oncol*, 2007. 2(7 Suppl 3): p. S94-S100., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17603311>
582. Grills, IS, Mangona, VS, Welsh, R, Chmielewski, G, McInerney, E, Martin, S, et.al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer., 2010. 28 (6)(6): p. 928-35., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20065181>
583. Shirvani, SM, Jiang, J, Chang, JY, Welsh, JW, Gomez, DR, Swisher, S, et.al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly., 2012. 84 (5)(5): p. 1060-70., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22975611>
584. Paul, S, Lee, PC, Mao, J, Isaacs, AJ, Sedrakyan, A, Long term survival with stereotactic ablative radiotherapy (SABR) versus thoracoscopic sublobar lung resection in elderly people: national population based study with propensity matched comparative analysis., 2016. 354 (0): p. i3570., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27400862>
585. De Ruysscher, D, Faivre-Finn, C, Moeller, D, Nestle, U, Hurkmans, CW, Le Péchoux, C, et.al. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer., 2017. 124 (1)(1): p. 1-10., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28666551>
586. Cao, C, Wang, D, Chung, C, Tian, D, Rimner, A, Huang, J, et.al. A systematic review and meta-analysis of stereotactic body radiation therapy versus surgery for patients with non-small cell lung cancer., 2019. 157 (1)(1): p. 362-373.e8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482524>
587. Wu, J, Bai, HX, Chan, L, Su, C, Zhang, PJ, Yang, L, et.al. Sublobar resection compared with stereotactic body radiation therapy and ablation for early stage non-small cell lung cancer: A National Cancer Database study., 2020. 160 (5)(5): p. 1350-1357.e11., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32033815>

588. Matsuo, Y, Chen, F, Hamaji, M, Kawaguchi, A, Ueki, N, Nagata, Y, et.al. Comparison of long-term survival outcomes between stereotactic body radiotherapy and sublobar resection for stage I non-small-cell lung cancer in patients at high risk for lobectomy: A propensity score matching analysis., 2014. 50 (17)(17): p. 2932-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25281527>
589. Wen, SW, Han, L, Lv, HL, Xu, YZ, Li, ZH, Wang, MB, et.al. A Propensity-Matched Analysis of Outcomes of Patients with Clinical Stage I Non-Small Cell Lung Cancer Treated surgically or with stereotactic radiotherapy: A Meta-Analysis., 2019. 32 (1)(1): p. 27-34., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28985095>
590. Li, H, Shen, Y, Wu, Y, Cai, S, Zhu, Y, Chen, S, et.al. Stereotactic Body Radiotherapy Versus Surgery for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer., 2019. 243 (0): p. 346-353., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31277011>
591. Mountain, C. F., Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest, 1997. 111(6): p. 1710-1717., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187198>
592. Okada, M., Nishio, W., Sakamoto, T., Uchino, K., Yuki, T., Nakagawa, A., et.al. Evolution of surgical outcomes for nonsmall cell lung cancer: time trends in 1465 consecutive patients undergoing complete resection. Ann.Thorac Surg, 2004. 77(6): p. 1926-1930., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15172237>
593. Licker, M., Spiliopoulos, A., Frey, J. G., de Perrot M., Chevalley, C., Tschopp, J. M., Management and outcome of patients undergoing thoracic surgery in a regional chest medical centre. Eur.J Anaesthesiol., 2001. 18(8): p. 540-547., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11473561>
594. Bernard, A., Ferrand, L., Hagry, O., Benoit, L., Cheynel, N., Favre, J. P., Identification of prognostic factors determining risk groups for lung resection. Ann.Thorac.Surg., 2000. 70(4): p. 1161-1167., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11081862>
595. Battafarano, R. J., Piccirillo, J. F., Meyers, B. F., et al., Impact of comorbidity on survival after surgical resection in patients with stage I non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg, 2002. 123: p. 280-287., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11828287>
596. Van Meerbeeck, J. P., Damhuis, R. A., Vos de Wael, M. L., High postoperative risk after pneumonectomy in elderly patients with right-sided lung cancer. Eur.Respir.J., 2002. 19(1): p. 141-145., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11852891>
597. Sok, M., Dragas, A. Z., Erzen, J., Jerman, J., Sources of pathogens causing pleuropulmonary infections after lung cancer resection. Eur.J.Cardiothorac.Surg., 2002. 22(1): p. 23-27., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12103368>
598. Wahi, R., McMurtrey, M. J., DeCaro, L. F., Mountain, C. F., Ali, M. K., Smith, T. L., et.al. Determinants of perioperative morbidity and mortality after pneumonectomy. Ann.Thorac.Surg., 1989. 48(1): p. 33-37., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2764597>
599. Bao, F, Ye, P, Yang, Y, Wang, L, Zhang, C, Lv, X, et.al. Segmentectomy or lobectomy for early stage lung cancer: a meta-analysis., 2014. 46 (1)(1): p. 1-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24321996>
600. Weinmann, M., Jeremic, B., Toomes, H., Friedel, G., Bamberg, M., Treatment of lung cancer in the elderly. Part I: non-small cell lung cancer. Lung Cancer, 2003. 39(3): p. 233-253., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12609562>
601. Ng, CSH, MacDonald, JK, Gilbert, S, Khan, AZ, Kim, YT, Louie, BE, et.al. Optimal Approach to Lobectomy for Non-Small Cell Lung Cancer: Systemic Review and Meta-Analysis., 2019. 14 (2)(2): p. 90-116., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31039680>
602. Wang, Z, Pang, L, Tang, J, Cheng, J, Chen, N, Zhou, J, et.al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus muscle-sparing thoracotomy for non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis., 2019. 19 (1)(1): p. 144., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31615490>
603. Bendixen, M, Jørgensen, OD, Kronborg, C, Andersen, C, Licht, PB, Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial., 2016. 17 (6)(6): p. 836-844., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27160473>

604. Long, H, Tan, Q, Luo, Q, Wang, Z, Jiang, G, Situ, D, et.al. Thoracoscopic Surgery Versus Thoracotomy for Lung Cancer: Short-Term Outcomes of a Randomized Trial., 2018. 105 (2)(2): p. 386-392., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29198623>
605. Palade, E, Passlick, B, Osei-Agyemang, T, Günter, J, Wiesemann, S, Video-assisted vs open mediastinal lymphadenectomy for Stage I non-small-cell lung cancer: results of a prospective randomized trial., 2013. 44 (2)(2): p. 244-9; discussion 249., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23295451>
606. Wang, Y, Video-assisted thoracoscopic surgery for non-small-cell lung cancer is beneficial to elderly patients., 2015. 8 (8)(8): p. 13604-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26550301>
607. Yang H, , Liu X, , Meng X, , Feng W., Efficacy of video-assisted thoracoscopic surgery for radical resection of non-small cell lung cancer in elderly patients, 2019. 12(3): p. 2675 - 2682., <http://www.ijcem.com/files/ijcem0087398.pdf>
608. Wu, Y., Huang, Z. F., Wang, S. Y., Yang, X. N., Ou, W., A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. Lung Cancer, 2002. 36(1): p. 1-6., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11891025>
609. Sugi, K., Nawata, K., Fujita, N., Ueda, K., Tanaka, T., Matsuoka, T., et.al. Systematic lymph node dissection for clinically diagnosed peripheral non-small-cell lung cancer less than 2 cm in diameter. World J.Surg., 1998. 22(3): p. 290-294., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9494422>
610. Izbicki, J. R., Thetter, O., Habekost, M., Karg, O., Passlick, B., Kubuschok, B., et.al. Radical systematic mediastinal lymphadenectomy in non-small cell lung cancer: a randomized controlled trial. Br.J.Surg., 1994. 81(2): p. 229-235., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8156344>
611. Izbicki, J. R., Passlick, B., Karg, O., Bloechle, C., Pantel, K., Knoefel, W. T., et.al. Impact of radical systematic mediastinal lymphadenectomy on tumor staging in lung cancer. Ann.Thorac.Surg., 1995. 59(1): p. 209-214.
612. Keller, S. M., Adak, S., Wagner, H., Herskovic, A., Komaki, R., Brooks, B. J., et.al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. N.Engl.J.Med., 2000. 343(17): p. 1217-1222., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11071672>
613. Perng, R. P., Wu, M. F., Lin, S. Y., Chen, Y. M., Lin, J. Y., Whang-Peng, J., A phase I feasibility and pharmacokinetic study of intrapleural paclitaxel in patients with malignant pleural effusions. Anticancer Drugs, 1997. 8(6): p. 565-573., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9300570>
614. Wright, G., Manser, R. L., Jart, D., et.al, Surgery for early stage non-small cell lung cancer (Review). The Cochrane Library, 2006., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15674959>
615. Scott, W. J., Howington, J., Movsas, B., Treatment of stage II non-small cell lung cancer. Chest, 2003. 123(1 Suppl): p. 188S-201S., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12527579>
616. Magdeleinat, P., Alifano, M., Benbrahim, C., Spaggiari, L., Porrello, C., Puyo, P., et.al. Surgical treatment of lung cancer invading the chest wall: results and prognostic factors. Ann.Thorac Surg, 2001. 71(4): p. 1094-1099., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11308142>
617. McCaughan, B. C., Martini, N., Bains, M. S., McCormack, P. M., Chest wall invasion in carcinoma of the lung. Therapeutic and prognostic implications. J Thorac Cardiovasc Surg, 1985. 89(6): p. 836-841., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2987619>
618. Albertucci, M., DeMeester, T. R., Rothberg, M., Hagen, J. A., Santoscoy, R., Smyrk, T. C., Surgery and the management of peripheral lung tumors adherent to the parietal pleura. J Thorac.Cardiovasc.Surg., 1992. 103(1): p. 8-12., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1309467>
619. Trastek, V. F., Pairolero, P. C., Piehler, J. M., Weiland, L. H., O'Brien, P. C., Payne, W. S., et.al. En bloc (non-chest wall) resection for bronchogenic carcinoma with parietal fixation. Factors affecting survival. J.Thorac.Cardiovasc.Surg., 1984. 87(3): p. 352-358., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6700242>
620. Downey, R. J., Martini, N., Rusch, V. W., Bains, M. S., Korst, R. J., Ginsberg, R. J., Extent of chest wall invasion and survival in patients with lung cancer. Ann.Thorac Surg, 1999. 68(1): p. 188-193., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10421139>

621. Gould, P. M., Bonner, J. A., Sawyer, T. E., Deschamps, C., Lange, C. M., Li, H., Patterns of failure and overall survival in patients with completely resected T3 N0 M0 non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999. 45(1): p. 91-95., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/10477011>
622. Li, H, Shen, Y, Wu, Y, Cai, S, Zhu, Y, Chen, S, et.al. Stereotactic Body Radiotherapy Versus Surgery for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer., 2019. 243 (0): p. 346-353., <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/31277011>
623. Onishi, H, Shirato, H, Nagata, Y, Hiraoka, M, Fujino, M, Gomi, K, et.al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery?, 2011. 81 (5)(5): p. 1352-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20638194>
624. Ginsberg, R. J., Hill, L. D., Eagan, R. T., Thomas, P., Mountain, C. F., Deslauriers, J., et.al. Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1983. 86(5): p. 654-658., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6632940>
625. Deslauriers, J., Ginsberg, R. J., Piantadosi, S., Fournier, B., Prospective assessment of 30-day operative morbidity for surgical resections in lung cancer. *Chest*, 1994. 106(6 Suppl): p. 329S-330S., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7988256>
626. Whittle, J., Steinberg, E. P., Anderson, G. F., Herbert, R., Use of Medicare claims data to evaluate outcomes in elderly patients undergoing lung resection for lung cancer. *Chest*, 1991. 100(3): p. 729-734., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1889265>
627. Thomas, P., Piraux, M., Jacques, L. F., Gregoire, J., Bedard, P., Deslauriers, J., Clinical patterns and trends of outcome of elderly patients with bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac.Surg.*, 1998. 13(3): p. 266-274., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9628376>
628. von Knorring, J., Lepantalo, M., Lindgren, L., Lindfors, O., Cardiac arrhythmias and myocardial ischemia after thoracotomy for lung cancer. *Ann.Thorac.Surg.*, 1992. 53(4): p. 642-647., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1554274>
629. Romano, P. S., Mark, D. H., Patient and hospital characteristics related to in-hospital mortality after lung cancer resection. *Chest*, 1992. 101(5): p. 1332-1337., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1582293>
630. Martini, N., Bains, M. S., Burt, M. E., Zakowski, M. F., McCormack, P., Rusch, V. W., et.al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 1995. 109(1): p. 120-129., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/7815787>
631. Deslauriers, J., Ginsberg, R. J., Dubois, P., Beaulieu, M., Goldberg, M., Piraux, M., Current operative morbidity associated with elective surgical resection for lung cancer. *Can.J Surg*, 1989. 32(5): p. 335-339., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2766139>
632. Damhuis, R. A., Schutte, P. R., Resection rates and postoperative mortality in 7,899 patients with lung cancer. *Eur Respir.J*, 1996. 9(1): p. 7-10., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/8834326>
633. Duque, J. L., Ramos, G., Castrodeza, J., Cerezal, J., Castanedo, M., Yuste, M. G., et.al. Early complications in surgical treatment of lung cancer: a prospective, multicenter study. Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogenico de la Sociedad Espanola de Neumologia y Cirugia Toracica. *Ann.Thorac.Surg.*, 1997. 63(4): p. 944-950., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/9124968>
634. Silvestri, G. A., Handy, J., Lackland, D., Corley, E., Reed, C. E., Specialists achieve better outcomes than generalists for lung cancer surgery. *Chest*, 1998. 114(3): p. 675-680., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9743149>
635. Wada, H., Nakamura, T., Nakamoto, K., Maeda, M., Watanabe, Y., Thirty-day operative mortality for thoracotomy in lung cancer. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 1998. 115(1): p. 70-73., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9451047>
636. van Rens, M. T., de la Riviere, A. B., Elbers, H. R., van den Bosch, J. M., Prognostic assessment of 2,361 patients who underwent pulmonary resection for non-small cell lung cancer, stage I, II, and IIIA. *Chest*, 2000. 117(2): p. 374-379., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10669677>

637. Izbicki, J. R., Passlick, B., Pantel, K., Pichlmeier, U., Hosch, S. B., Karg, O., et.al. Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of a prospective randomized trial. *Ann.Surg.*, 1998. 227(1): p. 138-144., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9445122>
638. Wright, G., Manser, R. L., Byrnes, G., Hart, D., Campbell, D. A., Surgery for non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax*, 2006. 61(7): p. 597-603., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16449262>
639. Chang, Joe Y., Senan, Suresh, Paul, Marinus A., Mehran, Reza J., Louie, Alexander V., Balter, Peter, et.al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *The Lancet Oncology*, 2015. 16(6): p. 630-637., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25981812>
640. Depierre, A., Milleron, B., Moro-Sibilot, D., Chevret, S., Quoix, E., Lebeau, B., et.al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer (Comment see De-Pas, T. et al. and Mok, T. et al., *J Clin Oncol* Vol. 20, 2603-4 and 2604-5). *J Clin Oncol*, 2002. 20(1): p. 247-253., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773176>
641. Nicolson, M., Gilligan, D., Smith, I., Groen, H., Manegold, C., van Meerbeeck, J., et.al. Pre-operative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): First results of the MRC LU22/NVALT/EORTC 08012 multi-centre randomised trial. *J Clin Oncol*, 2007. 25(18S): p. 7518., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17544497>
642. Scagliotti, G. V., Pastorino, U., Vansteenkiste, J. F., Spaggiari, L., Facciolo, F., Orlovski, T. M., et.al. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2012. 30(2): p. 172-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22124104>
643. Felip, E., Rosell, R., Maestre, J. A., Rodriguez-Paniagua, J. M., Moran, T., Astudillo, J., et.al. Pre-operative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2010. 28(19): p. 3138-45., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20516435>
644. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet*, 2014. 383(9928): p. 1561-71., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24576776>
645. Pisters, K., Vallieres, E., Bunn, P. A., Crowley, J., Chansky, K., et.al. S9900: Surgery alone or surgery plus induction (ind) paclitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Follow-up on a phase III trial. *J Clin Oncol*, 2007. 25(No 18S (Suppl)): p. 7520.
646. Song, WA, Zhou, NK, Wang, W, Chu, XY, Liang, CY, Tian, XD, et.al. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials., 2010. 5 (4)(4): p. 510-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20107424>
647. Wu, YL, Tsuboi, M, He, J, John, T, Grohe, C, Majem, M, et.al. Osimertinib in Resected , 2020. 383 (18)(18): p. 1711-1723., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955177>
648. West, H, McCleod, M, Hussein, M, Morabito, A, Rittmeyer, A, Conter, HJ, 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 (IM-power130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial., 2019. 20 (7)(7): p. 924-937., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31122901>
649. Burdett, S, Pignon, JP, Tierney, J, Tribodet, H, Stewart, L, Le Pechoux, C, et.al. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer., 2015. (3)(3): p. CD011430., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25730344>
650. Arriagada, R, Auperin, A, Burdett, S, Higgins, JP, Johnson, DH, Le Chevalier, T, et.al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data., 2010. 375 (9722)(9722): p. 1267-77., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20338627>

651. Sedrakyan, A., Van Der, Meulen J., O'Byrne, K., Prendiville, J., Hill, J., Treasure, T., Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 2004. 128(3): p. 414-419., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15354101>
652. Pignon, J. P., Stewart, L. A., Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb nonsmall cell lung cancer: a meta-analysis (Comment to Marino, P, *Cancer*, Vol. 76, p. 593 - 601). *Cancer*, 1996. 77(11): p. 2413-2414., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625152>
653. Kenmotsu, Hirotosugu, Yamamoto, Nobuyuki, Yamanaka, Takeharu, Yoshiya, Katsuo, Takahashi, Toshiaki, Ueno, Tsuyoshi, et.al. Randomized phase III study of pemetrexed/cisplatin (Pem/Cis) versus vinorelbine /cisplatin (Vnr/Cis) for completely resected stage II-IIIa non-squamous non-small-cell lung cancer (Ns-NSCLC): The JIPANG study. Wolters Kluwer. *Journal of Clinical Oncology*, 2019. 37(15_suppl): p. 8501 - 8501., https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8501
654. Tsutani, Yasuhiro, Imai, Kentaro, Ito, Hiroyuki, Mimae, Takahiro, Miyata, Yoshihiro, Ikeda, Norihiko, et.al. Adjuvant chemotherapy for pathological stage I non-small cell lung cancer with high-risk factors for recurrence: A multicenter study. Wolters Kluwer. *Journal of Clinical Oncology*, 2019. 37(15_suppl): p. 8500 - 8500., https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8500
655. Lung Cancer Study, Group, The benefit of adjuvant treatment for resected locally advanced non-small-cell lung cancer. The Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 1988. 6(1): p. 9-17., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2891798>
656. Niiranen, A., Niitamo-Korhonen, S., Kouri, M., Assendelft, A., Mattson, K., Pyrhonen, S., Adjuvant chemotherapy after radical surgery for non-small-cell lung cancer: a randomized study. *J.Clin.Oncol.*, 1992. 10(12): p. 1927-1932., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1333518>
657. Feld, R., Rubinstein, L., Thomas, P. A., Adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with completely resected stage I non-small cell lung cancer. An LCSG Trial. *Chest*, 1994. 106(6 Suppl): p. 307S-309S., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7988250>
658. Scagliotti, G. V., Fossati, R., Torri, V., Crino, L., Giaccone, G., Silvano, G., et.al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer. *J.Natl.Cancer Inst.*, 2003. 95(19): p. 1453-1461., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14519751>
659. Postmus, P. E., Scagliotti, G., Groen, H. J., Gozzelino, F., Burghouts, J. T., Curran, D., et.al. Standard versus alternating non-cross-resistant chemotherapy in extensive small cell lung cancer: an EORTC Phase III trial. *Eur J Cancer*, 1996. 32A(9): p. 1498-1503., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911108>
660. Roselli, M., Mariotti, S., Ferroni, P., Laudisi, A., Mineo, D., Pompeo, E., et.al. Postsurgical chemotherapy in stage IB nonsmall cell lung cancer: Long-term survival in a randomized study. *Int.J.Cancer*, 2006. 119(4): p. 955-960., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16550600>
661. Arriagada, R., Bergman, B., Dunant, A., Le Chevalier, T., Pignon, J. P., Vansteenkiste, J., Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2004. 350(4): p. 351-360., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14736927>
662. Winton, T., Livingston, R., Johnson, D., Rigas, J., Johnston, M., Butts, C., et.al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N.Engl.J.Med.*, 2005. 352(25): p. 2589-2597., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15972865>
663. Douillard, J. Y., Rosell, R., De Lena, M., Carpagnano, F., Ramlau, R., Gonzales-Larriba, J. L., et.al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2006. 7(9): p. 719-27., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945766>
664. Pignon, J. P., Tribodet, H., Scagliotti, G. V., Douillard, J. Y., Shepherd, F. A., Stephens, R. J., et.al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): A pooled analysis of five randomized clinical

- trials including 4,584 patients (2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I.). J Clin Oncol, 2006. 24(No 18S): p. 7008., https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.7008
665. Park, J. H., Lee, C. T., Lee, H. W., Baek, H. J., Zo, J. I., Shim, Y. M., Postoperative adjuvant chemotherapy for stage I non-small cell lung cancer. Eur.J.Cardiothorac.Surg., 2005. 27(6): p. 1086-1091., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15896623>
666. Strauss, G. M., Herndon, J. E., Maddaus, M. A., et al., Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Update of Cancer and Leukemia Group B protocol 9633. J.Clin.Oncol., 2006. 24(18S): p. 7007., https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.7007
667. Mineo, T. C., Ambrogi, V., Corsaro, V., Roselli, M., Postoperative adjuvant therapy for stage IB non-small-cell lung cancer. Eur.J.Cardiothorac.Surg., 2001. 20(2): p. 378-384., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11463561>
668. Alam, N., Shepherd, F. A., Winton, T., Graham, B., Johnson, D., Livingston, R., et.al. Compliance with post-operative adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. An analysis of National Cancer Institute of Canada and intergroup trial JBR.10 and a review of the literature. Lung Cancer, 2005. 47(3): p. 385-394., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15713522>
669. Wakelee, H. A., Dahlberg, S. E., Keller, S. M., Tester, W. J., Gandara, D. R., Graziano, S. L., et.al. Adjuvant chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected non-small-cell lung cancer (E1505): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2017. 18(12): p. 1610-1623., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29129443>
670. Sirzen, F., Kjellen, E., Sorenson, S., Cavallin-Stahl, E., A systematic overview of radiation therapy effects in non-small cell lung cancer. Acta Oncol., 2003. 42(5-6): p. 493-515., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596509>
671. Bradley, J. D., Paulus, R., Graham, M. V., Ettinger, D. S., Johnstone, D. W., Pilepich, M. V., et.al. Phase II trial of postoperative adjuvant paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in resected stage II and IIIA non-small-cell lung cancer: promising long-term results of the Radiation Therapy Oncology Group—RTOG 9705. J Clin Oncol, 2005. 23(15): p. 3480-3487., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908657>
672. Dautzenberg, B., Chastang, C., Arriagada, R., Le Chevalier, T., Belpomme, D., Hurdebourcq, M., et.al. Adjuvant radiotherapy versus combined sequential chemotherapy followed by radiotherapy in the treatment of resected nonsmall cell lung carcinoma. A randomized trial of 267 patients. GETCB (Groupe d'Etude et de Traitement des Cancers Bronchiques). Cancer, 1995. 76(5): p. 779-786., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625180>
673. Wakelee, H. A., Stephenson, P., Keller, S. M., Wagner, H., Herskovic, A., Komaki, R., et.al. Postoperative radiotherapy (PORT) or chemoradiotherapy (CPORT) following resection of stages II and IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC) does not increase the expected risk of death from intercurrent disease (DID) in Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial E3590. Lung Cancer, 2005. 48(3): p. 389-397., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15893008>
674. Trodella, L., Granone, P., Valente, S., Valentini, V., Balducci, M., Mantini, G., et.al. Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: definitive results of a phase III randomized trial. Radiother.Oncol., 2002. 62(1): p. 11-19., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11830308>
675. van Meerbeeck, J. P., Kramer, G. W., Van Schil, P. E., Legrand, C., Smit, E. F., Schramel, F., et.al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst, 2007. 99(6): p. 442-50., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17374834>
676. Sawyer, T. E., Bonner, J. A., Gould, P. M., Foote, R. L., Deschamps, C., Trastek, V. F., et.al. Effectiveness of postoperative irradiation in stage IIIA non-small cell lung cancer according to regression tree analyses of recurrence risks. Ann.Thorac.Surg., 1997. 64(5): p. 1402-1407., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9386711>

677. Buderl, SI, Shackcloth, M, Woolley, S, Does induction chemoradiotherapy increase survival in patients with Pancoast tumour?, 2016. 23 (5)(5): p. 821-825., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27365009>
678. Rusch, V. W., Giroux, D. J., Kraut, M. J., Crowley, J., Hazuka, M., Winton, T., et.al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). J.Clin.Oncol., 2007. 25(3): p. 313-318., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17235046>
679. Antonia, S. J., Villegas, A., Daniel, D., Vicente, D., Murakami, S., Hui, R., et.al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. N Engl J Med, 2018. 379(24): p. 2342-2350.
680. Eberhardt, WE, Pöttgen, C, Gauler, TC, Friedel, G, Veit, S, Heinrich, V, 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)., 2015. 33 (35)(35): p. 4194-201., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26527789>
681. Blaauwgeers, JL, Kappers, I, Klomp, HM, Belderbos, JS, Dijkstra, LM, Smit, EF, et.al. Complete pathological response is predictive for clinical outcome after tri-modality therapy for carcinomas of the superior pulmonary sulcus., 2013. 462 (5)(5): p. 547-56., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23549732>
682. Setzer, M, Robinson, LA, Vrionis, FD, Management of locally advanced pancoast (superior sulcus) tumors with spine involvement., 2014. 21 (2)(2): p. 158-67., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24667403>
683. Kernstine, Kemp H., Moon, James, Kraut, Michael J., Pisters, Katherine M. W., Sonett, Joshua R., Rusch, Valerie W., et.al. Trimodality therapy for superior sulcus non-small cell lung cancer: Southwest Oncology Group-Intergroup Trial S0220. The Annals of thoracic surgery, 2014. 98(2): p. 402-410., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24980603>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4122593>
684. Marra, A., Eberhardt, W., Pottgen, C., Theegarten, D., Korfee, S., Gauler, T., et.al. Induction chemotherapy, concurrent chemoradiation and surgery for Pancoast tumour. Eur Respir J, 2007. 29(1): p. 117-126., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971407>
685. Martini, N., Kris, M. G., Flehinger, B. J., Gralla, R. J., Bains, M. S., Burt, M. E., et.al. Preoperative chemotherapy for stage IIIa (N2) lung cancer: the Sloan-Kettering experience with 136 patients. Ann.Thorac Surg, 1993. 55(6): p. 1365-1373., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8390230>
686. Detterbeck, FC, Boffa, DJ, Kim, AW, Tanoue, LT, The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification., 2017. 151 (1)(1): p. 193-203., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27780786>
687. Andre, F, Grunenwald, D, Pignon, JP, Dujon, A, Pujol, JL, Brichon, PY, et.al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications., 2000. 18 (16)(16): p. 2981-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10944131>
688. Asamura, H, Chansky, K, Crowley, J, Goldstraw, P, Rusch, VW, Vansteenkiste, JF, 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 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer., 2015. 10 (12)(12): p. 1675-84., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26709477>
689. Pieterman, RM, van Putten, JW, Meuzelaar, JJ, Mooyaart, EL, Vaalburg, W, Koeter, GH, et.al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography., 2000. 343 (4)(4): p. 254-61., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10911007>
690. De Leyn, P, Stroobants, S, De Wever, W, Lerut, T, Coosemans, W, Decker, G, et.al. Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared with mediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 Non-small-cell lung cancer: a Leuven Lung Cancer Group Study., 2006. 24 (21)(21): p. 3333-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16849747>

691. De Leyn, P, Dooms, C, Kuzdzal, J, Lardinois, D, Passlick, B, Rami-Porta, R, et.al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer., 2014. 45 (5)(5): p. 787-98., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24578407>
692. Fischer, B, Lassen, U, Mortensen, J, Larsen, S, Loft, A, Bertelsen, A, et.al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT., 2009. 361 (1)(1): p. 32-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19571281>
693. Fischer, BM, Mortensen, J, Hansen, H, Vilmann, P, Larsen, SS, Loft, A, et.al. Multimodality approach to mediastinal staging in non-small cell lung cancer. Faults and benefits of PET-CT: a randomised trial., 2011. 66 (4)(4): p. 294-300., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21169287>
694. Bustos García de Castro, A, Ferreirós Domínguez, J, Delgado Bolton, R, Fernández Pérez, C, Cabeza Martínez, B, García García-Esquinas, M, et.al. PET-CT in presurgical lymph node staging in non-small cell lung cancer: the importance of false-negative and false-positive findings. 59 (2)(2): p. 147-158., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28238444>
695. Hishida, T, Yoshida, J, Nishimura, M, Nishiwaki, Y, Nagai, K, Problems in the current diagnostic standards of clinical N1 non-small cell lung cancer., 2008. 63 (6)(6): p. 526-31., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18024539>
696. Wang, J, Welch, K, Wang, L, Kong, FM, Negative predictive value of positron emission tomography and computed tomography for stage T1-2N0 non-small-cell lung cancer: a meta-analysis., 2012. 13 (2)(2): p. 81-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22056226>
697. Gómez-Caro, A, Boada, M, Cabañas, M, Sanchez, M, Arguis, P, Lomeña, F, et.al. False-negative rate after positron emission tomography/computer tomography scan for mediastinal staging in cl stage non-small-cell lung cancer., 2012. 42 (1)(1): p. 93-100; discussion 100., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22290911>
698. Annema, Jouke T., van Meerbeeck, Jan P., Rintoul, Robert C., Dooms, Christophe, Deschepper, Ellen, Dekkers, Olaf M., et.al. Mediastinoscopy vs Endosonography for Mediastinal Nodal Staging of Lung Cancer: A Randomized Trial, 2010. 304(20): p. 2245 - 2252., <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1705>
699. Silvestri, G. A., Gonzalez, A. V., Jantz, M. A., Margolis, M. L., Gould, M. K., Tanoue, L. T., et.al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest, 2013. 143(5 Suppl): p. e211S-50S., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649440>
700. Bousema, JE, van Dorp, M, Noyez, VJJM, Dijkgraaf, MGW, Annema, JT, van den Broek, FJC, Unforeseen N2 Disease after Negative Endosonography Findings with or without Confirmatory Mediastinoscopy in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis., 2019. 14 (6)(6): p. 979-992., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30905829>
701. Herth, FJ, Eberhardt, R, Krasnik, M, Ernst, A, Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography-normal mediastinum in patients with lung cancer., 2008. 133 (4)(4): p. 887-91., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18263680>
702. Yasufuku, K, Pierre, A, Darling, G, de Perrot, M, Waddell, T, Johnston, M, et.al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer., 2011. 142 (6)(6): p. 1393-400.e1., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21963329>
703. Dehing-Oberije, C, De Ruyscher, D, van der Weide, H, Hochstenbag, M, Bootsma, G, Geraedts, W, et.al. Tumor volume combined with number of positive lymph node stations is a more important prognostic factor than TNM stage for survival of non-small-cell lung cancer patients treated with (chemo)radiotherapy., 2008. 70 (4)(4): p. 1039-44., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17889446>
704. Rusch, VW, Crowley, J, Giroux, DJ, Goldstraw, P, Im, JG, Tsuboi, M, et.al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer., 2007. 2 (7)(7): p. 603-12., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17607115>

705. Faivre-Finn, C, Vicente, D, Kurata, T, Planchard, D, Paz-Ares, L, Vansteenkiste, JF, et.al. Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-an Update From the PACIFIC Trial., 2021. 16 (5)(5): p. 860-867., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33476803>
706. Paz-Ares, L, Spira, A, Raben, D, Planchard, D, Cho, BC, Özgüroğlu, M, et.al. Outcomes with durvalumab by tumour PD-L1 expression in unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in the PACIFIC trial., 2020. 31 (6)(6): p. 798-806., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32209338>
707. Antonia, SJ, Villegas, A, Daniel, D, Vicente, D, Murakami, S, Hui, R, et.al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC., 2018. 379 (24)(24): p. 2342-2350., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280658>
708. Hui, R, Özgüroğlu, M, Villegas, A, Daniel, D, Vicente, D, Murakami, S, et.al. Patient-reported outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III, unresectable non-small-cell lung cancer (PACIFIC): a randomised, controlled, phase 3 study., 2019. 20 (12)(12): p. 1670-1680., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31601496>
709. Felip, E, Altorki, N, Zhou, C, Csőszi, T, Vynnychenko, I, Goloborodko, O, 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., 2021. 398 (10308)(10308): p. 1344-1357., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34555333>
710. Shu, CA, Gainor, JF, Awad, MM, Chiu, Z, Grigg, CM, Pabani, A, et.al. Neoadjuvant atezolizumab and chemotherapy in patients with resectable non-small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial., 2020. 21 (6)(6): p. 786-795., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32386568>
711. Hill, A, Gong, J, Wilczynski, S, Mirza, R, Erhunmwunsee, L, Salgia, R, Complete Pathologic Response When Adding Pembrolizumab to Neoadjuvant Chemotherapy in Stage IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer., 2018. 14 (9)(9): p. 569-571., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30044685>
712. Forde, PM, Chaft, JE, Smith, KN, Anagnostou, V, Cottrell, TR, Hellmann, MD, et.al. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer., 2018. 378 (21)(21): p. 1976-1986., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29658848>
713. Vansteenkiste, J, Wauters, E, Reymen, B, Ackermann, CJ, Peters, S, De Ruyscher, D, Current status of immune checkpoint inhibition in early-stage NSCLC., 2019. 30 (8)(8): p. 1244-1253., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31143921>
714. Ghysen, K, Vansteenkiste, J, Immunotherapy in patients with early stage resectable nonsmall cell lung cancer., 2019. 31 (1)(1): p. 13-17., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30325753>
715. Li, H, Xu, Y, Wan, B, Song, Y, Zhan, P, Hu, Y, et.al. The clinicopathological and prognostic significance of PD-L1 expression assessed by immunohistochemistry in lung cancer: a meta-analysis of 50 studies with 11,383 patients., 2019. 8 (4)(4): p. 429-449., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31555517>
716. Peters, S, Felip, E, Dafni, U, Belka, C, Guckenberger, M, Irigoyen, A, et.al. Safety evaluation of nivolumab added concurrently to radiotherapy in a standard first line chemo-radiotherapy regimen in stage III non-small cell lung cancer-The ETOP NICOLAS trial., 2019. 133 (): p. 83-87., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31200833>
717. Durm, Greg Andrew, Althouse, Sandra K., Sadiq, Ahad Ali, Jalal, Shadia Ibrahim, Jabbour, Salma, Zon, Robin, et.al. Phase II trial of concurrent chemoradiation with consolidation pembrolizumab in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer: Hoosier Cancer Research Network LUN 14-179. Wolters Kluwer. Journal of Clinical Oncology, 2018. 36(15_suppl): p. 8500 - 8500., https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.8500
718. Lin, Steven H., Lin, Yan, Price, Justina, Parker, Matthew, Gomez, Daniel Richard, Welsh, James William, et.al. DETERRED: PD-L1 blockade to evaluate the safety of lung cancer therapy using carboplatin, paclitaxel, and radiation combined with MPDL3280A (atezolizumab). Wolters Kluwer. Journal of Clinical Oncology, 2017. 35(15_suppl): p. 3064 - 3064., https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3064

719. Wang, Y, Deng, W, Li, N, Neri, S, Sharma, A, Jiang, W, et.al. Combining Immunotherapy and Radiotherapy for Cancer Treatment: Current Challenges and Future Directions., 2018. 9 (0): p. 185., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29556198>
720. Tokito, T, Azuma, K, Kawahara, A, Ishii, H, Yamada, K, Matsuo, N, et.al. Predictive relevance of PD-L1 expression combined with CD8+ TIL density in stage III non-small cell lung cancer patients receiving concurrent chemoradiotherapy., 2016. 55 (0): p. 7-14., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26771872>
721. Schoenhals, JE, Seyedin, SN, Anderson, C, Brooks, ED, Li, YR, Younes, AI, et.al. Uncovering the immune tumor microenvironment in non-small cell lung cancer to understand response rates to checkpoint blockade and radiation., 2017. 6 (2)(2): p. 148-158., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28529897>
722. Kwiatkowski, David J., Rusch, Valerie W., Chaft, Jamie E., Johnson, Bruce E., Nicholas, Alan, Wistuba, Ignacio Ivan, et.al. Neoadjuvant atezolizumab in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim analysis and biomarker data from a multicenter study (LCMC3). Journal of Clinical Oncology, 2019. 37(15_suppl): p. 8503-8503., https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8503
723. Goss, GD, O'Callaghan, C, Lorimer, I, Tsao, MS, Masters, GA, Jett, J, et.al. Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer: results of the NCIC CTG BR19 study., 2013. 31 (27)(27): p. 3320-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23980091>
724. Tsuboi, M, Kato, H, Nagai, K, Tsuchiya, R, Wada, H, Tada, H, et.al. Gefitinib in the adjuvant setting: safety results from a phase III study in patients with completely resected non-small cell lung cancer., 2005. 16 (10)(10): p. 1123-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16222155>
725. Pennell, NA, Neal, JW, Chaft, JE, Azzoli, CG, Jänne, PA, Govindan, R, et.al. SELECT: A Phase II Trial of Adjuvant Erlotinib in Patients With Resected Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer., 2019. 37 (2)(2): p. 97-104., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30444685>
726. D'Angelo, SP, Janjigian, YY, Ahye, N, Riely, GJ, Chaft, JE, Sima, CS, et.al. Distinct clinical course of EGFR-mutant resected lung cancers: results of testing of 1118 surgical specimens and effects of adjuvant gefitinib and erlotinib., 2012. 7 (12)(12): p. 1815-1822., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23154553>
727. Janjigian, YY, Park, BJ, Zakowski, MF, Ladanyi, M, Pao, W, D'Angelo, SP, et.al. Impact on disease-free survival of adjuvant erlotinib or gefitinib in patients with resected lung adenocarcinomas that harbor EGFR mutations., 2011. 6 (3)(3): p. 569-75., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21150674>
728. Kelly, K, Altorki, NK, Eberhardt, WE, O'Brien, ME, Spigel, DR, Crinò, L, et.al. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial., 2015. 33 (34)(34): p. 4007-14., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26324372>
729. Zhong, WZ, Wang, Q, Mao, WM, Xu, ST, Wu, L, Shen, Y, 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., 2018. 19 (1)(1): p. 139-148., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29174310>
730. Jelinek, MJ, Aggarwal, C, Adjuvant Osimertinib: A New Standard of Care., 2021. 26 (4)(4): p. 263-265., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33301209>
731. Pepe, C, Hasan, B, Winton, TL, Seymour, L, Graham, B, Livingston, RB, et.al. Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients: National Cancer Institute of Canada and Intergroup Study JBR.10., 2007. 25 (12)(12): p. 1553-61., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17442999>
732. Früh, M, Rolland, E, Pignon, JP, Seymour, L, Ding, K, Tribodet, H, et.al. Pooled analysis of the effect of age on adjuvant cisplatin-based chemotherapy for completely resected non-small-cell lung cancer., 2008. 26 (21)(21): p. 3573-81., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18640938>

733. Cuffe, S, Booth, CM, Peng, Y, Darling, GE, Li, G, Kong, W, et.al. Adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer in the elderly: a population-based study in Ontario, Canada., 2012. 30 (15)(15): p. 1813-21., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22529258>
734. Rocha Lima, CM, Herndon, JE, Kosty, M, Clamon, G, Green, MR, Therapy choices among older patients with lung carcinoma: an evaluation of two trials of the Cancer and Leukemia Group B., 2002. 94 (1)(1): p. 181-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11815975>
735. Schild, SE, Stella, PJ, Geyer, SM, Bonner, JA, McGinnis, WL, Mailliard, JA, et.al. The outcome of combined-modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer in the elderly., 2003. 21 (17)(17): p. 3201-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12874270>
736. Jalal, SI, Riggs, HD, Melnyk, A, Richards, D, Agarwala, A, Neubauer, M, et.al. Updated survival and outcomes for older adults with inoperable stage III non-small-cell lung cancer treated with cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel: analysis of a phase III trial from the Hoosier Oncology Group (HOG) and US Oncology., 2012. 23 (7)(7): p. 1730-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22156624>
737. Takigawa, N, Kiura, K, Segawa, Y, Hotta, K, Tamaoki, A, Tokuda, Y, et.al. Benefits and adverse events among elderly patients receiving concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: analysis of the Okayama Lung Cancer Study Group trial 0007., 2011. 6 (6)(6): p. 1087-91., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21415777>
738. Stinchcombe, TE, Zhang, Y, Vokes, EE, Schiller, JH, Bradley, JD, Kelly, K, et.al. Pooled Analysis of Individual Patient Data on Concurrent Chemoradiotherapy for Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer in Elderly Patients Compared With Younger Patients Who Participated in US National Cancer Institute Cooperative Group Studies., 2017. 35 (25)(25): p. 2885-2892., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28493811>
739. Atagi, S, Kawahara, M, Yokoyama, A, Okamoto, H, Yamamoto, N, Ohe, Y, et.al. 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)., 2012. 13 (7)(7): p. 671-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22622008>
740. Atagi, S, Mizusawa, J, Ishikura, S, Takahashi, T, Okamoto, H, Tanaka, H, et.al. Chemoradiotherapy in Elderly Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Follow-Up of a Randomized Trial (JCOG0301)., 2018. 19 (5)(5): p. e619-e627., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29887243>
741. Balducci, L, Beghe, C, The application of the principles of geriatrics to the management of the older person with cancer., 2000. 35 (3)(3): p. 147-54., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10960797>
742. Saliba, D, Elliott, M, Rubenstein, LZ, Solomon, DH, Young, RT, Kamberg, CJ, et.al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community., 2001. 49 (12)(12): p. 1691-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11844005>
743. Antonio, M, Saldaña, J, Linares, J, Ruffinelli, JC, Palmero, R, Navarro, A, et.al. Geriatric assessment may help decision-making in elderly patients with inoperable, locally advanced non-small-cell lung cancer., 2018. 118 (5)(5): p. 639-647., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29381689>
744. Berghmans, T, Lafitte, JJ, Thiriaux, J, VanHoutte, P, Lecomte, J, Efreimidis, A, et.al. Survival is better predicted with a new classification of stage III unresectable non-small cell lung carcinoma treated by chemotherapy and radiotherapy., 2004. 45 (3)(3): p. 339-48., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15301874>
745. Werner-Wasik, M, Scott, C, Cox, JD, Sause, WT, Byhardt, RW, Asbell, S, et.al. Recursive partitioning analysis of 1999 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) patients with locally-advanced non-small-cell lung cancer (LA-NSCLC): identification of five groups with different survival., 2000. 48 (5)(5): p. 1475-82., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11121651>
746. Hoffmann, M, Reitz, D, Taugner, J, Roengvoraphoj, O, Käsmann, L, Eze, C, et.al. Blood Parameters Demonstrating a Significant Survival Impact in Patients With Locally Advanced NSCLC Undergoing Definitive Chemoradiotherapy., 2020. 40 (4)(4): p. 2319-2322., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32234932>

747. Paesmans, M, [Prognostic factors]., 1998. 15 (3 Pt 2)(3 Pt 2): p. 420-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9690312>
748. van Laar, M, van Amsterdam, WAC, van Lindert, ASR, de Jong, PA, Verhoeff, JJC, Prognostic factors for overall survival of stage III non-small cell lung cancer patients on computed tomography: A systematic review and meta-analysis., 2020. 151 (0): p. 152-175., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32710990>
749. Gerber, DE, Dahlberg, SE, Sandler, AB, Ahn, DH, Schiller, JH, Brahmer, JR, et.al. Baseline tumour measurements predict survival in advanced non-small cell lung cancer., 2013. 109 (6)(6): p. 1476-81., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23942074>
750. Basaki, K, Abe, Y, Aoki, M, Kondo, H, Hatayama, Y, Nakaji, S, Prognostic factors for survival in stage III non-small-cell lung cancer treated with definitive radiation therapy: impact of tumor volume., 2006. 64 (2)(2): p. 449-54., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16226400>.
751. Zaleska, M, Szturmowicz, M, Zych, J, Roszkowska-Sliz, B, Demkow, U, Langfort, R, et.al. [Elevated serum NSE level in locally advanced and metastatic NSCLC predispose to better response to chemotherapy but worse survival]., 2010. 78 (1)(1): p. 14-20., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20162514>
752. Viñolas, N, Molina, R, Galán, MC, Casas, F, Callejas, MA, Filella, X, et.al. Tumor markers in response monitoring and prognosis of non-small cell lung cancer: preliminary report.18 (1B)(1B): p. 631-4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9584045>
753. Merle, P, Janicot, H, Filaire, M, Roux, D, Bailly, C, Vincent, C, et.al. Early CYFRA 21-1 variation predicts tumor response to chemotherapy and survival in locally advanced non-small cell lung cancer patients.19 (4)(4): p. 310-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15646838>
754. Pujol, JL, Molinier, O, Ebert, W, Daurès, JP, Barlesi, F, Buccheri, G, et.al. CYFRA 21-1 is a prognostic determinant in non-small-cell lung cancer: results of a meta-analysis in 2063 patients., 2004. 90 (11)(11): p. 2097-105., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15150567>
755. Sher, A, Medavaram, S, Nemesure, B, Clouston, S, Keresztes, R, Risk Stratification of Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Treated with Chemo-Radiotherapy: An Institutional Analysis., 2020. 12 (0): p. 7165-7171., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32848470>
756. Eberhardt, W., Wilke, H., Stamatis, G., Stuschke, M., Harstrick, A., Menker, H., et.al. Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer: mature results of a phase II trial. J Clin Oncol, 1998. 16(2): p. 622-634., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469351>
757. Korevaar, DA, Crombag, LM, Cohen, JF, Spijker, R, Bossuyt, PM, Annema, JT, Added value of combined endobronchial and oesophageal endosonography for mediastinal nodal staging in lung cancer: a systematic review and meta-analysis., 2016. 4 (12)(12): p. 960-968., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27773666>
758. Schmidt-Hansen, M, Baldwin, DR, Hasler, E, Zamora, J, Abaira, V, Roqué I Figuls, M, PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer., 2014. (11)(11): p. CD009519., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25393718>
759. Eberhardt, WE, De Ruyscher, D, Weder, W, Le Péchoux, C, De Leyn, P, Hoffmann, H, et.al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer., 2015. 26 (8)(8): p. 1573-88., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25897013>
760. Waller, D, Peake, MD, Stephens, RJ, Gower, NH, Milroy, R, Parmar, MK, et.al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial., 2004. 26 (1)(1): p. 173-82., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15200998>
761. Strauss, GM, Herndon, JE, Maddaus, MA, Johnstone, DW, Johnson, EA, Harpole, DH, et.al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups., 2008. 26 (31)(31): p. 5043-51., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18809614>

762. Salazar, MC, Rosen, JE, Wang, Z, Arnold, BN, Thomas, DC, Herbst, RS, et.al. Association of Delayed Adjuvant Chemotherapy With Survival After Lung Cancer Surgery., 2017. 3 (5)(5): p. 610-619., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28056112>
763. Sonobe, M, Yamada, T, Sato, M, Menju, T, Aoyama, A, Sato, T, et.al. Identification of subsets of patients with favorable prognosis after recurrence in completely resected non-small cell lung cancer., 2014. 21 (8)(8): p. 2546-54., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24633668>
764. Pignon, J. P., Tribodet, H., Scagliotti, G. V., Douillard, J. Y., Shepherd, F. A., Stephens, R. J., et.al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol, 2008. 26(21): p. 3552-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18506026>
765. De Leyn, P, Lardinois, D, Van Schil, P, Rami-Porta, R, Passlick, B, Zielinski, M, et.al. European trends in preoperative and intraoperative nodal staging: ESTS guidelines., 2007. 2 (4)(4): p. 357-61., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17409811>
766. Erhebungsbogen für Lungenkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft. Inkraftsetzung am 18.07.2018, 2018., https://onkozert.de/wordpress/wp-content/uploads/2018/07/eb_lz-G1_180718.pdf
767. Arriagada, R., Bergman, B., Dunant, A., Le Chevalier, T., Pignon, J. P., Vansteenkiste, J., Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med, 2004. 350(4): p. 351-360.
768. Osieka, R, Brunsch, U, Gallmeier, WM, Seeber, S, Schmidt, CG, [cis-Diamino-dichloro-platinum (II) in the treatment of otherwise treatment-resistant malignant testicular teratoma (author's transl)]., 1976. 101 (6)(6): p. 191-5, 199., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1248396>
769. Tachihara, M, Dokuni, R, Okuno, K, Tokunaga, S, Nakata, K, Katsurada, N, et.al. Phase II study of adjuvant chemotherapy with pemetrexed and cisplatin with a short hydration method for completely resected nonsquamous non-small cell lung cancer., 2020. 11 (9)(9): p. 2536-2541., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32729237>
770. Kreuter, M, Vansteenkiste, J, Griesinger, F, Hoffmann, H, Dienemann, H, De Leyn, P, et.al. Trial on refinement of early stage non-small cell lung cancer. Adjuvant chemotherapy with pemetrexed and cisplatin versus vinorelbine and cisplatin: the TREAT protocol., 2007. 7 (0): p. 77., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17488518>
771. Hainsworth, JD, Williams, SD, Einhorn, LH, Birch, R, Greco, FA, Successful treatment of resistant germinal neoplasms with VP-16 and cisplatin: results of a Southeastern Cancer Study Group trial., 1985. 3 (5)(5): p. 666-71., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2582097>
772. McHugh, DJ, Funt, SA, Silber, D, Knezevic, A, Patil, S, O'Donnell, D, et.al. Adjuvant Chemotherapy With Etoposide Plus Cisplatin for Patients With Pathologic Stage II Nonseminomatous Germ Cell Tumors., 2020. 38 (12)(12): p. 1332-1337., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109195>
773. Stupp, R, Mayer, M, Kann, R, Weder, W, Zouhair, A, Betticher, DC, et.al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in selected patients with stage IIIB non-small-cell lung cancer: a multicentre phase II trial., 2009. 10 (8)(8): p. 785-93., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19604722>
774. Eberhardt, WE, Gauler, TC, Lepechoux, C, Stamatis, G, Bildat, S, Krbek, T, et.al. 10-year long-term survival (LTS) of induction chemotherapy with three cycles cisplatin/paclitaxel followed by concurrent chemoradiation cisplatin/etoposide/45 Gy (1.5 Gy bid) plus surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC)-a multicenter phase-II trial (CISTAXOL)., 2013. 82 (1)(1): p. 83-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23957964>
775. Metzenmacher, M, Kopp, HG, Griesinger, F, Reinmuth, N, Sebastian, M, Serke, M, et.al. A randomized, multicenter phase II study comparing efficacy, safety and tolerability of two dosing regimens of cisplatin and pemetrexed in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer., 2021. 13 (0): p. 1758835921996506., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34104223>
776. Einhorn, LH, Rapoport, B, Navari, RM, Herrstedt, J, Brames, MJ, 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of nausea and vomiting following multiple-day chemotherapy, high-dose chemotherapy, and breakthrough nausea and vomiting., 2017. 25 (1)(1): p. 303-308., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27815710>

777. Borner, MM, Joncourt, F, Hotz, MA, Similarity of apoptosis induction by 2-chlorodeoxyadenosine and cisplatin in human mononuclear blood cells., 1997. 76 (11)(11): p. 1448-54., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9400941>
778. de Vries, G, Rosas-Plaza, X, van Vugt, MATM, Gietema, JA, de Jong, S, Testicular cancer: Determinants of cisplatin sensitivity and novel therapeutic opportunities., 2020. 88 (): p. 102054., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32593915>
779. Feldman, DR, Bosl, GJ, Sheinfeld, J, Motzer, RJ, Medical treatment of advanced testicular cancer., 2008. 299 (6)(6): p. 672-84., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18270356>
780. Einhorn, LH, Donohue, J, Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer., 1977. 87 (3)(3): p. 293-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/71004>
781. Turrisi, A. T., III, Kim, K., Blum, R., Sause, W. T., Livingston, R. B., Komaki, R., et.al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. N.Engl.J.Med., 1999. 340(4): p. 265-271., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9920950>
782. Betticher, D. C., Hsu Schmitz, S. F., Totsch, M., Hansen, E., Joss, C., von, Briel C., et.al. Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial. J Clin Oncol, 2003. 21(9): p. 1752-1759., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12721251>
783. Ardizzoni, A., Boni, L., Tiseo, M., Fossella, F. V., Schiller, J. H., Paesmans, 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, 2007. 99(11): p. 847-57., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17551145>
784. Pless, M, Stupp, R, Ris, HB, Stahel, RA, Weder, W, Thierstein, S, et.al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial., 2015. 386 (9998)(9998): p. 1049-56., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26275735>
785. Garon, EB, Hellmann, MD, Rizvi, NA, Carcereny, E, Leighl, NB, Ahn, MJ, et.al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study., 2019. 37 (28)(28): p. 2518-2527., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31154919>
786. Paz-Ares, L, Luft, A, Vicente, D, Tafreshi, A, Gümüş, M, Mazières, J, et.al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer., 2018. 379 (21)(21): p. 2040-2051., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280635>
787. Iyengar, P, Wardak, Z, Gerber, DE, Tumati, V, Ahn, C, Hughes, RS, et.al. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial., 2018. 4 (1)(1): p. e173501., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28973074>
788. Borghaei, H, Gettinger, S, Vokes, EE, Chow, LQM, Burgio, MA, de Castro Carpeno, J, et.al. Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer., 2021. 39 (7)(7): p. 723-733., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33449799>
789. Gandhi, L, Rodríguez-Abreu, D, Gadgeel, S, Esteban, E, Felip, E, De Angelis, F, et.al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer., 2018. 378 (22)(22): p. 2078-2092., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29658856>
790. Peters, S, Camidge, DR, Shaw, AT, Gadgeel, S, Ahn, JS, Kim, DW, et.al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer., 2017. 377 (9)(9): p. 829-838., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28586279>
791. Zhu, JF, Feng, XY, Zhang, XW, Wen, YS, Lin, P, Rong, TH, et.al. Time-varying pattern of postoperative recurrence risk of early-stage (T1a-T2bN0M0) non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a single-center study of 994 Chinese patients., 2014. 9 (9)(9): p. e106668., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25203402>

792. Boyd, JA, Hubbs, JL, Kim, DW, Hollis, D, Marks, LB, Kelsey, CR, Timing of local and distant failure in resected lung cancer: implications for reported rates of local failure., 2010. 5 (2)(2): p. 211-4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19901853>
793. Kassam, F, Shepherd, FA, Johnston, M, Visbal, A, Feld, R, Darling, G, et.al. Referral patterns for adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer., 2007. 2 (1)(1): p. 39-43., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17410008>
794. Brahmer, J., Reckamp, K. L., Baas, P., Crino, L., Eberhardt, W. E., Poddubskaya, E., et.al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med, 2015. 373(2): p. 123-35., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028407>
795. Zertifizierungssystem der DKG - Erhebungsbögen, Kennzahlen und Checklisten im Überblick, 2021., <https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html>
796. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Onkopedia DGHO Internetportal, 2021., <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.htmlence=1&isAllowed=y>
797. Bericht zum Krebsgeschehen 2016, 2016., <https://e-doc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
798. Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren Kennzahlenauswertung 2020 Auditjahr 2019 / Kennzahlenjahr 2018, 2020., https://www.onkozert.de/wordpress/wp-content/uploads/2020/03/qualitaetsindikatoren_lungenkrebs_2020-A1_200320.pdf?v=14764787
799. Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren Kennzahlenauswertung 2019 - Auditjahr 2018 / Kennzahlenjahr 2017, 2019., https://www.onkozert.de/wordpress/wp-content/uploads/2019/07/lz_jahresbericht-2019-A1_190716.pdf?v=15864929
800. Robert-Koch-Institut (RKI), Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016, 2016., https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile
801. Yuan, M, Men, Y, Kang, J, Sun, X, Zhao, M, Bao, Y, et.al. Postoperative radiotherapy for pathological stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer with positive surgical margins., 2021. 12 (2)(2): p. 227-234., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33247556>
802. Edwards, JG, Chansky, K, Van Schil, P, Nicholson, AG, Boubia, S, Brambilla, E, et.al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Analysis of Resection Margin Status and Proposals for Residual Tumor Descriptors for Non-Small Cell Lung Cancer., 2020. 15 (3)(3): p. 344-359., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31731014>
803. Gu, C, Wang, R, Pan, X, Huang, Q, Luo, J, Zheng, J, et.al. Comprehensive study of prognostic risk factors of patients underwent pneumonectomy., 2017. 8 (11)(11): p. 2097-2103., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28819411>
804. Petrella, F, Spaggiari, L, Therapeutic options following pneumonectomy in non-small cell lung cancer., 2016. 10 (8)(8): p. 919-25., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27176616>
805. Brandt, WS, Yan, W, Leeman, JE, Tan, KS, Park, BJ, Adusumilli, PS, et.al. Postoperative Radiotherapy for Surgically Resected ypN2 Non-Small Cell Lung Cancer., 2018. 106 (3)(3): p. 848-855., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29807005>
806. Francis, S, Orton, A, Stoddard, G, Tao, R, Hitchcock, YJ, Akerley, W, et.al. Sequencing of Postoperative Radiotherapy and Chemotherapy for Locally Advanced or Incompletely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer., 2018. 36 (4)(4): p. 333-341., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29236592>
807. Weder, W, Collaud, S, Eberhardt, WE, Hillinger, S, Welter, S, Stahel, R, et.al. Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer., 2010. 139 (6)(6): p. 1424-30., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20416887>
808. Shepherd, AF, Iocolano, M, Leeman, J, Imber, BS, Wild, AT, Offin, M, et.al. Clinical and Dosimetric Predictors of Radiation Pneumonitis in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Undergoing Postoperative Radiation Therapy.11 (1)(1): p. e52-e62., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33068790>

809. Paumier, A, Le Pécoux, C, Post-operative radiation therapy., 2013. 2 (5)(5): p. 423-32., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25806262>
810. Stamatis, G., Djuric, D., Eberhardt, W., Pottken, C., Zaboura, G., Fechner, S., et.al. Postoperative morbidity and mortality after induction chemoradiotherapy for locally advanced lung cancer: an analysis of 350 operated patients. Eur.J.Cardiothorac.Surg., 2002. 22(2): p. 292-297., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12142202>
811. Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren - Auditjahr 2017 / Kennzahlenjahr 2016, 2018., https://onkozeit.de/wordpress/wp-content/uploads/2018/07/lz_jahresbericht-2018-A1_180420.pdf?v=79579374
812. Wu, SP, Shaikh, F, Cerfolio, R, Cooper, BT, PORT in Properly Selected Patients With Completely Resected Non-Small Cell Lung Cancer Should Not Be Quickly Dismissed., 2019. 107 (5)(5): p. 1585-1586., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30447194>
813. Douillard, JY, Rosell, R, De Lena, M, Riggi, M, Hurlteloup, P, Mahe, MA, Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial., 2008. 72 (3)(3): p. 695-701., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18439766>
814. Robinson, CG, Patel, AP, Bradley, JD, DeWees, T, Waqar, SN, Morgensztern, D, et.al. Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: a review of the National Cancer Data Base., 2015. 33 (8)(8): p. 870-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25667283>
815. Pécoux, CL, Mercier, O, Belemsagha, D, Bouaita, R, Besse, B, Fadel, E, Role of adjuvant radiotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer., 2013. 11 (2)(2): p. 123-30., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26217121>
816. Le Pécoux, C., Pourel, N., Barlesi, F., Faivre-Finn, C., Lerouge, D., Zalcman, G., et.al. LBA3_PR An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement: Primary end-point analysis of LungART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK) NCT00410683Elsevier. Annals of Oncology, 2020. 31: p. S1178., <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2280>
817. Group, Port Meta-Analysis Trialists, Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. Lancet, 1998. 352(9124): p. 257-263., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27684386>
818. Lally, B. E., Zelterman, D., Colasanto, J. M., Haffty, B. G., Detterbeck, F. C., Wilson, L. D., Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. J Clin Oncol, 2006. 24(19): p. 2998-3006., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16769986>
819. Le Pécoux, C, Pourel, N, Barlesi, F, Lerouge, D, Antoni, D, Lamezec, B, 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., 2022. 23 (1)(1): p. 104-114., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34919827>
820. Hui, Z, Men, Y, Hu, C, Kang, J, Sun, X, Bi, N, 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., 2021. 7 (8)(8): p. 1178-1185., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34165501>
821. Behera, M, Steuer, CE, Liu, Y, Fernandez, F, Fu, C, Higgins, KA, et.al. Trimodality Therapy in the Treatment of Stage III N2-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A National Cancer Database Analysis., 2020. 25 (6)(6): p. e964-e975., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31943520>
822. Pöttgen, C, Eberhardt, W, Stamatis, 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., 2017. 8 (25)(25): p. 41670-41678., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28415831>
823. Pöttgen, C, Gauler, T, Bellendorf, A, Guberina, M, Bockisch, A, Schwenzer, N, et.al. Standardized Uptake Decrease on [18F]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography After Neoadjuvant Chemotherapy Is a Prognostic Classifier for Long-Term Outcome After Multimodality Treatment: Secondary Analysis of a Randomized Trial for Resectable Stage IIIA/B Non-Small-Cell Lung Cancer., 2016. 34 (21)(21): p. 2526-33., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27247220>
824. Früh, M, Betticher, DC, Stupp, R, Xyrafas, A, Peters, S, Ris, HB, et.al. Multimodal Treatment in Operable Stage III NSCLC: A Pooled Analysis on Long-Term Results of Three SAKK trials (SAKK 16/96, 16/00, and 16/01)., 2019. 14 (1)(1): p. 115-123., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30267838>
825. Pezzetta, E, Stupp, R, Zouhair, A, Guillou, L, Taffé, P, von Briel, C, et.al. Comparison of neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy versus radiochemotherapy followed by resection for stage III (N2) NSCLC., 2005. 27 (6)(6): p. 1092-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15896624>
826. Friedel, G, Budach, W, Dippon, J, Spengler, W, Eschmann, SM, Pfannenberger, C, et.al. Phase II trial of a trimodality regimen for stage III non-small-cell lung cancer using chemotherapy as induction treatment with concurrent hyperfractionated chemoradiation with carboplatin and paclitaxel followed by subsequent resection: a single-center study., 2010. 28 (6)(6): p. 942-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20100967>
827. Vansteenkiste, J, De Ruysscher, D, Eberhardt, WE, Lim, E, Senan, S, Felip, E, et.al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up., 2013. 24 Suppl 6 (0): p. vi89-98., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23860613>
828. Pöttgen, C, Eberhardt, W, Bildat, S, Stüben, G, Stamatis, G, Hillejan, L, et.al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and definitive high-dose radiotherapy for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer (stages IIIa/IIIb): a pilot phase I/II trial., 2002. 13 (3)(3): p. 403-11., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11996471>
829. Eberhardt, WE, Stamatis, G, Stuschke, M, Surgery in stage III non-small-cell lung cancer., 2009. 374 (9687)(9687): p. 359-60., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19632715>
830. Junker, K, Langner, K, Klinke, F, Bosse, U, Thomas, M, Grading of tumor regression in non-small cell lung cancer : morphology and prognosis., 2001. 120 (5)(5): p. 1584-91., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11713138>
831. Van Schil, P, Van Meerbeeck, J, Kramer, G, Splinter, T, Legrand, C, Giaccone, G, et.al. Morbidity and mortality in the surgery arm of EORTC 08941 trial., 2005. 26 (2)(2): p. 192-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16055865>
832. Senan, S, Brade, A, Wang, LH, Vansteenkiste, J, Dakhil, S, Biesma, B, et.al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer., 2016. 34 (9)(9): p. 953-62., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26811519>
833. Decaluwé, H, De Leyn, P, Vansteenkiste, J, Dooms, C, Van Raemdonck, D, Nafteux, P, et.al. Surgical multimodality treatment for baseline resectable stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. Degree of mediastinal lymph node involvement and impact on survival., 2009. 36 (3)(3): p. 433-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19502079>
834. Farray, D, Mirkovic, N, Albain, KS, Multimodality therapy for stage III non-small-cell lung cancer., 2005. 23 (14)(14): p. 3257-69., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15886313>
835. Albain, K. S., Swann, R. S., Rusch, V. W., Turrisi, A. T., 3rd, Shepherd, F. A., Smith, C., 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, 2009. 374(9687): p. 379-86., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632716>
836. Friedel, G., Hruska, D., Budach, W., Wolf, M., Kyriss, T., Hurtgen, M., et.al. Neoadjuvant chemoradiotherapy of stage III non-small-cell lung cancer. Lung Cancer, 2000. 30(3): p. 175-185., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11137202>

837. Dillman, R. O., Herndon, J., Seagren, S. L., Eaton, W. L., Jr., Green, M. R., Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst*, 1996. 88(17): p. 1210-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8780630>
838. Le, Chevalier T., Arriagada, R., Quoix, E., Ruffie, P., Martin, M., Douillard, J. Y., et.al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer*, 1994. 10 Suppl 1: p. S239-S244., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8087515>
839. Sause, W., Kolesar, P., Taylor, S. Iv, Johnson, D., Livingston, R., Komaki, R., et.al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest*, 2000. 117(2): p. 358-364., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10669675>
840. Pottgen, C., Eberhardt, W., Grannass, A., Korfee, S., Stuben, G., Teschler, H., et.al. Prophylactic cranial irradiation in operable stage IIIA non small-cell lung cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy: results from a German multicenter randomized trial. *J Clin Oncol*, 2007. 25(31): p. 4987-92.
841. Thomas, M, Rube, C, Hoffknecht, P, Macha, HN, Freitag, L, Linder, A, et.al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer., 2008. 9 (7)(7): p. 636-48., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18583190>
842. Hainsworth, JD, Waterhouse, DM, Shih, KC, Boccia, RV, Priego, VM, McCleod, MJ, et.al. Phase II trial of preoperative pemetrexed plus carboplatin in patients with stage IB-III nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC)., 2018. 118 (): p. 6-12., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29572004>
843. Masters, GA, Wang, X, Hodgson, L, Shea, T, Vokes, E, Green, M, A phase II trial of high dose carboplatin and paclitaxel with G-CSF and peripheral blood stem cell support followed by surgery and/or chest radiation in patients with stage III non-small cell lung cancer: CALGB 9531., 2011. 74 (2)(2): p. 258-63., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21529989>
844. De Candis, D, Stani, SC, Bidoli, P, Bedini, VA, Potepan, P, Navarra, P, et.al. Induction chemotherapy with carboplatin/paclitaxel followed by surgery or standard radiotherapy and concurrent daily low-dose cisplatin for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)., 2003. 26 (3)(3): p. 265-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12796598>
845. Vokes, E. E., Herndon, J. E., Kelley, M. J., Cicchetti, M. G., Ramnath, N., Neill, H., et.al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J.Clin.Oncol*, 2007. 25(13): p. 1698-1704., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17404369>
846. Cappuzzo, F, Selvaggi, G, Gregorc, V, Mazzone, F, Betti, M, Rita Migliorino, M, et.al. Gemcitabine and cisplatin as induction chemotherapy for patients with unresectable Stage IIIA-bulky N2 and Stage IIIB nonsmall cell lung carcinoma: an Italian Lung Cancer Project Observational Study., 2003. 98 (1)(1): p. 128-34., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12833465>
847. Sun, JM, Noh, JM, Oh, D, Kim, HK, Lee, SH, Choi, YS, et.al. Randomized Phase II Trial Comparing Chemoradiotherapy with Chemotherapy for Completely Resected Unsuspected N2-Positive Non-Small Cell Lung Cancer., 2017. 12 (12)(12): p. 1806-1813., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28962948>
848. Chiappetta, M, Leuzzi, G, Sperduti, I, Bria, E, Mucilli, F, Lococo, F, et.al. Mediastinal Up-Staging During Surgery in Non-Small-Cell Lung Cancer: Which Mediastinal Lymph Node Metastasis Patterns Better Predict The Outcome? A Multicenter Analysis., 2020. 21 (5)(5): p. 464-471.e1., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32389508>
849. Shang, Xiaoling, Li, Zhenxiang, Lin, Jiamao, Yu, Haining, Zhao, Chenglong, Wang, Haiyong, et.al. Incorporating the Number of PLN into the AJCC Stage Could Better Predict the Survival for Patients with NSCLC: A Large Population-Based Study Hindawi, 2020. 2020: p. 1087237., <https://doi.org/10.1155/2020/1087237>

850. Osarogiagbon, RU, Faris, NR, Stevens, W, Fehnel, C, Houston-Harris, C, Ojeabulu, P, et.al. Beyond Margin Status: Population-Based Validation of the Proposed International Association for the Study of Lung Cancer Residual Tumor Classification Recategorization., 2020. 15 (3)(3): p. 371-382., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31783180>
851. Sun, X, Men, Y, Wang, J, Bao, Y, Yang, X, Zhao, M, et.al. Risk of cardiac-related mortality in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database., 2021. 12 (9)(9): p. 1358-1365., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33728811>
852. Arriagada, R, Dunant, A, Pignon, JP, Bergman, B, Chabowski, M, Grunenwald, D, et.al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer., 2010. 28 (1)(1): p. 35-42., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19933916>
853. Chun, SG, Hu, C, Choy, H, Komaki, RU, Timmerman, RD, Schild, SE, et.al. Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial., 2017. 35 (1)(1): p. 56-62., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28034064>
854. Billiet, C, De Ruyscher, D, Peeters, S, Decaluwé, H, Vansteenkiste, J, Dooms, C, et.al. Patterns of Locoregional Relapses in Patients with Contemporarily Staged Stage III-N2 NSCLC Treated with Induction Chemotherapy and Resection: Implications for Postoperative Radiotherapy Target Volumes., 2016. 11 (9)(9): p. 1538-49., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27374454>
855. Burdett, S, Rydzewska, L, Tierney, J, Fisher, D, Parmar, MK, Arriagada, R, et.al. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer., 2016. 10 (): p. CD002142., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27727451>
856. Shen, WY, Ji, J, Zuo, YS, Pu, J, Xu, YM, Zong, CD, et.al. Comparison of efficacy for postoperative chemotherapy and concurrent radiochemotherapy in patients with IIIA-pN2 non-small cell lung cancer: an early closed randomized controlled trial., 2014. 110 (1)(1): p. 120-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24183868>
857. Billiet, C, Decaluwé, H, Peeters, S, Vansteenkiste, J, Dooms, C, Haustermans, K, et.al. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: a meta-analysis., 2014. 110 (1)(1): p. 3-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24100149>
858. Girard, N, Mornex, F, Douillard, JY, Bossard, N, Quoix, E, Beckendorf, V, 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., 2010. 69 (1)(1): p. 86-93., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19879013>
859. Rieber, J, Deeg, A, Ullrich, E, Foerster, R, Bischof, M, Warth, A, et.al. Outcome and prognostic factors of postoperative radiation therapy (PORT) after incomplete resection of non-small cell lung cancer (NSCLC)., 2016. 91 (): p. 41-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26711933>
860. Rosell, R., Maestre, J., Font, A., Moreno, I., Molina, F., Milla, A., et.al. A randomized trial of mitomycin/ifosfamide/cisplatin preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery alone in stage IIIA non-small cell lung cancer. Semin.Oncol, 1994. 21(3 Suppl 4): p. 28-33., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8209274>
861. Kusumoto, H, Shintani, Y, Funaki, S, Inoue, M, Okumura, M, Kuratani, T, et.al. Combined resection of great vessels or the heart for non-small lung cancer., 2015. 21 (4)(4): p. 332-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25740448>
862. Perentes, J, Bopp, S, Krueger, T, Gonzalez, M, Jayet, PY, Lovis, A, et.al. Impact of lung function changes after induction radiochemotherapy on resected T4 non-small cell lung cancer outcome., 2012. 94 (6)(6): p. 1815-22., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23103000>
863. Lococo, F, Cesario, A, Margaritora, S, Dall'Armi, V, Nachira, D, Cusumano, G, et.al. Induction therapy followed by surgery for T3-T4/N0 non-small cell lung cancer: long-term results., 2012. 93 (5)(5): p. 1633-40., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22480394>

864. De Leyn, P, Vansteenkiste, J, Lievens, Y, Van Raemdonck, D, Nafteux, P, Decker, G, et.al. Survival after trimodality treatment for superior sulcus and central T4 non-small cell lung cancer., 2009. 4 (1)(1): p. 62-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19096308>
865. Guberina, N, Pöttgen, C, Schuler, M, Guberina, M, Stamatis, G, Plönes, T, et.al. Comparison of early tumour-associated versus late deaths in patients with central or >7 cm T4 N0/1 M0 non-small-cell lung-cancer undergoing trimodal treatment: Only few risks left to improve., 2020. 138 (0): p. 156-168., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32889370>
866. Curioni-Fontecedro, A, Perentes, JY, Gelpke, H, Xyrafas, A, Bouchaab, H, Mach, N, et.al. Preoperative chemotherapy and radiotherapy concomitant to cetuximab in resectable stage IIIB NSCLC: a multicentre phase 2 trial (SAKK 16/08)., 2019. 120 (10)(10): p. 968-974., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30988393>
867. Mody, GN, Janko, M, Vasudeva, V, Chi, JH, Davidson, MJ, Swanson, S, Thoracic Endovascular Aortic Stent Graft to Facilitate Aortic Resection During Pneumonectomy and Vertebrectomy for Locally Invasive Lung Cancer., 2016. 101 (4)(4): p. 1587-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27000584>
868. Muralidaran, A, Detterbeck, FC, Boffa, DJ, Wang, Z, Kim, AW, Long-term survival after lung resection for non-small cell lung cancer with circulatory bypass: a systematic review., 2011. 142 (5)(5): p. 1137-42., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21864854>
869. Langer, NB, Mercier, O, Fabre, D, Lawton, J, Mussot, S, Darteville, P, et.al. Outcomes After Resection of T4 Non-Small Cell Lung Cancer Using Cardiopulmonary Bypass., 2016. 102 (3)(3): p. 902-910., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27209605>
870. Stella, F, Dell'Amore, A, Caroli, G, Dolci, G, Cassanelli, N, Luciano, G, et.al. Surgical results and long-term follow-up of T(4)-non-small cell lung cancer invading the left atrium or the intrapericardial base of the pulmonary veins., 2012. 14 (4)(4): p. 415-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22269143>
871. Tsukioka, T, Takahama, M, Nakajima, R, Kimura, M, Inoue, H, Yamamoto, R, Surgical outcome of patients with lung cancer involving the left atrium., 2016. 21 (6)(6): p. 1046-1050., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27263106>
872. Reardon, ES, Schrupp, DS, Extended resections of non-small cell lung cancers invading the aorta, pulmonary artery, left atrium, or esophagus: can they be justified?, 2014. 24 (4)(4): p. 457-64., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25441139>
873. Watanabe, S, Asamura, H, Miyaoka, E, Okumura, M, Yoshino, I, Fujii, Y, et.al. Results of T4 surgical cases in the Japanese Lung Cancer Registry Study: should mediastinal fat tissue invasion really be included in the T4 category?, 2013. 8 (6)(6): p. 759-65., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23608818>
874. Ilonen, I, Jones, DR, Initial extended resection or neoadjuvant therapy for T4 non-small cell lung cancer-What is the evidence?, 2018. 2 (0):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30498811>
875. Chambers, A, Routledge, T, Billè, A, Scarci, M, Does surgery have a role in T4N0 and T4N1 lung cancer?, 2010. 11 (4)(4): p. 473-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20621998>
876. Phernambucq, EC, Hartemink, KJ, Smit, EF, Paul, MA, Postmus, PE, Comans, EF, et.al. Tumor cavitation in patients with stage III non-small-cell lung cancer undergoing concurrent chemoradiotherapy: incidence and outcomes., 2012. 7 (8)(8): p. 1271-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22659960>
877. Ito, M, Niho, S, Nihei, K, Yoh, K, Ohmatsu, H, Ohe, Y, Risk factors associated with fatal pulmonary hemorrhage in locally advanced non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy., 2012. 12 (0): p. 27., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22260460>
878. Topkan, E, Selek, U, Ozdemir, Y, Besen, AA, Guler, OC, Yildirim, BA, et.al. Risk Factors for Fatal Pulmonary Hemorrhage following Concurrent Chemoradiotherapy in Stage 3B/C Squamous-Cell Lung Carcinoma Patients., 2018. 2018 (0): p. 4518935., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30515211>
879. Suntharalingam, M, Paulus, R, Edelman, MJ, Krasna, M, Burrows, W, Gore, E, et.al. Radiation therapy oncology group protocol 02-29: a phase II trial of neoadjuvant therapy with concurrent

- chemotherapy and full-dose radiation therapy followed by surgical resection and consolidative therapy for locally advanced non-small cell carcinoma of the lung., 2012. 84 (2)(2): p. 456-63., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22543206>
880. Cerfolio, RJ, Bryant, AS, Jones, VL, Cerfolio, RM, Pulmonary resection after concurrent chemotherapy and high dose (60Gy) radiation for non-small cell lung cancer is safe and may provide increased survival., 2009. 35 (4)(4): p. 718-23; discussion 723., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19233668>
881. Chen, Y, Peng, X, Zhou, Y, Xia, K, Zhuang, W, Comparing the benefits of chemoradiotherapy and chemotherapy for resectable stage III A/N2 non-small cell lung cancer: a meta-analysis., 2018. 16 (1)(1): p. 8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29338734>
882. Pöttgen, C, Stuschke, M, Graupner, B, Theegarten, D, Gauler, T, Jendrossek, V, et.al. Prognostic model for long-term survival of locally advanced non-small-cell lung cancer patients after neoadjuvant radiochemotherapy and resection integrating clinical and histopathologic factors., 2015. 15 (0): p. 363., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25943191>
883. Bradley, JD, Paulus, R, Komaki, R, Masters, G, Blumenschein, G, Schild, S, et.al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study., 2015. 16 (2)(2): p. 187-99., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25601342>
884. Bradley, JD, Hu, C, Komaki, RR, Masters, GA, Blumenschein, GR, Schild, SE, et.al. Long-Term Results of NRG Oncology RTOG 0617: Standard- Versus High-Dose Chemoradiotherapy With or Without Cetuximab for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer., 2020. 38 (7)(7): p. 706-714., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31841363>
885. Xiao, W, Hong, M, Concurrent vs sequential chemoradiotherapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials., 2021. 100 (11)(11): p. e21455., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33725921>
886. Flentje, M, Huber, RM, Engel-Riedel, W, Andreas, S, Kollmeier, J, Staar, S, 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., 2016. 192 (4)(4): p. 216-22., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26809652>
887. Nestle, U, Schimek-Jasch, T, Kremp, S, Schaefer-Schuler, A, Mix, M, Küsters, A, et.al. Imaging-based target volume reduction in chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer (PET-Plan): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial., 2020. 21 (4)(4): p. 581-592., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171429>
888. Auperin, A., Le Pechoux, C., Rolland, E., Curran, W. J., Furuse, K., Fournel, P., et.al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol, 2010. 28(13): p. 2181-90., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20351327>
889. Bi, N, Liu, L, Liang, J, Wu, S, Chen, M, Lv, C, et.al. Efficacy and safety of concurrent chemoradiotherapy in ECOG 2 patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: a subgroup analysis of a randomized phase III trial., 2020. 20 (1)(1): p. 278., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32252680>
890. Ying, M, Liu, J, Zhou, W, Weng, K, Long, B, Wang, Y, The Role of Additional Chemotherapy in Combination with Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced Inoperable Non-Small Cell Lung Cancer, a Systematic Review and Meta-Analysis of 12 Randomized Trials., 2019. 37 (8)(8): p. 376-386., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31474153>
891. Faivre-Finn, C, Spigel, DR, Senan, S, Langer, C, Perez, BA, Özgüroğlu, M, et.al. Impact of prior chemoradiotherapy-related variables on outcomes with durvalumab in unresectable Stage III NSCLC (PACIFIC)., 2021. 151 (0): p. 30-38., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33285469>
892. Gebbia, V, Galetta, D, Riccardi, F, Gridelli, C, Durini, E, Borsellino, N, et.al. Vinorelbine plus cisplatin versus cisplatin plus vindesine and mitomycin C in stage IIIB-IV non-small cell lung

- carcinoma: a prospective randomized study., 2002. 37 (2)(2): p. 179-87., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12140141>
893. Le Chevalier, T, Brisgand, D, Douillard, JY, Pujol, JL, Alberola, V, Monnier, A, et.al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients., 1994. 12 (2)(2): p. 360-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8113844>
894. Palma, DA, Senan, S, Tsujino, K, Barriger, RB, Rengan, R, Moreno, M, et.al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis., 2013. 85 (2)(2): p. 444-50., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22682812>
895. Liu, T, He, Z, Dang, J, Li, G, Comparative efficacy and safety for different chemotherapy regimens used concurrently with thoracic radiation for locally advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis., 2019. 14 (1)(1): p. 55., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30925881>
896. Liang, J, Bi, N, Wu, S, Chen, M, Lv, C, Zhao, L, et.al. Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial., 2017. 28 (4)(4): p. 777-783., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28137739>
897. Curran, WJ, Paulus, R, Langer, CJ, Komaki, R, Lee, JS, Hauser, S, et.al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410., 2011. 103 (19)(19): p. 1452-60., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21903745>
898. Schaake-Koning, C., van den, Bogaert W., Dalesio, O., Festen, J., Hoogenhout, J., van Houtte, P., et.al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. N Engl J Med, 1992. 326(8): p. 524-530., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1310160>
899. Furuse, K., Fukuoka, M., Kawahara, M., Nishikawa, H., Takada, Y., Kudoh, S., et.al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol, 1999. 17(9): p. 2692-2699., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561343>
900. Fournel, P., Robinet, G., Thomas, P., Souquet, P. J., Lena, H., Vergnenegre, A., et.al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study. J Clin Oncol, 2005. 23(25): p. 5910-5917., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16087956>
901. Guberina, M, Darwiche, K, Hautzel, H, Ploenes, T, Pöttgen, C, Guberina, N, et.al. Impact of EBUS-TBNA in addition to [, 2021. 48 (9)(9): p. 2894-2903., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33547554>
902. Gan, Q, Stewart, JM, Valik, E, Eapen, G, Caraway, NP, Cytologic Evaluation of Positron Emission Tomography-Computed Tomography-Positive Lymph Nodes Sampled by Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration: Experience at a Large Cancer Center., 2019. 143 (10)(10): p. 1265-1270., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31063012>
903. Nestle, U, De Ruyscher, D, Ricardi, U, Geets, X, Belderbos, J, Pöttgen, C, et.al. ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer., 2018. 127 (1)(1): p. 1-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29605476>
904. Zhang, TW, Snir, J, Boldt, RG, Rodrigues, GB, Louie, AV, Gaede, S, et.al. Is the Importance of Heart Dose Overstated in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer? A Systematic Review of the Literature., 2019. 104 (3)(3): p. 582-589., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30630029>
905. Banfill, K, Giuliani, M, Aznar, M, Franks, K, McWilliam, A, Schmitt, M, et.al. Cardiac Toxicity of Thoracic Radiotherapy: Existing Evidence and Future Directions., 2021. 16 (2)(2): p. 216-227., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33278607>
906. Totzeck, M, Schuler, M, Stuschke, M, Heusch, G, Rassaf, T, Cardio-oncology - strategies for management of cancer-therapy related cardiovascular disease., 2019. 280 (): p. 163-175., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30661849>

907. Fowler, JF, Chappell, R, Non-small cell lung tumors repopulate rapidly during radiation therapy., 2000. 46 (2)(2): p. 516-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10661362>
908. Feldmann, HJ, [Split-course radiotherapy or treatment interruption]., 2000. 176 (10)(10): p. 458-61., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11068590>
909. Perez, C. A., Stanley, K., Rubin, P., Kramer, S., Brady, L., Perez-Tamayo, R., et.al. A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat-cell carcinoma of the lung. Preliminary report by the Radiation Therapy Oncology Group. Cancer, 1980. 45(11): p. 2744-2753., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/6991092>
910. Perez, C. A., Pajak, T. F., Rubin, P., Simpson, J. R., Mohiuddin, M., Brady, L. W., et.al. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group. Cancer, 1987. 59(11): p. 1874-1881., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3032394>
911. Saunders, M., Dische, S., Barrett, A., Harvey, A., Griffiths, G., Palmar, M., Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee. Radiother.Oncol., 1999. 52(2): p. 137-148., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10577699>
912. Butts, C, Socinski, MA, Mitchell, PL, Thatcher, N, Havel, L, Krzakowski, M, et.al. Tecemotide (L- BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial., 2014. 15 (1)(1): p. 59-68., <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/24331154>
913. Huber, RM, Reck, M, Thomas, M, Current status of and future strategies for multimodality treatment of unresectable stage III nonsmall cell lung cancer., 2013. 42 (4)(4): p. 1119-33., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23429914>
914. Kelly, K, Chansky, K, Gaspar, LE, Albain, KS, Jett, J, Ung, YC, et.al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023., 2008. 26 (15)(15): p. 2450-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18378568>
915. Antonia, SJ, Villegas, A, Daniel, D, Vicente, D, Murakami, S, Hui, R, et.al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer., 2017. 377 (20)(20): p. 1919-1929., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28885881>
916. Ahn, JS, Ahn, YC, Kim, JH, Lee, CG, Cho, EK, Lee, KC, et.al. Multinational Randomized Phase III Trial With or Without Consolidation Chemotherapy Using Docetaxel and Cisplatin After Concurrent Chemoradiation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: KCSG-LU05-04., 2015. 33 (24)(24): p. 2660-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26150444>
917. Hanna, N, Neubauer, M, Yiannoutsos, C, McGarry, R, Arseneau, J, Ansari, R, et.al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology., 2008. 26 (35)(35): p. 5755-60., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19001323>
918. Gandara, D. R., Chansky, K., Albain, K. S., Leigh, B. R., Gaspar, L. E., Lara, P. N., Jr., et.al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. J Clin Oncol, 2003. 21(10): p. 2004-2010., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12743155>
919. Hanna, N. H., Neubauer, M., Ansari, R., et al., Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): HOG LUN 01-24/USO-023. J Clin Oncol, 2007. 25: p. 7512., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001323>
920. Nayak, L, Lee, EQ, Wen, PY, Epidemiology of brain metastases., 2012. 14 (1)(1): p. 48-54., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22012633>
921. Liu, L, Zhao, T, Zhong, Q, Cui, J, Xiu, X, Li, G, The Role of Prophylactic Cranial Irradiation in Patients With Non-small Cell Lung Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis., 2020. 10 (): p. 11., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32038987>

922. Zeng, H, Hendriks, LEL, van Geffen, WH, Witlox, WJA, Eekers, DBP, De Ruyscher, DKM, Risk factors for neurocognitive decline in lung cancer patients treated with prophylactic cranial irradiation: A systematic review., 2020. 88 (0): p. 102025., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32512415>
923. Witlox, WJA, Ramaekers, BLT, Groen, HJM, Dingemans, AM, Praag, J, Belderbos, J, et.al. Factors determining the effect of prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with stage-III nonsmall cell lung cancer: exploratory subgroup analyses of the NVALT-11/DLCRG-02 phase-III study., 2019. 58 (10)(10): p. 1528-1531., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31256737>
924. Baker, S, Dahele, M, Lagerwaard, FJ, Senan, S, A critical review of recent developments in radiotherapy for non-small cell lung cancer., 2016. 11 (1)(1): p. 115., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27600665>
925. Jumeau, R, Vilotte, F, Durham, AD, Ozsahin, EM, Current landscape of palliative radiotherapy for non-small-cell lung cancer., 2019. 8 (Suppl 2)(Suppl 2): p. S192-S201., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31673524>
926. Stevens, R, Macbeth, F, Toy, E, Coles, B, Lester, JF, Palliative radiotherapy regimens for patients with thoracic symptoms from non-small cell lung cancer., 2015. 1 (0): p. CD002143., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25586198>
927. Fairchild, A, Harris, K, Barnes, E, Wong, R, Lutz, S, Bezjak, A, et.al. Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: a systematic review., 2008. 26 (24)(24): p. 4001-11., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18711191>
928. Moeller, B, Balagamwala, EH, Chen, A, Creach, KM, Giaccone, G, Koshy, M, et.al. Palliative thoracic radiation therapy for non-small cell lung cancer: 2018 Update of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Evidence-Based Guideline.8 (4)(4): p. 245-250., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29625898>
929. Ball, D, Smith, J, Bishop, J, Olver, I, Davis, S, O'Brien, P, et.al. A phase III study of radiotherapy with and without continuous-infusion fluorouracil as palliation for non-small-cell lung cancer., 1997. 75 (5)(5): p. 690-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9043026>
930. Nawrocki, S, Krzakowski, M, Wasilewska-Tesluk, E, Kowalski, D, Rucinska, M, Dziadziuszko, R, et.al. Concurrent chemotherapy and short course radiotherapy in patients with stage IIIA to IIIB non-small cell lung cancer not eligible for radical treatment: results of a randomized phase II study., 2010. 5 (8)(8): p. 1255-62., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20592630>
931. Strøm, HH, Bremnes, RM, Sundstrøm, SH, Helbekkmo, N, Fløtten, O, Aasebø, U, Concurrent palliative chemoradiation leads to survival and quality of life benefits in poor prognosis stage III non-small-cell lung cancer: a randomised trial by the Norwegian Lung Cancer Study Group., 2013. 109 (6)(6): p. 1467-75., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23963145>
932. Reinfuss, M, Mucha-Matecka, A, Walasek, T, Blecharz, P, Jakubowicz, J, Skotnicki, P, et.al. Palliative thoracic radiotherapy in non-small cell lung cancer. An analysis of 1250 patients. Palliation of symptoms, tolerance and toxicity., 2011. 71 (3)(3): p. 344-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20674068>
933. Scagliotti, G. V., Parikh, P., von, Pawel J., Biesma, B., Vansteenkiste, J., Manegold, C., et.al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J.Clin.Oncol., 2008. 26(21): p. 3543-3551., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18506025>
934. Crino, L., Dansin, E., Garrido, P., Griesinger, F., Laskin, J., Pavlakis, N., et.al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study. Lancet Oncol, 2010. 11(8): p. 733-40., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20650686>
935. Fidias, P. M., Dakhil, S. R., Lyss, A. P., Loesch, D. M., Waterhouse, D. M., Bromund, J. L., et.al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol, 2009. 27(4): p. 591-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075278>

936. Peppercorn, J. M., Smith, T. J., Helft, P. R., Debono, D. J., Berry, S. R., Wollins, D. S., et.al. American society of clinical oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*, 2011. 29(6): p. 755-60., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21263086>
937. Herbst, RS, Giaccone, G, de Marinis, F, Reinmuth, N, Vergnenegre, A, Barrios, CH, et.al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC., 2020. 383 (14)(14): p. 1328-1339., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32997907>
938. Paz-Ares, L, Ciuleanu, TE, Cobo, M, Schenker, M, Zurawski, B, Menezes, J, 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., 2021. 22 (2)(2): p. 198-211., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33476593>
939. Reck, M, Rodríguez-Abreu, D, Robinson, AG, Hui, R, Csőszi, T, Fülöp, A, 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., 2019. 37 (7)(7): p. 537-546., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30620668>
940. Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A. G., Hui, R., Csozsi, T., Fulop, A., et.al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2016., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27718847>
941. Brahmer, J. R., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A. G., Hui, R., Csozsi, T., Fulop, A., et.al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017. 18(12): p. 1600-1609., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29129441>
942. Carbone, DP, Reck, M, Paz-Ares, L, Creelan, B, Horn, L, Steins, M, et.al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer., 2017. 376 (25)(25): p. 2415-2426., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28636851>
943. Sezer, A, Kilickap, S, Gümüş, M, Bondarenko, I, Özgüroğlu, M, Gogishvili, 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., 2021. 397 (10274)(10274): p. 592-604., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33581821>
944. Wu, B, Lu, S, The effect of PD-L1 categories-directed pembrolizumab plus chemotherapy for newly diagnosed metastatic non-small-cell lung cancer: a cost-effectiveness analysis., 2020. 9 (5)(5): p. 1770-1784., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33209600>
945. de Castria, T. B., da Silva, E. M., Gois, A. F., Riera, R., Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. 8: p. CD009256., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23949842>
946. Rajeswaran, A., Trojan, A., Burnand, B., Giannelli, M., Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. *Lung Cancer*, 2008. 59(1): p. 1-11., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17720276>
947. Hotta, K., Matsuo, K., Ueoka, H., Kiura, K., Tabata, M., Tanimoto, M., Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2004. 22(19): p. 3852-3859., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15326195>
948. Cartei, G., Cartei, F., Cantone, A., Causarano, D., Genco, G., Tobaldin, A., et.al. Cisplatin-cyclophosphamide-mitomycin combination chemotherapy with supportive care versus supportive care alone for treatment of metastatic non-small-cell lung cancer. *J Natl.Cancer Inst.*, 1993. 85(10): p. 794-800., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8387607>
949. Ranson, M., Davidson, N., Nicolson, M., Falk, S., Carmichael, J., Lopez, P., et.al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2000. 92(13): p. 1074-80., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10880550>

950. D'Addario, G., Pintilie, M., Leigh, N. B., Feld, R., Cerny, T., Shepherd, F. A., Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol*, 2005. 23(13): p. 2926-36., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15728229>
951. Thongprasert, S., Sanguanmitra, P., Juthapan, W., Clinch, J., Relationship between quality of life and clinical outcomes in advanced non-small cell lung cancer: best supportive care (BSC) versus BSC plus chemotherapy. *Lung Cancer*, 1999. 24(1): p. 17-24., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10403690>
952. Group, Nslc Meta-Analyses Collaborative, Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol*, 2008. 26(28): p. 4617-25., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18678835>
953. Spiro, S. G., Rudd, R. M., Souhami, R. L., Brown, J., Fairlamb, D. J., Gower, N. H., et.al. Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. *Thorax*, 2004. 59(10): p. 828-836., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15454647>
954. Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E., McFadden, E. T., et.al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 1982. 5(6): p. 649-55., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7165009>
955. Lilenbaum, R., Axelrod, R., Thomas, S., Dowlati, A., Seigel, L., Albert, D., et.al. Randomized phase II trial of erlotinib or standard chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer and a performance status of 2. *J Clin Oncol*, 2008. 26(6): p. 863-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281658>
956. Yuan, S., Sun, X., Li, M., Yu, J., Ren, R., Yu, Y., et.al. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III nonsmall cell lung cancer. *Am J Clin Oncol*, 2007. 30(3): p. 239-244., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17551299>
957. Saunders, M., Dische, S., Barrett, A., Harvey, A., Gibson, D., Parmar, M., Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. CHART Steering Committee. *Lancet*, 1997. 350(9072): p. 161-165., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9250182>
958. Belani, C. P., Barstis, J., Perry, M. C., La Rocca, R. V., Nattam, S. R., Rinaldi, D., et.al. Multicenter, randomized trial for stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer using weekly paclitaxel and carboplatin followed by maintenance weekly paclitaxel or observation. *J Clin Oncol*, 2003. 21(15): p. 2933-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12885812>
959. Westeel, V., Quoix, E., Moro-Sibilot, D., Mercier, M., Breton, J. L., Debieuvre, D., et.al. Randomized study of maintenance vinorelbine in responders with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2005. 97(7): p. 499-506., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15812075>
960. Brodowicz, T., Krzakowski, M., Zwitter, M., Tzekova, V., Ramlau, R., Ghilezan, N., et.al. Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial. *Lung Cancer*, 2006. 52(2): p. 155-63., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16569462>
961. Socinski, M. A., Schell, M. J., Peterman, A., Bakri, K., Yates, S., Gitten, R., et.al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2002. 20(5): p. 1335-1343., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870177>
962. Smith, I. E., O'Brien, M. E., Talbot, D. C., Nicolson, M. C., Mansi, J. L., Hickish, T. F., et.al. Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. *J.Clin.Oncol.*, 2001. 19(5): p. 1336-1343., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11230476>
963. Borget, I., Perol, M., Perol, D., Lavole, A., Greillier, L., Do, P., et.al. Cost-utility analysis of maintenance therapy with gemcitabine or erlotinib vs observation with predefined second-line

- treatment after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy for advanced NSCLC: IFCT-GFPC 0502-Eco phase III study. *BMC Cancer*, 2014. 14: p. 953., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25511923>
964. Bylicki, O., Ferlay, C., Chouaid, C., Lavole, A., Barlesi, F., Dubos, C., et.al. Efficacy of pemetrexed as second-line therapy in advanced NSCLC after either treatment-free interval or maintenance therapy with gemcitabine or erlotinib in IFCT-GFPC 05-02 phase III study. *J Thorac Oncol*, 2013. 8(7): p. 906-14., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23591160>
965. Onishi, H, Shirato, H, Nagata, Y, Hiraoka, M, Fujino, M, Gomi, K, et.al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study., 2007. 2 (7 Suppl 3)(7 Suppl 3): p. S94-100., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17603311>
966. Sugi, K., Kaneda, Y., Esato, K., Video-assisted thoracoscopic lobectomy achieves a satisfactory long-term prognosis in patients with clinical stage IA lung cancer. *World J.Surg.*, 2000. 24(1): p. 27-30., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10594199>
967. Toy, E., Macbeth, F., Coles, B., Melville, A., Eastwood, A., Palliative thoracic radiotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review. *Am J Clin Oncol*, 2003. 26(2): p. 112-20., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12714878>
968. Teo, P., Tai, T. H., Choy, D., Tsui, K. H., A randomized study on palliative radiation therapy for inoperable non small cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1988. 14(5): p. 867-71., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2452146>
969. Bezjak, A., Dixon, P., Brundage, M., Tu, D., Palmer, M. J., Blood, P., et.al. Randomized phase III trial of single versus fractionated thoracic radiation in the palliation of patients with lung cancer (NCIC CTG SC.15). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. 54(3): p. 719-728., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12377323>
970. Falk, S. J., Girling, D. J., White, R. J., Hopwood, P., Harvey, A., Qian, W., et.al. Immediate versus delayed palliative thoracic radiotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer and minimal thoracic symptoms: randomised controlled trial. *BMJ*, 2002. 325(7362): p. 465-471., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12202326>
971. Senan, S., De, Ruyscher D., Giraud, P., Mirimanoff, R., Budach, V., Literature-based recommendations for treatment planning and execution in high-dose radiotherapy for lung cancer. *Radiother.Oncol.*, 2004. 71(2): p. 139-146., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15110446>
972. Chang, D. T., Zlotecki, R. A., Olivier, K. R., Re-examining the role of elective nodal irradiation: finding ways to maximize the therapeutic ratio. *Am.J Clin Oncol*, 2005. 28(6): p. 597-602., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16317271>
973. Mehta, V., Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: pulmonary function, prediction, and prevention. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.*, 2005. 63(1): p. 5-24., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15963660>
974. Kong, F. M., Ten, Haken R., Eisbruch, A., Lawrence, T. S., Non-small cell lung cancer therapy-related pulmonary toxicity: an update on radiation pneumonitis and fibrosis. *Semin.Oncol.*, 2005. 32(2 Suppl 3): p. S42-S54., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16015535>
975. Rodrigues, G., Lock, M., D'Souza, D., Yu, E., Van, Dyk J., Prediction of radiation pneumonitis by dose - volume histogram parameters in lung cancer—a systematic review. *Radiother.Oncol.*, 2004. 71(2): p. 127-138., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15110445>
976. Lim, S. W., Ahn, M. J., Current status of immune checkpoint inhibitors in treatment of non-small cell lung cancer. *Korean J Intern Med*, 2019. 34(1): p. 50-59.
977. Syn, N. L., Teng, M. W. L., Mok, T. S. K., Soo, R. A., De-novo and acquired resistance to immune checkpoint targeting. *Lancet Oncol*, 2017. 18(12): p. e731-e741.
978. Hellmann, MD, Paz-Ares, L, Bernabe Caro, R, Zurawski, B, Kim, SW, Carcereny Costa, E, et.al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer., 2019. 381 (21)(21): p. 2020-2031., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562796>
979. Mok, TSK, Wu, YL, Kudaba, I, Kowalski, DM, Cho, BC, Turna, HZ, et.al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-

- small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial., 2019. 393 (10183)(10183): p. 1819-1830., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30955977>
980. Gadgeel, S., Rodríguez-Abreu, D., Speranza, G., Esteban, E., Felip, E., Dómine, M., et.al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 2020. 38(14): p. 1505-1517.
981. Gandhi, L., Rodríguez-Abreu, D., Gadgeel, S., Esteban, E., Felip, E., De Angelis, F., et.al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2018. 378(22): p. 2078-2092.
982. Nishio, M., Barlesi, F., West, H., Ball, S., Bordoni, R., Cobo, M., et.al. Atezolizumab Plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Nonsquamous NSCLC: Results From the Randomized Phase 3 IMpower132 Trial. *J Thorac Oncol*, 2021. 16(4): p. 653-664.
983. Reck, Martin, Mok, Tony S. K., Nishio, Makoto, Jotte, Robert M., Cappuzzo, Federico, Orlandi, Francisco, et.al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2019. 7(5): p. 387-401., [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30084-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30084-0)
984. Reck, M., Schenker, M., Lee, K. H., Provencio, M., Nishio, M., Lesniewski-Kmak, K., et.al. Nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with high tumour mutational burden: patient-reported outcomes results from the randomised, open-label, phase III CheckMate 227 trial. *Eur J Cancer*, 2019. 116: p. 137-147.
985. Endo, C., Saito, Y., Iwanami, H., Tsushima, T., Imai, T., Kawamura, M., et.al. A randomized trial of postoperative UFT therapy in p stage I, II non-small cell lung cancer: North-east Japan Study Group for Lung Cancer Surgery. *Lung Cancer*, 2003. 40(2): p. 181-186., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12711119>
986. Kato, H., Ichinose, Y., Ohta, M., Hata, E., Tsubota, N., Tada, H., et.al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N.Engl.J.Med.*, 2004. 350(17): p. 1713-1721., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15102997>
987. Nakagawa, M., Tanaka, F., Tsubota, N., Ohta, M., Takao, M., Wada, H., A randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with UFT for completely resected pathological stage I non-small-cell lung cancer: the West Japan Study Group for Lung Cancer Surgery (WJSG)--the 4th study. *Ann.Oncol.*, 2005. 16(1): p. 75-80., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15598942>
988. Hamada, C., Tanaka, F., Ohta, M., Fujimura, S., Kodama, K., Imaizumi, M., et.al. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2005. 23(22): p. 4999-5006., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16051951>
989. Wada, H., Miyahara, R., Tanaka, F., Hitomi, S., Postoperative adjuvant chemotherapy with PVM (Cisplatin + Vindesine + Mitomycin C) and UFT (Uracil + Tegaful) in resected stage I-II NSCLC (non-small cell lung cancer): a randomized clinical trial. West Japan Study Group for lung cancer surgery (WJSG). *Eur.J.Cardiothorac.Surg.*, 1999. 15(4): p. 438-443., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10371118>
990. Rowell, N. P., Williams, C. J., Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable). *Cochrane Database Syst Rev*, 2001. p. CD002935., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11406051>
991. Jeremic, B., Shibamoto, Y., Acimovic, L., Milicic, B., Milisavljevic, S., Nikolic, N., et.al. A randomized trial of three single-dose radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998. 42(1): p. 161-167., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9747834>
992. Gridelli, C., Ardzizoni, A., Le Chevalier, T., Manegold, C., Perrone, F., Thatcher, N., et.al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. *Ann Oncol*, 2004. 15(3): p. 419-26., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998843>

993. Pujol, J. L., Paz-Ares, L., de Marinis, F., Dediu, M., Thomas, M., Bidoli, P., et.al. Long-term and low-grade safety results of a phase III study (PARAMOUNT): maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*, 2014. 15(6): p. 418-25., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25104617>
994. Reck, M., Paz-Ares, L. G., de Marinis, F., Molinier, O., Sahoo, T. P., Laack, E., et.al. PARAMOUNT: Descriptive subgroup analyses of final overall survival for the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo following induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2014. 9(2): p. 205-13., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24419418>
995. Paz-Ares, L. G., de Marinis, F., Dediu, M., Thomas, M., Pujol, J. L., Bidoli, P., et.al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2013. 31(23): p. 2895-902., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23835707>
996. Reck, M, Wehler, T, Orlandi, F, Nogami, N, Barone, C, Moro-Sibilot, D, et.al. Safety and Patient-Reported Outcomes of Atezolizumab Plus Chemotherapy With or Without Bevacizumab Versus Bevacizumab Plus Chemotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer., 2020. 38 (22)(22): p. 2530-2542., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459597>
997. Garon, E. B., Aerts, J., Kim, J. S., Muehlenbein, C. E., Peterson, P., Rizzo, M. T., et.al. Safety of pemetrexed plus platinum in combination with pembrolizumab for metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer: A post hoc analysis of KEYNOTE-189. *Lung Cancer*, 2021. 155: p. 53-60.
998. Reck, M., Ciuleanu, T. E., Lee, J. S., Schenker, M., Audigier-Valette, C., Zurawski, B., et.al. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Chemotherapy in Advanced NSCLC With 1% or Greater Tumor PD-L1 Expression: Patient-Reported Outcomes From CheckMate 227 Part 1. *J Thorac Oncol*, 2021. 16(4): p. 665-676.
999. Reck, M., Mok, T. S. K., Nishio, M., Jotte, R. M., Cappuzzo, F., Orlandi, F., et.al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med*, 2019. 7(5): p. 387-401.
1000. Socinski, Mark A., Jotte, Robert M., Cappuzzo, Federico, Orlandi, Francisco, Stroyakovskiy, Daniil, Nogami, Naoyuki, et.al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *New England Journal of Medicine*, 2018. 378(24): p. 2288-2301., <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948>
1001. Reck, M, Rodríguez-Abreu, D, Robinson, AG, Hui, R, Csósz, T, Fülöp, A, et.al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score ≥ 50 ., 2021. (): p. JCO2100174., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33872070>
1002. Engsig, FN, Kronborg, G, Larsen, CS, Pedersen, G, Pedersen, C, Gerstoft, J, et.al. Lung cancer in HIV patients and their parents: a Danish cohort study., 2011. 11 (): p. 272., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21702995>
1003. Lee, CK, Man, J, Lord, S, Cooper, W, Links, M, Gebski, V, et.al. Clinical and Molecular Characteristics Associated With Survival Among Patients Treated With Checkpoint Inhibitors for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis., 2018. 4 (2)(2): p. 210-216., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29270615>
1004. El-Khoueiry, AB, Sangro, B, Yau, T, Crocenzi, TS, Kudo, M, Hsu, C, et.al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase ½ dose escalation and expansion trial., 2017. 389 (10088)(10088): p. 2492-2502., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28434648>

1005. Petruzzello, A, Marigliano, S, Loquercio, G, Cozzolino, A, Cacciapuoti, C, Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes., 2016. 22 (34)(34): p. 7824-40., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27678366>
1006. Remon, J, Hendriks, L, Aspeslagh, S, Besse, B, Is There Room for Immune Checkpoint Inhibitors in Patients Who Have NSCLC With Autoimmune Diseases?, 2019. 14 (10)(10): p. 1701-1703., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31420287>
1007. Cortellini, A, Buti, S, Santini, D, Perrone, F, Giusti, R, Tiseo, M, et.al. Clinical Outcomes of Patients with Advanced Cancer and Pre-Existing Autoimmune Diseases Treated with Anti-Programmed Death-1 Immunotherapy: A Real-World Transverse Study., 2019. 24 (6)(6): p. e327-e337., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30796151>
1008. Nosaki, K, Saka, H, Hosomi, Y, Baas, P, de Castro, G, Reck, M, et.al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in elderly patients with PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer: Pooled analysis from the KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042 studies., 2019. 135 (): p. 188-195., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31446994>
1009. Owonikoko, TK, Ragin, CC, Belani, CP, Oton, AB, Gooding, WE, Taioli, E, et.al. Lung cancer in elderly patients: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database., 2007. 25 (35)(35): p. 5570-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18065729>
1010. Guihot, A, Marcelin, AG, Massiani, MA, Samri, A, Soulié, C, Autran, B, et.al. Drastic decrease of the HIV reservoir in a patient treated with nivolumab for lung cancer., 2018. 29 (2)(2): p. 517-518., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29206889>
1011. Reddy, KP, Kong, CY, Hyle, EP, Baggett, TP, Huang, M, Parker, RA, et.al. Lung Cancer Mortality Associated With Smoking and Smoking Cessation Among People Living With HIV in the United States., 2017. 177 (11)(11): p. 1613-1621., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28975270>
1012. Sigel, K, Makinson, A, Thaler, J, Lung cancer in persons with HIV., 2017. 12 (1)(1): p. 31-38., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27607596>
1013. Uldrick, TS, Gonçalves, PH, Abdul-Hay, M, Claeys, AJ, Emu, B, Ernstoff, MS, et.al. Assessment of the Safety of Pembrolizumab in Patients With HIV and Advanced Cancer-A Phase 1 Study., 2019. 5 (9)(9): p. 1332-1339., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31154457>
1014. Ott, JJ, Stevens, GA, Groeger, J, Wiersma, ST, Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity., 2012. 30 (12)(12): p. 2212-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22273662>
1015. Byeon, S, Cho, JH, Jung, HA, Sun, JM, Lee, SH, Ahn, JS, et.al. PD-1 inhibitors for non-small cell lung cancer patients with special issues: Real-world evidence., 2020. 9 (7)(7): p. 2352-2362., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32027780>
1016. Yarchoan, R, Uldrick, TS, HIV-Associated Cancers and Related Diseases., 2018. 378 (11)(11): p. 1029-1041., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29539283>
1017. Gonzalez-Cao, M, Morán, T, Dalmau, J, Garcia-Corbacho, J, Bracht, JWP, Bernabe, R, et.al. Assessment of the Feasibility and Safety of Durvalumab for Treatment of Solid Tumors in Patients With HIV-1 Infection: The Phase 2 DURVAST Study., 2020. 6 (7)(7): p. 1063-1067., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271353>
1018. Chen, Li, Walker, Mark S., Zhi, Jizu, Komatsoulis, George Anthony, Jun, Monika, Stepanski, Edward, et.al. Real-world prevalence of autoimmune disease (AD) among patients (pts) receiving immune checkpoint inhibitors (ICI) in ASCO's CancerLinQ database. Journal of Clinical Oncology, 2019. 37(15_suppl): p. 6583-6583., https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.6583
1019. Danlos, F. X., Voisin, A. L., Dyevre, V., Michot, J. M., Routier, E., Taillade, L., et.al. Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease. Eur J Cancer, 2018. 91: p. 21-29.
1020. Onishi, H., Kuriyama, K., Komiyama, T., Tanaka, S., Sano, N., Marino, K., et.al. Clinical outcomes of stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using a novel irradiation technique: patient self-controlled breath-hold and beam switching using a combination of

- linear accelerator and CT scanner. *Lung Cancer*, 2004. 45(1): p. 45-55., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15196734>
1021. Uematsu, M., Shioda, A., Suda, A., Fukui, T., Ozeki, Y., Hama, Y., et.al. Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer: a 5-year experience. *Int.J.Radiat.Oncol Biol.Phys.*, 2001. 51(3): p. 666-670., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15196734>
1022. Rossi, A., Chiodini, P., Sun, J. M., O'Brien, M. E., von Plessen, C., Barata, F., et.al. Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*, 2014. 15(11): p. 1254-62., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25232001>
1023. Cappuzzo, F., Ciuleanu, T., Stelmakh, L., Cicenias, S., Szczesna, A., Juhasz, E., et.al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2010. 11(6): p. 521-9.
1024. Perol, M., Chouaid, C., Perol, D., Barlesi, F., Gervais, R., Westeel, V., et.al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2012. 30(28): p. 3516-24.
1025. Brugger, W., Triller, N., Blasinska-Morawiec, M., Curescu, S., Sakalauskas, R., Manikhas, G. M., et.al. Prospective molecular marker analyses of EGFR and KRAS from a randomized, placebo-controlled study of erlotinib maintenance therapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2011. 29(31): p. 4113-20., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969500>
1026. Barlesi, F., Audigier-Valette, C., Felip, E., Ciuleanu, T., Jao, K., Rijavec, E., et.al. OA04.02 CheckMate 817: First-Line Nivolumab + Ipilimumab in Patients with ECOG PS 2 and Other Special Populations with Advanced NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*, 2019. 14(10): p. S214-S215., <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.08.424>
1027. Wada, H., Hitomi, S., Teramatsu, T., Adjuvant chemotherapy after complete resection in non-small-cell lung cancer. *West Japan Study Group for Lung Cancer Surgery. J.Clin.Oncol.*, 1996. 14(4): p. 1048-1054., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8648356>
1028. Imaizumi, M., Postoperative adjuvant cisplatin, vindesine, plus uracil-tegafur chemotherapy increased survival of patients with completely resected p-stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2005. 49(1): p. 85-94., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15949594>
1029. Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., MacKenzie, C. R., A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic.Dis.*, 1987. 40(5): p. 373-383., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3558716>
1030. Morth, C., Valachis, A., Single-agent versus combination chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and performance status 2: a literature-based meta-analysis of randomized studies. *Lung Cancer*, 2014. 84(3): p. 209-14., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24702946>
1031. Masters, G. A., Temin, S., Azzoli, C. G., Giaccone, G., Baker, S., Jr., Brahmer, J. R., et.al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*, 2015. 33(30): p. 3488-515., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324367>
1032. Quoix, E., Zalcman, G., Oster, J. P., Westeel, V., Pichon, E., Lavole, A., et.al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet*, 2011. 378(9796): p. 1079-88., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21831418>
1033. Le Chevalier, T., Brisgand, D., Soria, J. C., Douillard, J. Y., Pujol, J. L., Ruffie, P., et.al. Long term analysis of survival in the European randomized trial comparing vinorelbine/cisplatin to vindesine/cisplatin and vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer. *Oncologist*, 2001. 6 Suppl 1: p. 8-11., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181998>

1034. Billingham, L. J., Cullen, M. H., The benefits of chemotherapy in patient subgroups with unresectable non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*, 2001. 12(12): p. 1671-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11843243>
1035. Sweeney, C. J., Zhu, J., Sandler, A. B., Schiller, J., Belani, C. P., Langer, C., et.al. Outcome of patients with a performance status of 2 in Eastern Cooperative Oncology Group Study E1594: a Phase II trial in patients with metastatic nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*, 2001. 92(10): p. 2639-47., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11745199>
1036. Lilenbaum, R. C., Herndon, J. E., 2nd, List, M. A., Desch, C., Watson, D. M., Miller, A. A., et.al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730). *J Clin Oncol*, 2005. 23(1): p. 190-6., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15625373>
1037. Langer, C., Li, S., Schiller, J., Tester, W., Rapoport, B. L., Johnson, D. H., et.al. Randomized phase II trial of paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine plus cisplatin in Eastern Cooperative Oncology Group performance status 2 non-small-cell lung cancer patients: ECOG 1599. *J Clin Oncol*, 2007. 25(4): p. 418-23., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17264337>
1038. Kosmidis, P. A., Dimopoulos, M. A., Syrigos, K., Nicolaidis, C., Aravantinos, G., Boukovinas, I., et.al. Gemcitabine versus gemcitabine-carboplatin for patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: a prospective randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Thorac Oncol*, 2007. 2(2): p. 135-40., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17410029>
1039. Goss, G., Ferry, D., Wierzbicki, R., Laurie, S. A., Thompson, J., Biesma, B., et.al. Randomized phase II study of gefitinib compared with placebo in chemotherapy-naive patients with advanced non-small-cell lung cancer and poor performance status. *J Clin Oncol*, 2009. 27(13): p. 2253-60., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19289623>
1040. Reynolds, C., Obasaju, C., Schell, M. J., Li, X., Zheng, Z., Boulware, D., et.al. Randomized phase III trial of gemcitabine-based chemotherapy with in situ RRM1 and ERCC1 protein levels for response prediction in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2009. 27(34): p. 5808-15., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884554>
1041. Langer, C. J., O'Byrne, K. J., Socinski, M. A., Mikhailov, S. M., Lesniewski-Kmak, K., Smakal, M., et.al. Phase III trial comparing paclitaxel poliglumex (CT-2103, PPX) in combination with carboplatin versus standard paclitaxel and carboplatin in the treatment of PS 2 patients with chemotherapy-naive advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2008. 3(6): p. 623-30., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18520802>
1042. Zukin, M., Barrios, C. H., Pereira, J. R., Ribeiro Rde, A., Beato, C. A., do Nascimento, Y. N., et.al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol*, 2013. 31(23): p. 2849-53., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775961>
1043. Lee, S. M., Khan, I., Upadhyay, S., Lewanski, C., Falk, S., Skales, G., et.al. First-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer unsuitable for chemotherapy (TOPI-CAL): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2012. 13(11): p. 1161-70., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23078958>
1044. Morabito, A., Gebbia, V., Di Maio, M., Cinieri, S., Vigano, M. G., Bianco, R., et.al. Randomized phase III trial of gemcitabine and cisplatin vs. gemcitabine alone in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: the CAPPA-2 study. *Lung Cancer*, 2013. 81(1): p. 77-83., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23643177>
1045. Tsao, M. S., Sakurada, A., Cutz, J. C., Zhu, C. Q., Kamel-Reid, S., Squire, J., et.al. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med*, 2005. 353(2): p. 133-44., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16014883>
1046. Shepherd, F. A., Dancey, J., Ramlau, R., Mattson, K., Gralla, R., O'Rourke, M., et.al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell

- lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2000. 18(10): p. 2095-103., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10811675>
1047. Fossella, F. V., DeVore, R., Kerr, R. N., Crawford, J., Natale, R. R., Dunphy, F., et.al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 2000. 18(12): p. 2354-2362., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10856094>
1048. Hanna, N., Shepherd, F. A., Fossella, F. V., Pereira, J. R., de, Marinis F., von, Pawel J., et.al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2004. 22(9): p. 1589-1597., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15117980>
1049. Soria, J. C., Felip, E., Cobo, M., Lu, S., Syrigos, K., Lee, K. H., et.al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16(8): p. 897-907., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26156651>
1050. Garon, E. B., Ciuleanu, T. E., Arrieta, O., Prabhaskar, K., Syrigos, K. N., Goksel, T., et.al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multi-centre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*, 2014., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24933332>
1051. Herbst, R. S., Baas, P., Kim, D. W., Felip, E., Perez-Gracia, J. L., Han, J. Y., et.al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2016. 387(10027): p. 1540-50., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26712084>
1052. Reck, M., Brahmer, J., Bennett, B., Taylor, F., Penrod, JR, DeRosa, M, et.al. Evaluation of health-related quality of life and symptoms in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer treated with nivolumab or docetaxel in CheckMate 057., 2018. 102 (): p. 23-30., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30103096>
1053. Barlesi, F, Garon, EB, Kim, DW, Felip, E, Han, JY, Kim, JH, et.al. Health-Related Quality of Life in KEYNOTE-010: a Phase II/III Study of Pembrolizumab Versus Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced, Programmed Death Ligand 1-Expressing NSCLC., 2019. 14 (5)(5): p. 793-801., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30711649>
1054. Bordoni, R, Ciardiello, F, von Pawel, J, Cortinovis, D, Karagiannis, T, Ballinger, M, et.al. Patient-Reported Outcomes in OAK: A Phase III Study of Atezolizumab Versus Docetaxel in Advanced Non-Small-cell Lung Cancer., 2018. 19 (5)(5): p. 441-449.e4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30017645>
1055. Zinner, R. G., Obasaju, C. K., Spigel, D. R., Weaver, R. W., Beck, J. T., Waterhouse, D. M., et.al. PRONOUNCE: randomized, open-label, phase III study of first-line pemetrexed + carboplatin followed by maintenance pemetrexed versus paclitaxel + carboplatin + bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2015. 10(1): p. 134-42., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25371077>
1056. Cui, J., Cai, X., Zhu, M., Liu, T., Zhao, N., The efficacy of bevacizumab compared with other targeted drugs for patients with advanced NSCLC: a meta-analysis from 30 randomized controlled clinical trials. *PLoS One*, 2013. 8(4): p. e62038., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23614008>
1057. Thatcher, N., Hirsch, F. R., Luft, A. V., Szczesna, A., Ciuleanu, T. E., Dediu, M., et.al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16(7): p. 763-74., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26045340>
1058. Reck, M., Socinski, M. A., Luft, A., Szczesna, A., Dediu, M., Ramlau, R., et.al. The Effect of Necitumumab in Combination with Gemcitabine plus Cisplatin on Tolerability and on Quality

- of Life: Results from the Phase 3 SQUIRE Trial. *J Thorac Oncol*, 2016. 11(6): p. 808-18., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26980471>
1059. Pirker, R., Pereira, J. R., Szczesna, A., et al., Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet*, 2009. 373: p. 1525-1531., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19410716>
1060. Barlesi, F., Scherpereel, A., Rittmeyer, A., Pazzola, A., Ferrer Tur, N., Kim, J. H., et.al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol*, 2013. 31(24): p. 3004-11.
1061. Schuette, W., Schirmacher, P., Eberhardt, W. E., Fischer, J. R., von der Schulenburg, J. M., Mezger, J., et.al. EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2015. 24(8): p. 1254-61., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26070531>
1062. A genomics-based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med*, 2013. 5(209): p. 209ra153., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24174329>
1063. Greenhalgh, J., Boland, A., Bates, V., Vecchio, F., Dundar, Y., Chaplin, M., et.al. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021. 3(3): p. Cd010383.
1064. Mok, T., Wu, Y. L., Thongprasert, S., et al., Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 2009. 361: p. 947-957., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19692680>
1065. Rosell, R., Moran, T., Queralt, C., Porta, R., Cardenal, F., Camps, C., et.al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*, 2009. 361(10): p. 958-67., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19692684>
1066. Fukuoka, M., Wu, Y. L., Thongprasert, S., Sunpaweravong, P., Leong, S. S., Sriuranpong, V., et.al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol*, 2011. 29(21): p. 2866-74., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21670455>
1067. Han, J. Y., Park, K., Kim, S. W., Lee, D. H., Kim, H. Y., Kim, H. T., et.al. First-SIGNAL: first-line single-agent iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol*, 2012. 30(10): p. 1122-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22370314>
1068. Mitsudomi, T., Morita, S., Yatabe, Y., Negoro, S., Okamoto, I., Tsurutani, J., et.al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2010. 11(2): p. 121-8.
1069. Maemondo, M., Inoue, A., Kobayashi, K., Sugawara, S., Oizumi, S., Isobe, H., et.al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*, 2010. 362(25): p. 2380-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20573926>
1070. Sequist, L. V., Yang, J. C., Yamamoto, N., O'Byrne, K., Hirsh, V., Mok, T., et.al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*, 2013. 31(27): p. 3327-34., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816960>
1071. Yang, J. C., Hirsh, V., Schuler, M., Yamamoto, N., O'Byrne, K. J., Mok, T. S., et.al. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*, 2013. 31(27): p. 3342-50., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816967>
1072. Yang, J. C., Wu, Y. L., Schuler, M., Sebastian, M., Popat, S., Yamamoto, N., et.al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*, 2015. 16(2): p. 141-51., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25589191>

1073. Zhou, C., Wu, Y. L., Chen, G., Feng, J., Liu, X. Q., Wang, C., et.al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2011. 12(8): p. 735-42., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21783417>
1074. Yang, J. C., Sequist, L. V., Geater, S. L., Tsai, C. M., Mok, T. S., Schuler, M., 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*, 2015. 16(7): p. 830-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26051236>
1075. Park, K., Tan, E. H., O'Byrne, K., Zhang, L., Boyer, M., Mok, T., et.al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2016. 17(5): p. 577-89., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27083334>
1076. Ramalingam, S. S., Vansteenkiste, J., Planchard, D., Cho, B. C., Gray, J. E., Ohe, Y., et.al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*, 2020. 382(1): p. 41-50.
1077. Cho, JH, Lim, SH, An, HJ, Kim, KH, Park, KU, Kang, EJ, 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)., 2020. 38 (5)(5): p. 488-495., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31825714>
1078. Kobayashi, Y, Mitsudomi, T, Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: Perspectives for individualized treatment strategy., 2016. 107 (9)(9): p. 1179-86., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27323238>
1079. Mok, Tony S., Wu, Yi-Long, Ahn, Myung-Ju, Garassino, Marina C., Kim, Hye R., Ramalingam, Suresh S., et.al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2017. 376(7): p. 629-640.
1080. Park, K, Haura, EB, Leighl, NB, Mitchell, P, Shu, CA, Girard, N, 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., 2021. 39 (30)(30): p. 3391-3402., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34339292>
1081. Yang, JC, Schuler, M, Popat, S, Miura, S, Heeke, S, Park, K, et.al. Afatinib for the Treatment of NSCLC Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Database of 693 Cases., 2020. 15 (5)(5): p. 803-815., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31931137>
1082. Mok, TS, Cheng, Y, Zhou, X, Lee, KH, Nakagawa, K, Niho, S, et.al. Updated Overall Survival in a Randomized Study Comparing Dacomitinib with Gefitinib as First-Line Treatment in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations., 2021. 81 (2)(2): p. 257-266., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33331989>
1083. Mok, TS, Cheng, Y, Zhou, X, Lee, KH, Nakagawa, K, Niho, S, et.al. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations., 2018. 36 (22)(22): p. 2244-2250., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29864379>
1084. Lee, CK, Wu, YL, Ding, PN, Lord, SJ, Inoue, A, Zhou, C, et.al. Impact of Specific Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations and Clinical Characteristics on Outcomes After Treatment With EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Versus Chemotherapy in EGFR-Mutant Lung Cancer: A Meta-Analysis., 2015. 33 (17)(17): p. 1958-65., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25897154>
1085. Cho, JH, Lim, SH, An, HJ, Kim, KH, Park, KU, Kang, EJ, 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)., 2020. 38 (5)(5): p. 488-495., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31825714>
1086. Piotrowska, Zofia, Wang, Yating, Sequist, Lecia V., Ramalingam, Suresh S., ECOG-ACRIN 5162: A phase II study of osimertinib 160 mg in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. *Journal of*

- Clinical Oncology, 2020. 38(15_suppl): p. 9513-9513.,
https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9513
1087. Rosell, Rafael, Moran, Teresa, Queralt, Cristina, Porta, Rut, Cardenal, Felipe, Camps, Carlos, et.al. Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2009. 361(10): p. 958-967.,
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904554>
1088. Vyse, Simon, Huang, Paul H., Targeting EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2019. 4(1): p. 5.,
<https://doi.org/10.1038/s41392-019-0038-9>
1089. Soria, J. C., Ohe, Y., Vansteenkiste, J., Reungwetwattana, T., Chewaskulyong, B., Lee, K. H., et.al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2018. 378(2): p. 113-125.
1090. Janne, P. A., Yang, J. C., Kim, D. W., Planchard, D., Ohe, Y., Ramalingam, S. S., et.al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2015. 372(18): p. 1689-99., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25923549>
1091. Mok, T. S., Wu, Y. L., Thongprasert, S., Yang, C. H., Chu, D. T., Saijo, N., et.al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 2009. 361(10): p. 947-57.,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19692680>
1092. Rosell, R., Carcereny, E., Gervais, R., Vergnenegre, A., Massuti, B., Felip, E., et.al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2012. 13(3): p. 239-46., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22285168>
1093. Wu, Y. L., Zhou, C., Hu, C. P., Feng, J., Lu, S., Huang, Y., et.al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15(2): p. 213-22., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24439929>
1094. Lee, C. K., Davies, L., Wu, Y. L., Mitsudomi, T., Inoue, A., Rosell, R., et.al. Gefitinib or Erlotinib vs Chemotherapy for EGFR Mutation-Positive Lung Cancer: Individual Patient Data Meta-Analysis of Overall Survival. *J Natl Cancer Inst*, 2017. 109(6):,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28376144>
1095. Paz-Ares, L., Tan, E. H., O'Byrne, K., Zhang, L., Hirsh, V., Boyer, M., et.al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol*, 2017. 28(2): p. 270-277.,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28426106>
1096. Akamatsu, H, Toi, Y, Hayashi, H, Fujimoto, D, Tachihara, M, Furuya, N, et.al. Efficacy of Osimertinib Plus Bevacizumab vs Osimertinib in Patients With EGFR T790M-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated With Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor: West Japan Oncology Group 8715L Phase 2 Randomized Clinical Trial., 2021. 7 (3)(3): p. 386-394., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33410885>
1097. Noronha, V, Patil, VM, Joshi, A, Menon, N, Chougule, A, Mahajan, A, et.al. Gefitinib Versus Gefitinib Plus Pemetrexed and Carboplatin Chemotherapy in , 2020. 38 (2)(2): p. 124-136.,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31411950>
1098. Zhang, Z., Luo, F., Zhang, Y., Ma, Y., Hong, S., Yang, Y., et.al. The ACTIVE study protocol: apatinib or placebo plus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer (CTONG1706). *Cancer Commun (Lond)*, 2019. 39(1): p. 69.
1099. Hosomi, Yukio, Morita, Satoshi, Sugawara, Shunichi, Kato, Terufumi, Fukuhara, Tatsuro, Gemma, Akihiko, et.al. Gefitinib Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer With Mutated Epidermal Growth Factor Receptor: NEJ09 Study. *Journal of Clinical Oncology*, 2020. 38(2): p. 115-123.,
<https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.19.01488>

1100. Seto, T., Kato, T., Nishio, M., Goto, K., Atagi, S., Hosomi, Y., et.al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2014. 15(11): p. 1236-44., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25175099>
1101. Mok, Tony S., Wu, Yi-Long, Ahn, Myung-Ju, Garassino, Marina C., Kim, Hye R., Ramalingam, Suresh S., et.al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2017. 376(7): p. 629-640.
1102. Marcoux, N, Gettinger, SN, O’Kane, G, Arbour, KC, Neal, JW, Husain, H, et.al. EGFR-Mutant Adenocarcinomas That Transform to Small-Cell Lung Cancer and Other Neuroendocrine Carcinomas: Clinical Outcomes., 2019. 37 (4)(4): p. 278-285., <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/30550363>
1103. Yu, HA, Sima, CS, Huang, J, Solomon, SB, Rimner, A, Paik, P, et.al. Local therapy with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancers that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors., 2013. 8 (3)(3): p. 346-51., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23407558>
1104. Xu, Q, Liu, H, Meng, S, Jiang, T, Li, X, Liang, S, et.al. First-line continual EGFR-TKI plus local ablative therapy demonstrated survival benefit in EGFR-mutant NSCLC patients with oligoprogressive disease., 2019. 10 (2)(2): p. 522-529., <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/30719148>
1105. Passiglia, F, Rizzo, S, Di Maio, M, Galvano, A, Badalamenti, G, Listì, A, et.al. Publisher Correction: The diagnostic accuracy of circulating tumor DNA for the detection of EGFR-T790M mutation in NSCLC: a systematic review and meta-analysis., 2018. 8 (1)(1): p. 17270., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30451938>
1106. Lee, CK, Man, J, Lord, S, Links, M, GebSKI, V, Mok, T, et.al. Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer-A Meta-Analysis., 2017. 12 (2)(2): p. 403-407., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27765535>
1107. Oxnard, GR, Thress, KS, Alden, RS, Lawrance, R, Paweletz, CP, Cantarini, M, et.al. Association Between Plasma Genotyping and Outcomes of Treatment With Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer., 2016. 34 (28)(28): p. 3375-82., <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/27354477>
1108. Papadimitrakopoulou, V., Wu, Y-L., Han, J-Y., Ahn, M., Ramalingam, S., John, T., et.al. Analysis of resistance mechanisms to osimertinib in patients with EGFR T790M advanced NSCLC from the AURA3 study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 2018. 29 Suppl 8: p. viii741.
1109. Ramalingam, S., Cheng, Y., Zhou, C., Ohe, Y., Imamura, F., Cho, B., et.al. Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: Preliminary data from the phase III FLAURA study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 2018. 29 Suppl 8: p. viii740.
1110. Schmid, S., Klingbiel, D., Aeppli, S., Britschgi, C., Gautschi, O., Pless, M., et.al. Patterns of progression on osimertinib in EGFR T790M positive NSCLC: A Swiss cohort study. *Lung Cancer*, 2019. 130: p. 149-155.
1111. Socinski, Mark A., Jotte, Robert M., Cappuzzo, Federico, Orlandi, Francisco, Stroyakovskiy, Daniil, Nogami, Naoyuki, et.al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *New England Journal of Medicine*, 2018. 378(24): p. 2288-2301., <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948>
1112. Reck, Martin, Mok, Tony S. K., Nishio, Makoto, Jotte, Robert M., Cappuzzo, Federico, Orlandi, Francisco, et.al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2019. 7(5): p. 387-401., [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30084-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30084-0)

1113. Borghaei, H., Paz-Ares, L., Horn, L., Spigel, D. R., Steins, M., Ready, N. E., et.al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2015. 373(17): p. 1627-39., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26412456>
1114. Mok, Tony S., Wu, Yi-Long, Ahn, Myung-Ju, Garassino, Marina C., Kim, Hye R., Ramalingam, Suresh S., et.al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2017. 376(7): p. 629-640.
1115. Weickhardt, A. J., Scheier, B., Burke, J. M., Gan, G., Lu, X., Bunn, P. A., Jr., et.al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2012. 7(12): p. 1807-14., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23154552>
1116. Kron, A, Alidousty, C, Scheffler, M, Merkelbach-Bruse, S, Seidel, D, Riedel, R, et.al. Impact of TP53 mutation status on systemic treatment outcome in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer., 2018. 29 (10)(10): p. 2068-2075., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165392>
1117. Mok, T, Camidge, DR, Gadgeel, SM, Rosell, R, Dziadziuszko, R, Kim, DW, 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., 2020. 31 (8)(8): p. 1056-1064., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32418886>
1118. Solomon, B. J., Mok, T., Kim, D. W., Wu, Y. L., Nakagawa, K., Mekhail, T., et.al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*, 2014. 371(23): p. 2167-77., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25470694>
1119. Soria, Jean-Charles, Tan, Daniel S. W., Chiari, Rita, Wu, Yi-Long, Paz-Ares, Luis, Wolf, Juergen, et.al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*, 2017. 389(10072): p. 917-929., [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lan-cet/PIIS0140-6736\(17\)30123-X.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lan-cet/PIIS0140-6736(17)30123-X.pdf)
1120. Cho, B. C., Kim, D. W., Bearz, A., Laurie, S. A., McKeage, M., Borra, G., et.al. ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol*, 2017. 12(9): p. 1357-1367., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28729021>
1121. Peters, Solange, Camidge, D. Ross, Shaw, Alice T., Gadgeel, Shirish, Ahn, Jin S., Kim, Dong-Wan, et.al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2017. 377(9): p. 829-838., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6296421>
1122. Peters, Solange, Camidge, D. Ross, Shaw, Alice T., Gadgeel, Shirish, Ahn, Jin S., Kim, Dong-Wan, et.al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2017. 377(9): p. 829-838.
1123. Camidge, DR, Kim, HR, Ahn, MJ, Yang, JCH, Han, JY, Hochmair, MJ, et.al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial., 2020. 38 (31)(31): p. 3592-3603., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32780660>
1124. Shaw, A. T., Kim, D. W., Nakagawa, K., Seto, T., Crino, L., Ahn, M. J., et.al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*, 2013. 368(25): p. 2385-94., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23724913>
1125. Shaw, A. T., Kim, D. W., Mehra, R., Tan, D. S., Felip, E., Chow, L. Q., et.al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2014. 370(13): p. 1189-97., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24670165>
1126. Gainor, JF, Dardaei, L, Yoda, S, Friboulet, L, Leshchiner, I, Katayama, R, et.al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer., 2016. 6 (10)(10): p. 1118-1133., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27432227>

1127. Ou, SH, Ahn, JS, De Petris, L, Govindan, R, Yang, JC, Hughes, B, et.al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study., 2016. 34 (7)(7): p. 661-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26598747>
1128. Shaw, Alice T., Gandhi, Leena, Gadgeel, Shirish, Riely, Gregory J., Cetnar, Jeremy, West, Howard, et.al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*, 2016. 17(2): p. 234-242., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26708155>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4752892>
1129. Gadgeel, Shirish M., Shaw, Alice T., Govindan, Ramaswamy, Gandhi, Leena, Socinski, Mark A., Camidge, D. Ross, et.al. Pooled Analysis of CNS Response to Alectinib in Two Studies of Pretreated Patients With ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2016. 34(34): p. 4079-4085., <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.4639>
1130. Kim, Dong-Wan, Tiseo, Marcello, Ahn, Myung-Ju, Reckamp, Karen L., Hansen, Karin Holmskov, Kim, Sang-We, et.al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2017. 35(22): p. 2490-2498., <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.5904>
1131. Kim, D. W., Mehra, R., Tan, D. S. W., Felip, E., Chow, L. Q. M., Camidge, D. R., et.al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*, 2016. 17(4): p. 452-463.
1132. Shaw, A. T., Solomon, B. J., Besse, B., Bauer, T. M., Lin, C. C., Soo, R. A., et.al. ALK Resistance Mutations and Efficacy of Lorlatinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 2019. 37(16): p. 1370-1379.
1133. Solomon, B. J., Besse, B., Bauer, T. M., Felip, E., Soo, R. A., Camidge, D. R., et.al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2018. 19(12): p. 1654-1667.
1134. Shaw, A. T., Kim, T. M., Crino, L., Gridelli, C., Kiura, K., Liu, G., 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*, 2017. 18(7): p. 874-886., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28602779>
1135. Gettinger, S. N., Bazhenova, L. A., Langer, C. J., Salgia, R., Gold, K. A., Rosell, R., et.al. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase ½ trial. *Lancet Oncol*, 2016. 17(12): p. 1683-1696., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27836716>
1136. Kim, ES, Barlesi, F, Mok, T, Ahn, MJ, Shen, J, Zhang, P, et.al. ALTA-2: Phase II study of brigatinib in patients with ALK-positive, advanced non-small-cell lung cancer who progressed on alectinib or ceritinib., 2021. 17 (14)(14): p. 1709-1719., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33569983>
1137. Lin, M. M., Pan, X., Hou, P., Allen, S., Baumann, P., Hochmair, M. J., Treatment duration of brigatinib in patients enrolled in the international expanded access program (EAP). *Annals of Oncology*, 2019. 30: p. ii48., <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz063.006>
1138. Gan, G. N., Weickhardt, A. J., Scheier, B., Doebele, R. C., Gaspar, L. E., Kavanagh, B. D., et.al. Stereotactic radiation therapy can safely and durably control sites of extra-central nervous system oligoprogressive disease in anaplastic lymphoma kinase-positive lung cancer patients receiving crizotinib. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014. 88(4): p. 892-8.
1139. Rittmeyer, A., Barlesi, F., Waterkamp, D., Park, K., Ciardiello, F., von Pawel, J., et.al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2017. 389(10066): p. 255-265.
1140. Wu, YL, Yang, JC, Kim, DW, Lu, S, Zhou, J, Seto, T, et.al. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer., 2018. 36 (14)(14): p. 1405-1411., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29596029>

1141. Michels, S, Massutí, B, Schildhaus, HU, Franklin, J, Sebastian, M, Felip, E, et.al. Safety and Efficacy of Crizotinib in Patients With Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer (EUCROSS): A European Phase II Clinical Trial., 2019. 14 (7)(7): p. 1266-1276., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30978502>
1142. Landi, L, Chiari, R, Tiseo, M, D'Inca, F, Dazzi, C, Chella, A, et.al. Crizotinib in , 2019. 25 (24)(24): p. 7312-7319., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31416808>
1143. Drlon, A., Siena, S., Dziadziuszko, R., Barlesi, F., Krebs, M. G., Shaw, A. T., et.al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials, 2020., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838015>
1144. Shaw, A. T., Ou, S. H., Bang, Y. J., Camidge, D. R., Solomon, B. J., Salgia, R., et.al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med, 2014. 371(21): p. 1963-71., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25264305>
1145. Mazieres, J., Zalcman, G., Crino, L., Biondani, P., Barlesi, F., Filleron, T., et.al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. J Clin Oncol, 2015. 33(9): p. 992-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667280>
1146. Shaw, AT, Solomon, BJ, Chiari, R, Riely, GJ, Besse, B, Soo, RA, et.al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial., 2019. 20 (12)(12): p. 1691-1701., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31669155>
1147. Sun, TY, Niu, X, Chakraborty, A, Neal, JW, Wakelee, HA, Lengthy Progression-Free Survival and Intracranial Activity of Cabozantinib in Patients with Crizotinib and Ceritinib-Resistant ROS1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer., 2019. 14 (2)(2): p. e21-e24., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30217491>
1148. Katayama, R, Kobayashi, Y, Friboulet, L, Lockerman, EL, Koike, S, Shaw, AT, et.al. Cabozantinib overcomes crizotinib resistance in ROS1 fusion-positive cancer., 2015. 21 (1)(1): p. 166-74., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25351743>
1149. Scheffler, M, Bos, M, Gardizi, M, König, K, Michels, S, Fassunke, J, et.al. PIK3CA mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): genetic heterogeneity, prognostic impact and incidence of prior malignancies., 2015. 6 (2)(2): p. 1315-26., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25473901>
1150. Wiesweg, M, Eberhardt, WEE, Reis, H, Ting, S, Savvidou, N, Skiba, C, et.al. High Prevalence of Concomitant Oncogene Mutations in Prospectively Identified Patients with ROS1-Positive Metastatic Lung Cancer., 2017. 12 (1)(1): p. 54-64., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27575422>
1151. Drlon, A, Rekhman, N, Arcila, M, Wang, L, Ni, A, Albano, M, et.al. Cabozantinib in patients with advanced RET-rearranged non-small-cell lung cancer: an open-label, single-centre, phase 2, single-arm trial., 2016. 17 (12)(12): p. 1653-1660., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27825636>
1152. Occhipinti, M, Falcone, R, Onesti, CE, Botticelli, A, Mazzuca, F, Marchetti, P, et.al. Crizotinib plus radiotherapy in brain oligoprogressive NSCLC , 2017. 9 (11)(11): p. E985-E989., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29268554>
1153. McCoach, CE, Le, AT, Gowan, K, Jones, K, Schubert, L, Doak, A, et.al. Resistance Mechanisms to Targeted Therapies in , 2018. 24 (14)(14): p. 3334-3347., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29636358>
1154. Gainor, J. F., Tseng, D., Yoda, S., Dagogo-Jack, I., Friboulet, L., Lin, J. J., et.al. Patterns of Metastatic Spread and Mechanisms of Resistance to Crizotinib in ROS1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. JCO Precis Oncol, 2017. 2017:
1155. Cho, Byoung Chul, Drlon, Alexander E., Doebele, Robert Charles, Kim, Dong-Wan, Lin, Jessica Jiyeong, Lee, Jeeyun, et.al. Safety and preliminary clinical activity of repotrectinib in patients with advanced ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer (TRIDENT-1 study). Journal of Clinical Oncology, 2019. 37(15_suppl): p. 9011-9011., https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9011
1156. Solomon, B. J., Martini, J. F., Ou, S. H. I., Chiari, R., Soo, R. A., Bearz, A., et.al. Efficacy of lorlatinib in patients (pts) with ROS1-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and

- ROS1 kinase domain mutations. *Annals of Oncology*, 2018. 29: p. viii495., <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy292.003>
1157. Planchard, D, Smit, EF, Groen, HJM, Mazieres, J, Besse, B, Helland, A, et.al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF, 2017. 18 (10)(10): p. 1307-1316., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28919011>
1158. Gautschi, O, Milia, J, Cabarrou, B, Bluthgen, MV, Besse, B, Smit, EF, et.al. Targeted Therapy for Patients with BRAF-Mutant Lung Cancer: Results from the European EURAF Cohort., 2015. 10 (10)(10): p. 1451-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26200454>
1159. Hyman, DM, Puzanov, I, Subbiah, V, Faris, JE, Chau, I, Blay, JY, et.al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations., 2015. 373 (8)(8): p. 726-36., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26287849>
1160. Planchard, D, Besse, B, Groen, HJM, Souquet, PJ, Quoix, E, Baik, CS, 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., 2016. 17 (7)(7): p. 984-993., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27283860>
1161. Planchard, D, Kim, TM, Mazieres, J, Quoix, E, Riely, G, Barlesi, F, et.al. Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial., 2016. 17 (5)(5): p. 642-50., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27080216>
1162. Barlesi, F., Mazieres, J., Merlio, J. P., Debieuvre, D., Mosser, J., Lena, H., et.al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet*, 2016. 387(10026): p. 1415-1426.
1163. Drlon, A, Laetsch, TW, Kummar, S, DuBois, SG, Lassen, UN, Demetri, GD, et.al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children., 2018. 378 (8)(8): p. 731-739., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29466156>
1164. Drlon, A, Oxnard, GR, Tan, DSW, Loong, HHH, Johnson, M, Gainor, J, et.al. Efficacy of Selpercatinib in , 2020. 383 (9)(9): p. 813-824., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32846060>
1165. Doebele, R. C., Drlon, A., Paz-Ares, L., Siena, S., Shaw, A. T., Farago, A. F., et.al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*, 2020. 21(2): p. 271-282.
1166. Paz-Ares, L., Doebele, R. C., Farago, A. F., Liu, S. V., Chawla, S. P., Tosi, D., et.al. Entrectinib in NTRK fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): Integrated analysis of patients (pts) enrolled in STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. *Annals of Oncology*, 2019. 30: p. ii48-ii49., <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz063.011>
1167. Gainor, Justin F., Lee, Dae Ho, Curigliano, Giuseppe, Doebele, Robert Charles, Kim, Dong-Wan, Baik, Christina S, et.al. Clinical activity and tolerability of BLU-667, a highly potent and selective RET inhibitor, in patients (pts) with advanced RET-fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*, 2019. 37(15_suppl): p. 9008-9008., https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9008
1168. Paik, PK, Felip, E, Veillon, R, Sakai, H, Cortot, AB, Garassino, MC, et.al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with , 2020. 383 (10)(10): p. 931-943., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32469185>
1169. Wolf, J., Seto, T., Han, J. Y., Reguart, N., Garon, E. B., Groen, H. J. M., et.al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2020. 383(10): p. 944-957., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32877583>
1170. Skoulidis, F, Li, BT, Dy, GK, Price, TJ, Falchook, GS, Wolf, J, et.al. Sotorasib for Lung Cancers with , 2021. 384 (25)(25): p. 2371-2381., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34096690>
1171. De Ruyscher, D, Wanders, R, Hendriks, LE, van Baardwijk, A, Reymen, B, Houben, R, et.al. Progression-Free Survival and Overall Survival Beyond 5 Years of NSCLC Patients With Synchronous Oligometastases Treated in a Prospective Phase II Trial (NCT 01282450)., 2018. 13 (12)(12): p. 1958-1961., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30253974>

1172. Gomez, DR, Blumenschein, GR, Lee, JJ, Hernandez, M, Ye, R, Camidge, DR, et.al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study., 2016. 17 (12)(12): p. 1672-1682., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27789196>
1173. Gijaj-Levra, N, Gijaj-Levra, M, Durieux, V, Novello, S, Besse, B, Hasan, B, et.al. Defining Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review., 2019. 14 (12)(12): p. 2053-2061., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31195177>
1174. Schanne, DH, Heitmann, J, Guckenberger, M, Andratschke, NHJ, Evolution of treatment strategies for oligometastatic NSCLC patients - A systematic review of the literature., 2019. 80 (0): p. 101892., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31522079>
1175. Dingemans, AC, Hendriks, LEL, Berghmans, T, Levy, A, Hasan, B, Faivre-Finn, C, et.al. Definition of Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer-A Consensus Report., 2019. 14 (12)(12): p. 2109-2119., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31398540>
1176. Niibe, Y, Hayakawa, K, Oligometastases and oligo-recurrence: the new era of cancer therapy., 2010. 40 (2)(2): p. 107-11., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20047860>
1177. Petty, WJ, Urbanic, JJ, Ahmed, T, Hughes, R, Levine, B, Rusthoven, K, et.al. Long-Term Outcomes of a Phase 2 Trial of Chemotherapy With Consolidative Radiation Therapy for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer., 2018. 102 (3)(3): p. 527-535., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30003996>
1178. Arrieta, O, Barrón, F, Maldonado, F, Cabrera, L, Corona-Cruz, JF, Blake, M, et.al. Radical consolidative treatment provides a clinical benefit and long-term survival in patients with synchronous oligometastatic non-small cell lung cancer: A phase II study., 2019. 130 (0): p. 67-75., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30885354>
1179. Palma, DA, Olson, R, Harrow, S, Gaede, S, Louie, AV, Haasbeek, C, et.al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial., 2019. 393 (10185)(10185): p. 2051-2058., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30982687>
1180. Bauml, JM, Mick, R, Ciunci, C, Aggarwal, C, Davis, C, Evans, T, et.al. Pembrolizumab After Completion of Locally Ablative Therapy for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 2 Trial., 2019. 5 (9)(9): p. 1283-1290., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31294762>
1181. Gomez, DR, Tang, C, Zhang, J, Blumenschein, GR, Hernandez, M, Lee, JJ, 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., 2019. 37 (18)(18): p. 1558-1565., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31067138>
1182. Collen, C., Christian, N., Schallier, D., Meysman, M., Duchateau, M., Storme, G., et.al. Phase II study of stereotactic body radiotherapy to primary tumor and metastatic locations in oligometastatic nonsmall-cell lung cancer patients. Ann Oncol, 2014. 25(10): p. 1954-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25114022>
1183. Ashworth, A. B., Senan, S., Palma, D. A., Riquet, M., Ahn, Y. C., Ricardi, U., et.al. An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer, 2014. 15(5): p. 346-55., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24894943>
1184. Hörner-Rieber, J, Bernhardt, D, Blanck, O, Duma, M, Eich, HT, Gerum, S, et.al. Long-term Follow-up and Patterns of Recurrence of Patients With Oligometastatic NSCLC Treated With Pulmonary SBRT., 2019. 20 (6)(6): p. e667-e677., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31327644>
1185. Lodeweges, JE, Klinkenberg, TJ, Ubbels, JF, Groen, HJM, Langendijk, JA, Widder, J, Long-term Outcome of Surgery or Stereotactic Radiotherapy for Lung Oligometastases., 2017. 12 (9)(9): p. 1442-1445., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28576747>
1186. Klement, RJ, Hoerner-Rieber, J, Adebahr, S, Andratschke, N, Blanck, O, Boda-Heggemann, J, et.al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for multiple pulmonary

- oligometastases: Analysis of number and timing of repeat SBRT as impact factors on treatment safety and efficacy., 2018. 127 (2)(2): p. 246-252., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29510865>
1187. Gunjur, A, Duong, C, Ball, D, Siva, S, Surgical and ablative therapies for the management of adrenal ,oligometastases' - A systematic review., 2014. 40 (7)(7): p. 838-46., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24791623>
1188. Chance, WW, Nguyen, QN, Mehran, R, Welsh, JW, Gomez, DR, Balter, P, et.al. Stereotactic ablative radiotherapy for adrenal gland metastases: Factors influencing outcomes, patterns of failure, and dosimetric thresholds for toxicity.7 (3)(3): p. e195-e203., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27743801>
1189. Andratschke, N, Alheid, H, Allgäuer, M, Becker, G, Blanck, O, Boda-Heggemann, J, et.al. The SBRT database initiative of the German Society for Radiation Oncology (DEGRO): patterns of care and outcome analysis of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for liver oligometastases in 474 patients with 623 metastases., 2018. 18 (1)(1): p. 283., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29534687>
1190. Klein, J, Dawson, LA, Jiang, H, Kim, J, Dinniwell, R, Brierley, J, et.al. Prospective Longitudinal Assessment of Quality of Life for Liver Cancer Patients Treated With Stereotactic Body Radiation Therapy., 2015. 93 (1)(1): p. 16-25., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26279020>
1191. Bates, JE, Milano, MT, Prognostic significance of sites of extrathoracic metastasis in patients with non-small cell lung cancer., 2017. 9 (7)(7): p. 1903-1910., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28839988>
1192. Andrews, D. W., Scott, C. B., Sperduto, P. W., Flanders, A. E., Gaspar, L. E., Schell, M. C., et.al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. Lancet, 2004. 363(9422): p. 1665-1672., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15158627>
1193. Kocher, M., Soffiatti, R., Abacioglu, U., Villa, S., Fauchon, F., Baumert, B. G., et.al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. J Clin Oncol, 2011. 29(2): p. 134-41., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21041710>
1194. Aoyama, H., Shirato, H., Tago, M., Nakagawa, K., Toyoda, T., Hatano, K., et.al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. Jama, 2006. 295(21): p. 2483-91., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16757720>
1195. Brown, P. D., Jaeckle, K., Ballman, K. V., Farace, E., Cerhan, J. H., Anderson, S. K., 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, 2016. 316(4): p. 401-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27458945>
1196. Guckenberger, M., Mantel, F., Gerszten, P. C., Flickinger, J. C., Sahgal, A., Letourneau, D., et.al. Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy as primary treatment for vertebral metastases: a multi-institutional analysis. Radiat Oncol, 2014. 9: p. 226., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25319530>
1197. Shang, S, Su, Y, Zhu, Z, Li, B, Guo, M, Xu, Y, et.al. Local ablative therapy with or without chemotherapy for non-small-cell lung cancer patients with postoperative oligometastases., 2018. 10 (): p. 6421-6429., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30568503>
1198. Mordant, P, Arame, A, De Dominicis, F, Pricopi, C, Foucault, C, Dujon, A, et.al. Which metastasis management allows long-term survival of synchronous solitary M1b non-small cell lung cancer?, 2012. 41 (3)(3): p. 617-22., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22223700>
1199. Ettinghausen, SE, Burt, ME, Prospective evaluation of unilateral adrenal masses in patients with operable non-small-cell lung cancer., 1991. 9 (8)(8): p. 1462-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1649268>
1200. De Wolf, J, Bellier, J, Lepimpec-Barthes, F, Tronc, F, Peillon, C, Bernard, A, et.al. Exhaustive preoperative staging increases survival in resected adrenal oligometastatic non-small-cell

- lung cancer: a multicentre study., 2017. 52 (4)(4): p. 698-703., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29156014>
1201. Alemanno, G, Bergamini, C, Prosperi, P, Valeri, A, Adrenalectomy: indications and options for treatment., 2017. 69 (2)(2): p. 119-125., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28421470>
1202. DeLuzio, MR, Moores, C, Dhamija, A, Wang, Z, Cha, C, Boffa, DJ, et.al. Resection of oligometastatic lung cancer to the pancreas may yield a survival benefit in select patients—a systematic review. 15 (5)(5): p. 456-462., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25900320>
1203. Okubo, K, Bando, T, Miyahara, R, Sakai, H, Shoji, T, Sonobe, M, et.al. Resection of pulmonary metastasis of non-small cell lung cancer., 2009. 4 (2)(2): p. 203-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19179897>
1204. Xu, Q, Wang, Y, Liu, H, Meng, S, Zhou, S, Xu, J, et.al. Treatment outcome for patients with primary NSCLC and synchronous solitary metastasis., 2013. 15 (10)(10): p. 802-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23430537>
1205. Kuruba, R, Gallagher, SF, Current management of adrenal tumors., 2008. 20 (1)(1): p. 34-46., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18043254>
1206. Salah, S., Tanvetyanon, T., Abbasi, S., Metastatectomy for extra-cranial extra-adrenal non-small cell lung cancer solitary metastases: systematic review and analysis of reported cases. Lung Cancer, 2012. 75(1): p. 9-14., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21864934>
1207. Tanvetyanon, T., Robinson, L. A., Schell, M. J., Strong, V. E., Kapoor, R., Coit, D. G., et.al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis. J Clin Oncol, 2008. 26(7): p. 1142-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309950>
1208. Tonnies, M., Pfannschmidt, J., Bauer, T. T., Kollmeier, J., Tonnies, S., Kaiser, D., Metastatectomy for synchronous solitary non-small cell lung cancer metastases. Ann Thorac Surg, 2014. 98(1): p. 249-56., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24820385>
1209. Tonnies, S., Tonnies, M., Kollmeier, J., Bauer, T. T., Forster, G. J., Kaiser, D., et.al. Impact of preoperative 18F-FDG PET/CT on survival of resected mono-metastatic non-small cell lung cancer. Lung Cancer, 2016. 93: p. 28-34., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26898611>
1210. Liu, T, Chen, Z, Dang, J, Li, G, The role of surgery in stage I to III small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis., 2018. 13 (12)(12): p. e0210001., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30596754>
1211. Lüchtenborg, M, Riaz, SP, Lim, E, Page, R, Baldwin, DR, Jakobsen, E, et.al. Survival of patients with small cell lung cancer undergoing lung resection in England, 1998-2009., 2014. 69 (3)(3): p. 269-73., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24172710>
1212. Govindan, R., Page, N., Morgensztern, D., Read, W., Tierney, R., Vlahiotis, A., et.al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. J.Clin.Oncol., 2006. 24(28): p. 4539-4544., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008692>
1213. Albain, K. S., Crowley, J. J., LeBlanc, M., Livingston, R. B., Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: an analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group data base. J Clin Oncol, 1990. 8(9): p. 1563-74., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2167954>
1214. Rawson, N. S., Peto, J., An overview of prognostic factors in small cell lung cancer. A report from the Subcommittee for the Management of Lung Cancer of the United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research. Br.J.Cancer, 1990. 61(4): p. 597-604., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2158808>
1215. Bremnes, R. M., Sundstrom, S., Aasebo, U., Kaasa, S., Hatlevoll, R., Aamdal, S., The value of prognostic factors in small cell lung cancer: results from a randomised multicenter study with minimum 5 year follow-up. Lung Cancer, 2003. 39(3): p. 303-313., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12609569>

1216. Cerny, T., Blair, V., Anderson, H., Bramwell, V., Thatcher, N., Pretreatment prognostic factors and scoring system in 407 small-cell lung cancer patients. *Int.J.Cancer*, 1987. 39(2): p. 146-149., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3026969>
1217. Spiegelman, D., Maurer, L. H., Ware, J. H., Perry, M. C., Chahinian, A. P., Comis, R., et.al. Prognostic factors in small-cell carcinoma of the lung: an analysis of 1,521 patients. *J.Clin.Oncol.*, 1989. 7(3): p. 344-354., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2537384>
1218. Sagman, U., Maki, E., Evans, W. K., Warr, D., Shepherd, F. A., Sculier, J. P., et.al. Small-cell carcinoma of the lung: derivation of a prognostic staging system. *J.Clin.Oncol.*, 1991. 9(9): p. 1639-1649., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1651996>
1219. Wolf, M., Holle, R., Hans, K., Drings, P., Havemann, K., Analysis of prognostic factors in 766 patients with small cell lung cancer (SCLC): the role of sex as a predictor for survival. *Br.J.Cancer*, 1991. 63(6): p. 986-992., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1648949>
1220. Singh, S., Parulekar, W., Murray, N., Feld, R., Evans, W. K., Tu, D., et.al. Influence of sex on toxicity and treatment outcome in small-cell lung cancer. *J.Clin.Oncol.*, 2005. 23(4): p. 850-856., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15681530>
1221. Ludbrook, J. J., Truong, P. T., MacNeil, M. V., Lesperance, M., Webber, A., Joe, H., et.al. Do age and comorbidity impact treatment allocation and outcomes in limited stage small-cell lung cancer? a community-based population analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. 55(5): p. 1321-1330., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12654444>
1222. Johnson, P. W., Joel, S. P., Love, S., Butcher, M., Pandian, M. R., Squires, L., et.al. Tumour markers for prediction of survival and monitoring of remission in small cell lung cancer. *Br J Cancer*, 1993. 67(4): p. 760-766.
1223. Johnson, P. W., Joel, S. P., Love, S., Butcher, M., Pandian, M. R., Squires, L., et.al. Tumour markers for prediction of survival and monitoring of remission in small cell lung cancer. *Br J Cancer*, 1993. 67(4): p. 760-766.
1224. Sheehan, J. P., Sun, M. H., Kondziolka, D., Flickinger, J., Lunsford, L. D., Radiosurgery for non-small cell lung carcinoma metastatic to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing patient survival time and local tumor control. *J Neurosurg*, 2002. 97(6): p. 1276-81., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12507123>
1225. Trifiletti, D. M., Lee, C. C., Kano, H., Cohen, J., Janopaul-Naylor, J., Alonso-Basanta, M., et.al. Stereotactic Radiosurgery for Brainstem Metastases: An International Cooperative Study to Define Response and Toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016. 96(2): p. 280-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27478166>
1226. Shaw, E., Scott, C., Souhami, L., Dinapoli, R., Kline, R., Loeffler, J., et.al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.*, 2000. 47(2): p. 291-298., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10802351>
1227. Navarria, P., Pessina, F., Cozzi, L., Ascolese, A. M., De Rose, F., Fogliata, A., et.al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy alone using volumetric modulated arc therapy for patients with single, large brain metastases unsuitable for surgical resection. *Radiat Oncol*, 2016. 11: p. 76., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27249940>
1228. Wegner, R. E., Leeman, J. E., Kabolizadeh, P., Rwigema, J. C., Mintz, A. H., Burton, S. A., et.al. Fractionated stereotactic radiosurgery for large brain metastases. *Am J Clin Oncol*, 2015. 38(2): p. 135-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23563213>
1229. Muacevic, A., Wowra, B., Siefert, A., Tonn, J. C., Steiger, H. J., Kreth, F. W., Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. *J Neurooncol*, 2008. 87(3): p. 299-307., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18157648>
1230. Lim, S. H., Lee, J. Y., Lee, M. Y., Kim, H. S., Lee, J., Sun, J. M., et.al. A randomized phase III trial of stereotactic radiosurgery (SRS) versus observation for patients with asymptomatic cerebral oligo-metastases in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*, 2015. 26(4): p. 762-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25538174>

1231. Soffiatti, R., Kocher, M., Abacioglu, U. M., Villa, S., Fauchon, F., Baumert, B. G., et.al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol*, 2013. 31(1): p. 65-72., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23213105>
1232. Mulvenna, P., Nankivell, M., Barton, R., Faivre-Finn, C., Wilson, P., McColl, E., et.al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*, 2016. 388(10055): p. 2004-2014., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27604504>
1233. Scorsetti, M., Alongi, F., Filippi, A. R., Pentimalli, S., Navarria, P., Clerici, E., et.al. Long-term local control achieved after hypofractionated stereotactic body radiotherapy for adrenal gland metastases: a retrospective analysis of 34 patients. *Acta Oncol*, 2012. 51(5): p. 618-23., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22263925>
1234. Casamassima, F., Livi, L., Masciullo, S., Menichelli, C., Masi, L., Meattini, I., et.al. Stereotactic radiotherapy for adrenal gland metastases: university of Florence experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. 82(2): p. 919-23., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21300473>
1235. Deberne, M., Ropert, S., Billefont, B., Daniel, C., Chapron, J., Goldwasser, F., Inaugural bone metastases in non-small cell lung cancer: a specific prognostic entity?. *BMC Cancer*, 2014. 14: p. 416., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24913188>
1236. Wakeam, E, Acuna, SA, Leighl, NB, Giuliani, ME, Finlayson, SRG, Varghese, TK, et.al. Surgery Versus Chemotherapy and Radiotherapy For Early and Locally Advanced Small Cell Lung Cancer: A Propensity-Matched Analysis of Survival., 2017. 109 (): p. 78-88., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28577955>
1237. Combs, SE, Hancock, JG, Boffa, DJ, Decker, RH, Detterbeck, FC, Kim, AW, Bolstering the case for lobectomy in stages I, II, and IIIA small-cell lung cancer using the National Cancer Data Base., 2015. 10 (2)(2): p. 316-23., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25319182>
1238. Schreiber, D, Rineer, J, Weedon, J, Vongtama, D, Wortham, A, Kim, A, et.al. Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated?, 2010. 116 (5)(5): p. 1350-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20082453>
1239. Liu, Y, Shan, L, Shen, J, Liu, L, Wang, J, He, J, et.al. Choice of surgical procedure - lobectomy, segmentectomy, or wedge resection - for patients with stage T1-2N0M0 small cell lung cancer: A population-based study., 2019. 10 (4)(4): p. 593-600., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30854808>
1240. Li, Y, Hu, S, Xie, J, Zhang, X, Zong, Y, Xu, B, et.al. Effects of surgery on survival of elderly patients with stage I small-cell lung cancer: analysis of the SEER database., 2019. 145 (9)(9): p. 2397-2404., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31302755>
1241. Xu, J, Yang, H, Fu, X, Jin, B, Lou, Y, Zhang, Y, et.al. Prophylactic Cranial Irradiation for Patients with Surgically Resected Small Cell Lung Cancer., 2017. 12 (2)(2): p. 347-353., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27725211>
1242. Yang, CJ, Chan, DY, Shah, SA, Yerokun, BA, Wang, XF, D'Amico, TA, et.al. Long-term Survival After Surgery Compared With Concurrent Chemoradiation for Node-negative Small Cell Lung Cancer., 2018. 268 (6)(6): p. 1105-1112., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28475559>
1243. Babakoochi, S, Fu, P, Yang, M, Linden, PA, Dowlati, A, Combined SCLC clinical and pathologic characteristics., 2013. 14 (2)(2): p. 113-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23010092>
1244. Ulsperger, E., Karrer, K., Denck, H., Multimodality treatment for small cell bronchial carcinoma. Preliminary results of a prospective, multicenter trial. The ISC-Lung Cancer Study Group. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1991. 5: p. 306-309., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1651741>
1245. Shepherd, F. A., Ginsberg, R. J., Feld, R., et al., Surgical treatment for limited small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991. 101: p. 385-393., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1847981>

1246. Tsuchiya, R., Suzuki, K., Ichinose, Y., Watanabe, Y., Yasumitsu, T., Ishizuka, N., et al. Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101). *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 2005. 129(5): p. 977-983., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867769>
1247. Fox, W., Scadding, J. G., Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of bronchus. Ten-year follow-up. *Lancet*, 1973. 2(7820): p. 63-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4123619>
1248. Maassen, W., Greschuchna, D., Martinez, I., The role of surgery in the treatment of small cell carcinoma of the lung. *Recent Results Cancer Res.*, 1985. 97: p. 107-115., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2986238>
1249. Osterlind, K., Hansen, M., Hansen, H. H., Dombernowsky, P., Rorth, M., Treatment policy of surgery in small cell carcinoma of the lung: retrospective analysis of a series of 874 consecutive patients. *Thorax*, 1985. 40(4): p. 272-277., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2992111>
1250. Wakeam, E, Giuliani, M, Leighl, NB, Finlayson, SRG, Varghese, TK, Darling, GE, Indications for Adjuvant Mediastinal Radiotherapy in Surgically Resected Small Cell Lung Cancer., 2017. 103 (5)(5): p. 1647-1653., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28267977>
1251. Waddell, T. K., Shepherd, F. A., Should aggressive surgery ever be part of the management of small cell lung cancer?. *Thorac.Surg.Clin.*, 2004. 14(2): p. 271-281., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15382303>
1252. Brock, MV, Hooker, CM, Syphard, JE, Westra, W, Xu, L, Alberg, AJ, et al. Surgical resection of limited disease small cell lung cancer in the new era of platinum chemotherapy: Its time has come., 2005. 129 (1)(1): p. 64-72., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15632826>
1253. Salem, A, Mistry, H, Hatton, M, Locke, I, Monnet, I, Blackhall, F, et al. Association of Chemoradiotherapy With Outcomes Among Patients With Stage I to II vs Stage III Small Cell Lung Cancer: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial., 2019. 5 (3)(3): p. e185335., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30520977>
1254. Kim, E, Biswas, T, Bakaki, P, Dowlati, A, Sharma, N, Machtay, M, Comparison of cisplatin/etoposide versus carboplatin/etoposide concurrent chemoradiation therapy for limited-stage small cell lung cancer (LS-SCLC) in the elderly population (age >65 years) using national SEER-Medicare data.6 (5)(5): p. e163-e169., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27142494>
1255. Mascaux, C., Paesmans, M., Berghmans, T., Branle, F., Lafitte, J. J., Lemaitre, F., et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer*, 2000. 30(1): p. 23-36., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11008007>
1256. Pujol, J. L., Carestia, L., Dures, J. P., Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br.J.Cancer*, 2000. 83(1): p. 8-15., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10883661>
1257. Maksymiuk, A. W., Jett, J. R., Earle, J. D., Su, J. Q., Diegert, F. A., Mailliard, J. A., et al. Sequencing and schedule effects of cisplatin plus etoposide in small-cell lung cancer: results of a North Central Cancer Treatment Group randomized clinical trial. *J Clin Oncol*, 1994. 12(1): p. 70-76., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8270988>
1258. Sundstrom, S., Bremnes, R. M., Kaasa, S., et al., Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol*, 2002. 20: p. 4665-4672., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12488411>
1259. Thatcher, N., Qian, W., Clark, P. I., Hopwood, P., Sambrook, R. J., Owens, R., et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide with midcycle vincristine versus standard chemotherapy in patients with small-cell lung cancer and good performance status: clinical and quality-of-life

- results of the British Medical Research Council multicenter randomized LU21 trial. *J.Clin.Oncol.*, 2005. 23(33): p. 8371-8379., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16293867>
1260. Einhorn, L. H., Crawford, J., Birch, R., Omura, G., Johnson, D. H., Greco, F. A., Cisplatin plus etoposide consolidation following cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine in limited small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 1988. 6(3): p. 451-456., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2832549>
1261. Wolf, M., Havemann, K., Holle, R., Gropp, C., Drings, P., Hans, K., et.al. Cisplatin/etoposide versus ifosfamide/etoposide combination chemotherapy in small-cell lung cancer: a multicenter German randomized trial. *J Clin Oncol*, 1987. 5(12): p. 1880-1889., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2824710>
1262. Jackson, D. V., Jr., Zekan, P. J., Caldwell, R. D., Slatkoff, M. L., Harding, R. W., Case, L. D., et.al. VP-16-213 in combination chemotherapy with chest irradiation for small-cell lung cancer: a randomized trial of the Piedmont Oncology Association. *J Clin Oncol*, 1984. 2(12): p. 1343-1351., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6096517>
1263. Jett, J. R., Everson, L., Therneau, T. M., et.al, Treatment of limited-stage small-cell lung cancer with cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine with or without etoposide: a randomized trial of the North Central Cancer Treatment Group. *J Clin Oncol*, 1990. 8: p. 33-38., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2153193>
1264. Goodman, G. E., Crowley, J. J., Blasko, J. C., Livingston, R. B., Beck, T. M., Demattia, M. D., et.al. Treatment of limited small-cell lung cancer with etoposide and cisplatin alternating with vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide versus concurrent etoposide, vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide and chest radiotherapy: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 1990. 8(1): p. 39-47., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2153194>
1265. Fukuoka, M., Furuse, K., Saijo, N., Nishiwaki, Y., Ikegami, H., Tamura, T., et.al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *J Natl.Cancer Inst.*, 1991. 83(12): p. 855-861., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1648142>
1266. Skarlos, D. V., Samantas, E., Kosmidis, P., Fountzilas, G., Angelidou, M., Palamidis, P., et.al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. *Ann Oncol*, 1994. 5(7): p. 601-607., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7993835>
1267. Lassen, U., Kristjansen, P. E., Osterlind, K., Bergman, B., Sigsgaard, T. C., Hirsch, F. R., et.al. Superiority of cisplatin or carboplatin in combination with teniposide and vincristine in the induction chemotherapy of small-cell lung cancer. A randomized trial with 5 years follow up. *Ann Oncol*, 1996. 7(4): p. 365-371., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8805928>
1268. Hirsch, F. R., Osterlind, K., Jeppesen, N., Dombernowsky, P., Ingeberg, S., Sorensen, P. G., et.al. Superiority of high-dose platinum (cisplatin and carboplatin) compared to carboplatin alone in combination chemotherapy for small-cell lung carcinoma: a prospective randomised trial of 280 consecutive patients. *Ann.Oncol.*, 2001. 12(5): p. 647-653., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11432623>
1269. Gregor, A., Drings, P., Burghouts, J., Postmus, P. E., Morgan, D., Sahmoud, T., et.al. Randomized trial of alternating versus sequential radiotherapy/chemotherapy in limited-disease patients with small-cell lung cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group Study. *J Clin Oncol*, 1997. 15(8): p. 2840-2849., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9256127>
1270. Perry, M. C., Eaton, W. L., Propert, K. J., Ware, J. H., Zimmer, B., Chahinian, A. P., et.al. Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. *N.Engl.J Med.*, 1987. 316(15): p. 912-918., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3029592>
1271. Perry, M. C., Herndon, J. E., III, Eaton, W. L., Green, M. R., Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small-cell lung cancer: an update of Cancer and Leukemia Group B Study 8083. *J.Clin.Oncol.*, 1998. 16(7): p. 2466-2467., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9667265>

1272. Lebeau, B., Urban, T., Brechot, J. M., Paillotin, D., Vincent, J., Leclerc, P., et.al. A randomized clinical trial comparing concurrent and alternating thoracic irradiation for patients with limited small cell lung carcinoma. „Petites Cellules“ Group. *Cancer*, 1999. 86(8): p. 1480-1487., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10526276>
1273. Ettinger, D. S., Berkey, B. A., Abrams, R. A., Fontanesi, J., Machtay, M., Duncan, P. J., et.al. Study of paclitaxel, etoposide, and cisplatin chemotherapy combined with twice-daily thoracic radiotherapy for patients with limited-stage small-cell lung cancer: a Radiation Therapy Oncology Group 9609 phase II study. *J.Clin.Oncol.*, 2005. 23(22): p. 4991-4998., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939930>
1274. Bremnes, R. M., Sundstrom, S., Vilsvik, J., Aasebo, U., Multicenter phase II trial of paclitaxel, cisplatin, and etoposide with concurrent radiation for limited-stage small-cell lung cancer. *J.Clin.Oncol.*, 2001. 19(15): p. 3532-3538., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11481360>
1275. Glisson, B., Scott, C., Komaki, R., Movsas, B., Wagner, H., Cisplatin, ifosfamide, oral etoposide, and concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiation for patients with limited small-cell lung carcinoma: results of radiation therapy oncology group trial 93-12. *J.Clin.Oncol.*, 2000. 18(16): p. 2990-2995., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944132>
1276. Hanna, N., Ansari, R., Fisher, W., Shen, J., Jung, S. H., Sandler, A., Etoposide, ifosfamide and cisplatin (VIP) plus concurrent radiation therapy for previously untreated limited small cell lung cancer (SCLC): a Hoosier Oncology Group (HOG) phase II study. *Lung Cancer*, 2002. 35(3): p. 293-297., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11844604>
1277. Havemann, K., Wolf, M., Holle, R., Gropp, C., Drings, P., Manke, H. G., et.al. Alternating versus sequential chemotherapy in small cell lung cancer. A randomized German multicenter trial. *Cancer*, 1987. 59(6): p. 1072-1082., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3028596>
1278. Wolf, M., Pritsch, M., Drings, P., et al., Cyclic-alternating versus response-oriented chemotherapy in small-cell lung cancer: a German multicenter randomized trial of 321 patients. *J Clin Oncol*, 1991. 9: p. 614-624., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1648598>
1279. Bunn, P. A., Jr., Lichter, A. S., Makuch, R. W., Cohen, M. H., Veach, S. R., Matthews, M. J., et.al. Chemotherapy alone or chemotherapy with chest radiation therapy in limited stage small cell lung cancer. A prospective, randomized trial. *Ann.Intern.Med.*, 1987. 106(5): p. 655-662., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3032033>
1280. Kies, M. S., Mira, J. G., Crowley, J. J., Chen, T. T., Pazdur, R., Grozea, P. N., et.al. Multimodal therapy for limited small-cell lung cancer: a randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders; and with wide-field versus reduced-field radiation in partial responders: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 1987. 5(4): p. 592-600., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3031226>
1281. Lung Cancer Working Party, Radiotherapy alone or with chemotherapy in the treatment of small-cell carcinoma of the lung. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer*, 1979. 40(1): p. 1-10., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/222312>
1282. Osterlind, K., Hansen, H. H., Hansen, H. S., Dombernowsky, P., Hansen, M., Rorth, M., Chemotherapy versus chemotherapy plus irradiation in limited small cell lung cancer. Results of a controlled trial with 5 years follow-up. *Br J Cancer*, 1986. 54(1): p. 7-17., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3015184>
1283. Perez, C. A., Einhorn, L., Oldham, R. K., Greco, F. A., Cohen, H. J., Silberman, H., et.al. Randomized trial of radiotherapy to the thorax in limited small-cell carcinoma of the lung treated with multiagent chemotherapy and elective brain irradiation: a preliminary report. *J Clin Oncol*, 1984. 2(11): p. 1200-1208., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6092555>
1284. Souhami, R. L., Geddes, D. M., Spiro, S. G., Harper, P. G., Tobias, J. S., Mantell, B. S., et.al. Radiotherapy in small cell cancer of the lung treated with combination chemotherapy: a controlled trial. *Br.Med.J (Clin Res.Ed)*, 1984. 288(6431): p. 1643-1646., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6326932>

1285. Pignon, J. P., Arriagada, R., Ihde, D. C., Johnson, D. H., Perry, M. C., Souhami, R. L., et.al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N.Engl.J Med.*, 1992. 327(23): p. 1618-1624., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1331787>
1286. Warde, P., Payne, D., Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol*, 1992. 10(6): p. 890-895., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1316951>
1287. McCracken, J. D., Janaki, L. M., Crowley, J. J., Taylor, S. A., Giri, P. G., Weiss, G. B., et.al. Concurrent chemotherapy/radiotherapy for limited small-cell lung carcinoma: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 1990. 8(5): p. 892-898., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2159055>
1288. Thomas, C. R., Jr., Giroux, D. J., Janaki, L. M., Turrisi, A. T., III, Crowley, J. J., Taylor, S. A., et.al. Ten-year follow-up of Southwest Oncology Group 8269: a phase II trial of concomitant cisplatin-etoposide and daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2001. 33(2-3): p. 213-219., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11551416>
1289. Takada, M., Fukuoka, M., Kawahara, M., Sugiura, T., Yokoyama, A., Yokota, S., 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. *J.Clin.Oncol.*, 2002. 20(14): p. 3054-3060., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118018>
1290. Murray, N., Coy, P., Pater, J. L., Hodson, I., Arnold, A., Zee, B. C., et.al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*, 1993. 11(2): p. 336-344., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8381164>
1291. Spiro, S. G., James, L. E., Rudd, R. M., Trask, C. W., Tobias, J. S., Snee, M., 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. *J Clin Oncol*, 2006. 24(24): p. 3823-3830., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921033>
1292. Jeremic, B., Shibamoto, Y., Acimovic, L., Milisavljevic, S., Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol*, 1997. 15(3): p. 893-900., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060525>
1293. Skarlos, D. V., Samantas, E., Briassoulis, E., Panoussaki, E., Pavlidis, N., Kalofonos, H. P., 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(9): p. 1231-1238., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11697833>
1294. Work, E., Nielsen, O. S., Bentzen, S. M., Fode, K., Palshof, T., Randomized study of initial versus late chest irradiation combined with chemotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. Aarhus Lung Cancer Group. *J Clin Oncol*, 1997. 15(9): p. 3030-3037., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9294465>
1295. Fried, D. B., Morris, D. E., Poole, C., Rosenman, J. G., Halle, J. S., Detterbeck, F. C., et.al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J.Clin.Oncol.*, 2004. 22(23): p. 4837-4845., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15570087>
1296. Huncharek, M., McGarry, R., A meta-analysis of the timing of chest irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small cell lung cancer. *Oncologist.*, 2004. 9(6): p. 665-672., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15561810>
1297. Pijls-Johannesma, M. C., De, Ruyscher D., Lambin, P., Rutten, I., Vansteenkiste, J. F., Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, 2005. p. CD004700., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15674960>

1298. De Ruyscher, D., Pijls-Johannesma, M., Bentzen, S. M., Minken, A., Wanders, R., Lutgens, L., et.al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J.Clin.Oncol.*, 2006. 24(7): p. 1057-1063., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16505424>
1299. Coy, P., Hodson, I., Payne, D. G., Evans, W. K., Feld, R., MacDonald, A. S., et.al. The effect of dose of thoracic irradiation on recurrence in patients with limited stage small cell lung cancer. Initial results of a Canadian Multicenter Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1988. 14(2): p. 219-226., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2828289>
1300. Choi, N. C., Herndon, J. E., Rosenman, J., Carey, R. W., Chung, C. T., Bernard, S., et.al. Phase I study to determine the maximum-tolerated dose of radiation in standard daily and hyperfractionated-accelerated twice-daily radiation schedules with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J.Clin.Oncol.*, 1998. 16(11): p. 3528-3536., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817271>
1301. Bogart, J. A., Herndon, J. E., Lyss, A. P., Watson, D., Miller, A. A., Lee, M. E., et.al. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.*, 2004. 59(2): p. 460-468., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15145163>
1302. Komaki, R., Swann, R. S., Ettinger, D. S., Glisson, B. S., Sandler, A. B., Movsas, B., et.al. Phase I study of thoracic radiation dose escalation with concurrent chemotherapy for patients with limited small-cell lung cancer: Report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocol 97-12. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.*, 2005. 62(2): p. 342-350., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15890573>
1303. Bonner, J. A., Sloan, J. A., Shanahan, T. G., Brooks, B. J., Marks, R. S., Krook, J. E., et.al. Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small-cell lung carcinoma. *J.Clin.Oncol.*, 1999. 17(9): p. 2681-2691., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561342>
1304. Schild, S. E., Bonner, J. A., Shanahan, T. G., Brooks, B. J., Marks, R. S., Geyer, S. M., 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. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.*, 2004. 59(4): p. 943-951., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15234027>
1305. Shaw, Alice T., Kim, Tae Min, Crinò, Lucio, Gridelli, Cesare, Kiura, Katsuyuki, Liu, Geoffrey, 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. *The Lancet Oncology*, 2017. 18(7): p. 874-886., [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30339-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30339-X)
1306. Faivre-Finn, C., Snee, M., Ashcroft, L., Appel, W., Barlesi, F., Bhatnagar, A., 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. *Lancet Oncol*, 2017. 18(8): p. 1116-1125.
1307. Grønberg, B. H., Halvorsen, T. O., Fløtten, Ø, Brustugun, O. T., Brunsvig, P. F., Aasebø, U., et.al. Randomized phase II trial comparing twice daily hyperfractionated with once daily hypofractionated thoracic radiotherapy in limited disease small cell lung cancer. *Acta Oncol*, 2016. 55(5): p. 591-7.
1308. Yin, X, Yan, D, Qiu, M, Huang, L, Yan, SX, Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis., 2019. 19 (1)(1): p. 95., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30665432>
1309. Arriagada, R., Le, Chevalier T., Riviere, A., Chomy, P., Monnet, I., Bardet, E., et.al. Patterns of failure after prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: analysis of 505 randomized patients. *Ann.Oncol.*, 2002. 13(5): p. 748-754., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12075744>
1310. Auperin, A., Arriagada, R., Pignon, J. P., Le, Pechoux C., Gregor, A., Stephens, R. J., et.al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete

- remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. N.Engl.J.Med., 1999. 341(7): p. 476-484., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10441603>
1311. Meert, A. P., Paesmans, M., Berghmans, T., Martin, B., Mascaux, C., Vallot, F., et.al. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. BMC.Cancer, 2001. 1: p. 5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11432756>
1312. Le Pechoux, C., Dunant, A., Senan, S., Wolfson, A., Quoix, E., Faivre-Finn, C., et.al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. Lancet Oncol, 2009. 10(5): p. 467-474., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19386548>
1313. Rodríguez de Dios, N, Couñago, F, Murcia-Mejía, M, Rico-Oses, M, Calvo-Crespo, P, Samper, P, et.al. Randomized Phase III Trial of Prophylactic Cranial Irradiation With or Without Hippocampal Avoidance for Small-Cell Lung Cancer (PREMER): A GICOR-GOEC-SEOR Study., 2021. 39 (28)(28): p. 3118-3127., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34379442>
1314. Arriagada, R., Le, Chevalier T., Riviere, A., Chomy, P., Monnet, I., Bardet, E., et.al. Patterns of failure after prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: analysis of 505 randomized patients. Ann.Oncol., 2002. 13(5): p. 748-754.
1315. Siegel, RL, Miller, KD, Jemal, A, Cancer Statistics, 2017., 2017. 67 (1)(1): p. 7-30., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28055103>
1316. Sun, Y, Zhai, C, Chen, X, Dong, Z, Hou, L, Zhou, C, et.al. Characterization of PD-L1 protein expression and CD8, 2019. 8 (6)(6): p. 748-759., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32010554>
1317. Cai, H, Zhang, H, Jiang, Y, Prognostic and Clinicopathological Value of Programmed Cell Death Ligand1 Expression in Patients With Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis., 2020. 10 (0): p. 1079., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32670887>
1318. Paz-Ares, L, Dvorkin, M, Chen, Y, Reinmuth, N, Hotta, K, Trukhin, D, et.al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial., 2019. 394 (10212)(10212): p. 1929-1939., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31590988>
1319. Reck, M., Liu, S.V., Mansfield, A.S., Mok, T.S.K., Scherpereel, A., Reinmuth, N., et.al. IMpower133: Updated overall survival (OS) analysis of first-line (1L) atezolizumab (atezo) + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC)Elsevier. Annals of Oncology, 2019. 30: p. v710 - v711., <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz264>
1320. Owonikoko, T.K., Kim, H.R., Govindan, R., Ready, N., Reck, M., Peters, S., et.al. Nivolumab (nivo) plus ipilimumab (ipi), nivo, or placebo (pbo) as maintenance therapy in patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC) after first-line (1L) platinum-based chemotherapy (chemo): Results from the double-blind, randomized phase III CheckMate 451 studyElsevier. Annals of Oncology, 2019. 30: p. ii77., <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz094>
1321. Landre, T, Chouahnia, K, Des Guetz, G, Duchemann, B, Assié, JB, Chouaïd, C, First-line immune-checkpoint inhibitor plus chemotherapy , 2020. 12 (0): p. 1758835920977137., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33343721>
1322. Reck, M, Luft, A, Szczesna, A, Havel, L, Kim, SW, Akerley, W, et.al. Phase III Randomized Trial of Ipilimumab Plus Etoposide and Platinum Versus Placebo Plus Etoposide and Platinum in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer., 2016. 34 (31)(31): p. 3740-3748., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27458307>
1323. Leal, Ticiana, Wang, Yating, Dowlati, Afshin, Lewis, DeQuincy Andrew, Chen, Yuanbin, Mohindra, Amit Ramesh, et.al. Randomized phase II clinical trial of cisplatin/carboplatin and etoposide (CE) alone or in combination with nivolumab as frontline therapy for extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC): ECOG-ACRIN EA5161.Wolters Kluwer. Journal of Clinical Oncology, 2020. 38(15_suppl): p. 9000 - 9000., https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9000
1324. Rudin, Charles M., Awad, Mark M., Navarro, Alejandro, Gottfried, Maya, Peters, Solange, Csőszi, Tibor, et.al. KEYNOTE-604: Pembrolizumab (pembro) or placebo plus etoposide

- and platinum (EP) as first-line therapy for extensive-stage (ES) small-cell lung cancer (SCLC). Wolters Kluwer. *Journal of Clinical Oncology*, 2020. 38(15_suppl): p. 9001 - 9001., https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9001
1325. Paz-Ares, Luis G., Dvorkin, Mikhail, Chen, Yuanbin, Reinmuth, Niels, Hotta, Katsuyuki, Trukhin, Dmytro, et.al. Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC (ES-SCLC): Updated results from the phase III CASPIAN study. Wolters Kluwer. *Journal of Clinical Oncology*, 2020. 38(15_suppl): p. 9002 - 9002., https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9002
1326. Horn, L, Mansfield, AS, Szczesna, A, Havel, L, Krzakowski, M, Hochmair, MJ, et.al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer., 2018. 379 (23)(23): p. 2220-2229., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280641>
1327. Satouchi, M, Kotani, Y, Shibata, T, Ando, M, Nakagawa, K, Yamamoto, N, et.al. Phase III study comparing amrubicin plus cisplatin with irinotecan plus cisplatin in the treatment of extensive-disease small-cell lung cancer: JCOG 0509., 2014. 32 (12)(12): p. 1262-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24638015>
1328. Fink, TH, Huber, RM, Heigener, DF, Eschbach, C, Waller, C, Steinhauer, EU, et.al. Topotecan/cisplatin compared with cisplatin/etoposide as first-line treatment for patients with extensive disease small-cell lung cancer: final results of a randomized phase III trial., 2012. 7 (9)(9): p. 1432-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22895140>
1329. Roviello, G, Zanotti, L, Cappelletti, MR, Gobbi, A, Senti, C, Bottini, A, et.al. No Advantage in Survival With Targeted Therapies as Maintenance in Patients With Limited and Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: A Literature-Based Meta-Analysis of Randomized Trials., 2016. 17 (5)(5): p. 334-340., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27346522>
1330. Rossi, A, Di Maio, M, Chiodini, P, Rudd, RM, Okamoto, H, Skarlos, DV, et.al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data., 2012. 30 (14)(14): p. 1692-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22473169>
1331. Hanna, N., Bunn, P. A., Jr., Langer, C., Einhorn, L., Guthrie, T., Jr., Beck, T., et.al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J.Clin.Oncol.*, 2006. 24(13): p. 2038-2043., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648503>
1332. Eckardt, J. R., von Pawel J., Papai, Z., Tomova, A., Tzekova, V., Crofts, T. E., et.al. Open-label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy-naive patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *J.Clin.Oncol.*, 2006. 24(13): p. 2044-2051., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648504>
1333. Horita, N, Yamamoto, M, Sato, T, Tsukahara, T, Nagakura, H, Tashiro, K, et.al. Topotecan for Relapsed Small-cell Lung Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of 1347 Patients., 2015. 5 (0): p. 15437., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26486755>
1334. Kakolyris, S., Mavroudis, D., Tsavaris, N., Souglakos, J., Tsiafaki, P., Kalbakis, K., et.al. Paclitaxel in combination with carboplatin as salvage treatment in refractory small-cell lung cancer (SCLC): a multicenter phase II study. *Ann.Oncol.*, 2001. 12(2): p. 193-197., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11300323>
1335. Masuda, N., Matsui, K., Negoro, S., Takifuji, N., Takeda, K., Yana, T., et.al. Combination of irinotecan and etoposide for treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer. *J Clin.Oncol*, 1998. 16(10): p. 3329-3334., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9779709>
1336. O'Brien, M. E., Ciuleanu, T. E., Tsekov, H., Shparyk, Y., Cucevia, B., Juhasz, G., et.al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2006. 24(34): p. 5441-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17135646>
1337. Groen, H. J., Fokkema, E., Biesma, B., Kwa, B., van Putten, J. W., Postmus, P. E., et.al. Paclitaxel and carboplatin in the treatment of small-cell lung cancer patients resistant to

- cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide: a non-cross-resistant schedule. *J.Clin.Oncol.*, 1999. 17(3): p. 927-932., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10071286>
1338. Kosmas, C., Tsavaris, N. B., Malamos, N. A., Vadiaka, M., Koufos, C., Phase II study of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin as second-line treatment in relapsed small-cell lung cancer. *J.Clin.Oncol.*, 2001. 19(1): p. 119-126., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11134204>
1339. Naka, N., Kawahara, M., Okishio, K., Hosoe, S., Ogawara, M., Atagi, S., et.al. Phase II study of weekly irinotecan and carboplatin for refractory or relapsed small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2002. 37(3): p. 319-323., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12234702>
1340. von Pawel, J., Schiller, J. H., Shepherd, F. A., Fields, S. Z., Kleisbauer, J. P., Chrysson, N. G., et.al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J.Clin.Oncol.*, 1999. 17(2): p. 658-667., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10080612>
1341. von Pawel, J., Gatzemeier, U., Pujol, J. L., Moreau, L., Bildat, S., Ranson, M., et.al. Phase ii comparator study of oral versus intravenous topotecan in patients with chemosensitive small-cell lung cancer. *J.Clin.Oncol.*, 2001. 19(6): p. 1743-1749., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11251005>
1342. Eckardt, J. R., von, Pawel J., Pujol, J. L., Papai, Z., Quoix, E., Ardizzoni, A., et.al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J.Clin.Oncol.*, 2007. 25(15): p. 2086-2092., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513814>
1343. Trigo, J, Subbiah, V, Besse, B, Moreno, V, López, R, Sala, MA, et.al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial., 2020. 21 (5)(5): p. 645-654., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32224306>
1344. Genestreti, G, Tiseo, M, Kenmotsu, H, Kazushige, W, Di Battista, M, Cavallo, G, et.al. Outcomes of Platinum-Sensitive Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Platinum/Etoposide Rechallenge: A Multi-Institutional Retrospective Analysis., 2015. 16 (6)(6): p. e223-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25983005>
1345. Goto, K, Ohe, Y, Shibata, T, Seto, T, Takahashi, T, Nakagawa, K, et.al. Combined chemotherapy with cisplatin, etoposide, and irinotecan versus topotecan alone as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer (JCOG0605): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial., 2016. 17 (8)(8): p. 1147-1157., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27312053>
1346. von Pawel, J, Jotte, R, Spigel, DR, O'Brien, ME, Socinski, MA, Mezger, J, et.al. Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer., 2014. 32 (35)(35): p. 4012-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25385727>
1347. Giaccone, G., Ferrati, P., Donadio, M., Testore, F., Calciati, A., Reinduction chemotherapy in small cell lung cancer. *Eur.J.Cancer Clin.Oncol.*, 1987. 23(11): p. 1697-1699., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2828074>
1348. Takahashi, T, Yamanaka, T, Seto, T, Harada, H, Nokihara, H, Saka, H, et.al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial., 2017. 18 (5)(5): p. 663-671., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28343976>
1349. Gondi, V, Pugh, SL, Tome, WA, Caine, C, Corn, B, Kanner, A, et.al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial., 2014. 32 (34)(34): p. 3810-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25349290>
1350. De Dios, N, Rodriguez, Murcia, M., Counago, F., Lopez, J., Osés, M, Rico, Ots, P. M. Samper, et.al. Phase III Trial of Prophylactic Cranial Irradiation with or without Hippocampal Avoidance for SMALL-CELL LUNG CancerElsevier. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2019. 105(1): p. S35 - S36., <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.06.451>

1351. Kristensen, C. A., Kristjansen, P. E., Hansen, H. H., Systemic chemotherapy of brain metastases from small-cell lung cancer: a review. *J.Clin.Oncol.*, 1992. 10(9): p. 1498-1502., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1325541>
1352. Seute, T., Leffers, P., Wilmink, J. T., ten Velde, G. P., Twijnstra, A., Response of asymptomatic brain metastases from small-cell lung cancer to systemic first-line chemotherapy. *J.Clin.Oncol.*, 2006. 24(13): p. 2079-2083., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648509>
1353. Postmus, P. E., Haaxma-Reiche, H., Smit, E. F., Groen, H. J., Karnicka, H., Lewinski, T., et.al. Treatment of brain metastases of small-cell lung cancer: comparing teniposide and teniposide with whole-brain radiotherapy—a phase III study of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J.Clin.Oncol.*, 2000. 18(19): p. 3400-3408., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11013281>
1354. Slotman, BJ, van Tinteren, H, Praag, JO, Kneijens, JL, El Sharouni, SY, Hatton, M, et.al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial., 2015. 385 (9962)(9962): p. 36-42., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25230595>
1355. Palma, DA, Warner, A, Louie, AV, Senan, S, Slotman, B, Rodrigues, GB, Thoracic Radiotherapy for Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis., 2016. 17 (4)(4): p. 239-44., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26498503>
1356. Jeremic, B., Shibamoto, Y., Nikolic, N., Milicic, B., Milisavljevic, S., Dagovic, A., et.al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J.Clin.Oncol.*, 1999. 17(7): p. 2092-2099., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561263>
1357. Neubauer, M., Schwartz, J., Caracandas, J., Conkling, P., Ilegbodun, D., Tuttle, T., et.al. Results of a phase II study of weekly paclitaxel plus carboplatin in patients with extensive small-cell lung cancer with Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status of 2, or age > or = 70 years. *J.Clin.Oncol.*, 2004. 22(10): p. 1872-1877., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15143079>
1358. Ardizzoni, A., Favaretto, A., Boni, L., Baldini, E., Castiglioni, F., Antonelli, P., et.al. Platinum-etoposide chemotherapy in elderly patients with small-cell lung cancer: results of a randomized multicenter phase II study assessing attenuated-dose or full-dose with lenograstim prophylaxis—a Forza Operativa Nazionale Italiana Carcinoma Polmonare and Gruppo Studio Tumori Polmonari Veneto (FONICAP-GSTPV) study (Comment to Ardizzoni A, *J Clin Oncol* 20 (19): 3947-3955). *J.Clin.Oncol.*, 2005. 23(3): p. 569-575., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15659503>
1359. Okamoto, H., Watanabe, K., Kunikane, H., et al., Randomized phase III trial of carboplatin© plus etoposide (E) vs. split doses of cisplatin (P) plus etoposide (E) in elderly or poor-risk patients with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC): JCOG9702. *Proc.ASCO*, 2005. p. abs. 7003., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17579629>
1360. Schild, S. E., Stella, P. J., Brooks, B. J., Mandrekar, S., Bonner, J. A., McGinnis, W. L., et.al. Results of combined-modality therapy for limited-stage small cell lung carcinoma in the elderly. *Cancer*, 2005. 103(11): p. 2349-2354., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15852407>
1361. Diacon, A. H., Wyser, C., Bolliger, C. T., Tamm, M., Pless, M., Perruchoud, A. P., et.al. Prospective randomized comparison of thoracoscopic talc poudrage under local anesthesia versus bleomycin instillation for pleurodesis in malignant pleural effusions. *Am.J.Respir.Crit Care Med.*, 2000. 162(4 Pt 1): p. 1445-1449., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11029359>
1362. Dresler, C. M., Olak, J., Herndon, J. E., Richards, W. G., Scalzetti, E., Fleishman, S. B., et.al. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest*, 2005. 127(3): p. 909-915., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15764775>
1363. Shaw, P., Agarwal, R., Pleurodesis for malignant pleural effusion. *Cochrane-database-of-systematic-reviews*, 2004. (1)(CD002916):, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14973997>
1364. Shaw, P., Agarwal, R., Pleurodesis for malignant pleural effusion. *Cochrane-database-of-systematic-reviews*, 2009. (1)(CD002916):

1365. Yim, A. P., Chan, A. T., Lee, T. W., Wan, I. Y., Ho, J. K., Thoracoscopic talc insufflation versus talc slurry for symptomatic malignant pleural effusion. *Ann.Thorac.Surg.*, 1996. 62(6): p. 1655-1658., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8957368>
1366. Maskel, N. A., Lee, Y. C. G., Gleeson, F. V., et al., Randomized trials describing lung inflammation after pleurodesis with talc of varying particle size. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004. 170: p. 377-382., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15142871>
1367. Janssen, J. P., Collier, G., Astoul, P., et al., Safety of pleurodesis with talc poudrage in malignant pleural effusion: a prospective cohort study. *Lancet*, 2007. 369: p. 1535-1539., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482984>
1368. Cardillo, G., Facciolo, F., Carbone, L., Regal, M., Corzani, F., Ricci, A., et.al. Long-term follow-up of video-assisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusions. *Eur.J.Cardi-thorac.Surg.*, 2002. 21(2): p. 302-305., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11825740>
1369. de Campos, Jr., Vargas, F. S., de Campos, Werebe E., Cardoso, P., Teixeira, L. R., Jatene, F. B., et.al. Thoracoscopy talc poudrage : a 15-year experience. *Chest*, 2001. 119(3): p. 801-806., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11243960>
1370. Kolschmann, S., Ballin, A., Gillissen, A., Clinical efficacy and safety of thoracoscopic talc pleurodesis in malignant pleural effusions. *Chest*, 2005. 128(3): p. 1431-1435., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16162739>
1371. Tan, C., Sedrakyan, A., Browne, J., Swift, S., Treasure, T., The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. *Eur.J.Cardi-thorac.Surg.*, 2006. 29(5): p. 829-838., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16626967>
1372. Viallat, J. R., Rey, F., Astoul, P., Boutin, C., Thoracoscopic talc poudrage pleurodesis for malignant effusions. A review of 360 cases. *Chest*, 1996. 110(6): p. 1387-1393., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8989050>
1373. Sorensen, P. G., Svendsen, T. L., Enk, B., Treatment of malignant pleural effusion with drainage, with and without instillation of talc. *Eur.J.Respir.Dis.*, 1984. 65(2): p. 131-135., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6365578>
1374. Ukale, V., Agrenius, V., Hillerdal, G., Mohlkert, D., Widstrom, O., Pleurodesis in recurrent pleural effusions: a randomized comparison of a classical and a currently popular drug. *Lung Cancer*, 2004. 43(3): p. 323-328., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15165091>
1375. Walker-Renard, P. B., Vaughan, L. M., Sahn, S. A., Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann.Intern.Med.*, 1994. 120(1): p. 56-64., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8250457>
1376. Mager, H. J., Maesen, B., Verzijlbergen, F., Schramel, F., Distribution of talc suspension during treatment of malignant pleural effusion with talc pleurodesis. *Lung Cancer*, 2002. 36(1): p. 77-81., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11891037>
1377. Genc, O., Petrou, M., Ladas, G., Goldstraw, P., The long-term morbidity of pleuroperitoneal shunts in the management of recurrent malignant effusions. *Eur.J.Cardi-thorac.Surg.*, 2000. 18(2): p. 143-146., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10925221>
1378. Musani, A. I., Haas, A. R., Seijo, L., Wilby, M., Sterman, D. H., Outpatient management of malignant pleural effusions with small-bore, tunneled pleural catheters. *Respiration*, 2004. 71(6): p. 559-566., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15627865>
1379. Ohm, C., Park, D., Vogen, M., Bendick, P., Welsh, R., Pursel, S., et.al. Use of an indwelling pleural catheter compared with thoracoscopic talc pleurodesis in the management of malignant pleural effusions. *Am.Surg.*, 2003. 69(3): p. 198-202., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12678474>
1380. Herth, F., Ernst, A., Becker, H. D., Long-term outcome and lung cancer incidence in patients with hemoptysis of unknown origin. *Chest*, 2001. 120: p. 1592-1594., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11713139>
1381. Fidan, A., Ozdogan, S., Oruc, O., et al., Hemoptysis: a retrospective analysis of 108 cases. *Respir Med*, 2002. 96: p. 677-680., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12243312>

1382. Hirshberg, B., Biran, I., Glazer, M., et al., Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. *Chest*, 1997. 112: p. 440-444., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9266882>
1383. Tsoumakidou, M., Chrysofakis, G., Tsiligianni, I., et al., A prospective analysis of 184 hemoptysis cases - diagnostic impact of chest x-ray, computed tomography, bronchoscopy. *Respiration*, 2006. 73: p. 808-814., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16446530>
1384. Freitag, L., Tekolf, E., Stamatis, G., et al., Three years experience with a new balloon catheter for the management of haemoptysis. *Eur Respir J*, 1994. 7: p. 2033-2037.
1385. Kato, A., Kudo, S., Matsumoto, K., et al., Bronchial artery embolization for hemoptysis due to benign diseases: immediate and long-term results. *Cardiovasc.Intervent.Radiol.*, 2000. 23: p. 351-357., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11060364>
1386. Mal, H., Rullom, I., Mellot, F., et al., Immediate and long-term results of bronchial artery embolization for life-threatening hemoptysis. *Chest*, 1999. 115: p. 996-1001., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10208199>
1387. Schmidt, B., Liebers, U., Kroncke, T., John, M., Witt, C., [Bronchial artery embolisation using platinum coils in 52 patients with severe pulmonary hemorrhage]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2005. 130(9): p. 440-3., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15731954>
1388. Swanson, K. L., Johnson, C. M., Prakas, U. B., et al., Bronchial artery embolization: experience with 54 patients. *Chest*, 2002. 121: p. 789-795., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11888961>
1389. Witt, Ch, Schmidt, B., Geisler, A., et al., Value of bronchial artery embolisation with platinum coils in tumorous pulmonary bleeding. *Eur J Cancer*, 2000. 36: p. 1949-1954.
1390. Yoon, W., Kim, J. K., Kim, Y. H., et al., Bronchial and nonbronchial systemic artery embolization for life-threatening hemoptysis: a comprehensive review. *Radiographics*, 2002. 22: p. 1395-1409., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12432111>
1391. Hetzel.M.R, Nixon, C., Edmondstone, W. M., et al., Laser therapy in 100 tracheobronchial tumours. *Thorax*, 1985. 40: p. 341-345.
1392. Morice, R. C., Ece, T., Ece, F., et al., Endobronchial argon plasma coagulation for treatment of hemoptysis and neoplastic airway obstruction. *Chest*, 2001. 119: p. 781-787., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11243957>
1393. Ahmann, F. R., A reassessment of the clinical implications of the superior vena caval syndrome. *J Clin.Oncol.*, 1984. 2(8): p. 961-969., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6205125>
1394. Varricchio, C., Clinical management of superior vena cava syndrome. *Heart Lung*, 1985. 14(4): p. 411-416., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3891692>
1395. Garcia, Monaco R., Bertoni, H., Pallota, G., Lastiri, R., Varela, M., Beveraggi, E. M., et.al. Use of self-expanding vascular endoprostheses in superior vena cava syndrome. *Eur J Cardiothorac.Surg*, 2003. 24(2): p. 208-211., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12895609>
1396. Hennequin, L. M., Fade, O., Fays, J. G., Bic, J. F., Jaafar, S., Bertal, A., et.al. Superior vena cava stent placement: results with the Wallstent endoprosthesis. *Radiology*, 1995. 196(2): p. 353-361., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7617844>
1397. Stock, K. W., Jacob, A. L., Proske, M., Bolliger, C. T., Rochlitz, C., Steinbrich, W., Treatment of malignant obstruction of the superior vena cava with the self-expanding Wallstent. *Thorax*, 1995. 50(11): p. 1151-1156., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8553270>
1398. Wilhelm, K., Schild, H., Textor, J., Mildenerger, P., Strunk, H., Terjung, B., et.al. Stentimplantation zur palliativen Therapie der oberen Einflüßstauung bei Bronchialkarzinomen. *Dtsch.Med Wochenschr.*, 1995. 120(42): p. 1419-1425.
1399. Rowell, N. P., Gleeson, F. V., Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, 2001. p. CD001316.

1400. Ostler, P. J., Clarke, D. P., Watkinson, A. F., Gaze, M. N., Superior vena cava obstruction: a modern management strategy. *Clin.Oncol.(R.Coll.Radiol.)*, 1997. 9(2): p. 83-89., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9135892>
1401. Mason, B. A., Axillary-subclavian vein occlusion in patients with lung neoplasms. *Cancer*, 1981. 48(8): p. 1886-1889., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6269730>
1402. Bolliger, C. T., Sutedja, T. G., Strausz, J., Freitag, L., Therapeutic bronchoscopy with immediate effect: laser, electrocautery, argon plasma coagulation and stents. *Eur Respir J*, 2006. 27(6): p. 1258-1271., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16772389>
1403. Carlin, B. W., Harrell, J. H., Moser, K. M., The treatment of endobronchial stenosis using balloon catheter dilatation. *Chest*, 1988. 93(6): p. 1148-1151., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3286139>
1404. Mathisen, D. J., Grillo, H. C., Endoscopic relief of malignant airway obstruction. *Ann.Thorac Surg*, 1989. 48(4): p. 469-473., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2478088>
1405. Hautmann, H., Gamarra, F., Pfeifer, K. J., Huber, R. M., Fiberoptic bronchoscopic balloon dilatation in malignant tracheobronchial disease: indications and results. *Chest*, 2001. 120(1): p. 43-49., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11451814>
1406. Dumon, J. F., Shapshay, S., Bourcereau, J., Cavaliere, S., Meric, B., Garbi, N., et.al. Principles for safety in application of neodymium-YAG laser in bronchology. *Chest*, 1984. 86(2): p. 163-168., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6547662>
1407. Cavaliere, S., Venuta, F., Foccoli, P., Toninelli, C., La, Face B., Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2,008 patients. *Chest*, 1996. 110(6): p. 1536-1542., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8989073>
1408. Macha, H. N., Becker, K. O., Kemmer, H. P., Pattern of failure and survival in endobronchial laser resection. A matched pair study. *Chest*, 1994. 105(6): p. 1668-1672., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7515777>
1409. Fujisawa, T., Yamaguchi, Y., Baba, M., Shiba, M., Kadoyama, C., Yusa, T., et.al. Endoscopic Nd:YAG laser surgery on malignant and benign lesions of the trachea and carina. *Jpn.J.Surg.*, 1990. 20(6): p. 650-659., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2084289>
1410. George, P. J., Clarke, G., Tolfree, S., Garrett, C. P., Hetzel, M. R., Changes in regional ventilation and perfusion of the lung after endoscopic laser treatment. *Thorax*, 1990. 45(4): p. 248-253., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1694049>
1411. Casey, K. R., Fairfax, W. R., Smith, S. J., Dixon, J. A., Intratracheal fire ignited by the Nd-YAG laser during treatment of tracheal stenosis. *Chest*, 1983. 84(3): p. 295-296., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6688392>
1412. Vanderschueren, R. G., Westermann, C. J., Complications of endobronchial neodymium-Yag (Nd:Yag) laser application. *Lung*, 1990. 168 Suppl: p. 1089-1094., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2117110>
1413. Hetzel, M. R., Smith, S. G., Endoscopic palliation of tracheobronchial malignancies. *Thorax*, 1991. 46(5): p. 325-333.
1414. Freitag, L., Chapman, G. A., Sielczak, M., Ahmed, A., Russin, D., Laser smoke effect on the bronchial system. *Lasers Surg Med*, 1987. 7(3): p. 283-288., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3626753>
1415. Chan, A. L., Tharratt, R. S., Siefkin, A. D., Albertson, T. E., Volz, W. G., Allen, R. P., Nd:YAG laser bronchoscopy. Rigid or fiberoptic mode?. *Chest*, 1990. 98(2): p. 271-275., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2376156>
1416. Desai, S. J., Mehta, A. C., VanderBrug, Medendorp S., Golish, J. A., Ahmad, M., Survival experience following Nd:YAG laser photoresection for primary bronchogenic carcinoma. *Chest*, 1988. 94(5): p. 939-944., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2460297>
1417. Personne, C., Colchen, A., Leroy, M., Vourc'h, G., Toty, L., Indications and technique for endoscopic laser resections in bronchology. A critical analysis based upon 2,284 resections. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1986. 91(5): p. 710-715., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3009998>

1418. Ross, D. J., Mohsenifar, Z., Koerner, S. K., Survival characteristics after neodymium: YAG laser photoresection in advanced stage lung cancer. *Chest*, 1990. 98(3): p. 581-585., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1697520>
1419. Gerasin, V. A., Shafirovsky, B. B., Endobronchial electrocautery. *Chest*, 1988. 93(2): p. 270-274., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3338293>
1420. Sutedja, T. G., van Boxem, T., Schramel, F. M., et al., Endobronchial electrocautery is an excellent alternative for Nd: YAG laser to treat airway tumors. *J Bronchol*, 1997. 4: p. 101-105.
1421. Reichle, G., Freitag, L., Kullmann, H. J., Prenzel, R., Macha, H. N., Farin, G., [Argon plasma coagulation in bronchology: a new method—alternative or complementary?]. *Pneumologie*, 2000. 54(11): p. 508-516., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11132548>
1422. Amjadi, K., Voduc, N., Cruysberghs, Y., Lemmens, R., Fergusson, D. A., Doucette, S., et.al. Impact of interventional bronchoscopy on quality of life in malignant airway obstruction. *Respiration*, 2008. 76(4): p. 421-8.
1423. Mahmood, K., Wahidi, M. M., Thomas, S., Argento, A. C., Ninan, N. A., Smathers, E. C., et.al. Therapeutic bronchoscopy improves spirometry, quality of life, and survival in central airway obstruction. *Respiration*, 2015. 89(5): p. 404-13., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25925488>
1424. Oviatt, P. L., Stather, D. R., Michaud, G., Maceachern, P., Tremblay, A., Exercise capacity, lung function, and quality of life after interventional bronchoscopy. *J Thorac Oncol*, 2011. 6(1): p. 38-42., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21150471>
1425. Neumann, K., Sundset, A., Espinoza, A., Kongerud, J., Fosse, E., Changes in quality of life, dyspnea scores, and lung function in lung cancer patients with airway obstruction after a therapeutic bronchoscopy. *J Bronchology Interv Pulmonol*, 2013. 20(2): p. 134-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23609247>
1426. Ost, D. E., Ernst, A., Grosu, H. B., Lei, X., Diaz-Mendoza, J., Slade, M., et.al. Therapeutic bronchoscopy for malignant central airway obstruction: success rates and impact on dyspnea and quality of life. *Chest*, 2015. 147(5): p. 1282-98., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25358019>
1427. Boxem, T., Muller, M., Venmans, B., Postmus, P., Sutedja, T., Nd-YAG laser vs bronchoscopic electrocautery for palliation of symptomatic airway obstruction: a cost-effectiveness study. *Chest*, 1999. 116(4): p. 1108-1112., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10531180>
1428. Vonk-Noordegraaf, A., Postmus, P. E., Sutedja, T. G., Bronchoscopic treatment of patients with intraluminal microinvasive radiographically occult lung cancer not eligible for surgical resection: a follow-up study. *Lung Cancer*, 2003. 39(1): p. 49-53., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12499094>
1429. Reddy, C., Majid, A., Michaud, G., Feller-Kopman, D., Eberhardt, R., Herth, F., et.al. Gas embolism following bronchoscopic argon plasma coagulation: a case series. *Chest*, 2008. 134(5): p. 1066-1069., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18988782>
1430. Mathur, P. N., Wolf, K. M., Busk, M. F., Briete, W. M., Datzman, M., Fiberoptic bronchoscopic cryotherapy in the management of tracheobronchial obstruction. *Chest*, 1996. 110(3): p. 718-723., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8797417>
1431. Vergnon, J. M., Huber, R. M., Moghissi, K., Place of cryotherapy, brachytherapy and photodynamic therapy in therapeutic bronchoscopy of lung cancers. *Eur Respir J*, 2006. 28(1): p. 200-218., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16816349>
1432. Marasso, A., Gallo, E., Massaglia, G. M., Onoscuri, M., Bernardi, V., Cryosurgery in bronchoscopic treatment of tracheobronchial stenosis. Indications, limits, personal experience. *Chest*, 1993. 103(2): p. 472-474., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8432138>
1433. Maiwand, M. O., The role of cryosurgery in palliation of tracheo-bronchial carcinoma. *Eur J Cardiothorac.Surg*, 1999. 15(6): p. 764-768., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10431856>

1434. Marasso, A., Bernardi, V., Gai, R., Gallo, E., Massaglia, G. M., Onoscuri, M., et.al. Radiofrequency resection of bronchial tumours in combination with cryotherapy: evaluation of a new technique. *Thorax*, 1998. 53(2): p. 106-109., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9624294>
1435. Vergnon, J. M., Schmitt, T., Alamartine, E., Barthelemy, J. C., Fournel, P., Emonot, A., Initial combined cryotherapy and irradiation for unresectable non-small cell lung cancer. Preliminary results. *Chest*, 1992. 102(5): p. 1436-1440., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1330447>
1436. Homasson, J. P., Pecking, A., Roden, S., Angebault, M., Bonniot, J. P., Tumor fixation of bleomycin labeled with 57 cobalt before and after cryotherapy of bronchial carcinoma. *Cryobiology*, 1992. 29(5): p. 543-548., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1385037>
1437. Deygas, N., Froudarakis, M., Ozenne, G., Vergnon, J. M., Cryotherapy in early superficial bronchogenic carcinoma. *Chest*, 2001. 120(1): p. 26-31., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11451811>
1438. Maziak, D. E., Markman, B. R., Mackay, J. A., Evans, W. K., Photodynamic therapy in nonsmall cell lung cancer: a systematic review. *Ann.Thorac.Surg.*, 2004. 77(4): p. 1484-1491., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15063303>
1439. Moghissi, K., Dixon, K., Is bronchoscopic photodynamic therapy a therapeutic option in lung cancer?. *Eur Respir J*, 2003. 22(3): p. 535-541., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14516148>
1440. Furukawa, K., Kato, H., Konaka, C., Okunaka, T., Usuda, J., Ebihara, Y., Locally recurrent central-type early stage lung cancer < 1.0 cm in diameter after complete remission by photodynamic therapy. *Chest*, 2005. 128(5): p. 3269-3275., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16306036>
1441. Miyazu, Y., Miyazawa, T., Kurimoto, N., Iwamoto, Y., Kanoh, K., Kohno, N., Endobronchial ultrasonography in the assessment of centrally located early-stage lung cancer before photodynamic therapy. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. 165(6): p. 832-837., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11897652>
1442. az-Jimenez, J. P., Martinez-Ballarín, J. E., Llunell, A., Farrero, E., Rodriguez, A., Castro, M. J., Efficacy and safety of photodynamic therapy versus Nd-YAG laser resection in NSCLC with airway obstruction. *Eur.Respir.J.*, 1999. 14(4): p. 800-805., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10573224>
1443. Furuse, K., Fukuoka, M., Kato, H., Horai, T., Kubota, K., Kodama, N., et.al. A prospective phase II study on photodynamic therapy with photofrin II for centrally located early-stage lung cancer. The Japan Lung Cancer Photodynamic Therapy Study Group. *J Clin.Oncol.*, 1993. 11(10): p. 1852-1857., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8410109>
1444. Freitag, L., Ernst, A., Thomas, M., Prenzel, R., Wahlers, B., Macha, H. N., Sequential photodynamic therapy (PDT) and high dose brachytherapy for endobronchial tumour control in patients with limited bronchogenic carcinoma. *Thorax*, 2004. 59(9): p. 790-793., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15333857>
1445. Kato, H., Konaka, C., Ono, J., Kawate, N., Nishimiya, K., Shinohara, H., et.al. Preoperative laser photodynamic therapy in combination with operation in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1985. 90(3): p. 420-429., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3162068>
1446. Freitag, L., Korupp, A., Itzigebl, I., Dankwart, F., Tekolf, E., Reichle, G., et.al. Erfahrung mit laserinduzierter Fluoreszenz und photodynamischer Therapie im multimodalen Konzept bei operiertem, rezidivierendem Bronchialkarzinom. *Pneumologie*, 1996. 50(10): p. 693-699.
1447. Mortman, K. D., Frankel, K. M., Pulmonary resection after successful downstaging with photodynamic therapy. *Ann.Thorac.Surg.*, 2006. 82(2): p. 722-724., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16863797>
1448. Allison, R., Sibata, C., Sarma, K., Childs, C. J., Downie, G. H., High-dose-rate brachytherapy in combination with stenting offers a rapid and statistically significant improvement in quality of life for patients with endobronchial recurrence. *Cancer J.*, 2004. 10(6): p. 368-373.

1449. Bolliger, C. T., Probst, R., Tschopp, K., Soler, M., Perruchoud, A. P., Silicone stents in the management of inoperable tracheobronchial stenoses. Indications and limitations. *Chest*, 1993. 104(6): p. 1653-1659., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7504608>
1450. Bolliger, C. T., Breitenbuecher, A., Brutsche, M., Heitz, M., Stanzel, F., Use of studded Polyflex stents in patients with neoplastic obstructions of the central airways. *Respiration*, 2004. 71(1): p. 83-87., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14872116>
1451. Davis, N., Madden, B. P., Sheth, A., Crerar-Gilbert, A. J., Airway management of patients with tracheobronchial stents. *Br.J.Anaesth.*, 2006. 96(1): p. 132-135., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16257995>
1452. Dumon, J. F., A dedicated tracheobronchial stent. *Chest*, 1990. 97(2): p. 328-332., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1688757>
1453. Hauck, R. W., Lembeck, R. M., Emslander, H. P., Schomig, A., Implantation of Accuflex and Strecker stents in malignant bronchial stenoses by flexible bronchoscopy. *Chest*, 1997. 112(1): p. 134-144., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9228369>
1454. Miyazawa, T., Yamakido, M., Ikeda, S., Furukawa, K., Takiguchi, Y., Tada, H., et.al. Implantation of ultraflex nitinol stents in malignant tracheobronchial stenoses. *Chest*, 2000. 118(4): p. 959-965., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11035663>
1455. Miyazawa, T., Miyazu, Y., Iwamoto, Y., Ishida, A., Kanoh, K., Sumiyoshi, H., et.al. Stenting at the flow-limiting segment in tracheobronchial stenosis due to lung cancer. *Am.J.Respir.Crit Care Med.*, 2004. 169(10): p. 1096-1102., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15132959>
1456. Mohnke, M., Freitag, L., Greschuchna, D., Endobronchiale Prothesen; ein Erfahrungsbericht. *Pneumologie*, 1992. 46(4): p. 148-152.
1457. Nakajima, Y., Kurihara, Y., Niimi, H., Konno, S., Ishikawa, T., Osada, H., et.al. Efficacy and complications of the Gianturco-Z tracheobronchial stent for malignant airway stenosis. *Cardiovasc.Intervent.Radiol.*, 1999. 22(4): p. 287-292., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10415217>
1458. Nam, D. H., Shin, J. H., Song, H. Y., Jung, G. S., Han, Y. M., Malignant esophageal-tracheobronchial strictures: parallel placement of covered retrievable expandable nitinol stents. *Acta Radiol.*, 2006. 47(1): p. 3-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16498926>
1459. Nomori, H., Horio, H., Suemasu, K., Bougienage and balloon dilation using a conventional tracheal tube for tracheobronchial stenosis before stent placement. *Surg.Endosc.*, 2000. 14(6): p. 587-591., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10890972>
1460. Nomori, H., Horio, H., Imazu, Y., Suemasu, K., Double stenting for esophageal and tracheobronchial stenoses. *Ann.Thorac.Surg.*, 2000. 70(6): p. 1803-1807., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11156075>
1461. Rieger, J., Linsenmaier, U., Hautmann, H., Fedorowski, A., Huber, R. M., Pfeifer, K. J., [Interdisciplinary interventional therapy for tracheobronchial stenosis with modern metal net stents]. *Rofo*, 2002. 174(8): p. 1009-1014., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12142979>
1462. Sawada, S., Tanigawa, N., Kobayashi, M., Furui, S., Ohta, Y., Malignant tracheobronchial obstructive lesions: treatment with Gianturco expandable metallic stents. *Radiology*, 1993. 188(1): p. 205-208., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8511298>
1463. Schmitz, E., Hurter, T., Bohndorf, K., Gunther, R. W., Hanrath, P., [Metal endoprostheses for endoscopic therapy in malignant bronchial tumors]. *Dtsch.Med.Wochenschr.*, 1992. 117(44): p. 1663-1668.
1464. Shin, J. H., Kim, S. W., Shim, T. S., Jung, G. S., Kim, T. H., Ko, G. Y., et.al. Malignant tracheobronchial strictures: palliation with covered retrievable expandable nitinol stent. *J.Vasc.Interv.Radiol.*, 2003. 14(12): p. 1525-1534., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14654487>
1465. Shin, J. H., Song, H. Y., Ko, G. Y., Lim, J. O., Yoon, H. K., Sung, K. B., Esophagorespiratory fistula: long-term results of palliative treatment with covered expandable metallic stents in 61 patients. *Radiology*, 2004. 232(1): p. 252-259., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15166325>

1466. Shiraishi, T., Kawahara, K., Shirakusa, T., Inada, K., Okabayashi, K., Iwasaki, A., Stenting for airway obstruction in the carinal region. *Ann.Thorac.Surg.*, 1998. 66(6): p. 1925-1929., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9930470>
1467. Stockton, P. A., Ledson, M. J., Hind, C. R., Walshaw, M. J., Bronchoscopic insertion of Gianturco stents for the palliation of malignant lung disease: 10 year experience. *Lung Cancer*, 2003. 42(1): p. 113-117., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14512195>
1468. Urschel, J. D., Delayed massive hemoptysis after expandable bronchial stent placement. *J.Laparoendosc.Adv.Surg.Tech.A*, 1999. 9(2): p. 155-158., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235353>
1469. Vonk-Noordegraaf, A., Postmus, P. E., Sutedja, T. G., Tracheobronchial stenting in the terminal care of cancer patients with central airways obstruction. *Chest*, 2001. 120(6): p. 1811-1814., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11742906>
1470. Wassermann, K., Eckel, H. E., Michel, O., Muller, R. P., Emergency stenting of malignant obstruction of the upper airways: long-term follow-up with two types of silicone prostheses. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 1996. 112(4): p. 859-866., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8873710>
1471. Wassermann, K., Koch, A., Muller-Ehmsen, J., Reuter, M., Michel, O., Eckel, H. E., Clinical and laboratory evaluation of a new thin-walled self-expanding tracheobronchial silicone stent: progress and pitfalls. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 1997. 114(4): p. 527-534., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9338637>
1472. Wassermann, K., Eckel, H. E., Michel, O., Muller, R. P., Emergency stenting of malignant obstruction of the upper airways: long-term follow-up with two types of silicone prostheses. *Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.*, 1998. 107(2): p. 149-154.
1473. Wilhelm, K., Schild, H., Duber, C., Mitze, M., Schlegel, J., Lorenz, J., [Stent implantation as a palliative therapeutic measure in stenosing tumors of central airways]. *Rofo*, 1996. 164(6): p. 496-501., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8688507>
1474. Wilson, G. E., Walshaw, M. J., Hind, C. R., Treatment of large airway obstruction in lung cancer using expandable metal stents inserted under direct vision via the fiberoptic bronchoscope. *Thorax*, 1996. 51(3): p. 248-252., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8779125>
1475. Witt, C., Dinges, S., Schmidt, B., Ewert, R., Budach, V., Baumann, G., Temporary tracheobronchial stenting in malignant stenoses. *Eur.J.Cancer*, 1997. 33(2): p. 204-208., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9135489>
1476. Xu, X., Tajima, H., Ishioh, M., Watari, J., Miyashita, T., Kumazaki, T., et.al. Study on the treatment of tracheobronchial stenosis using expandable metallic stents. *J.Nippon Med.Sch*, 2001. 68(4): p. 318-327., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11505279>
1477. Yamamoto, R., Tada, H., Kishi, A., Tojo, T., Asada, H., Double stent for malignant combined esophago-airway lesions. *Jpn.J.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 2002. 50(1): p. 1-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11855093>
1478. Chella, A., Ambrogi, M. C., Ribechini, A., Mussi, A., Fabrini, M. G., Silvano, G., et.al. Combined Nd-YAG laser/HDR brachytherapy versus Nd-YAG laser only in malignant central airway involvement: a prospective randomized study. *Lung Cancer*, 2000. 27(3): p. 169-75., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10699690>
1479. Stout, R., Barber, P., Burt, P., Hopwood, P., Swindell, R., Hodgetts, J., et.al. Clinical and quality of life outcomes in the first United Kingdom randomized trial of endobronchial brachytherapy (intraluminal radiotherapy) vs. external beam radiotherapy in the palliative treatment of inoperable non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*, 2000. 56(3): p. 323-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10974381>
1480. Langendijk, H., de Jong J., Tjwa, M., Muller, M., ten Velde G., Aaronson, N., et.al. External irradiation versus external irradiation plus endobronchial brachytherapy in inoperable non-small cell lung cancer: a prospective randomized study. *Radiother.Oncol.*, 2001. 58(3): p. 257-268., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11230886>

1481. Macha, H. N., Bach, P., Wahlers, B., et al., Šberleben und Todesursachen nach palliativer endobronchialer Brachytherapie mit Iridium 192-High-dose bei rezidivierendem Bronchialkarzinom. *Pneumologie*, 2005. 59: p. 12-17.
1482. Huber, R. M., Fischer, R., Hautmann, H., Pollinger, B., Haussinger, K., Wendt, T., Does additional brachytherapy improve the effect of external irradiation? A prospective, randomized study in central lung tumors. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.*, 1997. 38(3): p. 533-540., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9231677>
1483. Ung, Yc, Yu, E., Falkson, C., et al., The role of high-dose-rate brachytherapy in the palliation of symptoms in patients with non-small cell lung cancer. A systematic review. *Brachytherapy*, 2006. 5: p. 189-202., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16864071>
1484. Nag, S., Abitbol, A. A., Anderson, L. L., Blasko, J. C., Flores, A., Harrison, L. B., et al. Consensus guidelines for high dose rate remote brachytherapy in cervical, endometrial, and endobronchial tumors. Clinical Research Committee, American Endocurietherapy Society. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.*, 1993. 27(5): p. 1241-1244., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8262853>
1485. Horneber M., Büschel M., Kaiser G., et al, Unkonventionelle Verfahren - Chancen für die Arzt-Patient-Beziehung. *Der Onkologe*, 2003. 9: p. 1335-1342.
1486. Cassileth, B. R., *Alternative and Complementary Cancer Treatments*. *Oncologist.*, 1996. 1(3): p. 173-179.
1487. Vickers, A. J., Kuo, J., Cassileth, B. R., Unconventional anticancer agents: a systematic review of clinical trials. *J.Clin.Oncol.*, 2006. 24(1): p. 136-140., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16382123>
1488. Verhoef, M. J., Balneaves, L. G., Boon, H. S., Vroegindewey, A., Reasons for and characteristics associated with complementary and alternative medicine use among adult cancer patients: a systematic review. *Integr.Cancer Ther.*, 2005. 4(4): p. 274-286., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16282504>
1489. Cohen, L., Cohen, M. H., Kirkwood, C., Russell, N. C., Discussing complementary therapies in an oncology setting. *J.Soc.Integr.Oncol.*, 2007. 5(1): p. 18-24.
1490. Weiger, W. A., Smith, M., Boon, H., Richardson, M. A., Kaptchuk, T. J., Eisenberg, D. M., Advising patients who seek complementary and alternative medical therapies for cancer. *Ann.Intern.Med.*, 2002. 137(11): p. 889-903., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12458989>
1491. Horneber, M. A., Bueschel, G., Huber, R., Linde, K., Rostock, M., Mistletoe therapy in oncology. *Cochrane Database Syst.Rev.*, 2008. p. CD003297., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425885>
1492. Adler, S. R., Fosket, J. R., Disclosing complementary and alternative medicine use in the medical encounter: a qualitative study in women with breast cancer. *J.Fam.Pract.*, 1999. 48(6): p. 453-458., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10386489>
1493. Montbriand, M. J., Abandoning biomedicine for alternate therapies: oncology patients' stories. *Cancer Nurs.*, 1998. 21(1): p. 36-45., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9494229>
1494. Tasaki, K., Maskarinec, G., Shumay, D. M., Tatsumura, Y., Kakai, H., Communication between physicians and cancer patients about complementary and alternative medicine: exploring patients' perspectives. *Psychooncology.*, 2002. 11(3): p. 212-220., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12112481>
1495. Dennert, G., Horneber, M., Selenium for alleviating the side effects of chemotherapy, radiotherapy and surgery in cancer patients. *Cochrane Database Syst.Rev.*, 2006. 3: p. CD005037., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16856073>
1496. Tascilar, M., de Jong, F. A., Verweij, J., Mathijssen, R. H., Complementary and alternative medicine during cancer treatment: beyond innocence. *Oncologist.*, 2006. 11(7): p. 732-741., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16880232>
1497. Bairati, I., Meyer, F., Gelinas, M., Fortin, A., Nabid, A., Brochet, F., et al. Randomized trial of antioxidant vitamins to prevent acute adverse effects of radiation therapy in head and

- neck cancer patients. *J.Clin.Oncol.*, 2005. 23(24): p. 5805-5813., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16027437>
1498. Camphausen, K., Citrin, D., Krishna, M. C., Mitchell, J. B., Implications for tumor control during protection of normal tissues with antioxidants. *J.Clin.Oncol.*, 2005. 23(24): p. 5455-5457., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16027436>
1499. Bairati, I., Meyer, F., Gelinas, M., Fortin, A., Nabid, A., Brochet, F., et.al. A randomized trial of antioxidant vitamins to prevent second primary cancers in head and neck cancer patients. *J.Natl.Cancer Inst.*, 2005. 97(7): p. 481-488., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15812073>
1500. Pace, A., Savarese, A., Picardo, M., Maresca, V., Pacetti, U., Del, Monte G., et.al. Neuroprotective effect of vitamin E supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy. *J.Clin.Oncol.*, 2003. 21(5): p. 927-931., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12610195>
1501. Ravasco, P., Monteiro-Grillo, I., Vidal, P. M., Camilo, M. E., Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. *J.Clin.Oncol.*, 2005. 23(7): p. 1431-1438., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15684319>
1502. Rock, C. L., Dietary counseling is beneficial for the patient with cancer. *J.Clin.Oncol.*, 2005. 23(7): p. 1348-1349., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15684313>
1503. Champetier, S., Bataillard, A., Lallemand, Y., Montane, C., Bachmann, P., Blanc-Vincent, M. P., et.al. [Good clinical practice in the dietetic management of cancer patients]. *Bull.Cancer*, 2000. 87(12): p. 917-926., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11174122>
1504. Deng, G., Cassileth, B. R., Yeung, K. S., Complementary therapies for cancer-related symptoms. *J.Support.Oncol.*, 2004. 2(5): p. 419-426., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15524070>
1505. Savard, J., Simard, S., Ivers, H., Morin, C. M., Randomized study on the efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia secondary to breast cancer, part I: Sleep and psychological effects. *J Clin Oncol*, 2005. 23(25): p. 6083-6096.
1506. Syrjala, K. L., Donaldson, G. W., Davis, M. W., Kippes, M. E., Carr, J. E., Relaxation and imagery and cognitive-behavioral training reduce pain during cancer treatment: a controlled clinical trial. *Pain*, 1995. 63(2): p. 189-198., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8628584>
1507. Specia, M., Carlson, L. E., Goodey, E., Angen, M., A randomized, wait-list controlled clinical trial: the effect of a mindfulness meditation-based stress reduction program on mood and symptoms of stress in cancer outpatients. *Psychosom.Med.*, 2000. 62(5): p. 613-622., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11020090>
1508. Montgomery, G. H., Bovbjerg, D. H., Schnur, J. B., et al., A randomized clinical trial of a brief hypnosis intervention to control side effects in breast surgery patients. *J Natl Cancer Inst*, 2007. 99: p. 1304-1312., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17728216>
1509. Leon-Pizarro, C., Gich, I., Bartej, E., et al., A randomized trial of the effect of training in relaxation and guided imagery techniques in improving psychological and quality-of-life indices for gynecologic and breast brachytherapy patients. *Psychooncology* 2007; 16(11):971-979. *Psychooncology*, 2007. 16: p. 971-979., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17311247>
1510. Gielissen, M. F., Verhagen, S., Witjes, F., et al., Effects of cognitive behavior therapy in severely fatigued disease-free cancer patients compared with patients waiting for cognitive behavior therapy: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2006; 24(30):4882-4887. *J Clin Oncol*, 2006. 24: p. 4882-4887., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17050873>
1511. Bridge, L. R., Benson, P., Pietroni, P. C., et al., Relaxation and imagery in the treatment of breast cancer. *BMJ*, 1988. 297: p. 1169-1172.
1512. Gielissen, M. F., Verhagen, C. A., Bleijenberg, G., Cognitive behaviour therapy for fatigued cancer survivors: long-term follow-up. *Br J Cancer*, 2007. 97: p. 612-618., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17653075>
1513. Carlson, L. E., Specia, M., Patel, K. D., et al., Mindfulness-based stress reduction in relation to quality of life, mood, symptoms of stress and levels of cortisol, dehydroepiandrosterone

- sulfate (DHEAS) and melatonin in breast and prostate cancer outpatients. *Psychoneuroendocrinology*, 2004. 29: p. 448-474., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14749092>
1514. Streitberger, K., Friedrich-Rust, M., Bardenheuer, H., Unnebrink, K., Windeler, J., Goldschmidt, H., et.al. Effect of acupuncture compared with placebo-acupuncture at P6 as additional antiemetic prophylaxis in high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation: a randomized controlled single-blind trial. *Clin Cancer Res.*, 2003. 9(7): p. 2538-2544., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12855628>
1515. Shen, J., Wenger, N., Glaspy, J., et al., Electroacupuncture for control of myeloablative chemotherapy-induced emesis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2000. 284: p. 2755-2761., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11105182>
1516. Roscoe, J. A., Morrow, G. R., Hickok, J. T., Bushnow, P., Pierce, H. I., Flynn, P. J., et.al. The efficacy of acupressure and acustimulation wrist bands for the relief of chemotherapy-induced nausea and vomiting. A University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program multicenter study. *J Pain Symptom Manage.*, 2003. 26(2): p. 731-742., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12906958>
1517. Nystrom, E., Ridderstrom, G., Leffler, A. S., Manual acupuncture as an adjunctive treatment of nausea in patients with cancer in palliative care—a prospective, observational pilot study. 26(1):27-32. *Acupunct Med*, 2008. 26: p. 27-32., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18356796>
1518. Ezzo, J. M., Richardson, M. A., Vickers, A., et al., Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea or vomiting. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2):CD002285. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006. 2: p. CD002285., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16625560>
1519. Dudgeon, D. J., Lertzman, M., Dyspnea in the advanced cancer patient. *J Pain Symptom Manage*, 1998. 16(4): p. 212-219., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9803048>
1520. Jennings, A. L., Davies, A. N., Higgins, J. P., Gibbs, J. S., Broadley, K. E., A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax*, 2002. 57(11): p. 939-944., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12403875>
1521. Bredin, M., Corner, J., Krishnasamy, M., Plant, H., Bailey, C., A'Hern, R., Multicentre randomised controlled trial of nursing intervention for breathlessness in patients with lung cancer. *BMJ*, 1999. 318(7188): p. 901-904., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10102851>
1522. Altfelder, N., al, et, Characteristics of patients with breathlessness - a German national survey. *Palliative Med*, 2010. 24: p. 37.
1523. Reuben, D. B., Mor, V., Dyspnea in terminally ill cancer patients. *Chest*, 1986. 89(2): p. 234-6., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3943383>
1524. Walsh, D., Donnelly, S., Rybicki, L., The symptoms of advanced cancer: relationship to age, gender, and performance status in 1,000 patients. *Support Care Cancer*, 2000. 8(3): p. 175-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10789956>
1525. Currow, D.C., al, et, Do the trajectories of dyspnea differ in prevalence and intensity by diagnosis at the end of life? A consecutive cohort study.. *J Pain Symptom Manage*, 2010. 39(4): p. 680-90., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20413056>
1526. Alt-Epping, B., al, et, What is special about patients with lung cancer and pulmonary metastases in palliative care? Results from a nationwide survey.. *J Palliat Med*, 2012. 19(9): p. 971-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22731513>
1527. Conill, C., Verger, E., Henriquez, I., Saiz, N., Espier, M., Lugo, F., et.al. Symptom prevalence in the last week of life. *J Pain Symptom Manage*, 1997. 14(6): p. 328-31., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9409097>
1528. Bausewein, C., Booth, S., Gysels, M., Kuhnbach, R., Haberland, B., Higginson, I. J., Individual breathlessness trajectories do not match summary trajectories in advanced cancer and chronic obstructive pulmonary disease: results from a longitudinal study. *Palliat Med*, 2010. 24(8): p. 777-86., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20847087>

1529. Eakin, E. G., Kaplan, R. M., Ries, A. L., Measurement of dyspnoea in chronic obstructive pulmonary disease. *Qual Life Res*, 1993. 2(3): p. 181-91., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8401454>
1530. Abernethy, A. P., Wheeler, J. L., Total dyspnoea. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2008. 2(2): p. 110-3., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18685406>
1531. Parshall, M. B., Schwartzstein, R. M., Adams, L., Banzett, R. B., Manning, H. L., Bourbeau, J., et.al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012. 185(4): p. 435-52., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22336677>
1532. Barnes, H, McDonald, J, Smallwood, N, Manser, R, Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness., 2016. 3 (0): p. CD011008., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27030166>
1533. Simon, K, Colorectal cancer development and advances in screening., 2016. 11 (0): p. 967-76., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27486317>
1534. Pinna, R, Campus, G, Cumbo, E, Mura, I, Milia, E, Xerostomia induced by radiotherapy: an overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage., 2015. 11 (0): p. 171-88., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25691810>
1535. Hui, D, Bruera, E, Integrating palliative care into the trajectory of cancer care., 2016. 13 (3)(3): p. 159-71., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26598947>
1536. Ekström, M, Bajwah, S, Bland, JM, Currow, DC, Hussain, J, Johnson, MJ, One evidence base; three stories: do opioids relieve chronic breathlessness?, 2018. 73 (1)(1): p. 88-90., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28377491>
1537. Allard, P., Lamontagne, C., Bernard, P., Tremblay, C., How effective are supplementary doses of opioids for dyspnea in terminally ill cancer patients? A randomized continuous sequential clinical trial. *J Pain Symptom Manage*, 1999. 17(4): p. 256-65.
1538. Bruera, Eduardo, Sala, Raul, Spruyt, Odette, Palmer, J. Lynn, Zhang, Tao, Willey, Jie, Nebulized versus subcutaneous morphine for patients with cancer dyspnea: a preliminary study. *Journal of Pain & Symptom Management*, 2005. 29(6): p. 613-8.
1539. Charles, Margaret A., Reymond, Liz, Israel, Fiona, Relief of incident dyspnea in palliative cancer patients: A pilot, randomized, controlled trial comparing nebulized hydromorphone, systemic hydromorphone, and nebulized saline. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2008. 36(1): p. 29-38.
1540. Grimbirt, D., Lubin, O., de Monte, M., Vecellio None, L., Perrier, M., Carre, P., et.al. [Dyspnea and morphine aerosols in the palliative care of lung cancer]. *Rev Mal Respir*, 2004. 21(6 Pt 1): p. 1091-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15767953>
1541. Jennings, A. L., Davies, A. N., Higgins, J. P., Broadley, K., Opioids for the palliation of breathlessness in terminal illness. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001. p. CD002066., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11687137>
1542. Jensen, D., Alshail, A., Viola, R., Dudgeon, D. J., O'Donnell, D. E., Inhaled Fentanyl Citrate Improves Dynamic Airway Function, Exertional Dyspnea And Exercise Endurance In COPD [Abstract]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2011. p. A5627.
1543. Johnson, M. J., McDonagh, T. A., Harkness, A., McKay, S. E., Dargie, H. J., Morphine for the relief of breathlessness in patients with chronic heart failure - A pilot study. *European journal of heart failure*, 2002. 4(6): p. 753-756., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12453546>
1544. Mazzocato, C., Buclin, T., Rapin, C. H., The effects of morphine on dyspnea and ventilatory function in elderly patients with advanced cancer: A randomized double-blind controlled trial. *Annals of Oncology*, 1999. 10(12): p. 1511-1514., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10643545>
1545. Navigante, A. H., Cerchietti, L. C., Castro, M. A., Lutteral, M. A., Cabalar, M. E., Midazolam as adjunct therapy to morphine in the alleviation of severe dyspnea perception in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*, 2006. 31(1): p. 38-47., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16442481>

1546. Navigante, A. H., Castro, M. A., Cerchietti Leandro, C., Morphine Versus Midazolam as Upfront Therapy to Control Dyspnea Perception in Cancer Patients While Its Underlying Cause Is Sought or Treated. *Journal of pain and symptom management*, 2010. 39(5): p. 820-830., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20471543>
1547. Oxberry, S. G., Torgerson, D. J., Bland, J. M., Clark, A. L., Cleland, J. G., Johnson, M. J., Short-term opioids for breathlessness in stable chronic heart failure: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail*, 2011. 13(9): p. 1006-12., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21712288>
1548. Verberkt, CA, van den Beuken-van Everdingen, MHJ, Schols, JMGA, Datla, S, Dirksen, CD, Johnson, MJ, et.al. Respiratory adverse effects of opioids for breathlessness: a systematic review and meta-analysis., 2017. 50 (5)(5):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29167300>
1549. Abernethy, A. P., Currow, D. C., Frith, P., Fazekas, B. S., McHugh, A., Bui, C., Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea. *BMJ*, 2003. 327(7414): p. 523-528., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12958109>
1550. Allard, P., Lamontagne, C., Bernard, P., Tremblay, C., How effective are supplementary doses of opioids for dyspnea in terminally ill cancer patients? A randomized continuous sequential clinical trial. *J Pain Symptom Manage*, 1999. 17(4): p. 256-65., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10203878>
1551. Bruera, Eduardo, Sala, Raul, Spruyt, Odette, Palmer, J. Lynn, Zhang, Tao, Willey, Jie, Nebulized versus subcutaneous morphine for patients with cancer dyspnea: a preliminary study. *Journal of Pain & Symptom Management*, 2005. 29(6): p. 613-8.
1552. Ekström, M, Nilsson, F, Abernethy, AA, Currow, DC, Effects of opioids on breathlessness and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review., 2015. 12 (7)(7): p. 1079-92., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25803110>
1553. Johnson, M. J., Abernethy, A. P., Currow, D. C., Gaps in the evidence base of opioids for refractory breathlessness. A future work plan?. *J Pain Symptom Manage*, 2012. 43(3): p. 614-24., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22285285>
1554. Perna, G. P., Modoni, S., Valle, G., Stanislao, M., Loperfido, F., Plasma beta-endorphin response to exercise in patients with congestive heart failure. *Chest*, 1997. 111(1): p. 19-22., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8995987>
1555. von Leupoldt, A., Sommer, T., Kegat, S., Baumann, H. J., Klose, H., Dahme, B., et.al. Dyspnea and pain share emotion-related brain network. *Neuroimage*, 2009. 48(1): p. 200-6., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19527787>
1556. von Leupoldt, A., Sommer, T., Kegat, S., Eippert, F., Baumann, H. J., Klose, H., et.al. Down-regulation of insular cortex responses to dyspnea and pain in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009. 180(3): p. 232-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19483110>
1557. von Leupoldt, A., Sommer, T., Kegat, S., Baumann, H. J., Klose, H., Dahme, B., et.al. The unpleasantness of perceived dyspnea is processed in the anterior insula and amygdala. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008. 177(9): p. 1026-32., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18263796>
1558. Pattinson, K. T., Governo, R. J., MacIntosh, B. J., Russell, E. C., Corfield, D. R., Tracey, I., et.al. Opioids depress cortical centers responsible for the volitional control of respiration. *J Neurosci*, 2009. 29(25): p. 8177-86., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19553457>
1559. Clemens, K. E., Klaschik, E., Effect of hydromorphone on ventilation in palliative care patients with dyspnea. *Support Care Cancer*, 2008. 16(1): p. 93-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17929063>
1560. Currow, D. C., McDonald, C., Oaten, S., Kenny, B., Allcroft, P., Frith, P., et.al. Once-daily opioids for chronic dyspnea: a dose increment and pharmacovigilance study. *J Pain Symptom Manage*, 2011. 42(3): p. 388-99., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21458217>

1561. Clemens, K. E., Klaschik, E., Symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids and its effect on ventilation in palliative care patients. *J Pain Symptom Manage*, 2007. 33(4): p. 473-81., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17397708>
1562. Hardy, A, Emsley, R, Freeman, D, Bebbington, P, Garety, PA, Kuipers, EE, et.al. Psychological Mechanisms Mediating Effects Between Trauma and Psychotic Symptoms: The Role of Affect Regulation, Intrusive Trauma Memory, Beliefs, and Depression., 2016. 42 Suppl 1 (0): p. S34-43., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27460616>
1563. Simon, S. T., Higginson, I. J., Booth, S., Harding, R., Bausewein, C., Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010. p. CD007354.
1564. Stege, G., Heijdra, Y. F., van den Elshout, F. J., van de Ven, M. J., de Bruijn, P. J., van Sorge, A. A., et.al. Temazepam 10mg does not affect breathing and gas exchange in patients with severe normocapnic COPD. *Respir Med*, 2010. 104(4): p. 518-24., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19910177>
1565. Allcroft, P., Margitanovic, V., Greene, A., Agar, M. R., Clark, K., Abernethy, A. P., et.al. The role of benzodiazepines in breathlessness: a single site, open label pilot of sustained release morphine together with clonazepam. *J Palliat Med*, 2013. 16(7): p. 741-4.
1566. Abernethy, A. P., McDonald, C. F., Frith, P. A., Clark, K., Herndon, J. E., 2nd, Marcello, J., et.al. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2010. 376(9743): p. 784-93., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20816546>
1567. Cranston, J. M., Crockett, A., Currow, D., Oxygen therapy for dyspnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008. p. CD004769., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18646110>
1568. Uronis, H. E., Currow, D. C., McCrory, D. C., Samsa, G. P., Abernethy, A. P., Oxygen for relief of dyspnoea in mildly- or non-hypoxaemic patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*, 2008. 98(2): p. 294-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2361446>
1569. Simon, ST, Weingärtner, V, Higginson, IJ, Benalia, H, Gysels, M, Murtagh, FE, et.al. „I Can Breathe Again!“ Patients' Self-Management Strategies for Episodic Breathlessness in Advanced Disease, Derived From Qualitative Interviews., 2016. 52 (2)(2): p. 228-34., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27220949>
1570. von Leupoldt, A., Balewski, S., Petersen, S., Taube, K., Schubert-Heukeshoven, S., Magnussen, H., et.al. Verbal descriptors of dyspnea in patients with COPD at different intensity levels of dyspnea. *Chest*, 2007. 132(1): p. 141-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17475633>
1571. Booth, S., Moosavi, S. H., Higginson, I. J., The etiology and management of intractable breathlessness in patients with advanced cancer: a systematic review of pharmacological therapy. *Nat Clin Pract Oncol*, 2008. 5(2): p. 90-100., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18235441>
1572. Booth, S., Moffat, C., Farquhar, M., Higginson, I. J., Burkin, J., Developing a breathlessness intervention service for patients with palliative and supportive care needs, irrespective of diagnosis. *J Palliat Care*, 2011. 27(1): p. 28-36., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21510129>
1573. Probst, V. S., Troosters, T., Coosemans, I., Spruit, M. A., Pitta Fde, O., Decramer, M., et.al. Mechanisms of improvement in exercise capacity using a rollator in patients with COPD. *Chest*, 2004. 126(4): p. 1102-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15486370>
1574. Bausewein, C., Booth, S., Gysels, M., Higginson, I., Non-pharmacological interventions for breathlessness in advanced stages of malignant and non-malignant diseases. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008. p. CD005623., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425927>
1575. Bausewein, C., Booth, S., Gysels, M., Kuhnbach, R., Higginson, I. J., Effectiveness of a hand-held fan for breathlessness: a randomised phase II trial. *BMC Palliat Care*, 2010. 9: p. 22., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20958972>

1576. Galbraith, S., Fagan, P., Perkins, P., Lynch, A., Booth, S., Does the use of a handheld fan improve chronic dyspnea? A randomized, controlled, crossover trial. *J Pain Symptom Manage*, 2010. 39(5): p. 831-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20471544>
1577. Saunders, C., The evolution of palliative care. *J R Soc Med*, 2001. 94(9): p. 430-2., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1282179>
1578. Saunders, C., The evolution of palliative care., 2001. 94 (9)(9): p. 430-2., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11535742>
1579. Merskey, H., Classification of chronic pain: description of chronic pain syndromes and definition of pain terms.. *Pain*, 1986. Suppl. (3): p. 1.
1580. Price, D. D., Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*, 2000. 288(5472): p. 1769-72., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10846154>
1581. Caraceni, A., Cherny, N., Fainsinger, R., Kaasa, S., Poulain, P., Radbruch, L., et.al. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care. *J Pain Symptom Manage*, 2002. 23(3): p. 239-55., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11888722>
1582. Caraceni, Augusto, Pigni, Alessandra, Brunelli, Cinzia, Is oral morphine still the first choice opioid for moderate to severe cancer pain? A systematic review within the European Palliative Care Research Collaborative guidelines project. *Palliative Medicine*, 2011. 25(5): p. 402-409.
1583. Caraceni, A., Hanks, G., Kaasa, S., Bennett, M. I., Brunelli, C., Cherny, N., et.al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*, 2012. 13(2): p. e58-68., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22300860>
1584. King, S., Forbes, K., Hanks, G. W., Ferro, C. J., Chambers, E. J., A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: A European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliative Medicine*, 2011. 25(5): p. 525-552.
1585. Tassinari, D., Drudi, F., Rosati, M., Maltoni, M., Transdermal opioids as front line treatment of moderate to severe cancer pain: a systemic review. *Palliat Med*, 2011. 25(5): p. 478-87.
1586. King, Samuel James, Reid, Colette, Forbes, Karen, Hanks, Geoffrey, A systematic review of oxycodone in the management of cancer pain. *Palliative Medicine*, 2011. 25(5): p. 454-470.
1587. Leppert, W., Majkovicz, M., The impact of tramadol and dihydrocodeine treatment on quality of life of patients with cancer pain. *Int J Clin Pract*, 2010. 64(12): p. 1681-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20946274>
1588. Pigni, A., Brunelli, C., Caraceni, A., The role of hydromorphone in cancer pain treatment: a systematic review. *Palliat Med*, 2011. 25(5): p. 471-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21708853>
1589. Bruera, E., Brenneis, C., Michaud, M., Bacovsky, R., Chadwick, S., Emeno, A., et.al. Use of the subcutaneous route for the administration of narcotics in patients with cancer pain. *Cancer*, 1988. 62(2): p. 407-11.
1590. Mercadante, S., Tirelli, W., David, F., Arcara, C., Fulfaro, F., Casuccio, A., et.al. Morphine versus oxycodone in pancreatic cancer pain: a randomized controlled study. *Clin J Pain*, 2010. 26(9): p. 794-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20973155>
1591. Gourlay, G. K., Cherry, D. A., Cousins, M. J., A comparative study of the efficacy and pharmacokinetics of oral methadone and morphine in the treatment of severe pain in patients with cancer. *Pain*, 1986. 25(3): p. 297-312., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3528988>
1592. Gourlay, G. K., Treatment of cancer pain with transdermal fentanyl. *Lancet Oncol*, 2001. 2(3): p. 165-72., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11902567>
1593. Zeppetella, Giovambattista, Opioids for the management of breakthrough cancer pain in adults: A systematic review undertaken as part of an EPCRC opioid guidelines project. *Palliative Medicine*, 2011. 25(5): p. 516-524.

1594. Ventafridda, V., Ripamonti, C., Bianchi, M., Sbanotto, A., De Conno, F., A randomized study on oral administration of morphine and methadone in the treatment of cancer pain. *J Pain Symptom Manage*, 1986. 1(4): p. 203-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3537160>
1595. Candy, B., Jones, L., Goodman, M. L., Drake, R., Tookman, A., Laxatives or methylal-trexone for the management of constipation in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011. p. CD003448., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21249653>
1596. Zeppetella, G., Davies, A. N., Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. 10: p. CD004311., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24142465>
1597. Hopwood, P., Stephens, R. J., Symptoms at presentation for treatment in patients with lung cancer: implications for the evaluation of palliative treatment. The Medical Research Council (MRC) Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer*, 1995. 71(3): p. 633-6.
1598. Siegel, R., Ma, J., Zou, Z., Jemal, A., Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*, 2014. 64(1): p. 9-29., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24399786>
1599. Hopwood, P., Stephens, R. J., Depression in patients with lung cancer: prevalence and risk factors derived from quality-of-life data. *J Clin Oncol*, 2000. 18(4): p. 893-903., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10673533>
1600. Lutz, S., Norrell, R., Bertucio, C., Kachnic, L., Johnson, C., Arthur, D., et.al. Symptom frequency and severity in patients with metastatic or locally recurrent lung cancer: a prospective study using the Lung Cancer Symptom Scale in a community hospital. *J Palliat Med*, 2001. 4(2): p. 157-65., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11441624>
1601. Bruera, E., Hui, D., Dalal, S., Torres-Vigil, I., Trumble, J., Roosth, J., et.al. Parenteral hydration in patients with advanced cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Clin Oncol*, 2013. 31(1): p. 111-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23169523>
1602. Nakajima, N., Hata, Y., Kusumoto, K., A clinical study on the influence of hydration volume on the signs of terminally ill cancer patients with abdominal malignancies. *J Palliat Med*, 2013. 16(2): p. 185-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23327196>
1603. Steinhauser, K. E., Christakis, N. A., Clipp, E. C., McNeilly, M., McIntyre, L., Tulsky, J. A., Factors considered important at the end of life by patients, family, physicians, and other care providers. *JAMA*, 2000. 284(19): p. 2476-82., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11074777>
1604. Moneymaker, K., Comfort measures only. *J Palliat Med*, 2005. 8(3): p. 688., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15992217>
1605. Bundesärztekammer, Grundsätze der Bundesärztekammer zur ärztlichen Sterbebegleitung.. *Deutsches Ärzteblatt*, 2011. 108(7): p. A346-A348.
1606. Dodson, J. A., Fried, T. R., Van Ness, P. H., Goldstein, N. E., Lampert, R., Patient preferences for deactivation of implantable cardioverter-defibrillators. *JAMA Intern Med*, 2013. 173(5): p. 377-9.
1607. Carlsson, J., Paul, N. W., Dann, M., Neuzner, J., Pfeiffer, D., The deactivation of implantable cardioverter-defibrillators: medical, ethical, practical, and legal considerations. *Dtsch Arztebl Int*, 2012. 109(33-34): p. 535-41.
1608. Liverpool Care Pathway (LCP) - Unterstützung und Begleitung des sterbenden Patienten in den letzten Tagen und Stunden seines Lebens. Informationsblatt für Angehörige.. Available from: http://palliativzentrum.uk-koeln.de/zentrum-palliativmedizin/dateien/lcp-version-12-deutschsprachige-mutterversion_092012_hochformat_mitinfo_safe.pdf., 2012.
1609. Lindqvist, O., Lundquist, G., Dickman, A., Bukki, J., Lunder, U., Hagelin, C. L., et.al. Four essential drugs needed for quality care of the dying: a Delphi-study based international expert consensus opinion. *J Palliat Med*, 2013. 16(1): p. 38-43., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23234300>
1610. Wee, B., Hillier, R., Interventions for noisy breathing in patients near to death. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008. p. CD005177., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18254072>

1611. Fainsinger, R. L., Bruera, E., When to treat dehydration in a terminally ill patient?. Support Care Cancer, 1997. 5(3): p. 205-11., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9176966>
1612. Noble, H., Meyer, P. J., Bridge, D. J., Johnson, D. B., Kelly, D. D., Exploring symptoms in patients managed without dialysis: a qualitative research study. J Ren Care, 2010. 36(1): p. 9-15.
1613. Mercadante, S., Ferrera, P., Girelli, D., Casuccio, A., Patients' and relatives' perceptions about intravenous and subcutaneous hydration. J Pain Symptom Manage, 2005. 30(4): p. 354-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16256899>
1614. Wee, B. L., Coleman, P. G., Hillier, R., Holgate, S. H., The sound of death rattle I: are relatives distressed by hearing this sound?. Palliat Med, 2006. 20(3): p. 171-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16764221>
1615. Lübbe A. S., Prinzipien und Standards der onkologischen Rehabilitation. TumorDiagn u Ther, 2004. 25: p. 65-71.
1616. Lübbe A. S., König V., Konzepte onkologischer Rehabilitation, in Therapiekonzepte Onkologie, Seeber S., Schütte J., Editor. 2003, Springer Verlag.
1617. Fialka-Moser, V., Crevenna, R., Korpan, M., Quittan, M., Cancer rehabilitation: particularly with aspects on physical impairments. J.Rehabil.Med., 2003. 35(4): p. 153-162., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12892240>
1618. Nazarian, J., Cardiopulmonary rehabilitation after treatment for lung cancer. Curr.Treat Options.Oncol, 2004. 5(1): p. 75-82., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14697159>
1619. Spruit, M. A., Janssen, P. P., Willemsen, S. C., Hochstenbag, M. M., Wouters, E. F., Exercise capacity before and after an 8-week multidisciplinary inpatient rehabilitation program in lung cancer patients: a pilot study. Lung Cancer, 2006. 52(2): p. 257-260., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16529844>
1620. Thompson, E., Sola, I., Subirana, M., Non-invasive interventions for improving well-being and quality of life in patients with lung cancer—a systematic review of the evidence. Lung Cancer, 2005. 50(2): p. 163-176., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16137786>
1621. Sola, I., Thompson, E., Subirana, M., et al., Non-invasive interventions for improving well-being and quality of life in patients with lung cancer (Review). The Cochrane Library, Issue 1, 2007., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16137786>
1622. Christman, N. J., Cain, L. B., The effects of concrete objective information and relaxation on maintaining usual activity during radiation therapy. Oncol.Nurs.Forum, 2004. 31(2): p. E39-E45., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017453>
1623. Doorenbos, A., Given, B., Given, C., Verbitsky, N., Physical functioning: effect of behavioral intervention for symptoms among individuals with cancer. Nurs.Res., 2006. 55(3): p. 161-171., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2012950>
1624. Dimeo, F. C., Tilmann, M. H., Bertz, H., Kanz, L., Mertelsmann, R., Keul, J., Aerobic exercise in the rehabilitation of cancer patients after high dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation. Cancer, 1997. 79(9): p. 1717-1722., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9128987>
1625. Riesenberger H., Lübbe A. S., Prädiktoren und Outcome stationärer Rehabilitation bei Patienten mit Bronchialkarzinom. TumorDiagnostik und Therapie, 2007. 28: p. 1-6.
1626. Dimeo, F. C., Stieglitz, R. D., Novelli-Fischer, U., Fetscher, S., Keul, J., Effects of physical activity on the fatigue and psychologic status of cancer patients during chemotherapy. Cancer, 1999. 85(10): p. 2273-2277., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10326708>
1627. Dimeo, F. C., Thomas, F., Raabe-Menssen, C., Propper, F., Mathias, M., Effect of aerobic exercise and relaxation training on fatigue and physical performance of cancer patients after surgery. A randomised controlled trial. Support.Care Cancer, 2004. 12(11): p. 774-779., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15338385>
1628. Schultz, K., Bergmann, K. C., Kenn, K., Petro, W., Heitmann, R. H., Fischer, R., et al. Effektivität der pneumologischen Anschluss-Rehabilitation (AHB). Dtsch Med Wochenschr., 2006. 131(33): p. 1793-1798.

1629. Egermann, U., Jaeggi, K., Habicht, J. M., Perruchoud, A. P., Dalquen, P., Soler, M., Regular follow-up after curative resection of nonsmall cell lung cancer: a real benefit for patients?. *Eur Respir J*, 2002. 19(3): p. 464-468., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11936523>
1630. Pisters, K. M., Le, Chevalier T., Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2005. 23(14): p. 3270-3278., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15886314>
1631. Abratt, R. P., Morgan, G. W., Lung toxicity following chest irradiation in patients with lung cancer. *Lung Cancer*, 2002. 35(2): p. 103-109., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11804681>
1632. Cox, J. D., Azarnia, N., Byhardt, R. W., Shin, K. H., Emami, B., Pajak, T. F., A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy: possible survival benefit with greater than or equal to 69.6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small-cell lung carcinoma: report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11. *J Clin Oncol*, 1990. 8(9): p. 1543-1555., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2167952>
1633. Handy, J. R., Jr., Child, A. I., Grunkemeier, G. L., Fowler, P., Asaph, J. W., Douville, E. C., et.al. Hospital readmission after pulmonary resection: prevalence, patterns, and predisposing characteristics. *Ann Thorac.Surg.*, 2001. 72(6): p. 1855-1859., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11789760>
1634. Colice, G. L., Rubins, J., Unger, M., Follow-up and surveillance of the lung cancer patient following curative-intent therapy 1. *Chest*, 2003. 123(1 Suppl): p. 272S-283S., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12527585>
1635. Lamont, J. P., Kakuda, J. T., Smith, D., Wagman, L. D., Grannis, F. W., Jr., Systematic postoperative radiologic follow-up in patients with non-small cell lung cancer for detecting second primary lung cancer in stage IA. *Arch Surg*, 2002. 137(8): p. 935-8; discussion 938-40.
1636. Pairolero, P. C., Williams, D. E., Bergstralh, E. J., Piehler, J. M., Bernatz, P. E., Payne, W. S., Postsurgical stage I bronchogenic carcinoma: morbid implications of recurrent disease. *Ann Thorac.Surg.*, 1984. 38(4): p. 331-338., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6091575>
1637. Chiu, C. H., Chern, M. S., Wu, M. H., Hsu, W. H., Wu, Y. C., Huang, M. H., et.al. Usefulness of low-dose spiral CT of the chest in regular follow-up of postoperative non-small cell lung cancer patients: Preliminary report. *J Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 2003. 125(6): p. 1300-1305., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12830048>
1638. Walsh, G. L., O'Connor, M., Willis, K. M., Milas, M., Wong, R. S., Nesbitt, J. C., et.al. Is follow-up of lung cancer patients after resection medically indicated and cost-effective?. *Ann Thorac.Surg.*, 1995. 60(6): p. 1563-1570., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8787445>
1639. Virgo, K. S., Naunheim, K. S., McKirgan, L. W., Kissling, M. E., Lin, J. C., Johnson, F. E., Cost of patient follow-up after potentially curative lung cancer treatment. *J Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 1996. 112(2): p. 356-363.
1640. Younes, R. N., Gross, J. L., Deheinzeln, D., Follow-up in lung cancer: how often and for what purpose?. *Chest*, 1999. 115(6): p. 1494-1499., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10378539>
1641. Westeel, V., Choma, D., Clement, F., Woronoff-Lemsi, M. C., Pugin, J. F., Dubiez, A., et.al. Relevance of an intensive postoperative follow-up after surgery for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac.Surg.*, 2000. 70(4): p. 1185-1190., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11081867>
1642. Brundage, M. D., Davies, D., Mackillop, W. J., Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest*, 2002. 122(3): p. 1037-1057., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12226051>
1643. Moore, S., Corner, J., Haviland, J., Wells, M., Salmon, E., Normand, C., et.al. Nurse led follow up and conventional medical follow up in management of patients with lung cancer: randomised trial. *BMJ*, 2002. 325(7373): p. 1145., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12433764>

1644. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie, Version 3.0 Leitlinienprogramm Onkologie, 2021. 2021.; <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/methodik/grundlegende-informationen-zur-methodik>
1645. Wolf U., Barnes B., Bertz J et al. Das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) in Berlin; Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz volume 54, Article number: 1229 (2011). doi: 10.1007/s00103-011-1361-7
1646. Fuchs J, Busch M, Lange C et al. (2012) Prevalence and patterns of morbidity among adults in Germany – results of the German Telephone Health Interview Survey »German Health Update (GEDA) 2009«. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 55:576–586
1647. Hans Wildiers et al. Pertuzumab and trastuzumab with or without metronomic chemotherapy for older patients with HER2-positive metastatic breast cancer (EORTC 75111-10114): an open-label, randomised, phase 2 trial from the Elderly Task Force/Breast Cancer Group, The Lancet Oncology (2018). DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30083-4
1648. Hans Wildiers et al. End Points and Trial Design in Geriatric Oncology Research: A Joint European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Alliance for Clinical Trials in Oncology – International Society of Geriatric Oncology Position Article; Journal of Clinical Oncology, doi: 10.1200/JCO.2013.49.6125; 2013

Konsultationsstadium