

Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie
hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

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

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

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

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

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

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	4
2 Grundlagen	5
2.1 Definition und Basisinformationen	5
2.2 Epidemiologie	5
2.3 Pathogenese	8
2.4 Risikofaktoren	8
3 Vorbeugung und Früherkennung	9
3.1 Vorbeugung	9
3.2 Früherkennung	9
4 Klinisches Bild	10
5 Diagnose	11
5.2 Diagnostik	11
5.2.1 Erstdiagnose	11
5.3 Klassifikation	13
5.3.1 Stadien	13
5.3.1.1 TNM und IASLC / UICC8	13
5.3.1.2 Stadium IIIA N2 nach Robinson	15
5.3.2 Histologie	16
5.3.3 Molekularbiologie	16
5.3.4 Immunhistologie	17
5.6 Allgemeinzustand und Komorbidität	17
5.6.1 Klinische und funktionelle Operabilität	17
5.6.2 Geriatrisches Assessment	18
6 Therapie	18
6.1 Therapiestruktur	18
6.1.1 Stadium IA	19
6.1.2 Stadium IB	20
6.1.3 Stadium IIA und IIB	20
6.1.4 Stadium III - Übersicht	21
6.1.4.1 Stadium IIIA T3 N1, T4 N0, T4 N1	22
6.1.4.2 Stadium IIIA	22
6.1.4.3 Stadium IIIA	23
6.1.4.4 Stadium IIIA	24
6.1.4.5 Stadium IIIC	25
6.1.5 Pancoast-Tumor	25
6.1.6 Stadium IV	25
6.1.6.1 Stadium IVA mit oligometastatischer Erkrankung	25

6.1.6.2 Stadium IVB mit multiplen Metastasen	26
6.1.6.2.1 EGFR-Mutationen	30
6.1.6.2.1.1 Exon 19 Deletion (del19)	31
6.1.6.2.1.2 L858R Mutation.....	31
6.1.6.2.1.3 Uncommon Mutations (UC).....	32
6.1.6.2.2 ALK-Translokationen	33
6.1.6.2.2.1 Erstlinientherapie mit ALK-Translokationen	33
6.1.6.2.2.2 Zweit- und Drittlinientherapie.....	34
6.1.6.2.3 ROS1-Translokationen	35
6.1.6.2.4 BRAF V600E-Mutation	36
6.1.6.2.5 NTRK-Alterationen.....	36
6.1.6.2.6 RET-Alterationen	36
6.1.6.2.7 Andere genetische Aberrationen mit Optionen für zielgerichtete Therapie ..	37
6.1.6.2.7.1 c-MET-Alterationen.....	37
6.1.6.2.7.2 KRAS-Mutationen	37
6.1.6.2.7.3 HER2-Amplifikationen und -Mutationen	38
6.1.6.2.7.4 Weitere prädiktive, genetische Marker für eine gezielte Therapie	38
6.1.6.2.8 Nicht-kleinzellige Lungenkarzinom ohne aktivierende EGFR-, ROS1- oder ALK- Aberrationen ..	38
6.1.6.2.8.1 Erstlinientherapie	38
6.1.6.2.8.2 Zweitlinientherapie	40
6.2 Therapieoptionen.....	41
6.2.1 Operation.....	41
6.2.1.1 Primärtumor.....	41
6.2.1.2 Lymphknoten	41
6.2.2 Strahlentherapie	42
6.2.2.1 Alleinige Strahlentherapie	42
6.2.2.2 Kombinierte Radiochemotherapie.....	43
6.2.3 Medikamentöse Therapie.....	43
6.2.3.1 Adjuvante Systemtherapie.....	43
6.2.3.2 Induktionschemotherapie	44
6.2.3.3 Substanzen (in alphabetischer Reihenfolge).....	44
6.2.3.3.1 Afatinib	45
6.2.3.3.2 Alectinib.....	45
6.2.3.3.3 Atezolizumab	46
6.2.3.3.4 Bevacizumab	46
6.2.3.3.5 Brigatinib	46
6.2.3.3.6 Carboplatin	47
6.2.3.3.7 Ceritinib	47

6.2.3.3.8 Cisplatin	47
6.2.3.3.9 Crizotinib	48
6.2.3.3.10 Dabrafenib	48
6.2.3.3.11 Dacomitinib	48
6.2.3.3.12 Docetaxel.....	49
6.2.3.3.13 Durvalumab	49
6.2.3.3.14 Entrectinib	49
6.2.3.3.15 Erlotinib	50
6.2.3.3.16 Gefitinib	50
6.2.3.3.17 Gemcitabin	50
6.2.3.3.18 Ipilimumab.....	51
6.2.3.3.19 Larotrectinib	51
6.2.3.3.20 Lorlatinib.....	51
6.2.3.3.21 Nintedanib	52
6.2.3.3.22 Nivolumab.....	52
6.2.3.3.23 Osimertinib	52
6.2.3.3.24 Paclitaxel / nab-Paclitaxel	53
6.2.3.3.25 Pembrolizumab	53
6.2.3.3.26 Pemetrexed.....	54
6.2.3.3.27 Ramucirumab	54
6.2.3.3.28 Trametinib.....	55
6.2.3.3.29 Vinorelbin / Vinca-Alkaloide.....	55
6.3 Besondere Situationen.....	55
6.3.1 Bronchus- und Trachealstenose	55
6.3.2 Maligner Pleuraerguss	55
6.3.3 Knochenmetastasen	56
6.3.4 Hirnmetastasen	56
6.3.5 Isolierte Lebermetastasen	56
6.3.6 Isolierte Nebennierenmetastasen	56
7 Rehabilitation.....	57
8 Nachsorge und Kontrolluntersuchungen	57
8.1 Kurative Therapie	57
8.2 Palliative Maßnahmen.....	57
9 Literatur	58
11 Therapieprotokolle	65
12 Studienergebnisse.....	65
14 Links.....	65
15 Anschriften der Autoren.....	66
16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten.....	68

Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC)

Hinweise zu COVID-19 finden Sie in der [COVID-19-Leitlinie](#)

ICD-10: C34.-

Stand: Juli 2021

Erstellung der Leitlinie:

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

Autoren: Frank Griesinger, Gudrun Absenger, Wilfried Eberhardt, Martin Früh, Oliver Gautschi, Wolfgang Hilbe, Hans Hoffmann, Rudolf Maria Huber, Sonja Loges, Christoph Pöttgen, Ron Pritzkeleit, Martin Reck, Niels Reinmuth, Martin Sebastian, Cornelius Waller, Jürgen Wolf, Martin Wolf, Bernhard Wörmann

In Kooperation mit der AIO

Vorherige Autoren: Robert Pirker, Jan Stöhlmacher, Michael Thomas, Dieter Ukena

In Kooperation mit der AIO

1 Zusammenfassung

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

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

Das Lungenkarzinom ist ein Paradebeispiel für die Entwicklung der modernen Onkologie. Noch bis vor kurzem in zwei wesentlichen Diagnosen (kleinzelliges und nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) zusammengefasst, wird das Lungenkarzinom heute in zahlreiche, biologisch unterschiedliche Entitäten mit eigenen Behandlungskonzepten eingeteilt. Die Prognose der Patient*innen wird u. a. vom Stadium, dem Genotyp, der Histologie, dem Geschlecht, dem Allgemeinzustand und der Komorbidität bestimmt.

Therapieoptionen sind Operation, Bestrahlung und systemische Therapie, häufig kombiniert als multimodales Konzept. Patient*innen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) haben in frühen und in einem Teil der fortgeschrittenen Stadien einen kurativen Therapieanspruch. Für die große Mehrzahl von Patient*innen im Stadium IIIB/C und IV ist die Therapie nicht kurativ. In den letzten Jahren hat die Integration von Immuncheckpoint- und Kinase-Inhibitoren im Zusammenhang mit prädiktiven Biomarkern die Prognose vieler Patient*innen deutlich verbessert. Darüber hinaus stehen Zytostatika, Angiogenese-Inhibitoren, lokale endoskopische und perkutane interventionelle Therapien sowie unterstützende Maßnahmen zur Verfügung.

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

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

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

Die Lunge ist Prädilektionsstelle für Metastasen zahlreicher Malignome. Diese, weitere pulmonale Tumoren und benigne Raumforderungen müssen anamnestisch und ggf. auch pathologisch ausgeschlossen werden.

Die folgenden Aussagen zur Epidemiologie, zu Risikofaktoren, zur Vorbeugung und zur Früherkennung beziehen sich auf alle Formen des Lungenkarzinoms. Thema der weiteren Abschnitte dieser Leitlinie sind die primären, nichtkleinzelligen Lungenkarzinome (engl.: Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC).

2.2 Epidemiologie

Die nachfolgenden Auswertungen beziehen sich auf Lungenkrebskrankungen (inkl. Trachea) insgesamt, ohne Unterscheidung nach kleinzellig (SCLC) und nicht-kleinzellig (NSCLC). Bei ca. 80% aller Lungenkrebsfälle handelt es sich um nicht-kleinzellige Lungenkarzinome und bei 17-20% um kleinzellige Karzinome.

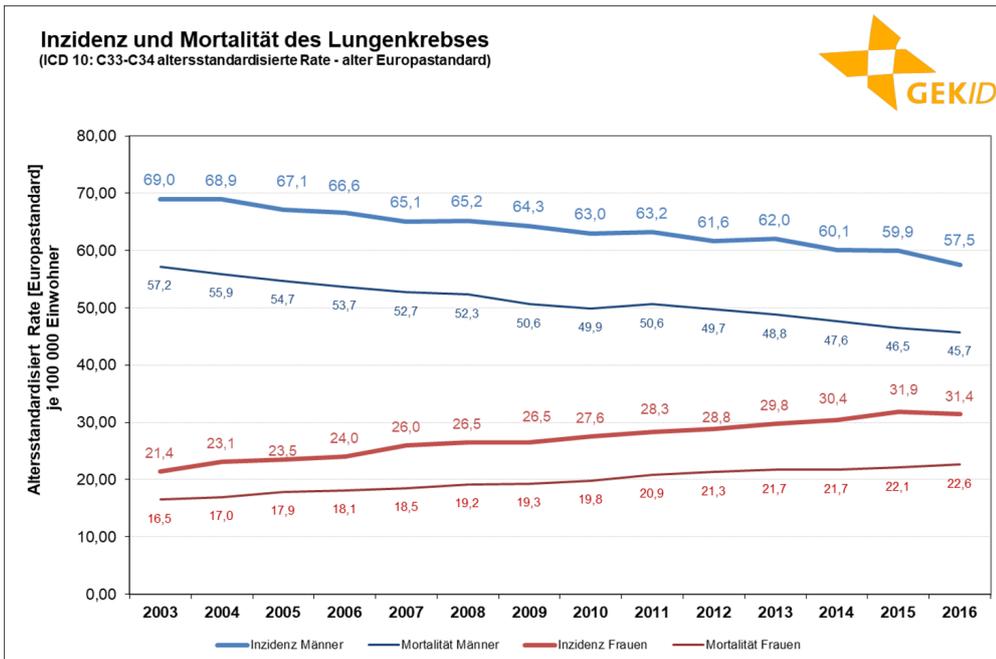
Jährlich werden derzeit ungefähr 36.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern und 21.000 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert [1, 2, 3]. In Österreich erkrankten im Jahr 2018 2.925 Männer und 2.060 Frauen an Lungenkrebs [4], in der Schweiz zwischen 2013 - 2017 pro Jahr im Durchschnitt 2.741 Männer und 1.830 Frauen [5].

Damit ist Lungenkrebs bei Männern die zweit- und bei Frauen die dritthäufigste Krebslokalisation mit einem Anteil von rund 14% bzw. 9% an allen bösartigen Tumorerkrankungen. Bezogen auf die Krebssterblichkeit ist die Relevanz des Lungenkrebses noch höher. So entfallen etwa 16% aller Krebstodesfälle bei Frauen auf Lungenkrebs. Damit ist es die zweithäufigste Krebstodesursache. Bei Männern ist Lungenkrebs sogar mit Abstand die häufigste Krebstodesursache. Etwa ein Viertel aller Krebstodesfälle ist auf Lungenkrebs zurückzuführen.

Das mittlere Erkrankungsalter entspricht exakt dem von Krebs gesamt (70 Jahre bei Männern, 69 Jahre bei Frauen). Wegen der vergleichsweise schlechten Prognose ist die Prävalenz in der deutschen Bevölkerung trotz der hohen Inzidenz gering. Man kann davon ausgehen, dass etwa 100.000 Patient*innen in Deutschland leben, deren Diagnose nicht länger als fünf Jahre zurückliegt - das sind rund 6% aller prävalenten Krebspatient*innen - bzw. 133.000 Patient*innen mit einer Diagnose in den letzten 10 Jahren - das sind ca. 5% aller prävalenten Krebspatient*innen.

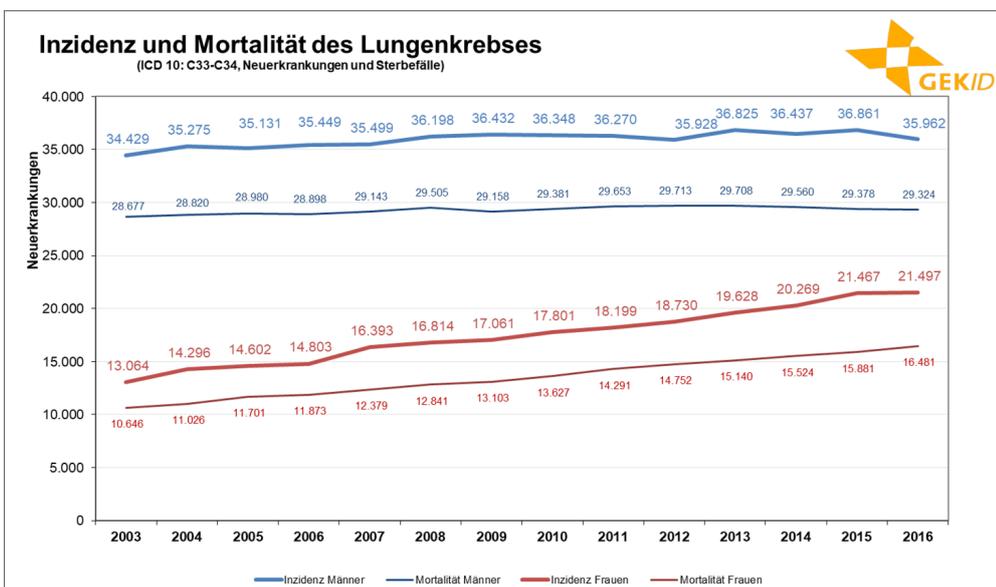
Die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten, ebenso wie die altersstandardisierten Sterberaten, zeigen seit Jahren einen gleichgerichteten Verlauf, der sich zwischen den Geschlechtern deutlich unterscheidet, siehe [Abbildung 1](#). Bei Männern sehen wir einen rückläufigen, bei Frauen hingegen einen steigenden Trend. Die altersstandardisierten Inzidenzraten der Männer sind in den letzten 14 Jahren um durchschnittlich 1,3% pro Jahr gesunken - die Sterberaten sogar um durchschnittlich 1,7% pro Jahr. Gleichzeitig stiegen die Inzidenzraten der Frauen in den letzten 14 Jahren um durchschnittlich 2,9% pro Jahr an - die Sterberaten um durchschnittlich 2,4% pro Jahr. Trotz dieses seit Jahren gegenläufigen Trends ist das Erkrankungs- bzw. Sterberisiko der Männer immer noch etwa doppelt so hoch wie das der Frauen.

**Abbildung 1: Geschätzte Inzidenz des Lungenkrebses (ICD 10: C33-C34) in Deutschland
- Altersstandardisierte Raten (alter Europastandard) [3]**



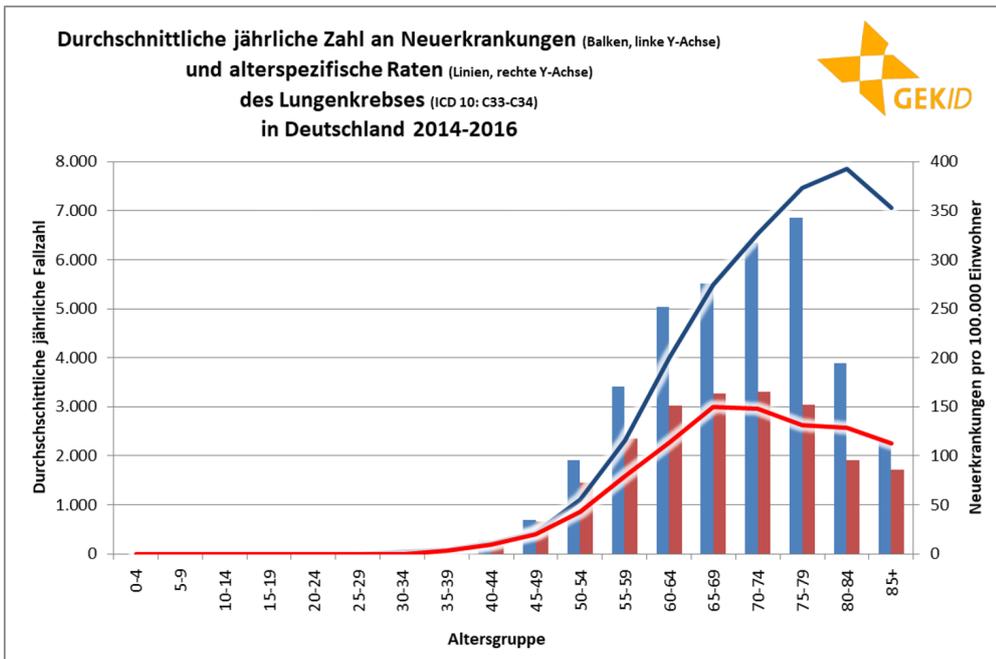
Während die altersstandardisierten Neuerkrankungsraten ein Maß für die Erkrankungswahrscheinlichkeit darstellen und weitgehend unabhängig vom Bevölkerungsaufbau sind, spiegelt sich in der Zahl der Neuerkrankungsfälle neben der Erkrankungswahrscheinlichkeit auch Altersstruktur und Bevölkerungsgröße wider. Aufgrund der Verschiebung der Altersstruktur zu einer älteren Gesellschaft und des Erreichens der erkrankungswahrscheinlichen Altersjahrgänge der geburtenstarken Jahrgänge unterscheiden sich die Verläufe der Neuerkrankungs- und Sterbefälle von den Verläufen der Raten. Diese Verschiebung zeigt sich insbesondere bei Männern. Trotz langfristig sinkender Erkrankungsrate steigt die Zahl der Erkrankungsfälle bei Männern um durchschnittlich 0,4% pro Jahr an. Bei Frauen liegt die durchschnittliche jährliche Zunahme an Neuerkrankungsfällen mit 3,8% noch über der Zunahme der Erkrankungsrate 2,9% [Abbildung 2](#).

**Abbildung 2: Geschätzte Inzidenz des Lungenkrebses (ICD 10: C33-C34) in Deutschland
- Fallzahlen**



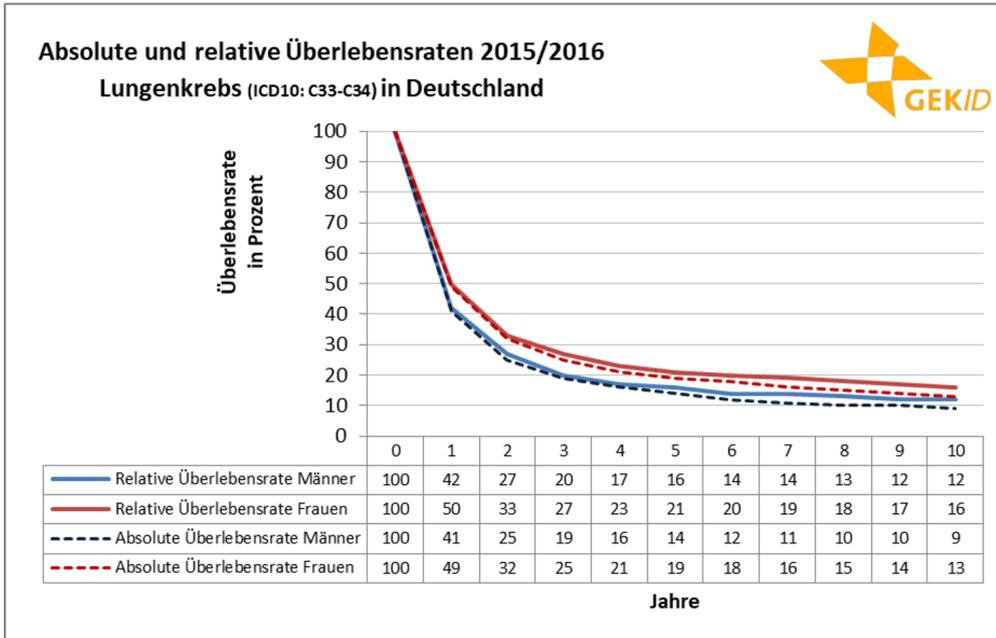
Die meisten Erkrankungsfälle treten bei Männern zwischen 70 bis unter 79 Jahren auf, siehe [Abbildung 3](#) (Balken). Das höchste altersspezifische Erkrankungsrisiko findet sich erst bei Männern der Altersgruppe 80 und 85 Jahre. Bei Frauen steigt das Erkrankungsrisiko bis etwa zum 70. Lebensjahr an und sinkt dann geringfügig ab. Die meisten Erkrankungsfälle bei Frauen treten zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr auf. Fallzahlen und Inzidenzraten der Männer liegen in allen Altersgruppen über denen der Frauen, wobei das Geschlechterverhältnis bezogen auf die Erkrankungsrate mit steigendem Alter immer stärker zuungunsten der Männer ausfällt.

Abbildung 3: Altersverteilung der Inzidenz des Lungenkrebs (ICD 10: C33-C34)
- altersspezifische Fallzahlen und Raten



Die Prognose beim Lungenkrebs ist sehr ungünstig. Weniger als die Hälfte der diagnostizierten Patient*innen überlebt das erste Jahr nach Diagnosestellung. Der geringe Unterschied zwischen absoluter Überlebensrate – also dem prozentualen Anteil an Patient*innen, die eine bestimmte Zeit überleben – und relativer Überlebensrate – ergo dem Verhältnis aus absolutem Überleben und dem erwarteten Überleben in der Allgemeinbevölkerung – zeigt die Übersterblichkeit durch die Krebserkrankung. [Abbildung 4](#) stellt die absoluten und die relativen Überlebensraten für die ersten 10 Jahre nach Diagnose dar. Zwischen den Geschlechtern gibt es kaum Unterschiede hinsichtlich des Überlebens.

Abbildung 4: Absolute und relative Überlebensraten beim Lungenkrebs (ICD 10: C33-C34)



Legt man die aktuelle Erkrankungshäufigkeit und die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (G2L2W2, moderate Entwicklung) zugrunde, dann kann in den nächsten 25 Jahren, allein aufgrund der Verschiebung der Altersstrukturen in der Bevölkerung, mit einem Anwachsen der Fallzahlen um rund 25% auf rund 70.000 Neuerkrankungen (2040) gerechnet werden, allerdings auch mit einer deutlichen Senkung der Mortalität [6].

2.3 Pathogenese

Lungenkarzinome entstehen in einem komplexen, stufenförmigen Prozess durch die Akkumulation veränderter Moleküle und die Deregulation von Signalübertragungswegen auf der Basis genetischer Aberrationen. Das Lungenkarzinom gehört zu den bösartigen Erkrankungen mit der höchsten Zahl an genetischen Veränderungen, d. h. einer hohen Mutationslast. Genom-basierte Klassifikationen führen zunehmend zu einer Diversifikation der bisher histologisch geprägten Unterteilungen. Sie zeigen unterschiedliche pathogenetische Wege, z. B. zwischen Rauchern und Nichtrauchern, aber auch innerhalb der histologischen Subgruppen. Für einige der zentralen onkogenen Treibermutationen stehen zielgerichtete Arzneimittel zur Verfügung. Relevant für die Ausbreitung der Tumorzellen ist auch die Interaktion mit dem Immunsystem. Hier stehen Arzneimittel zur Verfügung, die zielgerichtet in die Immunregulation eingreifen.

2.4 Risikofaktoren

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

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

- chronische Infektionen (Narbenkarzinom)
- genetisch, endogen
 - Personen mit einer positiven Lungenkrebs-Anamnese bei einem oder mehreren Verwandten ersten Grades haben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko

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

Als Berufskrankheit ist Lungenkrebs in Deutschland bei beruflicher Exposition durch Arsen, Beryllium, Cadmium, Chrom, Kokerei-Rohgase, Nickel, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK), Siliziumdioxid [7], und durch Passivrauchen anerkannt. Für einige Substanzen wurde die Intensität der Exposition (Dosis, Dauer) festgelegt. Auf Grundlage der Ergebnisse des National Lung Cancer Screening Trial [8] hat die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung seit 2014 für Risikopersonen ein erweiterte Vorsorgeangebot zur Lungenkrebsfrüherkennung auf Basis einer Niedrigdosis-CT-Untersuchung (LD-HRCT) entwickelt.

3 Vorbeugung und Früherkennung

3.1 Vorbeugung

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

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

Das Vermeiden von Rauchen ist die entscheidende Präventionsmaßnahme (WHO Framework Convention on Tobacco Control) [9, 10]. Der erhöhte Konsum von Obst und Gemüse reduziert das Risiko für Lungenkrebs, besonders bei Rauchern [10].

Randomisierte Studien bei Risikopersonen für Lungenkrebs haben keinen positiven, präventiven Effekt für die Einnahme von β -Carotin, verschiedene Formen der Retinoide, Vitamin E, Folsäure, Tee-Extrakte, Selen, N-Acetylcystein, Acetylsalicylsäure, Metformin, Celecoxib, inhalierte Steroide und andere Substanzen gezeigt [11]. Spezifische Formen der Nahrungsergänzung oder Medikamente zur Prävention von Lungenkarzinom werden nicht empfohlen.

3.2 Früherkennung

Da die Prognose des Lungenkarzinoms stadienabhängig und in den Frühstadien eine kurative Lokaltherapie möglich ist, ist die Rationale für eine Früherkennung gegeben. Die Berechnungen der medianen Zeitspanne zwischen ersten, bildgebend nachweisbaren Veränderungen und der klinischen Diagnose eines Lungenkarzinoms (sojourn time) variieren stark und liegen für die Computertomographie zwischen 1,38 und 3,86 Jahren [12].

Im deutschsprachigen europäischen Raum gibt es mit Ausnahme einer Empfehlung der SUVA (Schweizerische Unfallversicherungsanstalt) für Personen mit Asbestkontakt und der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung bei beruflich exponierten Risikopersonen bisher keine empfohlenen Maßnahmen zur Früherkennung. Frühere Ansätze zum Einsatz von Röntgenaufnahmen des Thorax oder der Sputumzytologie hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Senkung der Mortalität. Die Früherkennung mittels Niedrigdosis-Computertomographie (CT) des Thorax steigert die Detektionsrate von Lungenkarzinomen. Im National Lung Cancer Screening Trial (NLST) der USA hat die CT-basierte Früherkennung die krebspezifische Mortalität und die Gesamtmortalität in einer randomisierten Studie an 53.454 starken Rauchern bzw. Exrauchern im Alter von 55-74 Jahren signifikant gesenkt [8]. Bestätigt wurden diese Daten aktuell durch den NELSON-Trial aus den Niederlanden und Belgien. Hier zeigte sich insbesondere bei Frauen eine deutliche Senkung der Lungenkrebs-spezifischen Mortalität nach 9 Jahren (Hazard Ratio 0,52), aber auch bei Männern war der Unterschied deutlich und statistisch signifikant (Hazard Ratio 0,76) [13]. Hingegen wurde die Gesamtsterblichkeit durch das Lungenkrebs-Screening nicht beeinflusst, so dass das Thema kontrovers bleibt. Auch die Daten einer kleineren deutschen Studie bestätigen den Wert einer Früherkennung mittels Niedrigdosis-Computertomographie bei Risikopersonen [14]. Risiken dieser Früherkennung sind die hohe Rate falsch positiver Befunde, Komplikationen invasiver Diagnostik und Überdiagnostik von Karzinomen mit geringer Progredienz [15]. Diese müssen bei einer qualitätsgesicherten Einführung des Screenings berücksichtigt werden.

Raucherentwöhnung zeigt ähnliche Effekte und sollte mit Screening-Programmen kombiniert werden [16].

Ziel der aktuellen Bestrebungen der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften ist die kurzfristige Implementierung eines Früherkennungsprogramms bei asymptomatischen Risikopersonen in Kombination mit einer Raucherentwöhnung. Eine positive Nutzen-Risiko Bewertung des Niedrigdosis-CT-Screenings durch das IQWiG liegt seit Oktober 2020 vor. Der Abschlussbericht des Bundesamtes für Strahlenschutz ist angekündigt, so dass die Implementierung eines nationalen Früherkennungsprogramms ab 2023 realistisch erscheint.

4 Klinisches Bild

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

Tabelle 1: Symptome bei Patient*innen mit Lungenkarzinom

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

Legende:

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

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

5 Diagnose

5.2 Diagnostik

5.2.1 Erstdiagnose

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

Tabelle 2: Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen [17]

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

Legende:

¹ CT - Computertomographie;

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

³ MRT - Magnetresonanztomographie;

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

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

Tabelle 3: Ausbreitungsdiagnostik

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

Legende:

¹ PET-CT - Positronenemissionstomographie mit Computertomographie;

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

³ CT - Computertomographie;

⁴ MRT - Magnetresonanztomographie;

5.3 Klassifikation

5.3.1 Stadien

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

5.3.1.1 TNM und IASLC / UICC8

Die vorherige Klassifikation UICC7 ist aufgrund der Daten von fast 100.000 Patient*innen überarbeitet worden und formal am 1.01.2017 unter der Mitarbeit von IASLC/AJCC und UICC in Kraft getreten. Die aktuelle Stadieneinteilung erfolgt auf der Basis der TNM und der UICC8 Kriterien [[18](#), [19](#), [20](#), [21](#), [22](#)], siehe [Tabellen 4](#) und [5](#).

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

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

Tabelle 5: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 8 [22]

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi) T1a	N0 N0	M0 M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c T2a T2b T3	N1 N1 N1 N0	M0 M0 M0 M0
IIIA	T1a-c T2a-b T3 T4 T4	N2 N2 N1 N0 N1	M0 M0 M0 M0 M0
IIIB	T1a-b T2 a-b T3 T4	N3 N3 N2 N2	M0 M0 M0 M0
IIIC	T3 T4	N3 N3	M0 M0
IVA	jedes T jedes T	jedes N jedes N	M1a M1b
IVB	jedes T	jedes N	M1c

5.3.1.2 Stadium IIIA N2 nach Robinson

Aufgrund der therapeutischen Relevanz wird das sehr heterogene Stadium IIIA mit ipsilateralem, mediastinalem Lymphknotenbefall zusätzlich nach Robinson eingeteilt [16, 17, 21], siehe [Tabelle 6](#).

Tabelle 6: Subklassifikation des Stadiums IIIA (nach Robinson) [23]

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

Legende:

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

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

Sicherung verzichtet werden. Insbesondere bei endobronchialem Tumorverschluss mit Retentionspneumonie oder bei Sarkoidose liefert die PET-CT häufig falsch positive Befunde.

5.3.2 Histologie

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

Tabelle 7: Histologische Klassifikation des NSCLC nach WHO / IARC

Klassifikation	Differenzierung	Charakterisierung/Kriterien
Plattenepithelkarzinom	verhornend	
	nicht verhornend (p40+, TTF1-)	(p40+, TTF1-)
	Basaloid	p40+/TTF1-
Adenokarzinom	Präinvasiv	<3 cm mit <5 mm Invasion
	minimal invasiv	
	invasiv G1 lepidisch G2 azinär, papillär G3 mikropapillär, solide	
	Varianten	
Großzelliges Karzinom		
Neuroendokrine Tumore	Karzinoid typisches Karzinoid atypisches Karzinoid	
	kleinzelliges Karzinoid (SCLC9)	
	großzelliges neuroendokrines Karzinom (LCNEC)	

Innerhalb dieser Gruppen werden z. T. weitere Varianten differenziert [24]. Neu ist die Aufnahme der neuroendokrinen Tumore (NET) der Lunge. Deren Spektrum ist breit und reicht von den relativ indolenten Karzinoiden zu den aggressiven kleinzelligen Lungenkarzinomen (SCLC). Letztere werden in der [Onkopedia Leitlinie Lungenkarzinom, kleinzellig \(SCLC\)](#) behandelt.

5.3.3 Molekularbiologie

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

- *ALK* Translokationen
- *BRAF-V600E* Mutation
- *EGFR* Exon 18-21 Mutationen
- *NTRK* Fusionen
- *RET* Translokationen
- *ROS1* Translokationen

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

- HER2-Amplifikationen- und Mutationen
- KRAS-G12C Mutationen

- c-MET-Alterationen mit c-MET Exon 14 skipping Mutationen, Amplifikation und Fusionen

Die molekularbiologische Diagnostik soll zielgerichtet, integriert und qualitätsgesichert erfolgen.

5.3.4 Immunhistologie

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

5.6 Allgemeinzustand und Komorbidität

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

5.6.1 Klinische und funktionelle Operabilität

Wenn keine primären Kontraindikationen gegen eine Operation bestehen, sind vor allem die zu erwartende postoperative Lungenfunktion (siehe [Tabelle 8](#)) und das perioperative kardiovaskuläre Risiko zu berücksichtigen (siehe [Tabelle 9](#)). Ein differenzierter Algorithmus zur prätherapeutischen Fitness von Patient*innen mit Lungenkarzinom wurde von der European Respiratory Society (ERS) und der European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) erarbeitet [[25](#)].

Tabelle 8: Untersuchungen zur Lungenfunktion [10, 25]

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

Legende:

¹ FEV₁ - forciertes expiratorisches 1-Sekunden-Volumen;

² TLCO - CO-Transferfaktor (CO-Diffusionskapazität);

Tabelle 9: Klinische Prädiktoren eines erhöhten, perioperativen, kardiovaskulären Risikos (nach American College of Cardiology (ACC) und American Heart Association (AHA)) [26]

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

5.6.2 Geriatrisches Assessment

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

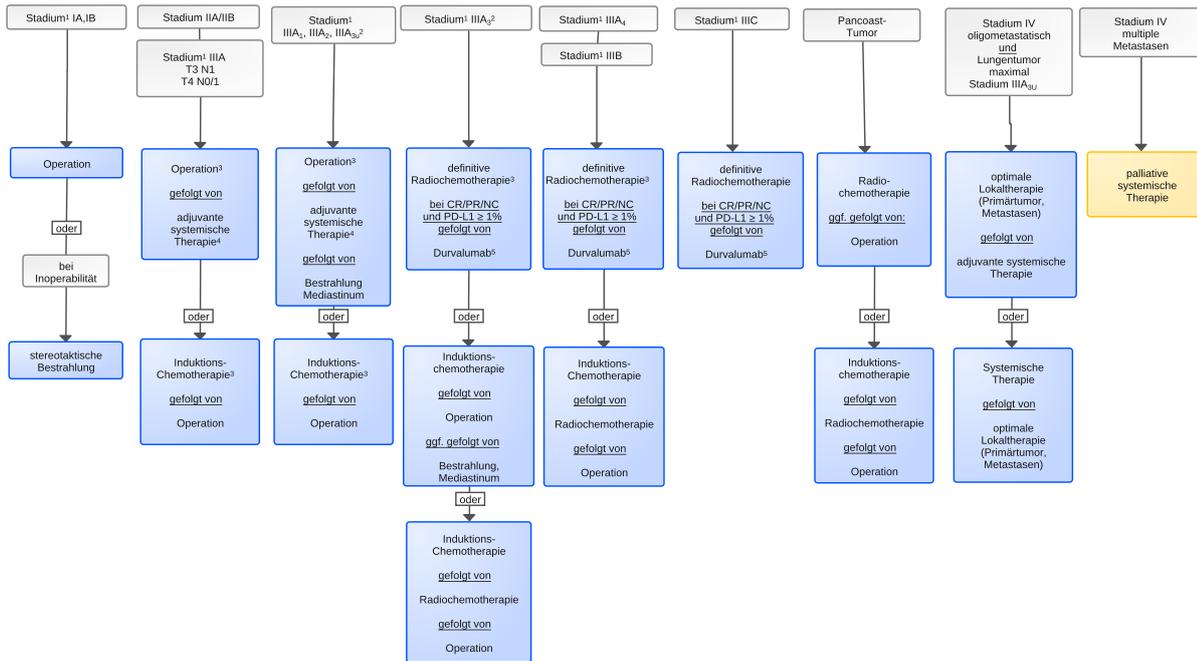
6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Die Behandlung erfolgt stadienabhängig [10, 27, 28], siehe [Abbildung 5](#). Basis der ersten Therapieentscheidung ist die klinische Stadieneinteilung unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der lungenfunktionellen Reserve und Komorbiditäten. Nach einer Operation wird die weitere Therapie durch die Ergebnisse der pathologischen Untersuchungen und des Lymphknotenstatus bestimmt.

Aufgabe interdisziplinärer Tumorkonferenzen ist die kritische Abwägung der differenzialtherapeutischen Optionen als Basis der ärztlichen Empfehlung. Die umfassende Information der Patient*innen ist Voraussetzung für seine autonome Entscheidung. Ein Algorithmus für die Primärtherapie ist in [Abbildung 5](#) dargestellt. Wenn immer möglich, sollen Patient*innen im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.

Abbildung 5: Therapiestruktur für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC)



Legende:

— kurativ intendierte Therapie; — nicht-kurativ intendierte Therapie;

¹ klinische Stadien;

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

³ Operation - Überbegriff für alle Formen der Tumorresektion bzw. -ablation;

⁴ Chemotherapie oder molekular zielgerichtete Therapie; in der EU und in der Schweiz ist bei EGFRmut (Del 19 und L858R) Tumoren >4cm bzw. in den UICC Stadien II und IIIA eine adjuvante Therapie mit Osimertinib zugelassen ;

⁵ siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen; Zulassung in der Schweiz unabhängig vom PD-L1 Status

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

6.1.1 Stadium IA

Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Operation ist die Therapie der Wahl, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Die postoperativen 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium IA bei 75-80% [10, 29, 30, 31]. Eine adjuvante Chemotherapie verbessert die 5-Jahresüberlebensrate nicht. In der postoperativen Situation nach R0 Resektion hat die Strahlentherapie einen negativen Einfluss auf die Prognose und ist nicht indiziert.

Die ablative Strahlentherapie (SABR oder SBRT) ist eine potenzielle Alternative als primäre Therapiemaßnahme, vor allem bei funktionell inoperablen Patient*innen. In einem Kohortenvergleich der National Cancer Database der USA ist die stereotaktische der konventionell fraktionierten Bestrahlung in Bezug auf das Gesamtüberleben überlegen [32]. Mit stereotaktischen Methoden können lokale Kontrollraten erzielt werden, die denen der Chirurgie vergleichbar sind [33]. Zwei randomisierte Studien (STARS, ROSEL) zum Vergleich von stereotaktischer Strahlentherapie versus chirurgische Resektion wurden vorzeitig aufgrund langsamer Rekrutierung beendet. Die Ergebnisse wurden in einer gepoolten Analyse zusammengefasst [34]. Die Daten sind nicht ausreichend für den Beleg einer Gleichwertigkeit von Operation und SABR im Hinblick auf das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben.

6.1.2 Stadium IB

Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Operation ist die Therapie der Wahl, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Die postoperativen 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium bei 55 – 60 % [10, 29, 30, 31]. In der Metaanalyse führte die adjuvante Chemotherapie im Stadium IB zu einer Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate um absolut 1,8% [35]. Allerdings hat sich die Stadieneinteilung seitdem geändert, Tumoren >4 cm gehören jetzt zum Stadium II.

Die aus den Daten abgeleiteten Empfehlungen verschiedener Leitlinien sind nicht einheitlich [10, 27, 28]. Retrospektive Analysen deuten darauf hin, dass möglicherweise Patient*innen im Stadium IB mit zusätzlichen Risikofaktoren wie mikropapilläre oder solide Subtypisierung der Adenokarzinome, Pleurainfiltration, lymphatische (L1) oder vaskuläre (V1) Infiltration auch von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren [36]. Diese zusätzlichen Parameter sind nicht prospektiv validiert.

In diesem Zusammenhang ist besonders auf potenzielle Kontraindikationen und Komorbiditäten zu achten. Empfehlungen zur Durchführung der adjuvanten Chemotherapie finden sich in Kapitel 6.2.3.1. und in [Lungenkarzinom Therapieprotokolle](#).

Eine adjuvante Bestrahlung ist nur indiziert nach inkompletter Resektion (R1, R2), wenn eine Nachresektion nicht möglich ist. In der postoperativen Situation nach R0 Resektion hat sie einen negativen Einfluss auf die Prognose und ist nicht indiziert [37].

Die Strahlentherapie ist eine Alternative als primäre Therapiemaßnahme bei inoperablen Patient*innen.

6.1.3 Stadium IIA und IIB

Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Operation ist die entscheidende, auf Kuration ausgerichtete Therapiemodalität, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Die postoperativen 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium IIA zwischen 45 und 55%, für das Stadium IIB zwischen 35 und 45% [10, 29, 30, 31]. Im Stadium IIA und IIB sollte eine Systemtherapie, adjuvant oder als Induktionstherapie, durchgeführt werden.

Nach einer R0 Resektion wird eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Sie führte in einer Metaanalyse von 34 Studien mit unterschiedlichen Chemotherapie-Protokollen zu einer Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate um 5% absolut [35]. In der Langzeit-Metaanalyse von mit Cisplatin / Vinorelbin behandelten Patient*innen lag die 5-Jahresüberlebensrate um 11,6% höher als in der Kontrollgruppe.

Eine Alternative zur adjuvanten Systemtherapie ist die Induktionschemotherapie, auch als präoperative oder neoadjuvante Therapie bezeichnet, siehe auch Kapitel 6.2.3.1. Basis der Induktionschemotherapie beim NSCLC vor Operation waren zwei randomisierte, im Jahr 1994 publizierte Studien zum Vergleich dieser neuen Therapieform versus alleinige Operation. Die Ergebnisse suggerierten einen Überlebensvorteil für die Induktionschemotherapie bei Patient*innen im Stadium IIIA. Die größte Metaanalyse auf der Basis individueller Daten von 2.385 Patient*innen schloss die klinischen Stadien IB (nach UICC7, 46% der Patient*innen), IIB (26%) und IIIA (21%) ein, und zeigte eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und der 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate durch die kombinierte Therapie (HR 0,87; p = 0,0007) [38]. Im indirekten Vergleich entsprechen die Daten dieser kombinierten Therapie denen der adjuvanten Chemotherapie. Allerdings sind die Kollektive nicht identisch. Die Einschlusskriterien zur Induktionschemotherapie beruhen auf der klinischen Stadieneinteilung, während die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie auf der pathologischen Klassifikation beruht.

Ergebnisse direkter, randomisierter Studien zum Vergleich der Induktionschemotherapie versus adjuvante Chemotherapie fehlen weitgehend. Nur eine spanische Studie führte einen dreiarmligen Vergleich von alleiniger Operation versus einer neoadjuvanten oder einer adjuvanten Therapie durch, ohne Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit zwischen den Studienarmen [39]. Argument für die Induktionstherapie ist die höhere Therapieadhärenz. Auch ist die Morbidität der postoperativen Chemotherapie nach Pneumonektomie erhöht. Zu weiteren Details der Induktionschemotherapie siehe Kapitel 6.2.3.1.

Der Wert einer adjuvanten Systemtherapie mit molekular-zielgerichteten und Immuncheckpoint-Inhibitoren ist derzeit Gegenstand zahlreicher Studien. Abgesehen von Osimertinib als möglicher Option ist der Einsatz dieser neuen Arzneimittel aktuell kein Standard. Bisher vorliegende, therapierelevante Ergebnisse sind:

- **EGFR-Mutationen**
 - In der ADAURA-Studie führte die adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre bei Patient*innen mit einer *EGFR* common mutation (*del19, L858R*) in den Stadien II und IIIA (UICC7) nach einer R0 Resektion gegenüber Placebo zur signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (HR 0,17; $p < 0,001$) und zur Reduktion des Risikos einer ZNS Metastasierung um 90% [40]. 76% der Patient*innen hatten zusätzlich eine adjuvante Chemotherapie erhalten. Der Unterschied beim krankheitsfreien Überleben zeigte sich auch bei den Patient*innen im Stadium IB (nach UICC, 7. Ed.), diese Subgruppe war aber nicht in die Auswertung des primären Studienendpunktes eingeschlossen.
Reife Daten zum Einfluss von adjuvantischem Osimertinib auf die Gesamtüberlebenszeit liegen noch nicht vor. Die Daten von ADAURA bestätigen die Ergebnisse einer Phase-III-Studie bei chinesischen Patient*innen mit aktivierenden *EGFR*-Mutationen im Stadium II/IIIA, in der die adjuvante Therapie mit Gefitinib gegenüber Cisplatin / Vinorelbin zu einer Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (HR 0,60; Median 10,7 Monate) geführt hat [41]. Allerdings wurde die Gesamtüberlebenszeit durch die Gabe von Gefitinib über 2 Jahre nicht verlängert, was teilweise durch den Einsatz von *EGFR* TKIs bei Progress erklärt werden kann.
- **Immuncheckpoint-Inhibitoren**
 - In der IMpower 010-Studie bei Patient*innen mit NSCLC in den Stadien IB-IIIa nach adjuvanter Chemotherapie führte eine anschließende Immuntherapie mit Atezolizumab über 16 Zyklen zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,81). Die Unterschiede waren deutlicher bei Patient*innen in den höheren Erkrankungsstadien und bei Expression von PD-L1. Daten zum Einfluss von Atezolizumab auf die Gesamtüberlebenszeit sind noch unreif [42].

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

6.1.4 Stadium III - Übersicht

Das Stadium III umfasst eine sehr heterogene Gruppe von Patient*innen, siehe Tabelle 5. Grundsätzlich besteht auch hier ein kurativer Therapieanspruch. Die 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium IIIa zwischen 15 und 40%, für das Stadium IIIB zwischen 5 und 10% [8, 27, 28, 29]. Vor allem Ausmaß und Lokalisation der Lymphknotenmetastasen sind prognostisch relevant. Beim Lymphknotenstatus N2 des Stadiums IIIa ermöglicht die Subklassifikation nach Robinson eine Therapie in Abhängigkeit vom mediastinalen Lymphknotenbefall, siehe Tabelle 6. Allerdings muss kritisch angemerkt werden, dass die Subklassifikation nach Robinson vor dem breiteren Einsatz sensitiver und spezifischer, bildgebender Verfahren wie der PET ent-

standen ist. Die Beratung in einem interdisziplinären Tumorboard ist unerlässlich, auch zur klinischen Einordnung der bildgebenden Befunde.

Der Wert einer Induktionstherapie mit molekular-zielgerichteten bzw. immunologisch aktiven bzw. antiangiogenen Arzneimitteln ist im Stadium III nicht gesichert. Zur Option der adjuvanten Therapie mit Osimertinib bei Nachweis einer *EGFR*-Deletion 19 oder einer *L858R*-Mutation, oder zum Einsatz von Atezolizumab verweisen wir auf Kapitel 6.1.3.

Eine konzeptionelle Alternative zur adjuvanten Chemotherapie ist die Induktionschemotherapie.

6.1.4.1 Stadium IIIA T3 N1, T4 N0, T4 N1

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

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

Eine Alternative zur adjuvanten ist die Induktionschemotherapie, siehe Kapitel 6.1.3. und Kapitel 6.2.3.2. Die Metaanalyse von 3 prospektiv randomisierten Studien zeigte, dass die Induktionschemotherapie und die Induktionsradiochemotherapie einen günstigen Einfluss auf das Ansprechen, das mediastinale Downstaging, und die pathologische CR der mediastinalen Lymphknoten haben, ohne die peri-interventionelle Mortalität zu beeinflussen. In der Radiochemotherapie-Gruppe erreichten mehr Patient*innen eine R0 Resektion. Allerdings fanden sich keine langfristigen Unterschiede zwischen Chemo- und Radiochemotherapie hinsichtlich des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens nach 2, 4, und 6 Jahren [43, 44].

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

6.1.4.2 Stadium IIIA₁, IIIA₂, IIIA_{3U}

Bei Patient*innen in den Stadien IIIA₁ und IIIA₂ ist das Stadium N2 definitionsgemäß erst in der histologischen Aufarbeitung bzw. intraoperativ diagnostiziert worden, diese Patient*innen sind als N0 oder N1 in die Operation gegangen. Bei diesen Patient*innen ist postoperativ eine adjuvante Chemotherapie indiziert. Sie führte in der Metaanalyse von unterschiedlich behandelten Patient*innen im Stadium IIIA zu einer Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate um 5% [35], in der Langzeit-Analyse von mit Cisplatin / Vinorelbin adjuvant behandelten Patient*innen um 14,7%. Empfehlungen zur Durchführung der adjuvanten Chemotherapie finden sich in Kapitel 6.

2. 3. 1. und in [Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle](#). Kritisch muss bei jeder Entscheidung zur adjuvanten Chemotherapie das Komorbiditätsprofil der Patient*innen Berücksichtigung finden.

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

Die zusätzliche postoperative Strahlentherapie des Mediastinums wird nicht mehr regelhaft empfohlen. Die Bestrahlung reduzierte zwar das lokale Rezidivrisiko, führte aber nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [37]. In der Lung Art-Studie wurden 501 Patient*innen mit N2 Situation und nach Operation eingeschlossen, 249 erhielten keine adjuvante Radiotherapie, 252 Patient*innen erhielten eine postoperative Radiotherapie (PORT). Weder der primäre Studienendpunkt des krankheitsfreien Überlebens noch das Gesamtüberleben wurden durch die PORT verbessert. Allerdings zeigte sich im PORT-Arm ein erhöhtes Risiko für letale kardiopulmonale Toxizität sowie eine erhöhte Anzahl an Zweittumoren. Bei der Bewertung muss berücksichtigt werden, dass die Rate mediastinaler Rezidive im PORT-Arm um 50% reduziert waren und aktuell präzisere Bestrahlungsmethoden zur Verfügung stehen.

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

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

6.1.4.3 Stadium IIIA₃

Das optimale therapeutische Konzept bei diesen Patient*innen wird weiterhin kontrovers diskutiert. Entscheidend ist die Frage, ob individuell ein kurativer Therapieanspruch besteht. Das Vorgehen wird prätherapeutisch im Rahmen interdisziplinärer Tumorkonferenzen festgelegt. Optionen sind

- primäre Operation bei Unilevel-N2 (IIIA_{3U}), gefolgt von adjuvanter Systemtherapie. Mehrere aktuelle Studien unterstreichen den Zusammenhang zwischen Ausmaß des mediastinalen Lymphknotenbefalls und Prognose mit einer günstigen Gesamtüberlebensrate von $\geq 60\%$ nach 3 Jahren nach primärer OP und adjuvanter CTx [45, 46].
- definitive, kurativ intendierte, simultane Radiochemotherapie, gefolgt von Durvalumab als konsolidierende Immuntherapie bei Patient*innen mit PD-L1 positiven Tumoren ohne Krankheitsprogress. Diese definitive Radiochemotherapie wird international als Standard angesehen. Der Wert einer konsolidierenden Chemotherapie nach Radiochemotherapie wurde bisher nicht belegt [47]. In einer randomisierten Studie bei Patient*innen im Stadium III mit nicht-resektablem Lungenkarzinom nach definitiver Radiochemotherapie führte die konsolidierende Immuntherapie mit dem Anti-PD-L1-Antikörper Durvalumab zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,52; Median 11,2 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,71; Median 18,4 Monate) [48]. Die

Zulassung der EMA ist begrenzt auf Patient*innen mit einer PD-L1 Expression >1%, in der Schweiz gilt diese Begrenzung nicht, siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen. Retrospektive Daten zeigen eine schlechtere Wirksamkeit von Durvalumab bei Tumoren mit aktivierender EGFR-Mutation [49]. Ob solche Patienten anstatt von Durvalumab mit Osimertinib behandelt werden sollen, untersucht derzeit die LAURA Studie.

- Induktionschemotherapie, gefolgt von Operation und/oder Bestrahlung. Die Induktionschemotherapie führte in der Metaanalyse von 7 Studien zu einer Steigerung der 5-Jahresüberlebensrate um 6-7% absolut gegenüber einer alleinigen Operation [50]. Eine weitere aktuelle Metaanalyse untersuchte die unterschiedlichen Modalitäten im Stadium III [51]. 18 Studien mit insgesamt 13 unterschiedlichen Behandlungsstrategien wurden eingeschlossen. Betreffs des Endpunkts Gesamtüberleben war die Induktionschemotherapie gefolgt von Operation und ggf. adjuvanter Chemotherapie oder Radiotherapie den anderen Therapiestrategien leicht überlegen (HR 1,14). Die Induktionstherapie gefolgt von Operation und Radiotherapie war der alleinigen Operation mit einer HR von 0,38 überlegen. Induktionschemo- oder Radiochemotherapie stellen somit weitere Optionen in den Stadien IIIA dar, siehe [Abbildung 5](#). Ob eine anschließende Operation, eine Bestrahlung oder eine kombinierte Induktionschemo- und Strahlentherapie die beste Methode zur optimalen lokalen Tumorkontrolle ist, ist nicht abschließend geklärt. Die Entscheidung im Tumorboard wird wesentlich von der funktionellen Operabilität, dem Allgemeinzustand, den vorhandenen Komorbiditäten und der lokalen Expertise des multimodalen Behandlungsteams bestimmt. Falls eine Operation durchgeführt wird, sollte sie präferentiell als Lobektomie erfolgen. Komplexe Eingriffe wie zum Beispiel die Pneumonektomie nach Induktionstherapie sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert und setzen voraus, dass das lokale interdisziplinäre Team ausreichend Erfahrung mit einer solchen Maßnahme hat.
- Eine weitere Alternative ist die trimodale Therapie mit konsekutiver Anwendung der Induktionschemotherapie, gefolgt von Radiochemotherapie (gleichzeitig) und abschließender Operation [52].

6.1.4.4 Stadium IIIA₄, Stadium IIIB

Empfohlen wird eine kombinierte definitive Radiochemotherapie gefolgt von Durvalumab als konsolidierende Immuntherapie bei Patient*innen mit PD-L1 positiven Tumoren ohne Krankheitsprogress. In der Schweiz gilt die Begrenzung auf PD-L1 positive Tumore nicht. Die RCT führte in der Metaanalyse von 9 Studien zu einer Steigerung der 2-Jahresüberlebensrate um 8% absolut gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie. Bei der Radiochemotherapie ist die simultane Komponente der Behandlung einer alleinigen sequenziellen Applikation überlegen. In Metaanalysen steigert sie die 2-Jahresüberlebensrate um 10%, die 5-Jahresüberlebensrate um 4,5% [53].

Die Chemotherapie zur Strahlentherapie ist Platin-basiert, siehe [Medikamentöse Tumorthherapie – Protokolle](#). Häufig eingesetzte Kombinationen sind Cisplatin / Vinorelbin und Cisplatin / Etoposid. Die Entscheidung sollte vom Allgemeinzustand sowie von der Größe des strahlentherapeutischen Zielvolumens abhängig gemacht werden. In einer kürzlich publizierten Studie bei japanischen Patient*innen >70 Jahre führte die kombinierte Radiochemotherapie mit niedrigdosiertem Carboplatin zu einer Verlängerung der Überlebenszeit [54]. Diese Daten stehen allerdings im Widerspruch zu älteren, eindeutig negativen Studienergebnissen zum Einsatz von Carboplatin als Strahlensensitizer [55]. Die japanische Studie zeigte darüber hinaus eine erhebliche hämatologische Toxizität bei den Patient*innen.

Der definitiven Radiochemotherapie folgt Durvalumab als konsolidierende Immuntherapie bei Patient*innen ohne Krankheitsprogress, ohne Zeichen einer Pneumonitis und mit einer PD-L1 Expression $\geq 1\%$, siehe Kapitel [6.1.4.3](#).

Die Inklusion eines operativen Verfahrens im Stadium IIIA₄ und IIIB ist nicht prinzipiell auszuschließen und kann insbesondere bei gutem Ansprechen auf eine Induktionstherapie bei jungen und fitten Patient*innen erwogen werden, wenn eine R0-Resektion realistisch erscheint [52].

6.1.4.5 Stadium IIIC

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

6.1.5 Pancoast-Tumor

Pancoast-Tumore (engl. Synonym: Superior Sulcus Tumor) sind eine distinkte Entität [56]. Charakteristische Symptome resultieren aus den Folgen des lokalen Wachstums, ausgehend von der Lungenspitze, mit Infiltration neuraler (Plexus brachialis, Ganglion stellatum) bzw. ossärer Strukturen (Rippen, Wirbelkörper). Entscheidend für die Therapieplanung ist die optimale lokale Bildgebung mittels MRT Thorax. Sie ist die Basis zur Beurteilung der Operabilität, insbesondere die Beziehung zum Plexus brachialis, ggf. zu den Neuroforamina oder den Wirbelkörpern.

Prospektiv randomisierte Studien zur Therapie von Pancoast-Tumoren fehlen. Die besten Ergebnisse werden durch eine primäre Induktionsschemo- und Strahlentherapie erzielt, gefolgt von einer Operation in kurativer Intention. Die Prognose wird wesentlich vom primären Lymphknotenstatus und vom Erreichen einer R0 Resektion bestimmt.

Die Strahlentherapie wird mit 40 – 50 Gy, konventionell dosiert oder hyperfraktioniert akzeleriert, durchgeführt. Die Chemotherapie erfolgt simultan, analog zum Einsatz im Stadium III, siehe Kapitel 6. 1. 4. Eine enge Abstimmung zwischen den konservativen und den operativen Disziplinen (Thoraxchirurgie und ggf. Neurochirurgie) ist entscheidend insbesondere zur Frage der Operabilität nach Induktionsradiochemotherapie. Bei vielen Patienten ist ein lokal operatives Vorgehen nicht möglich, diese Patienten sollten nach Radio-Chemotherapie bei einer PD-L1 Expression von $\geq 1\%$ eine Erhaltungstherapie mit Durvalumab erhalten.

Eine weitere Alternative ist die trimodale Therapie mit konsekutiver Anwendung der Induktionschemotherapie, gefolgt von Radiochemotherapie (gleichzeitig) und abschließender Operation [52]. Bezüglich eines möglichen Einsatzes von Osimertinib in der adjuvanten Therapie verweisen wir auf Kapitel 6.1.3.

6.1.6 Stadium IV

35 – 40 % der Patient*innen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom werden im Stadium IV diagnostiziert. Bei der Mehrzahl der Patient*innen ist der Therapieanspruch nicht kurativ [10, 28, 29]. Ausnahme sind Patient*innen im neu definierten Stadium M1b, z. B. mit solitären Nebennieren-, ZNS-, Lungen-, Leber- oder Knochenmetastasen, bei denen ein potenziell kurativer Therapieansatz in Frage kommt.

6.1.6.1 Stadium IVA mit oligometastatischer Erkrankung

Die Behandlung von Patient*innen mit oligometastatischer Erkrankung (OMD) ist auch beim NSCLC Gegenstand intensiver Diskussionen. Umstritten ist bereits die Definition von OMD [57, 58]. Wir weisen hier besonders auf die Notwendigkeit einer individualisierten Therapieempfehlung auf der Basis eines interdisziplinären Tumorboards hin.

Patient*innen mit einer begrenzten Organmetastasierung kann ein Therapiekonzept mit einem potenziell kurativen Ansatz angeboten werden. Voraussetzung hierzu ist eine lokal kurativ behandelbare Erkrankung, d.h. eine lokale Tumorausdehnung bis IIIA₃ oder IIIA₄. Hintergrund ist u. a. eine Phase II Studie mit 49 Patient*innen mit bis zu 3 Metastasen (ein positiver N-Status wurde als eine Lokalisation gezählt) ohne Progress nach einer systemischen Induktionstherapie, die zwischen einer lokal konsolidierenden Therapie und Abwarten bzw. Erhaltungstherapie randomisiert wurden. Hier zeigte sich eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Median 9,8 Monate, p=0,02) und der Gesamtüberlebenszeit (Median 24,2 Monate; p=0,017) im Arm mit dem aktiven Vorgehen, d. h. Operation oder Bestrahlung [59]. Die Diagnostik bei OMD soll mit einer adäquaten Bildgebung zum Ausschluss weiterer Metastasen aber auch einer adäquaten Diagnostik des mediastinalen Befalles erfolgen, siehe [Tabelle 3](#). Bei isolierter pulmonaler (kontralateraler) Metastasierung sollte eine histologische Sicherung zum Ausschluss eines Zweitkarzinoms erfolgen, ggf. ergänzt durch molekulargenetische Untersuchungen. In der Situation eines synchronen Zweittumors bzw. einer solitären kontralateralen Metastase ist ebenfalls ein potenziell kuratives Konzept, wie oben beschrieben, möglich.

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

- Organmetastase: Operation; alternativ: stereotaktische Radiotherapie
- ZNS Metastase: Operation + Tumorbettbestrahlung oder isolierte Radiochirurgie; eine Ganzhirnbestrahlung wird heute bei diesen Patient*innen eher nicht empfohlen.
- Primärtumor: siehe Kapitel [6.1.3](#). und Kapitel [6.1.4](#).

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

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

Empfehlenswert ist die Applikation der systemischen Therapie vor Operation/Lokaltherapie des Lungentumors zur Evaluation des Ansprechens des Primärtumors, zur günstigeren Compliance der Systemtherapie und zur Schaffung eines überbrückenden Zeitfensters zwischen den operativen/lokaltherapeutischen Maßnahmen. In diesem Zeitintervall kann auch überprüft werden, ob die Patient*innen kurzfristig neue Metastasen entwickeln. Hierdurch wird die definitive ablativ Lokalthherapie (Primärtumor und Metastase) auf diejenigen Patient*innen begrenzt, die auch eine längerfristige Überlebensprognose haben. Günstige Ergebnisse sind von Cisplatin/Taxan-Kombinationen wie Cisplatin/Paclitaxel oder Cisplatin/Docetaxel im Analogschluss vom Stadium III bekannt [52]. Die Rolle von Immuntherapien und molekular-gezielten Therapien im Rahmen von kurativ intendierten Konzepten bei OMD wird derzeit in klinischen Studien untersucht.

6.1.6.2 Stadium IVB mit multiplen Metastasen

Bei diesen Patient*innen ist das Therapieziel nicht kurativ [27, 28, 29]. Die mediane Überlebenszeit lag noch vor wenigen Jahren zwischen 8 und 12 Monaten. Bei Patient*innen mit aktivierenden Exon 19- oder Exon 21- sowie einigen der sog. „seltenen (uncommon)“ EGFR-Mutationen oder mit *ALK*-, *ROS1*- und *BRAF* V600- Alterationen unter zielgerichteter Therapie ist sie deutlich länger. Bei *EGFR*-Mutationen, *ALK*-oder *ROS1*-Translokationen liegen die medianen

Überlebenszeiten im Bereich von mehreren Jahren. Palliative Therapie beinhaltet die Behandlung körperlicher und psychischer Beschwerden. Sie erfolgt interdisziplinär. Die Diagnostik erfolgt symptom- und therapieorientiert, siehe [Tabelle 2](#).

Über viele Jahre wurde die systemische Therapie bei Patient*innen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ausschließlich nach klinischen Kriterien wie Komorbidität und Allgemeinzustand durchgeführt. Die aktuellen Empfehlungen basieren auf prädiktiven histologischen, immun-histochemischen und genetischen Markern. Ein Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in [Abbildung 6](#) dargestellt.

Abbildung 6: Algorithmus für die medikamentöse Therapie in fortgeschrittenen Stadien - Übersicht

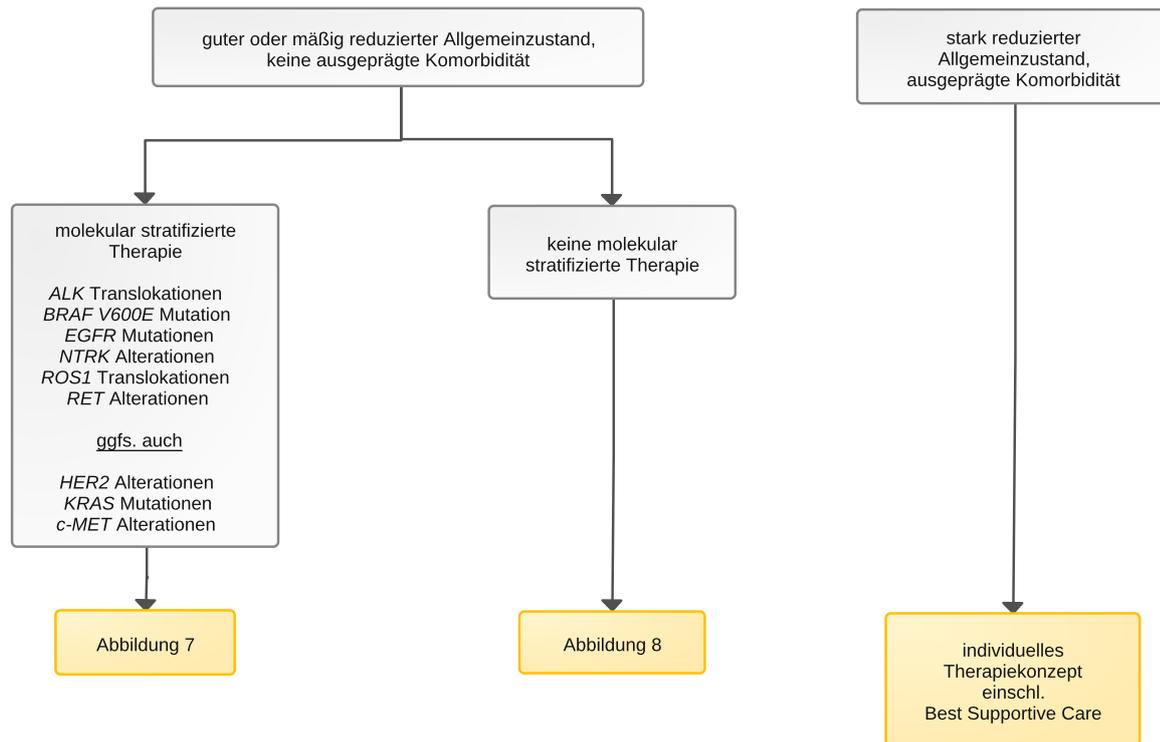
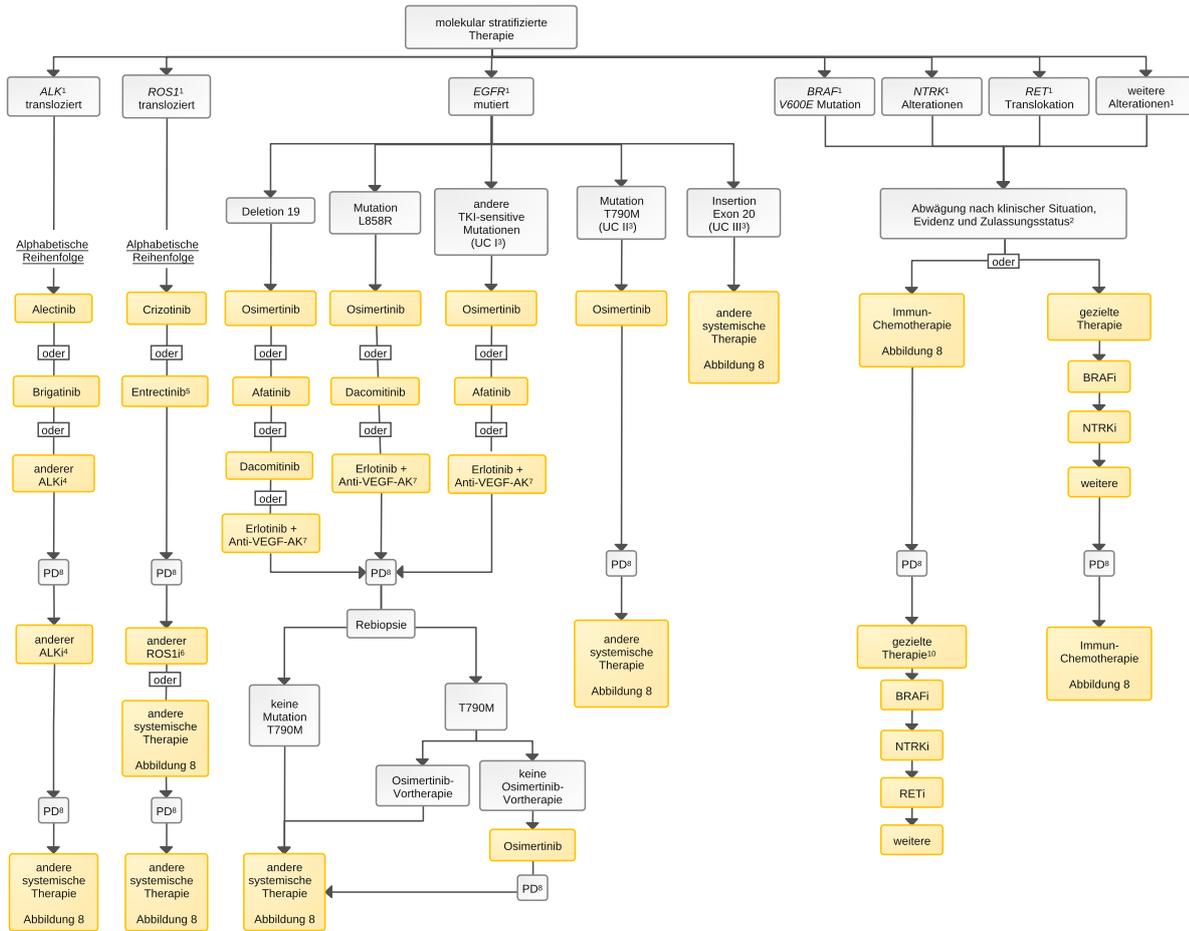


Abbildung 7: Algorithmus für die molekular stratifizierte Therapie in fortgeschrittenen Stadien



Legende:

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

² siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen;

³UC - uncommon mutations, UC I - Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21; UCII - Mutation T790M im Exon 20 allein oder in Kombination mit anderen Mutationen; UC III - Exon 20 Insertionen;

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

⁵vor allem bei ZNS-Metastasen;

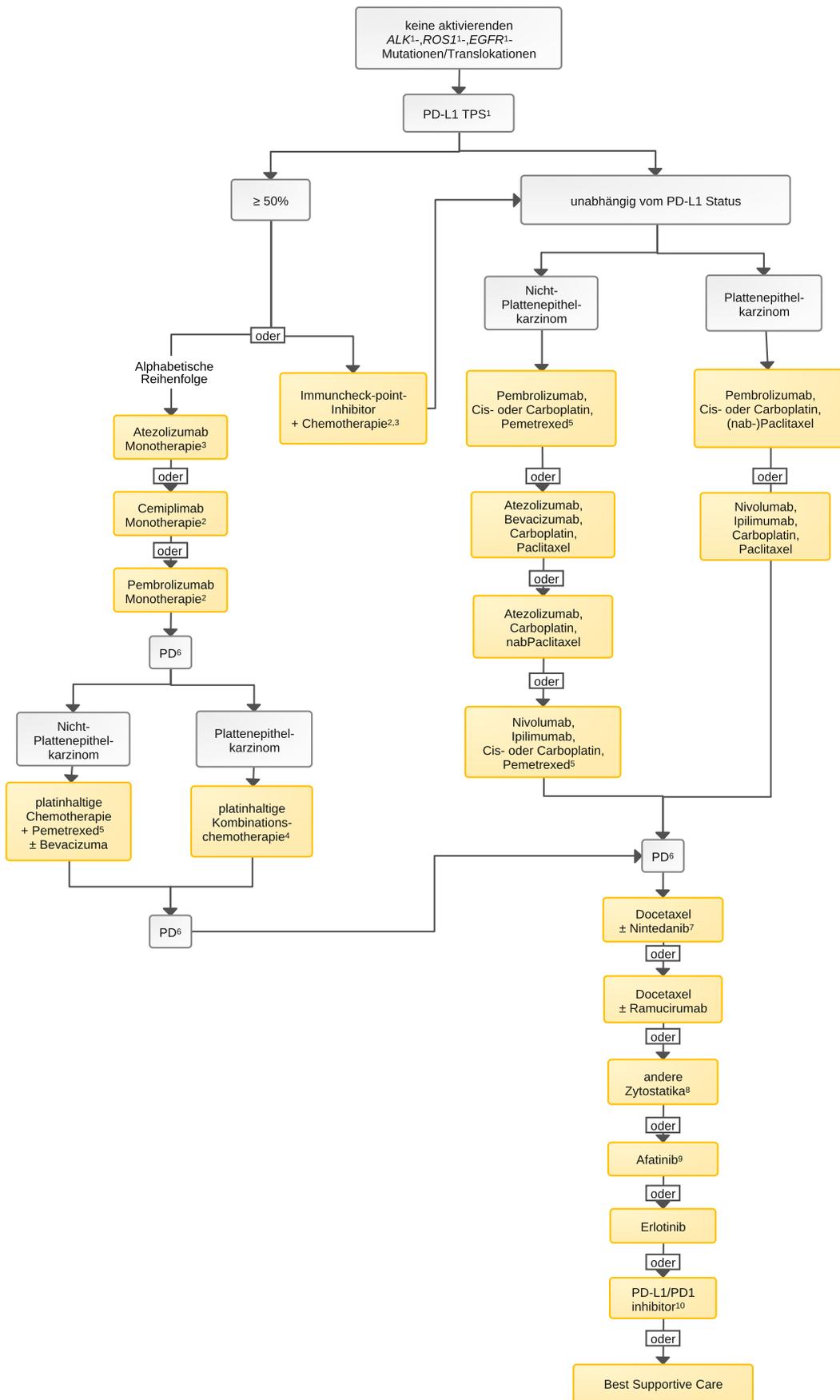
⁶ROSi - ROS1-Inhibitor: Ceritinib, Crizotinib, Cabozantinib, Lorlatinib siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen;

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

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

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

Abbildung 8: Algorithmus für die nicht-molekular stratifizierte medikamentöse Therapie in fortgeschrittenen Stadien



Legende:

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

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

³alternativ IC \geq 10%;

⁴aus einem Anti-PD1/-PD-L1 Antikörper und Chemotherapie, differenziert nach der Histologie; in der Schweiz ist bei Patient*innen mit einem TPS \geq 50% nur Pembrolizumab Monotherapie zugelassen;

⁵ Kombination von Carboplatin mit Paclitaxel oder nabPaclitaxel; TTF1 Negativität ist ein negativer Prädiktor für die Wirksamkeit von Pemetrexed

⁶ CR - komplette Remission, PR - partielle Remission, SD - stabile Erkrankung, PD - progrediente Erkrankung;

⁷ Nintedanib nur bei Adenokarzinom;

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

⁹ Afatinib nur bei Plattenepithelkarzinom;

¹⁰ PD-1/PD-L1 Inhibitor: Atezolizumab (unabhängig von PD-L1 Expression), Nivolumab (unabhängig von PD-L1 Expression), Pembrolizumab (nur bei TPS \geq 1%); der Nachweis der Wirksamkeit ist nicht geführt bei Patient*innen, die in der Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorbehandelt sind;

Die Therapieindikation richtet sich nach dem Allgemeinzustand, der Vorbehandlung, der Symptomatik, spezifischer Komorbidität und der Präferenz der Patient*innen. Die Auswahl der Substanzen wird bestimmt durch die histologische Klassifikation des Tumors, molekularpathologische Alterationen (molekular-stratifizierte Therapie) und den Grad der PD-L1-Expression auf den Tumorzellen. Die fehlende Expression von TTF1 ist ein negativer prädiktiver Faktor für Pemetrexed, so dass Pemetrexed-freie Regime in der Situation erwogen werden sollten [60]. Das Wissen um die therapeutischen Optionen ermöglicht ein optimales Management.

6.1.6.2.1 EGFR-Mutationen

Für die Therapie von Patient*innen mit aktivierenden *EGFR*-Mutationen stehen Daten von Tyrosinkinase-Inhibitoren der ersten Generation (Erlotinib, Gefitinib), der zweiten Generation (Afatinib, Dacomitinib) und der dritten Generation (Osimertinib) zur Verfügung, siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen. TKI sind wirksamer als platinhaltige Chemotherapie und mit weniger Nebenwirkungen belastet. Entscheidend für die Wirksamkeit sind der TKI selbst und die Art der Mutation. Die Remissionsraten liegen zwischen 50 und 80%, das mediane progressionsfreie Überleben zwischen 8 und 19 Monaten. Trotz deutlicher Unterschiede gegenüber Chemotherapie und auch untereinander lassen sich in den meisten randomisierten Studien keine Überlebenszeitunterschiede nachweisen. Ein Grund dafür sind Crossover-Effekte, wenn Patient*innen im Chemotherapie-Arm bei Progress eine TKI-Therapie erhalten. Allerdings zeigen Registerdaten zunehmend, dass Patient*innen mit *EGFR*-Mutation unter *EGFR*-TKI Therapie länger leben als unter Chemotherapie. In einer Auswertung des Netzwerks Genomische Medizin betrug das mediane Überleben unter Therapie mit *EGFR*-TKI 31,5 Monate gegenüber 9,6 Monaten unter Chemotherapie (HR 0,169) [61].

Neuere Studien deuten auf eine mögliche, weitere Verbesserung der Prognose durch Kombination von TKI mit anderen Formen der Systemtherapie hin. Sowohl in der japanischen Studie NEJ009 mit 80 Patient*innen als auch in einer indischen Studie mit 350 Patient*innen verlängerte die Kombination von Gefitinib mit Carboplatin/Pemetrexed gegenüber der alleinigen Chemotherapie die Gesamtüberlebenszeit (HR 0,45) [62].

Auch die Kombination von Erlotinib mit antiangiogenetisch wirksamen Antikörpern ist ein wirksames Konzept, unabhängig von der Art der *EGFR*-Mutation. Sowohl die Kombination von Erlotinib + Bevacizumab führte in einer japanischen Studie gegenüber Erlotinib zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,605; Median 3,6 Monate) [63] als auch die Kombination von Erlotinib + Ramucirumab (HR 0,59; Median 7 Monate) [64]. In beiden Studien war die Gesamtüberlebenszeit zum Zeitpunkt der Publikation nicht verlängert.

Bei Patient*innen mit einer *EGFR* Mutation und nach Ausschöpfen der zielgerichteten Möglichkeiten führte die Kombination von Atezolizumab mit Carboplatin / Paclitaxel / Bevacizumab (ABCP) gegenüber BCP zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,59; Median 3,6 Monate), nicht der Gesamtüberlebenszeit [65].

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

6.1.6.2.1.1 Exon 19 Deletion (del19)

Exon 19 Deletionen stellen die häufigste, aktivierende *EGFR*-Aberration dar. Patient*innen mit del19 haben die längste Remissionsdauer und die längste Überlebenszeit. Afatinib führte in der Zulassungsstudie gegenüber platinhaltiger Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,55; Median 12 Monate). In der Subgruppenanalyse einer randomisierten Phase-II-Studie zum Vergleich von Afatinib versus Gefitinib war das progressionsfreie Überleben signifikant verlängert (Hazard Ratio 0,73; Median 0,1 Monat). Gesamtüberlebenszeit und die Rate der Therapieabbrecher waren nicht signifikant unterschiedlich, siehe [Arzneimittel Afatinib](#).

In der randomisierten FLAURA-Studie führte Osimertinib in der Erstlinientherapie gegenüber Erlotinib oder Gefitinib zu einer deutlichen Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,46; 18,9 vs 10,2 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (38,6 vs 31,8 Monate; HR 0,80; $p = 0,046$). Der Überlebensvorteil für Patient*innen mit del19 war besonders ausgeprägt mit HR 0,68. Auch war der Vorteil in der kaukasischen Population höher als in der asiatischen Population. Die Nachbehandlung der Patient*innen im Kontrollarm der Studie entsprach in etwa europäischen Standards hinsichtlich der T790M Testrate und der Verfügbarkeit von Osimertinib bei Vorliegen einer T790M [66].

In der randomisierten Studie ARCHER 1050 bei Patient*innen mit del19 oder L858R führte Dacomitinib in der Erstlinientherapie gegenüber Gefitinib zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,59; Median 5,5 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,76, Median 7,3 Monate) [67]. Patient*innen mit Hirnmetastasen waren ausgeschlossen. Der Unterschied der Überlebenszeit in der Subgruppe der Patient*innen mit del 19 war nicht signifikant (HR 0,847; $p = 0.3021$), siehe [Arzneimittel Dacomitinib](#). Daten zum Vergleich von Dacomitinib gegenüber Osimertinib oder Afatinib liegen nicht vor.

Bei Progress unter TKI und Verdacht auf Resistenz sollte der Resistenzmechanismus durch eine Gewebe-Rebiopsie bzw. durch eine Liquid Biopsy umfassend untersucht werden, insbesondere mit der Frage nach einer *EGFR* T790M Resistenzmutation oder einer anderen, zielgerichtet behandelbaren Alteration nach Behandlung mit einem Erst- oder Zweitgenerations-TKI, siehe Kapitel [6.1.6.2.1.3.2](#). Die Gewebe-Rebiopsie sollte an einer progredienten Manifestation durchgeführt werden.

Eine der häufigsten Resistenzmutationen unter Osimertinib ist die c-MET-Amplifikation, weshalb die Hinzugabe eines MET-Inhibitors von Nutzen sein könnte, siehe Kapitel [6.1.6.2.7.1](#)

6.1.6.2.1.2 L858R Mutation

L858R Mutationen in Exon 21 sind die zweithäufigste, aktivierende *EGFR*-Aberration. Bei Patient*innen mit Mutation L858R führen TKI zu Remissionsraten von 40-70% und zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber platinhaltiger Chemotherapie. Afatinib führte in dieser Subgruppe der Zulassungsstudie gegenüber Chemotherapie nicht zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.

In der randomisierten FLAURA-Studie führte Osimertinib gegenüber Erlotinib oder Gefitinib zu einer deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,51; Median 4,9 Monate) und zu einer niedrigeren Rate von ZNS-Progressen (6 vs. 15%), siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen. Die Gesamtüberlebenszeit wurde in der Gesamtgruppe ebenfalls verlängert, allerdings war der Unterschied in der L858R-Subgruppe nicht nachweisbar (HR 1,00) Die Nachbehandlung der Patient*innen im Kontrollarm der Studie entsprach in etwa europäischen Standards hinsichtlich der T790M Testrate und der Verfügbarkeit von Osimertinib bei Vorliegen einer T790M [66].

In der randomisierten Studie ARCHER 1050 bei Patient*innen mit del19 oder L858R führte Dacomitinib in der Erstlinientherapie gegenüber Gefitinib zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,59; Median 5,5 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,76, Median 7,3 Monate) [67]. Patient*innen mit Hirnmetastasen waren ausgeschlossen. Der Unterschied in der Überlebenszeit in der Subgruppe der Patient*innen mit L858R-Mutation war statistisch signifikant (HR 0,665; $p = 0,0203$). Daten zum direkten Vergleich gegenüber Osimertinib oder Afatinib liegen nicht vor.

Bei Progress unter TKI und Verdacht auf Resistenz sollte der Resistenzmechanismus durch eine Gewebe-Rebiopsie bzw. durch eine Liquid Biopsy umfassend untersucht werden, insbesondere mit der Frage nach einer EGFR T790M Resistenzmutation nach Behandlung mit einem Erst- oder Zweitgenerations-TKI, siehe Kapitel 6.1.6.2.1.3.2. Die Gewebe-Rebiopsie sollte an einer progredienten Manifestation durchgeführt werden.

6.1.6.2.1.3 Uncommon Mutations (UC)

Bei Patient*innen mit anderen genetischen *EGFR*-Aberrationen, sogenannten Uncommon Mutations (UC), wird zwischen TKI-sensitiven und -resistenten Mutationen unterschieden. Da diese selten sind und häufig auch komplexe Aberrationen vorliegen, sind Einzelfallentscheidungen in Bezug auf ihre aktivierende Funktion erforderlich [68]. Die Formulierung der EMA für die zugelassenen *EGFR* TKI ist „aktivierende *EGFR* Mutationen“. Diese Einzelfallentscheidungen sollten in interdisziplinären molekularen Tumorboards getroffen werden.

6.1.6.2.1.3.1 TKI-sensitive EGFR Mutationen (UC I)

Für die seltenen *EGFR* Mutationen fehlen randomisierte klinische Studien in Bezug auf die Wirksamkeit von *EGFR* TKIs. Einige dieser Mutationen sind relativ häufig in der Gruppe der uncommon *EGFR* Mutationen und es liegen klinische Daten vor, dass bei diesen Mutationen mit TKI vergleichbar hohe Remissionsraten und progressionsfreie Überlebenszeiten wie bei den typischen *EGFR* Mutationen erreicht werden.

Zu den TKI-sensitiven Mutationen gehören:

- G719X Mutation
- L861Q Mutation
- S768I Mutation

Die meisten Daten für die Uncommon Mutations liegen für Afatinib und für Osimertinib vor [69, 70]. In der EU sind diese Mutationen durch die Zulassung der beiden TKI abgedeckt. In den USA liegt eine separate Zulassung für Afatinib bei Uncommon Mutations vor, in der Schweiz konkret für G719X, L861Q und S768I.

6.1.6.2.1.3.2 T790M Mutation (UC II)

Die Mutation T790M in *EGFR* Exon 20 ist mittels gängiger Sequenzierverfahren nur bei 0-3% der Patienten mit *EGFR* Mutationen vor einer Therapie mit *EGFR* TKI nachweisbar [69, 71], häufig in Kombination mit anderen *EGFR* Mutationen. Deutlich häufiger tritt sie bei Resistenz unter Erst-

oder Zweitgenerations *EGFR*-TKI Therapie auf (ca. 60%). Deshalb wird bei Progress eine Rebiopsie oder eine Liquid Biopsy empfohlen. Bei negativer Liquid Biopsy sollte eine Gewebeentnahme erfolgen. Bei Nachweis einer T790M-Mutation wird die Behandlung mit Osimertinib empfohlen. Die Remissionsraten liegen bei 65-70%, das progressionsfreie Überleben bei 9-11 Monaten. Bei Nicht-Ansprechen oder bei Progress unter Drittgenerations-*EGFR*-TKI oder Progress unter Osimertinib in der Erstlinientherapie und Ausschluss von zielgerichtet behandelbaren Resistenzmechanismen ist eine Platin-basierte Chemotherapie die Therapie der Wahl. Daten liegen zu Paclitaxel, Carboplatin in Kombination mit Bevacizumab und Atezolizumab vor [65].

6.1.6.2.1.3.3 Exon 20 Insertionen (UC III)

Diese Gruppe wurde früher als „TKI-resistent“ bezeichnet, was sich aber nur auf die ersten, hier eingesetzten TKI bezog. Exon 20 Insertionen werden bei bis zu 12% aller Patient*innen mit *EGFR*-Mutationen gefunden. Das Kollektiv ist heterogen, bisher wurden über 60 verschiedene Mutationen nachgewiesen, bei einigen handelt es sich um interne Duplikationen. Die Mutation *EGFR*-A763_Y764insFQEA kommt mit einer Frequenz 5-6% der Exon 20 Insertions Mutationen vor und zeigt ein vergleichbares klinisches Ansprechen wie die klassischen TKI-sensitiven Mutationen [72].

Die Ansprechraten auf TKI der ersten und zweiten Generation liegen in der Gesamtgruppe unter 15%, das mittlere progressionsfreie Überleben beträgt 2-3 Monate [68]. Bei Patient*innen mit Exon 20-Insertionen außer der *EGFR*-A763_Y764insFQEA Mutation ist die initiale Gabe von *EGFR*-TKI nicht indiziert, spezifische Inhibitoren befinden sich in der klinischen Prüfung. Wenn ein Studieneinschluss nicht möglich ist, wird eine systemische Therapie wie bei Wildtyp-Patient*innen empfohlen, siehe Kapitel 6. 1. 6. 2. 4. Einige Subtypen sprechen möglicherweise auf neue TKI wie Mobocertinib oder auf *EGFR*-Antikörper wie Amivantanab an.

6.1.6.2.1.3.4 Weitere EGFR Mutationen (UC IV)

In die Gruppe der UC IV Mutationen fallen alle anderen seltenen *EGFR* Mutationen, insbesondere sehr seltene (ultrarare) Punktmutationen der Exone 18-21 des *EGFR*. Für diese Mutationen gibt es - abgesehen von einzelnen Fallberichten - überwiegend präklinische Daten, so dass besonders für diese Gruppe an molekulare Tumorboards verweisen werden soll.

6.1.6.2.2 ALK-Translokationen

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

6.1.6.2.2.1 Erstlinientherapie mit ALK-Translokationen

Für die Erstlinientherapie von Patient*innen mit aktivierenden ALK-Translokationen stehen 4 zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitoren zur Verfügung.

- Alectinib führte im direkten Vergleich gegenüber Crizotinib zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,50), auch mit einer signifikanten Reduktion des Auftretens von ZNS-Metastasen [73]. Die Überlebenszeit ist bei allerdings noch nicht finalen Daten gegenüber dem Crizotinib-Arm signifikant verlängert (HR 0,67, 95% CI 0,46-0,98, p=0,0376), siehe auch [Arzneimittel Alectinib](#).

- Brigatinib führte in der ALTA-L1-Studie gegenüber Crizotinib zu einer signifikanten Erhöhung der Remissionsrate und zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einer Hazard Ratio von 0,48 [74]. Brigatinib führte in der Gesamtpopulation nicht zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bei allerdings noch nicht finalen Daten, siehe [Arzneimittel Brigatinib](#).
- Crizotinib führte gegenüber einer Platin- und Pemetrexed-haltigen Chemotherapie zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,45; Median 3,9 Monate), zu einer Steigerung der Remissionsrate, zur Reduktion krankheitsassoziierter Symptome, zur Verbesserung der Lebensqualität und zu geringeren Nebenwirkungen [75]. Die Gesamtüberlebenszeit wird nicht verlängert, allerdings werden die Daten durch eine hohe Switching- (Crossover-) Rate beeinflusst, siehe [Arzneimittel Crizotinib](#).
- Ceritinib führte gegenüber Platin-basierter Chemotherapie zu einer Erhöhung der Remissionsrate und zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,55; Median 8 Monate) [76]. Der Einfluss von Ceritinib auf die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit ist statistisch nicht signifikant ($p=0,056$), allerdings werden die Daten durch eine hohe Switching- (Crossover-) Rate beeinflusst, siehe [Arzneimittel Ceritinib](#).
- Lorlatinib wurde in der CROWN Phase III Studie gegenüber Crizotinib in der Erstlinientherapie geprüft und war hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens signifikant überlegen (HR 0,28). Hinsichtlich der Progression im ZNS wies Lorlatinib eine HR von 0,07 ($p<0,001$) auf [77]. Lorlatinib ist derzeit in der EU nur für die Zweitlinientherapie nach Alectinib und Ceritinib oder nach Crizotinib und mindestens einem anderen ALK TKI zugelassen, in der Schweiz nach Versagen von zwei TKI.

6.1.6.2.2.2 Zweit- und Drittlinientherapie

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

- Alectinib führte nach Vorbehandlung mit Crizotinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, zu einer Steigerung der Remissionsrate und zu einer Senkung der Rate schwerer Nebenwirkungen [78]. Alectinib hat eine hohe Wirksamkeit bei ZNS-Metastasen. Die Gesamtüberlebenszeit wird nicht verlängert, allerdings werden die Daten durch eine hohe Switching- (Crossover-) Rate beeinflusst, siehe [Arzneimittel Alectinib](#).
- Brigatinib führte nach Vorbehandlung mit Crizotinib in der zugelassenen Dosierung von 180 mg zu einer Ansprechrate von 54%, einem progressionsfreien Überleben von 16,7 Monaten und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 34,1 Monaten, auch zu einer hohen Wirksamkeit im ZNS [79]. Brigatinib wurde nicht im direkten Vergleich gegenüber Alectinib oder Ceritinib untersucht, siehe [Arzneimittel Brigatinib](#), siehe auch die aktuell gültigen Zulassungsinformationen.
- Ceritinib führte nach Vorbehandlung mit Crizotinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und zu einer Besserung der klinischen Symptomatik [80]. Bei der Gesamtüberlebenszeit zeigte sich kein Unterschied gegenüber der Chemotherapie, Die Gesamtüberlebenszeit war nicht verlängert, allerdings wurden die Daten durch eine hohe Switching- (Crossover-) Rate beeinflusst, siehe [Arzneimittel Ceritinib](#).

- Crizotinib wurde in der Zweitlinientherapie nur nach Vortherapie mit platinhaltiger Chemotherapie untersucht. Dann führte Crizotinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, zu einer Steigerung der Remissionsrate, zur Linderung krankheitsassoziierter Symptome und zu geringeren Nebenwirkungen [81]. Bei der Gesamtüberlebenszeit zeigte sich kein Unterschied gegenüber der Chemotherapie, dieser Endpunkt war wegen einer hohen Switching- (Crossover-) Rate nur eingeschränkt bewertbar, siehe [Arzneimittel Crizotinib](#).
- Lorlatinib führte in einer Phase I/II Studie nach Vortherapie mit einem ALK-TKI zu einer Ansprechrates von 42,9%, und einem medianen progressionsfreiem Überleben von 5,5 Monaten, nach Vorbehandlung mit mindestens 2 ALK TKI zu einer Ansprechrates von 39,6% und einem medianen progressionsfreiem Überleben von 9,9 Monaten [82]. Lorlatinib ist zugelassen für die Therapie nach Vorbehandlung mit Alectinib oder Ceritinib in der Erstlinie, oder nach Crizotinib in der Erstlinie und mindestens einem weiteren ALK-Inhibitor in der Zweitlinie, siehe auch die aktuell gültigen Zulassungsinformationen. Lorlatinib hat eine hohe Wirksamkeit bei der ALK-G1202R-Mutation im Vergleich mit den anderen zugelassenen ALK-TKI.

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

Die weiteren Therapien orientieren sich an den Empfehlungen für Patient*innen ohne molekulare Stratifikationsmerkmale, siehe [Abbildung 8](#), Kapitel [6.1.6.2.4](#) und Kapitel [6.1.6.2.5](#).

6.1.6.2.3 ROS1-Translokationen

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

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

- Crizotinib führte in der Profile 1001-Studie mit 53 Patient*innen zu einer Remissionsrate von 72% und einem medianen progressionsfreiem Überleben von 19,3 Monaten [83]. Eine weitere Studie bei ostasiatischen Patient*innen zeigte eine Remissionsrate von 71,7% und ein medianes PFÜ von 15,9 Monaten. Die EUCROSS Studie zeigte eine Remissionsrate von 69%.
- Entrectinib zeigte beim ROS1-positiven NSCLC ein medianes PFÜ von 16,8 Monaten und damit im indirekten Vergleich eine ähnliche Wirksamkeit wie Crizotinib. Entrectinib hat auch Daten zum ZNS Ansprechen generiert, die Remissionsrate lag bei 79,2 %. Das mediane PFÜ von Patient*innen mit ZNS Metastasen betrug 11,9 Monate, ohne ZNS Metastasen 28,3 Monate [84].

Weitere wirksame, in der Indikation aber nicht zugelassene Substanzen sind Ceritinib, Cabozantinib und Lorlatinib.

Nach Versagen von zielgerichteten Therapien ist eine Platin- und Pemetrexed-haltige Chemotherapie oder ein Regime wie bei nicht zielgerichtet behandelbaren NSCLC zu empfehlen, siehe Kapitel 6.1.6.2.8.1.

Bei Auftreten einer G2032R Resistenzmutation haben Repotrectinib und Cabozantinib Effektivität gezeigt, Repotrectinib wird derzeit in Studien geprüft.

6.1.6.2.4 BRAF V600E-Mutation

BRAF-Mutationen werden bei 1-2% aller Patient*innen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom nachgewiesen. Bei etwa der Hälfte handelt es sich um V600-Mutationen, davon in der großen Mehrzahl V600E, selten V600G. Bei bisher unbehandelten Patient*innen führte der BRAF-Inhibitor Dabrafenib in einer einarmigen Phase-II-Studie in Kombination mit dem MEK-Inhibitor Trametinib zu einer Remissionsrate von 64% und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 24,6 Monaten [85], siehe [Arzneimittel Dabrafenib](#) und [Arzneimittel Trametinib](#). Bei mit Chemotherapie vorbehandelten Patient*innen lag die Remissionsrate bei 63%. Im indirekten Vergleich ist die Rate schwerer Nebenwirkungen niedriger als unter Chemotherapie. Daten randomisierter Studien liegen nicht vor. Dabrafenib/Trametinib kann in der Erst- oder Zweitlinientherapie eingesetzt werden, die Zulassung in der Schweiz bedingt jedoch eine vorhergehende Chemotherapie. Direkte Vergleiche gegenüber Immunchemotherapie liegen nicht vor. Tumoren mit BRAF V600E können auf Immuntherapie ansprechen [86], weshalb die Chemo-Immuntherapie ebenfalls eine sinnvolle Option ist. Bei anderen BRAF Mutationen als V600E sind BRAF-Inhibitoren nicht zugelassen und ihre Wirkung ist gering, weshalb hier eine Chemo-Immuntherapie als Standard gilt [87].

6.1.6.2.5 NTRK-Alterationen

Genfusionen unter Beteiligung der NTRK-Gene (NTRK1, NTRK2, NTRK3) sind als sehr seltene Subgruppe in einer Vielzahl von malignen Tumoren identifiziert worden, so auch beim NSCLC mit einer Inzidenz von 0,1 bis 0,3%. Gezielte Arzneimittel sind Larotrectinib und Entrectinib. In einer Phase I/II Studie zu Larotrectinib sprachen 5 von 7 Patient*innen [88], bei Entrectinib 7 von 10 Patient*innen an [89]. Die Remissionen sind nachhaltig. Larotrectinib ist seit September 2019, Entrectinib seit 2020 von der EMA bei NTKR-Fusionsgen-positiven Tumoren zugelassen, wenn keine zufriedenstellende alternative Therapie zur Verfügung steht, siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen. Chemotherapie ist ebenfalls eine Option, die Rolle der Immuntherapie ist unklar. Weil NTRK-positive Tumoren extrem selten sind, sollte die Behandlung von einem Zentrum geleitet werden.

6.1.6.2.6 RET-Alterationen

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

Im Februar 2021 wurde mit Selpercatinib das erste, gezielte Medikament für diese Patient*innen von der EMA zugelassen [90], siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen. Als weiteres Medikament ist Pralsetinib von der FDA zugelassen [91]. Pralsetinib führte bei 27 nicht vorbehandelten Patient*innen zu einer Remissionsrate von 70% und bei 80% zu einer Remissionsdauer von >6 Monaten. Bei 87 mit Cisplatin vorbehandelten Patient*innen lag die Remissionsrate bei 57% [91]. Mit Selpercatinib wurde bei 39 nicht vorbehandelten Patient*innen eine Ansprechrate von 85% und bei mit Cisplatin vorbehandelten Patient*innen von 64% erzielt. Auch diese Remissionen waren nachhaltig.

Einige der für andere Tumorentitäten zugelassenen Multikinase-Inhibitoren sind bei Patient*innen mit RET-Genalterationen wirksam. Dazu gehören Cabozantinib, Vandetanib, Lenvatinib und Sunitinib. Die Remissionsraten liegen zwischen 15 - 47%. Sie wurden vor allem bei Patient*innen mit fortgeschrittener Erkrankung nach Versagen der Erstlinientherapie eingesetzt.

6.1.6.2.7 Andere genetische Aberrationen mit Optionen für zielgerichtete Therapie

6.1.6.2.7.1 c-MET-Alterationen

Die Deregulation von c-MET ist ein häufiges Phänomen beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. Ursachen können MET-Amplifikation (Häufigkeit 1-6%), die MET-Exon 14 skipping Mutationen (Häufigkeit 3-4%) und, allerdings sehr selten, MET-Fusionen (Häufigkeit < 1%) sein. Diese Aberrationen finden sich sowohl bei Adeno- als auch bei Plattenepithelkarzinomen. Unspezifische MET-Inhibitoren wie Crizotinib und Cabozantinib zeigten in klinischen Studien und Kasuistiken therapeutische Wirksamkeit. In jüngerer Zeit wurden Daten für die Wirksamkeit von neuen, hochspezifischen MET-Inhibitoren (Capmatinib, Tepotinib) vorgelegt. Diese führten bereits zur Zulassung dieser Substanzen für die Erstlinientherapie des MET Exon 14 mutierten (METex14) fortgeschrittenen NSCLC in den USA und Japan, zum Zulassungsstatus in D-A-CH siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen.

Tepotinib führte bei 69 größtenteils vorbehandelten Patient*innen mit METex14 NSCLC zu einer Remissionsrate von 46% und einer medianen Remissionsdauer von 11,1 Monaten, das mediane progressionsfreie Überleben betrug 8,5 Monate [92]. Bei Capmatinib lag die Ansprechrate der nicht vorbehandelten Patient*innen bei 68%, die Remissionsdauer bei 12,9 Monaten, bei vorbehandelten Patient*innen 41% bei einer medianen Remissionsdauer von 9,7 Monaten und einem progressionsfreien Überleben von 9,7 Monaten [93]. Beide Substanzen haben eine Effektivität bei ZNS Metastasen gezeigt. Weitere Daten zum Gesamtüberleben und zum Vergleich der Wirksamkeit gegenüber Immunchemotherapie liegen noch nicht vor.

In der Capmatinib-Studie wurden auch MET amplifizierte Patienten untersucht. Hier fand sich therapeutische Aktivität nur bei einer Kopienzahl (GCN; gene copy number) von ≥ 10 . Die Ergebnisse waren: nicht vorbehandelte Patient*innen mit einer Ansprechrate 40% einem medianen progressionsfreien Überleben von 4,2 Monaten; vorbehandelte Patient*innen mit einer Ansprechrate von 29% und einem medianen progressionsfreien Überleben 4,1 Monaten.

6.1.6.2.7.2 KRAS-Mutationen

Onkogene KRAS-Mutationen kommen beim NSCLC, speziell bei Adenokarzinomen, in ca. 30% der Fälle vor, abhängig auch von ethnischer Herkunft und Raucherstatus. Die häufigsten, onkogenen KRAS-Varianten beim NSCLC sind: G12C ~53%, G12V ~27%, G12D~6%, G12A ~6%, G12S ~4%, andere ~4%. Die Studie CodeBreak100 zeigte in der Phase I vielversprechende Ergebnisse des zielgerichteten, niedermolekularen Hemmstoffes Sotorasib in Hinblick auf eine Wirksamkeit bei intensiv vorbehandelten Patient*innen, deren Tumore eine KRAS G12C-Mutation trägt. In einer Phase-II-Studie bei 124 Patienten in der Zweitlinie nach einer Platin-haltigen

Chemotherapie bzw. Immunchemotherapie wurde Sotorasib 960 mg/Tag gegeben. Die Ansprechrate lag bei 37,1% und das mediane PFÜ bei 6,8 Monaten [94].

6.1.6.2.7.3 HER2-Amplifikationen und -Mutationen

HER2 (Humaner Epidermaler Rezeptor 2) ist bei 1-4% der NSCLC mutiert und bei 30% überexprimiert. Zugrunde liegen genetische Aberrationen wie Mutationen und Amplifikationen, oder eine Überexpression des Proteins. Die Strategien zur gezielten Therapie umfassen die Monotherapie mit Trastuzumab, die Kombination von Chemotherapie mit Trastuzumab, die doppelte Antikörperblockade mit Trastuzumab/Pertuzumab und den Einsatz der Antikörperkonjugate Trastuzumab Emtansin und Trastuzumab Deruxtecan [95]. Remissionsraten reichen von 14 - 73%, das mediane PFÜ von 2 - 14 Monaten. Direkte Vergleiche gegenüber Immunchemotherapie liegen nicht vor. Die Daten mit der höchsten Effektivität betreffs Ansprechens und Dauer des Ansprechens wurden für Trastuzumab-Deruxtecan bei HER2 mutierten Patienten generiert.

6.1.6.2.7.4 Weitere prädiktive, genetische Marker für eine gezielte Therapie

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

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

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

6.1.6.2.8.1 Erstlinientherapie

Bei Patient*innen ohne genetische Aberrationen, für die zielgerichtete Arzneimittel zugelassen sind, gelten folgende Empfehlungen:

- Expression des Immunmarkers PD-L1 auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen
 - Die Monotherapie mit dem Anti-PD1-Antikörper Pembrolizumab führte gegenüber platinhaltiger Chemotherapie zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,62; 26,3 vs. 13,4 Monate), zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,50; Median 4,3 Monate) und zu einer Senkung der Rate schwerer Nebenwirkungen, siehe [Arzneimittel Pembrolizumab](#). Die Daten werden bestätigt durch die Ergebnisse von KEYNOTE-042 [96]. Daten eines direkten Vergleichs von Pembrolizumab Monotherapie gegenüber Pembrolizumab + Kombinationschemotherapie liegen bisher nicht vor.
 - Die Monotherapie mit dem Anti-PDL1-Antikörper Atezolizumab führte bei Patient*innen mit PD-L1 auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder einer Rate PD-L1 positiver Tumor-infiltrierender Immunzellen (IC) von $\geq 10\%$ gegenüber platinhaltiger Chemotherapie zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,59; 20,2 vs 13,1 Monate), zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,63; Median 3,1 Monate) und in der Gesamtstudie zu einer Senkung der Rate schwerer Nebenwirkungen (52,5 vs. 30,1%) [97].

- Die Monotherapie mit dem Anti-PDL1-Antikörper Cemiplimab führte bei Patient*innen mit einer PD-L1 Expression >50% gegenüber platinhaltiger Chemotherapie zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,57; Median nicht erreicht vs 14 Monate), zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,63; Median plus 2,5 Monate) und in der Gesamtstudie zu einer Senkung der Rate schwerer Nebenwirkungen (28 vs 39%) [97].
- Die Kombination eines Immuncheckpoint-Inhibitors mit Chemotherapie ist eine mögliche Alternative insbesondere bei Patient*innen mit Remissionsdruck durch hohe Tumorlast und rasches Tumorwachstum sowie bei Patient*innen, die nicht oder nur leicht geraucht haben.
- unabhängig von der PD-L1 Expression auf Tumorzellen oder Tumor-infiltrierenden Immunzellen
 - Bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen führte die Kombination von Pembrolizumab mit Chemotherapie (Platin/Pemetrexed) gegenüber Chemotherapie zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,56; Median 11,3 Monate) und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,48; Median 3,9 Monate) [98], siehe [Arzneimittel Pembrolizumab](#). Der relative Gewinn durch Pembrolizumab steigt mit dem Grad der PD-L1-Expression, ist aber auch in der Gruppe der PD-L1 negativen Patient*innen signifikant in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit (HR 0,52) [99]. In der Subgruppe der TTF1 negativen Patienten sollte der Einsatz anderer Zytostatika anstelle von Pemetrexed berücksichtigt werden [60].
 - Bei Plattenepithelkarzinomen wurde durch die Kombination von Pembrolizumab mit Chemotherapie (Platin/(nab)Paclitaxel) gegenüber Chemotherapie eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,63; Median 4,6 Monate) und des progressionsfreien Überlebens (HR 0,56; Median 1,6 Monate) erreicht [100], siehe [Arzneimittel Pembrolizumab](#).
 - Bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen führte die Kombination von Atezolizumab mit Carboplatin / Paclitaxel / Bevacizumab (BCP) gegenüber BCP zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,78; Median 5,5 Monate) und des progressionsfreien Überlebens (HR 0,62; Median 1,5 Monate) [65]. Unklar ist die Notwendigkeit von Bevacizumab in dieser Kombination. Diese Kombination ist die einzige zugelassene Kombinationstherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren für Patient*innen mit EGFR und ALK Alterationen, siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen. Diese Kombination sollte nur eingesetzt werden, wenn die Möglichkeiten der zielgerichteten Therapie ausgeschöpft sind. Eine Gruppe von Patient*innen, die von der Atezolizumab-BCP Therapie gegenüber BCP möglicherweise besonders profitieren können, sind Patient*innen mit Lebermetastasen.
 - Bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen führte auch die Kombination von Atezolizumab mit Carboplatin / nabPaclitaxel gegenüber Carboplatin / nabPaclitaxel zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,79; Median 4,7 Monate) und des progressionsfreien Überlebens (HR 0,64; Median 1,5 Monate) [101].
 - Bei Platten- oder Nichtplattenepithelkarzinomen unabhängig von der PD-L1 Expression führte die Kombination von Nivolumab / Ipilimumab in Kombination mit einer Histologie-adaptierten Chemotherapie für 2 Zyklen und Fortsetzung der Immunkombinationstherapie gegenüber einer konventionellen Chemotherapie mit 4 Zyklen zur signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens (HR 0,66; Median 15,6 vs 10,9 Monate) [102], zur Zulassung siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen. Die Nebenwirkungen der Immunkombinationstherapie sind höher als bei einer Immunmonotherapie oder der Kombination von Immun- mit Chemotherapie und betreffen vor allem Leber-, Haut und endokrine Toxizitäten.

- Bei Entscheidung für eine ausschließliche Chemotherapie ist die Kombinationschemotherapie mit zwei Zytostatika wirksamer als die Monotherapie in Bezug auf die Remissionsrate, die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit. Kombinationen sind mit einer höheren Therapie-assoziierten Toxizität belastet. Die meisten Erfahrungen liegen mit platinhaltigen Kombinationen vor. Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass mit Cisplatin signifikant höhere Remissionsraten als mit Carboplatin erreicht werden, allerdings zeigen sich diese Unterschiede nicht in Kombinationen mit Drittgenerationsmedikamenten. In Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit sind die beiden Platinderivate äquieffektiv [103, 104]. Die Wahl orientiert sich vor allem an der individuell zu erwartenden Toxizität. Nicht-platinhaltige Kombinationen haben niedrigere Remissionsraten als platinhaltige Kombinationen.
- Bei Patient*innen mit Nicht-Plattenepithelkarzinom führte die Kombination von Bevacizumab mit Carboplatin/Paclitaxel, Cisplatin/Gemcitabin oder einer anderen platinhaltigen Zweierkombination im Vergleich mit der alleinigen Chemotherapie zu einer Steigerung der Remissionsrate und zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, allerdings auch zu einer Steigerung der Nebenwirkungsrate. Die Kombination Paclitaxel/Carboplatin/Bevacizumab führte auch zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.
- Bei stabiler Erkrankung (Stable Disease) sollte die platinhaltige Erstlinientherapie nach 4 Zyklen beendet werden. Bei Ansprechen sollten Kombinationstherapien nach 4-6 Zyklen beendet werden.
- Bei mindestens stabiler Erkrankung kann die Therapie mit Einzelsubstanzen im Sinne einer Erhaltungstherapie fortgesetzt werden. In einigen randomisierten Studien wurde die Überlebenszeit im Vergleich zu Kontrollen signifikant verlängert. Optionen sind
 - Pemetrexed bei Nicht-Plattenepithelkarzinom
 - Pembrolizumab - Monotherapie (bei TPS $\geq 50\%$) alle 3 oder alle 6 Wochen; in der Zulassungsstudie wurde Pembrolizumab bis zu 35 Zyklen gegeben
 - Pembrolizumab + Pemetrexed alle 3 oder alle 6 Wochen im Anschluss an die Kombinations-Immunchemotherapie; in der Zulassungsstudie wurde Pembrolizumab bis zu 35 Zyklen gegeben
 - Nivolumab + Ipilimumab im Anschluss an die Induktion mit Immunkombinations- und Chemotherapie; in der Zulassungsstudie wurde Nivolumab + Ipilimumab über 2 Jahre gegeben.
- Eine Alternative zur Erhaltungstherapie ist die Einleitung einer Zweitlinientherapie bei Progress. Notwendig ist eine engmaschige Kontrolle, z. B. in 6-8wöchigen Abständen, um frühzeitig einen Progress zu diagnostizieren. Allerdings werden in diesem Konzept nur etwa 60% der Patient*innen, die eine Erstlinientherapie erhalten, mit einer Zweitlinientherapie behandelt.

6.1.6.2.8.2 Zweitlinientherapie

Die Optionen für die Zweitlinientherapie von Patient*innen mit Nicht-Plattenepithelkarzinom sind vielfältig. Fast alle wurden gegen Docetaxel- oder Pemetrexed-Monotherapie nach einer reinen Chemotherapie in der Erstlinie getestet. Hintergrund dieser Vergleichstherapien ist, dass eine Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber Best Supportive Care für Docetaxel, Erlotinib sowie Pemetrexed gezeigt worden war. Daten aus direkt vergleichenden Studien oder aus Studien zu Sequenztherapien mit den neuen Substanzen liegen noch nicht vor. Keine der Zweitlinientherapiestudien wurde nach dem aktuellen Standard, einer Chemotherapie + Immuncheckpoint-Inhibitor, geprüft. Die aktuellen Ergebnisse können so zusammengefasst werden:

- Die gegen PD-1 bzw. PD-L1 gerichteten Immuncheckpoint-Inhibitoren Atezolizumab, Nivolumab und Pembrolizumab führen im Vergleich zu Docetaxel-Monotherapie zur Verlängerung der Überlebenszeit, in der Mehrzahl der Studien nicht zur Verlängerung des progres-

sionsfreien Überlebens. Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist unter Checkpoint-Inhibitoren niedriger als unter Docetaxel. Unklar ist die Wirksamkeit, wenn ein Checkpoint-Inhibitor schon in einer früheren Therapiephase eingesetzt wurde. Deshalb wird die Zweitlinientherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor nach Erstlinientherapie mit einem Arzneimittel aus dieser Substanzklasse derzeit nicht empfohlen.

- Bei Patient*innen mit Adenokarzinom führte die Kombination von Docetaxel mit dem antiangiogen wirksamen Inhibitor Nintedanib zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,83; median 2,3 Monate), siehe [Arzneimittel Nintedanib](#). Der Einfluss von Nintedanib auf die klinische Symptomatik ist gering.
- Der antiangiogen wirksame Antikörper Ramucirumab führte in Kombination mit Docetaxel bei Patient*innen in der Zweitlinientherapie des NSCLC, unabhängig von der Histologie, zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,86; median 1,2 Monate), siehe [Arzneimittel Ramucirumab](#). Symptomatik und Lebensqualität werden nicht signifikant beeinflusst.
- Afatinib und Erlotinib sind, unabhängig vom EGFR-Mutationsstatus, zugelassen für Patient*innen mit Plattenepithelkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen Chemotherapie. In einer randomisierten Studie wurde Afatinib versus Erlotinib getestet. Afatinib führte zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,82; median 1,1 Monate) und des progressionsfreien Überlebens, nicht der Remissionsrate. Diarrhoe und Stomatitis im CTCAE Grad $\geq 3/4$ traten häufiger unter Afatinib, Exanthem (Rash) häufiger unter Erlotinib auf.

6.2 Therapieoptionen

6.2.1 Operation

6.2.1.1 Primärtumor

Die Operation ist die Hauptmodalität bei kurativem Anspruch. Standard ist die Lobektomie [10, 27, 28]. Eine alternative Option bei T1 und T2 Tumoren ist die minimal-invasive, videoassistierte thorakoskopische Operation (VATS). Sie hat sich inzwischen bei Stadium I-Tumoren als Standard etabliert und ist mit einer geringeren postoperativen Morbidität assoziiert. Langzeitdaten vergleichender randomisierter Studien zum onkologischen Ergebnis der beiden Methoden stehen aus.

Weniger ausgedehnte Resektionen als eine Lobektomie wirken sich positiv auf die postoperative Lungenfunktion auf, sind aber mit einem erhöhten Rezidivrisiko belastet [10]. Sie werden im Stadium I bei Patient*innen mit Kontraindikationen gegen eine Lobektomie empfohlen.

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

6.2.1.2 Lymphknoten

Ziel einer Lymphknotenentfernung im Rahmen der Tumoroperation ist die Verbesserung der Prognose durch exakte Bestimmung des Tumorstadiums (N-Status) als Grundlage der stadien-

adaptierten postoperativen Therapie. Je nach Ausmaß der Lymphknotenentfernung wird unterschieden:

- Systematische Lymphknotendisektion: Dabei werden in vordefinierten Kompartimenten (interlobär, hilär und mediastinal) alle Lymphknotenstationen und die dort vorhandenen Lymphknoten komplett entfernt. Dieses Verfahren hat die höchste Sensitivität zur Diagnose eines vorhandenen Lymphknotenbefalls. Es wird als Standard empfohlen [10].
- Systematisches Lymphknotensampling: Hierbei werden aus den vordefinierten Lymphknotenstationen einzelne Lymphknoten entfernt.
- Punktueller Lymphknotensampling: Entfernung einzelner auffälliger Lymphknoten.

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

6.2.2 Strahlentherapie

6.2.2.1 Alleinige Strahlentherapie

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

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

Bei operierten Patient*innen ist eine Bestrahlung nach inkompletter Resektion indiziert. In der postoperativen Situation nach R0 Resektion bei N0 oder N1 Status hat sie einen ungünstigen Einfluss auf die Prognose und ist nicht indiziert. Bei höheren N-Stadien führte die postoperative Strahlentherapie zu einer Verbesserung der lokalen Kontrolle, allerdings nicht des krankheitsfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens und kann daher nicht mehr regelhaft empfohlen werden [37]. Die Bewertung des mediastinalen Befalls sollte differenziert und multidisziplinär diskutiert werden.

Die prophylaktische Schädelbestrahlung von Patient*innen im Stadium III reduziert die Inzidenz von Hirnmetastasen, hat aber keinen Einfluss auf die krankheitsfreie und die Gesamtüberlebensrate nach 1 Jahr und wird beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom nicht empfohlen.

Eine kritische Nebenwirkung ist die Strahlenpneumonitis. Symptomatisch wird sie bei 5-15% der Patient*innen. Zeitpunkt des Auftretens und Schweregrad sind abhängig von der Gesamtdosis, dem bestrahlten Volumen, der Fraktionierung, zeitgleich gegebener Chemotherapie und weiteren individuellen Faktoren [105]. Krankheitszeichen reichen von Hustenreiz bis zu respiratorischer Insuffizienz. Der akuten Pneumonitis folgt oft der Übergang in eine pulmonale Fibrose. Sie kann innerhalb von 6-24 Monaten nach Ende der Bestrahlung auftreten. Zur Diagnostik der Strahlenpneumonitis ist das Thorax CT geeignet, siehe Kapitel 8 Nachsorge. Die funktionelle Einschränkung wird mittels Lungenfunktionstestung einschließlich der Diffusionskapazität erfasst und quantifiziert.

6.2.2.2 Kombinierte Radiochemotherapie

Die Kombination von Strahlentherapie mit der medikamentösen Tumorthherapie ist effektiver als die Strahlentherapie allein und bei Patient*innen im Stadium III indiziert [44, 53, 106]. Effektive Medikamente und Kombinationen für die Radiochemotherapie sind

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

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

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

6.2.3 Medikamentöse Therapie

6.2.3.1 Adjuvante Systemtherapie

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

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

taxel, Etoposid, Gemcitabin oder Pemetrexed, siehe auch die aktuell gültigen Zulassungsinformationen und [Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle](#).

- Die Kombination der Chemotherapie mit einem Anti-Angiogenese-Inhibitor führte nicht zur Verlängerung der Überlebenszeit bzw. einer Erhöhung der Überlebensrate.
- Daten zum Wert von Immuncheckpoint-Inhibitoren in der adjuvanten Systemtherapie liegen bisher nicht vor.
- Bezüglich des Einsatzes von Osimertinib verweisen wir auf Kapitel [6.1.3](#).

6.2.3.2 Induktionschemotherapie

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

- Randomisierte Studien und Metaanalysen zeigen keinen Unterschied zwischen der prä- oder postoperativen Chemotherapie.
- Die Therapieadhärenz ist präoperativ möglicherweise höher als postoperativ.
- Die postoperative Chemotherapie nach Pneumonektomie ist mit einer deutlich niedrigeren Therapieadhärenz assoziiert, und weist eine deutlich höhere Morbiditätsrate auf als nach Lobektomie.

Effektive Kombinationen medikamentöser Tumorthherapie für die Induktionsmodalität sind

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

Empfohlene Dosierungen sind unter [Lungenkarzinom Therapieprotokolle](#) zusammengefasst. Die Wahl der Medikamente richtet sich nach der Komorbidität der Patient*innen. In der Regel werden vier Zyklen der Induktions-Chemotherapie (wie bei der adjuvanten Therapie) appliziert und die Operation etwa 4 Wochen nach Tag 1 des 4. Zyklus der Chemotherapie geplant. Molekulargezielte Therapien (Kinase-Inhibitoren und Antikörper) ersetzen zum heutigen Zeitpunkt die perioperative Chemotherapie bei Patient*innen mit kurativem Therapieansatz nicht. Solche Therapieansätze sollten innerhalb klinischer Studien zur Anwendung kommen. Erste Daten zur Induktionstherapie mit Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren und Chemotherapie deuten eine Steigerung der Rate pathohistologischer Komplettremissionen an.

6.2.3.3 Substanzen (in alphabetischer Reihenfolge)

Medikamentöse Tumorthherapie wird beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom eingesetzt in der primären (neoadjuvanten) und der adjuvanten Situation, in Kombination mit Strahlentherapie und in der Palliation, siehe [Abbildungen 5, 6, 7 und 8](#). Für weitere Informationen verweisen wir auf den aktuellen Zulassungsstatus.

6.2.3.3.1 Afatinib

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

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

Bei Patient*innen mit Plattenepithelkarzinom und Progress nach oder unter einer platinhaltigen Erstlinientherapie führte Afatinib im Vergleich mit Erlotinib zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,81; median 1,1 Monate) und des progressionsfreien Überlebens (HR 0,82; median 0,5 Monate), siehe [Arzneimittel Bewertung Afatinib Plattenepithelkarzinom](#).

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

6.2.3.3.2 Alectinib

Alectinib ist ein Zweitgenerations-ALK Inhibitor mit einer höheren Spezifität für die ALK-Kinase als Crizotinib. In der Erstlinientherapie führte Alectinib in einer Dosierung von 1.200 mg/Tag gegenüber Crizotinib zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,50) und zu einer signifikanten Reduktion des Auftretens von ZNS-Metastasen, siehe [Arzneimittel Alectinib](#). Die Ergebnisse einer zweiten, nur in Japan durchgeführten Studie mit einer Dosierung von 600 mg/Tag bestätigen die Daten. In der Zweitlinientherapie führte Alectinib in zwei nicht-randomisierten Phase-II-Studien mit insgesamt 225 Patient*innen zu einer Ansprechrate von 51,3% und zu progressionsfreien Überlebenszeiten von 8,2 bzw. 8,9 Monaten, siehe [Arzneimittel Alectinib](#). Schwere Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 betreffen vor allem erhöhte Laborwerte (Daten aus der Zweitlinientherapie): Creatinkinase (CK) (8%), GPT (6%) und GOT (5%). Häufigste Nebenwirkungen im CTCAE Grad 1/2 sind Obstipation (33-36%), Fatigue (26-33%), periphere Ödeme (23-25%) und Myalgie (24%). Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3-5 traten in der Erstlinientherapie bei 41% der Patient*innen unter Alectinib auf. Nebenwirkungen, die unter Alectinib häufiger als unter Crizotinib auftraten waren Anämie, Myalgie, erhöhtes Bilirubin, Gewichtszunahme, muskuloskeletale Schmerzen und Photosensibilität.

6.2.3.3.3 Atezolizumab

Atezolizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-L1 Antikörper und gehört zur Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Die Monotherapie mit dem Anti-PDL1-Antikörper Atezolizumab führte bei Patient*innen mit PD-L1 auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder einer Rate PD-L1 positiver Tumor-infiltrierender Immunzellen (IC) von $\geq 10\%$ gegenüber platinhaltiger Chemotherapie zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,59; 20,2 vs 13,1 Monate), zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,63; Median 3,1 Monate) [97]. Bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen führte die Kombination von Atezolizumab mit Carboplatin / Paclitaxel / Bevacizumab (BCP) gegenüber BCP zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,78; Median 5,5 Monate) und des progressionsfreien Überlebens (HR 0,62; Median 1,5 Monate) [65]. Bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen führte auch die Kombination von Atezolizumab mit Carboplatin / nab-Paclitaxel gegenüber Carboplatin / nabPaclitaxel zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,79; Median 4,7 Monate) und des progressionsfreien Überlebens (HR 0,64; Median 1,5 Monate) [101]. Atezolizumab führte in der Zweitlinientherapie von Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC in der Zulassungsstudie und einer weiteren randomisierten Studie gegenüber Docetaxel zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (OAK: HR 0,73; Median 4,2 Monate; POPLAR: HR 0,73; Median 2,9 Monate), unabhängig vom Nachweis einer PD-L1-Expression auf den Tumorzellen, siehe [Arzneimittel Atezolizumab](#). Atezolizumab führte nicht zur Steigerung der Remissionsraten und nicht zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Die Rate schwerer Nebenwirkungen unter Atezolizumab ist niedriger als unter Docetaxel. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten mit insgesamt 37% unter Atezolizumab deutlich seltener als unter Docetaxel mit 54% auf. Fatigue (14%), Übelkeit (9%), Appetitlosigkeit (9%) und Asthenie (8%) waren die häufigsten Nebenwirkungen, ebenso traten immunvermittelte Nebenwirkungen auf [107].

6.2.3.3.4 Bevacizumab

Bevacizumab ist ein monoklonaler, antiangiogen wirksamer Antikörper. In der Erstlinientherapie von Patient*innen mit Nicht-Plattenepithelkarzinomen führte Bevacizumab in Kombination mit Platin-haltiger Kombinationschemotherapie zu einer Steigerung der Remissionsraten und zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard 0,79; Median 2 Monate). Nachdem in einer frühen Phase II Studie schwere Hämoptysen bei Plattenepithelkarzinomen auftraten, wurden diese Patient*innen von den Zulassungsstudien ausgeschlossen. In einer neuen Studie zur Erstlinientherapie von Nicht-Plattenepithelkarzinomen verlängert die Kombination von Atezolizumab mit Carboplatin / Paclitaxel / Bevacizumab (ABCP) gegenüber BCP die Gesamtüberlebenszeit (HR 0,78; Median 5,5 Monate) und das progressionsfreie Überleben (HR 0,62; Median 1,5 Monate) [65]. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 in den Zulassungsstudien waren: Blutung (4 %), Hypertonie (5 - 9 %), Asthenie (15 - 17 %), Fatigue (5 %), Proteinurie (1 - 4 %) und Neutropenie in Kombination mit Chemotherapie.

6.2.3.3.5 Brigatinib

Brigatinib ist ein Inhibitor von ALK und von EGFR. Es ist zugelassen für die Erst- und Zweitlinientherapie des ALK+ NSCLC. Brigatinib führte in der ALTA-L1-Studie gegenüber Crizotinib zu einer signifikanten Erhöhung der Remissionsrate und zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einer Hazard Ratio von 0,48 [74]. Brigatinib führte in der Gesamtpopulation nicht zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bei allerdings noch nicht finalen Daten, siehe [Arzneimittel Brigatinib](#). In der Zulassungsstudie zur Zweitlinientherapie wurden zwei verschiedene Dosierungen getestet. In der zugelassenen

Dosierung von 180 mg/Tag führte Brigatinib zu einer Ansprechrate von 54%, bei ZNS-Metastasen von 67%. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 16,7 Monaten, die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 34,1 Monaten, siehe [Arzneimittel Brigatinib](#). Brigatinib wurde nicht im direkten Vergleich gegenüber Alectinib oder Ceritinib untersucht. In der Erstlinientherapie führte Brigatinib gegenüber Crizotinib zu einer Senkung des kombinierten Endpunktes progressionsfreien Überlebens und Tod (HR 0,49; Median noch nicht erreicht). Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten in der Zulassungsstudie bei 69,1% der Patient*innen unter Brigatinib auf. Schwere Nebenwirkungen, die bei mehr als 5% der Patient*innen auftraten, waren Hypertonie und Erhöhung der CK. Ebenfalls beobachtet wurden eine Erhöhung von Amylase und Lipase. Pulmonale Nebenwirkungen Grad 3/4 traten früh in der Behandlung in 2,7 % der Patient*innen auf. Zu den Zulassungsbedingungen in D-A-CH verweisen wir auf den Zulassungsstatus.

6.2.3.3.6 Carboplatin

Carboplatin ist ein Platinderivat. Es hat ein günstigeres Nebenwirkungsspektrum als Cisplatin, ist allerdings auch etwas weniger effektiv. Die Remissionsraten sind signifikant niedriger, die Überlebenszeiten sind vergleichbar. Spezifische schwere Nebenwirkungen sind Hämatotoxizität (Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie), Übelkeit und Erbrechen, Neurotoxizität. Die Entscheidung der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im Einzelfall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren.

6.2.3.3.7 Ceritinib

Ceritinib ist ein Zweitgenerations-ALK Inhibitor mit einer höheren Spezifität für die ALK-Kinase als Crizotinib. Ceritinib führte in der Erstlinientherapie gegenüber Platin-basierter Chemotherapie zu einer Erhöhung der Remissionsrate (72,5 vs. 26,7%) und zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,55; Median 8 Monate). Der Einfluss von Ceritinib auf die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit ist statistisch nicht signifikant ($p=0,056$), aber aufgrund einer hohen Switching-(Crossover-)Rate aus dem Chemotherapie- in den Ceritinib-Arm nur eingeschränkt bewertbar, siehe [Arzneimittel Ceritinib](#). In der Zweitlinientherapie führte Ceritinib gegenüber Chemotherapie zur Erhöhung der Remissionsrate von 6,9% auf 39,1% und zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,49; Median 3,8 Monate). Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht verlängert, siehe [Arzneimittel Ceritinib](#). Schwere Nebenwirkungen von Ceritinib sind Hepatotoxizität, gastrointestinale Toxizität, Verlängerung der QT-Zeit und Bradykardie. Weitere Nebenwirkungen sind Diarrhoe, Übelkeit/Erbrechen, Fatigue, erhöhte Transaminasen, abdominale Schmerzen und Appetitlosigkeit. Die jetzt zugelassene, niedrigere Dosierung ist mit weniger Nebenwirkungen belastet.

6.2.3.3.8 Cisplatin

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

platin oder Cisplatin) sollte sich im Einzelfall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren.

6.2.3.3.9 Crizotinib

Crizotinib ist ein oraler Inhibitor der Phosphorylierung von Tyrosinkinasen wie ALK, MET und ROS1. In der Erstlinientherapie bei Patient*innen mit ALK-Mutationen führte Crizotinib gegenüber einer platinhaltigen Chemotherapie + Pemetrexed zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,454; Median 3,9 Monate), zu einer Steigerung der Remissionsrate (74 vs. 45%), zur Reduktion krankheitsassoziierter Symptome und zu einer Reduktion der Nebenwirkungen. Die Überlebenszeit war in den beiden Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich, allerdings fand bei 70,2% der Patient*innen im Chemotherapie-Arm ein Switching zu Crizotinib statt, siehe [Arzneimittel Crizotinib](#). In einer direkt vergleichenden Studie zur Erstlinientherapie führte Alectinib gegenüber Crizotinib zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, nicht der Gesamtüberlebenszeit.

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

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

6.2.3.3.10 Dabrafenib

Dabrafenib ist ein BRAF-Inhibitor. Dabrafenib führte in Kombination mit Trametinib in der Erstlinientherapie bei Patient*innen mit BRAF^{V600}-Mutation in einer einarmigen Phase-II-Studie zu einer Remissionsrate von 64% und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 24,6 Monaten, in der Zweitlinientherapie zu einer Remissionsrate von 63% und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 18,2 Monaten, siehe [Arzneimittel Dabrafenib](#). Im indirekten Vergleich ist die Rate schwerer Nebenwirkungen niedriger als unter Chemotherapie. Daten randomisierter Studien liegen nicht vor. Nebenwirkungen, die unter Dabrafenib+Trametinib bei mehr als 5% der Patient*innen im CTCAE-Grad 3/4 auftraten, waren Neutropenie (5%), Hyponatriämie (7%) und Anämie (5%). Häufigste Nebenwirkung war Fieber (16%). Ein Plattenepithelkarzinom der Haut trat bei 2 Patient*innen (4%) auf. Schwere Nebenwirkungen traten bei 56% der Patient*innen auf.

6.2.3.3.11 Dacomitinib

Dacomitinib ist ein irreversibler Inhibitor der EGFR-Tyrosinkinasen. In der randomisierten Zulassungsstudie ARCHER 1050 führte Dacomitinib in der Erstlinientherapie gegenüber Gefitinib zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,59; Median 5,5 Monate) und zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,76, Median 7,3 Monate), [Arzneimittel Dacomitinib](#). Der Unterschied der Überlebenszeit war in der Gesamtstudie signifikant, nicht in den Subgruppen der Patient*innen mit del19 bzw. L858. Patient*innen mit Hirnmetastasen und mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen waren nicht eingeschlos-

sen. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 53% der Patient*innen in der Zulassungsstudie auf. Häufigste Nebenwirkungen in allen Schweregraden waren Akne (14%), Diarrhoe (8%) und Paronychie (7%).

6.2.3.3.12 Docetaxel

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

6.2.3.3.13 Durvalumab

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

6.2.3.3.14 Entrectinib

Entrectinib ist ein Inhibitor der neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinasen (NTRK) und ein Inhibitor von ROS1. Entrectinib wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren und Nachweis einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion eingesetzt. Es ist zugelassen bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen, siehe [Arzneimittel Entrectinib](#). In der Zulassungsstudie erreichten 8 von 12 NSCLC-Patient*innen eine Remission, der Median der progressionsfreien Überlebenszeit lag bei 14,9 Monaten [84]. Die Sicherheit von Entrectinib wurde bei allen Patient*innen der Zulassungsstudien erfasst. Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 traten bei 68,5% der Patienten auf. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Fatigue, Dysgeusie, Ödeme mit Gewichtszunahme, Verwirrtheit, Diarrhoe, Übelkeit, Dysästhesie, Dyspnoe, Anämie, Kreatininanstieg und kognitive Störungen.

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

6.2.3.3.15 Erlotinib

Erlotinib ist ein oraler Inhibitor der Tyrosinkinase-Aktivität des EGF-Rezeptors (EGFR). In einer direkt vergleichenden Studie zur Erstlinientherapie bei Patient*innen mit aktivierender EGFR Mutation führte Osimertinib gegenüber Erlotinib oder Gefitinib zu einer Verlängerung der progressionsfreien und Überlebenszeit und des Gesamtüberlebens (38,6 vs 31,8 Monate; HR 0,80; $p = 0,046$) [66]. Die Wirksamkeit von Erlotinib wird durch die Kombination mit antiangiogenetisch wirksamen Antikörpern gesteigert, unabhängig von der Art der EGFR-Mutation. Sowohl die Kombination von Erlotinib mit dem Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab führte in einer japanischen Studie gegenüber Erlotinib zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,605; Median 3,6 Monate) [63] als auch die Kombination von Erlotinib mit dem VEGFR-Antikörper Ramucirumab (HR 0,59; Median 7 Monate) [65]. In beiden Studien war die Gesamtüberlebenszeit zum Zeitpunkt der Publikation durch die Kombinationstherapie nicht verlängert.

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

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

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

6.2.3.3.16 Gefitinib

Gefitinib ist ein oraler Inhibitor der Tyrosinkinase-Aktivität des EGF-Rezeptors (EGFR). In einer randomisierten Studie von Afatinib gegenüber Gefitinib waren das progressionsfreie Überleben kürzer und die Remissionsrate niedriger bei Patient*innen mit Deletion 19 und L858R im Gefitinib-Arm, die Rate der Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen war gleich. In einer direkt vergleichenden Studie zur Erstlinientherapie führte Osimertinib gegenüber Erlotinib oder Gefitinib zu einer Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.

Charakteristische Nebenwirkung ist ein Akne-artiger Hautausschlag (Rash). Er tritt bei 66 % der Patient*innen auf, im Schweregrad 3/4 bei 3 %. Weitere schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die in großen randomisierten Studien auftraten, waren Diarrhoe (4%), Anorexie (1-5%) und Anämie (2%).

6.2.3.3.17 Gemcitabin

Gemcitabin ist ein Pyrimidin-Analogon und gehört mit den Taxanen, Vinorelbin, Irinotecan und Pemetrexed zu den sogenannten Drittgenerationszytostatika. Gemcitabin ist ein wirksamer Kombinationspartner der Platinderivate in der primären (neoadjuvanten), adjuvanten und in der palliativen Therapie. In der palliativen Platin-haltigen Kombinationstherapie ist es äquieffektiv zu den Taxanen, kann aber auch in nicht Platin-haltiger Therapie eingesetzt werden, siehe [Lungenkarzinom Therapieprotokolle](#). In der ECOG-Studie zum Vergleich von vier Platin-haltigen

Kombinationstherapien traten die folgenden schweren Nebenwirkungen (Grad 3/4) bei Cisplatin/Gemcitabin auf: Neutropenie (63%), febrile Neutropenie (4%), Anämie (28%), Thrombozytopenie (50%), Erbrechen (35%), Nephrotoxizität (9%), Neuropathie (9%) und Fatigue (17%).

6.2.3.3.18 Ipilimumab

Ipilimumab ist ein Medikament aus der Gruppe der monoklonalen Antikörper. Es blockt den inhibitorischen T Zell-Regulator CTLA-4 und verstärkt dadurch die autologe Immunantwort. Zu den Zulassungsbedingungen verweisen wir auf die aktuell gültigen Zulassungsinformationen. In dieser Kombination führte Ipilimumab/Nivolumab unabhängig von der PD-L1 Expression gegenüber einer konventionellen Chemotherapie zur signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens (HR 0,66; Median 15,6 vs 10,9 Monate) [102]. Die Rate schwerer, Therapie-assoziiertes Nebenwirkungen wurde durch die Hinzunahme der Immuncheckinhibitoren erhöht (24,5 vs 13,9%), auch die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen (18,1 vs 9,1%). Häufigste immunvermittelte Nebenwirkungen betrafen die Haut (34% der Patienten) und endokrine Funktionen (23,8%).

6.2.3.3.19 Larotrectinib

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

6.2.3.3.20 Lorlatinib

Lorlatinib ist ein Inhibitor der Anaplastic Lymphoma Kinase, spezifisch designt zur Überwindung der Blut-Hirn-Schranke. Lorlatinib ist zugelassen bei Patient*innen mit ALK+ NSCLC nach Vortherapie mit Alectinib, Ceritinib und Crizotinib, siehe auch die aktuell gültigen Zulassungsinformationen. In der nicht-randomisierten Zulassungsstudie wurde unter Lorlatinib eine Ansprechrate von etwa 40% erreicht, mit Unterschieden in Abhängigkeit von der Vortherapie. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 16% der Patient*innen auf. Häufigste Nebenwirkungen unter Lorlatinib waren Hypercholesterinämie (81%) und Hypertriglyceridämie (60%). Lorlatinib wurde in der CROWN Phase III Studie gegenüber Crizotinib in der Erstlinientherapie geprüft und war hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens signifikant überlegen (HR 0,28). Hinsichtlich der Progression im ZNS wies Lorlatinib eine HR von 0.07 ($p < 0,001$) auf [77]. Lorlatinib ist derzeit nur für die Zweitlinientherapie nach Crizotinib zugelassen.

Lorlatinib ist ebenfalls wirksam bei ROS1-positiven Patient*innen, und führte zu einer Ansprechrate von etwa 50%, siehe auch die aktuell gültigen Zulassungsinformationen.

6.2.3.3.21 Nintedanib

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

6.2.3.3.22 Nivolumab

Nivolumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1-Antikörper und gehört zur Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Ipilimumab wurde im Oktober 2020 durch die EMA für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen/metastasierten NSCLC in Kombination mit Nivolumab und Chemotherapie zugelassen. In dieser Kombination führte Ipilimumab/Nivolumab unabhängig von der PD-L1 Expression gegenüber einer konventionellen Chemotherapie zur signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens (HR 0,66; Median 15,6 vs 10,9 Monate) [102]. Die Rate schwerer, Therapie-assoziiertes Nebenwirkungen wurde durch die Hinzunahme der Immuncheckkinhibitoren erhöht (24,5 vs 13,9%), auch die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen (18,1 vs 9,1%) [107]. Häufigste immunvermittelte Nebenwirkungen betrafen die Haut (34% der Patienten) und endokrine Funktionen (23,8%). Zum Management von Nebenwirkungen der Immuncheckpoint-Inhibitoren.

In einer randomisierten Studie zur Zweitlinientherapie führte Nivolumab bei Patient*innen mit Plattenepithelkarzinom gegenüber Docetaxel zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (HR 0,59; Median 3,2 Monate), des progressionsfreien Überlebens (HR 0,62; Median 0,7 Monate), zu einer Steigerung der Remissionsrate und zu einer Reduktion der Therapieebenenwirkungen, siehe [Arzneimittel Nivolumab](#). Bei Patient*innen mit Nicht-Plattenepithelkarzinom führte Nivolumab im randomisierten Vergleich mit einer Docetaxel-Monotherapie ebenfalls zu einer signifikanten Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,73; Median 2,8 Monate), einer Steigerung der Remissionsrate, nicht zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, siehe [Arzneimittel Nivolumab](#).

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 unter Nivolumab waren Fatigue (1%), Übelkeit (1%), Appetitlosigkeit (1%), Diarrhoe (1%) und Leukozytopenie (1%). Fatigue war auch die häufigste aller Nebenwirkungen (16%) unter Nivolumab, gefolgt von Appetitlosigkeit (10-11%), Asthenie (10%), Übelkeit (9-12%) und Diarrhoe (8%), ebenso traten immunvermittelte Nebenwirkungen auf.

6.2.3.3.23 Osimertinib

Osimertinib ist ein oraler EGFR Tyrosinkinase-Inhibitor der dritten Generation. Zuerst wurde er zugelassen wegen seiner hohen Wirksamkeit bei Patient*innen mit einer Mutation T790M. Bei diesen Patient*innen führte Osimertinib gegenüber einer Kombinationstherapie mit Cis- oder Carboplatin/Pemetrexed zur Steigerung der Remissionsrate (71 vs 31%) und der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,37; Median 5,7 Monate). Osimertinib-assoziierte Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei mehr als 13% der Patient*innen auf. Die häufigsten Nebenwirkun-

gen unter Osimertinib sind Diarrhoe (42%), Exanthem (24%), Übelkeit (17%) und Appetitlosigkeit (16%) und Obstipation (15%).

In der randomisierten FLAURA-Studie führte Osimertinib in der Erstlinientherapie gegenüber Erlotinib oder Gefitinib zu einer deutlichen Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,46; 18,9 vs 10,2 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (38,6 vs 31,8 Monate; HR 0,80; $p = 0,046$). Der Überlebensvorteil für Patient*innen mit del19 war besonders ausgeprägt mit HR 0,68 [66].

In der ADAURA-Studie bei Patient*innen mit einer EGFR common mutation (del19, L858R) in den Stadien II und IIIA (UICC7) nach einer R0 Resektion führte die adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre gegenüber Placebo zur signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (HR 0,17; $p < 0,001$) und zur Reduktion des Risikos einer ZNS Metastasierung um 90 % [40]. Reife Daten zum Einfluss von adjuvantischem Osimertinib auf die Gesamtüberlebenszeit liegen noch nicht vor. Zu den Zulassungsbedingungen verweisen wir auf die aktuell gültigen Zulassungsinformationen.

Eine neue Beobachtung ist das häufige Auftreten schwerer, immunvermittelter Nebenwirkungen wie Pneumonitiden bei Einsatz von Osimertinib nach einer Therapie mit PD-(L)1-Inhibitoren. Diese Nebenwirkungen wurden nicht vermehrt beim Einsatz von TKI vor PD-(L)1-Inhibitoren beobachtet [107].

6.2.3.3.24 Paclitaxel / nab-Paclitaxel

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

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

6.2.3.3.25 Pembrolizumab

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

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

In der Zweitlinientherapie führte Pembrolizumab Monotherapie gegenüber Docetaxel zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (HR 0,71; median 1,9 Monate), zu einer Steigerung der Remissionsrate und zu einer Reduktion schwerer Therapienebenwirkungen. Das progressionsfreie Überleben wurde nicht signifikant verlängert. Pembrolizumab ist in der Zweitlinientherapie nur zugelassen bei Patient*innen mit immunhistochemischem Nachweis einer PD-L1-Expression bei mindestens 1% der Tumorzellen.

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

6.2.3.3.26 Pemetrexed

Pemetrexed ist ein Inhibitor verschiedener Folinsäure-abhängiger Enzyme. In der Erstlinientherapie von Patient*innen mit Adenokarzinom oder mit großzelligem Karzinom ist es ein wirksamerer Kombinationspartner von Cisplatin als Gemcitabin. TTF1 Negativität ist ein negativer prädiktiver Faktor für Pemetrexed [60]. Bei diesen Patienten ist ein Ersatz durch ein Gemcitabin-, Taxan- oder Vinorelbin-basiertes Therapieregime zu diskutieren. Bei Patient*innen mit Adenokarzinom, die unter einer Platin-haltigen Erstlinientherapie nicht progredient waren, führte eine alternierende (switch maintenance) und eine kontinuierliche (continuous maintenance) Erhaltungstherapie mit Pemetrexed zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die in den Zulassungsstudien auftraten, waren: Fatigue (5 %), Neutropenie (3-5 %), Anämie (2-4 %), Infektionen / febrile Neutropenie (2 %), Thrombozytopenie (2 %) und Anorexie (2 %).

6.2.3.3.27 Ramucirumab

Ramucirumab ist ein humaner IgG1-Antikörper, der spezifisch und mit hoher Affinität an die extrazelluläre Domäne des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptor-2 (VEGFR2) bindet. Zu den Zulassungsbedingungen verweisen wir auf die aktuell gültigen Zulassungsinformationen. Bei Patient*innen im Progress nach oder unter einer platinhaltigen Erstlinientherapie führte Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel gegenüber einer Docetaxel-Monotherapie zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,86; median 1,4 Monate), des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,76; median 1,5 Monate) und der Remissionsrate von 14 auf 23%, siehe [Arzneimittel Ramucirumab](#). Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patient*innen in der Kombination von Docetaxel + Ramucirumab und

häufiger als im Kontrollarm auftraten, waren Neutropenie (49%), febrile Neutropenie (16%), Fatigue (14%) und Hypertonie (6%).

Bei Patient*innen mit EGFR Mutationen führte die Kombination von Erlotinib + Ramucirumab gegenüber Erlotinib zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,59; Median 7 Monate), nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [64].

6.2.3.3.28 Trametinib

Siehe Kapitel [6. 2. 3. 3. 10.](#)

6.2.3.3.29 Vinorelbin / Vinca-Alkaloide

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

6.3 Besondere Situationen

6.3.1 Bronchus- und Trachealstenose

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

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

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

6.3.2 Maligner Pleuraerguss

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

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

Basierend auf einer Metaanalyse von 36 randomisierten Studien mit insgesamt 1499 Patient*innen hat sich die thorakoskopische Talkumpleurodese als Standard etabliert [108]. Aktuellere Studien zeigen, dass auch andere Konzepte wie die Talkumapplikation über einen Katheter oder die langfristige Insertion getunnelter Pleuradrainagen (Indwelling Pleural Catheter) vergleichbare Resultate in der Symptomlinderung erzielen können. Ergebnisse großer randomisierter Studien zur Etablierung eines neuen Standards stehen aus.

6.3.3 Knochenmetastasen

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

Systemische Maßnahmen sind die kausale Therapie und die Gabe von Knochen-modifizierenden Substanzen (Bisphosphonate, RANKL Antikörper). Knochen-modifizierende Substanzen können das Risiko von Skelett-Komplikationen bei ossärer Metastasierung solider Tumore reduzieren. In der Subgruppenanalyse einer multizentrischen Studie zum Vergleich von Zoledronat und Denosumab bei soliden Tumoren zeigten Patient*innen mit NSCLC unter Denosumab keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf Skelett-bezogene Ereignisse, aber eine signifikant längere Überlebenszeit [109].

Bisphosphonate sind zusätzlich indiziert bei Hyperkalzämie.

6.3.4 Hirnmetastasen

Erste Maßnahme bei symptomatischer Metastasierung ist die Gabe von Steroiden zur Reduktion des perifokalen Ödems. Bei isolierten, resektablen Hirnmetastasen werden die lokale chirurgische Therapie oder die gezielte lokale Bestrahlung (Gamma-Knife, Cyber-Knife, stereotaktische Bestrahlung) empfohlen. Bei Patient*innen mit solitären Hirnmetastasen besteht ein kurativer Therapieansatz in Kombination mit einer optimalen Lokalthherapie des Lungentumors, siehe [Abbildung 4](#) und Kapitel [6.1.6.1](#). Bei Patient*innen mit kleinen und asymptomatischen Hirnmetastasen ist ein abwartendes Verhalten mit MRI-Kontrollen unter Systemtherapie eine Alternative zur primären Lokalthherapie [110]. Besonders einige der molekular zielgerichteten Medikamente haben eine hohe Wirksamkeit im ZNS.

6.3.5 Isolierte Lebermetastasen

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

6.3.6 Isolierte Nebennierenmetastasen

Patient*innen mit isolierten Nebennierenmetastasen sind eine distinkte Gruppe. Mit Resektion der Nebennierenmetastase sowie optimaler lokaler Therapie des Primärtumors besteht ein kurativer Ansatz, siehe [Abbildung 4](#) und Kapitel [6.1.6.1](#). Der Nutzen einer lokoregionalen Therapie von Nebennierenmetastasen ist bei Patient*innen in retrospektiven Analysen gezeigt, Ergebnisse prospektiver Studien liegen nicht vor.

7 Rehabilitation

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

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

8 Nachsorge und Kontrolluntersuchungen

8.1 Kurative Therapie

Ziele der Nachsorge sind die frühzeitige Diagnose eines Rezidivs mit dem Ziel der Verlängerung der Überlebenszeit / Erhöhung der Heilungschance, die Erkennung von Nebenwirkungen der Therapie und Vorsorge. Bei Patient*innen mit Lungenkarzinom ist der Wert einer intensiven, strukturierten Nachsorge in Bezug auf eine Verlängerung der Überlebenszeit nicht gesichert. Nach kurativer Therapie ist Ziel der Nachsorge auch die frühzeitige Diagnostik eines Zweittumors. Bei einigen Patient*innen mit Rezidiv oder einem Zweitkarzinom besteht ein kuratives Potenzial [111]. Bei diesen Patient*innen kann das Nachsorgeintervall auf 6-8 Wochen verkürzt werden [8].

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

Tabelle 10: Strukturierte Nachsorge nach kurativer Therapie

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

Legende:
(X) nach Strahlentherapie;

Bei Patient*innen nach alleiniger Strahlentherapie oder nach Radiochemotherapie soll die Überprüfung der Lungenfunktion bis zum Ende des Pneumonitis-Risikos fortgeführt werden [112]. Bei Patient*innen mit einem individuell hohen Risiko der Entwicklung einer cerebralen Metastasierung (z. B. großzellige Karzinome, undifferenzierte Adenokarzinome, kleinzellige Karzinome oder Mischtumoren, seltene Lungentumorhistologien) sollte man durchaus erwägen, in realistischen Abständen (6-9 Monaten), allerdings nur in den ersten drei Jahren nach Lokalthherapie, MRT-Schädel Untersuchungen mit in das Nachsorgekonzept einzuplanen.

8.2 Palliative Maßnahmen

Bei Patient*innen in der palliativen Situation besteht in der Nachsorge nach medikamentöser Erstlinientherapie die Möglichkeit der frühzeitigen Einleitung einer Zweitlinientherapie bei Krankheitsprogress. Die S3 Leitlinie empfiehlt im Expertenkonsens die Verkürzung der dreimo-

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

Eine vielversprechende, neue Option bei Patient*innen in der palliativen Situation ist die langfristige Überwachung der Patient*innen und des Krankheitsverlaufs mittels eines Web-basierten Instrumentes. In einer französischen Studie wurden Patient*innen in fortgeschrittenen Stadien ohne Krankheitsprogress zwischen einer wöchentlichen, Web-basierten Selbsteinschätzung und einer standardisierten 3-bzw. 6-monatlichen CT Kontrolle randomisiert. Patient*innen im experimentellen Arm hatten ein signifikant längeres, medianes Überleben (HR 0,32; Median 7 Monate) [113].

9 Literatur

1. Kraywinkel, K., Schönfeld, I. Epidemiologie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. *Onkologie* 24, 946-951, 2018. DOI:10.1007/s00761-018-0480-2
2. Kraywinkel, K., Barnes, B. Epidemiologie des kleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. *Onkologie* 23, 334-339, 2017. DOI:10.1007/s00761-017-0218-6
3. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI:10.18444/5.03.01.0005.0014.0001). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. <http://www.krebsdaten.de/abfrage>, Letzte Aktualisierung: 17.12.2019, Abrufdatum: (03.02.2021)
4. Statistik Austria; http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/luftroehre_bronchien_lunge/index.html
5. <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/14/02/05/key/02/03.html>
6. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ et al.: The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *N Engl J Med* 383:649-649, 2020. DOI:10.1056/NEJMoa1916623
7. <http://www.gesetze-im-internet.de/bkv/BJNR262300997.html>
8. Aberle DR, Adams AM, Berg CD et al.: Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 365:395-409, 2011. DOI:10.1056/NEJMoa1102873
9. <http://www.who.int/fctc/en/>
10. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-007OL.html>
11. Szabo E, Mao JT, Lam S et al.: Chemoprevention of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 143(5 Suppl):e40S-60S. DOI:10.1378/chest.12-2348
12. Eberhardt W, Geißler M, Hoffmann H, Thomas M: Lungenkarzinom, in: Krebsfrüherkennung in Deutschland 2014 Evidenz – aktueller Stand – Perspektiven, Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO, Band 4:28-40, 2014. <https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/krebsfrueherkennung>
13. De Koning HJ, van der Last C, de Jong PA et al.: Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial, *N Engl J Med* 382:503-513, 2020. DOI:10.1056/NEJMoa1911793
14. Becker N, Motsch E, Trotter A et al.: Lung cancer mortality reduction by LDCT screening-Results from the randomized German LUSI trial. *Int J Cancer Jun 4 (Epub)*: DOI:10.1002/ijc.32486

15. Patz EF, Pinsky P, Gatsonis C et al. for the NLST Overdiagnosis manuscript writing team. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med* 174:269-274, 2014. DOI:10.1001/jamainternmed.2013.12738
16. Tanner NT, Kanodra NM, Gebregziabher M et al.: The Association between Smoking Abstinence and Mortality in the National Lung Screening Trial . *Am J Respir Crit Care Med* 193:534-541, 2016. DOI:10.1164/rccm.201507-14200C
17. Spiro SG, Gould MK, Colice GL: Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. ACCP Evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 143:149S-160S, 2007. DOI:10.1378/chest.07-1358
18. Rami-Porta R et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015 Jul;10(7):990-1003. DOI:10.1097/JTO.0000000000000559
19. Asamura H, Chansky K, Crowley J et al.: The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the N descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 10: 1675-1684, 2015. DOI:10.1097/JTO.0000000000000678
20. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J et al.: The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 10: 1515-1522. DOI:10.1097/JTO.0000000000000673
21. Nicholson A, Chansky K, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 11:300-311, 2016. DOI:10.1016/j.jtho.2015.10.008
22. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al.: The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (Eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thor Oncol* 11:39-51, 2016. DOI:10.1016/j.jtho.2015.09.009
23. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner Jr H et al.: Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA. *Chest* 132:243S-265S, 2007. DOI:10.1378/chest.07-1379
24. Travis WD: Pathology of Lung Cancer. *Clin Chest Med* 32:669-692, 2011. DOI:10.1016/j.ccm.2011.08.005
25. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT et al.: ERS/ESTS guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 34:17-41, 2009. DOI:10.1183/09031936.00184308
26. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM et al.: Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 100:1043-1049, 1999. PMID:10477528
27. Postmus PE, Kerr KM, Outkerk M et al.: Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28 Suppl 4:iv1-iv21, 2017. DOI:10.1093/annonc/mdx222
28. Non-small lung cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2021. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl
29. Mountain CF: Revisions in the International system for staging lung cancer. *Chest* 111:1710-1717, 1997. PMID:9187198

30. Travis TD, Brambilla B, Nicholson AG et al.: The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *J Thor Oncol* 10:1243-1260, 2015. [DOI:10.1097/JTO.0000000000000630](https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000630)
31. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. *Lancet* 375:1267-1277, 2010. [PMID:20338627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20338627/)
32. Haque W, Verma V, Polamraju P et al.: Stereotactic body radiation therapy versus conventionally fractionated radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* Jul 18, 2018: [DOI:10.1016/j.radonc.2018.07.008](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.07.008)
33. Yahya S, Ghafoor Q, Stevenson R et al.: Evolution of Stereotactic Ablative Radiotherapy in Lung Cancer and Birmingham's (UK) Experience. *Medicines* 5: pii:E77, 2018. [DOI:10.3390/medicines5030077](https://doi.org/10.3390/medicines5030077)
34. Chang JY, Senan S, Paul MA et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol* 16:630-637, 2015. [DOI:10.1016/S1470-2045\(15\)70168-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70168-3)
35. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D et al.: Cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer. Subgroup analysis of the lung adjuvant cisplatin evaluation. *J Thorac Oncol* 5:220-228, 2010. [PMID:20027124](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20027124/)
36. Tsutani Y, Imai K, Ito H et al.: Adjuvant chemotherapy for pathological stage I non-small cell lung cancer with high-risk factors for recurrence: A multicenter study. *ASCO Abstract* 8500, 2019. <https://s3.amazonaws.com/files.oncologymeetings.org/prod/s3fs-public/2019-05/am19-lung-cancer%e2%80%94non-small-cell-local-regionalsmall-cellother-thoracic-cancers>
37. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F 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 Lung ART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK) NCT00410683.X, *Lung Art ESMO* 2020. [DOI:10.1016/annonc/annonc325](https://doi.org/10.1016/annonc/annonc325)
38. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group*: Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer:a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 383: 1561-1571, 2014. [DOI:10.1016/S0140-6736\(13\)62159-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62159-5)
39. Felip E, Rosell R, Maestre JA et al.: Preoperative Chemotherapy Plus Surgery Versus Surgery Plus Adjuvant Chemotherapy Versus Surgery Alone in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 28:3138-3145, 2010. [DOI:10.1200/JCO.2009.27.6204](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.6204)
40. Wu YL, Tsuboi M, He J et al.: Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 383:1711-1723, 2020. [DOI:10.1056/NEJMoa2027071](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027071)
41. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM et al.: Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-III A (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 19:139-148,2018. [DOI:10.1016/S1470-2045\(17\)30729-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30729-5)
42. Wakelee H, Altorki NK, Zhou C et al.: IMpower010: Primary results of a phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-III A non-small cell lung cancer (NSCLC). *ASCO Annual Meeting*, Abstract 8500, 2021. <https://meetinglibrary.asco.org/record/195950/abstract>
43. Pless M, Stupp R, Ris HB, et al: SAKK Lung Cancer Project Group. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet* 386:1049-1056, 2015. [DOI:10.1016/S0140-6736\(15\)60294-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60294-X)
44. Chen X, Peng X, Zhou Y et al.: Comparing the benefits of chemoradiotherapy and chemotherapy for resectable stage III A/N2 non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol* 16:8, 2018. [DOI:10.1186/s12957-018-1313-x](https://doi.org/10.1186/s12957-018-1313-x)

45. Chiappetta M, Lococo F, Leuzzi G et al.: Survival Analysis in Single N2 Station Lung Adenocarcinoma: The Prognostic Role of Involved Lymph Nodes and Adjuvant Therapy. *Cancers* 13, 1326, 2021. DOI:10.3390/cancers13061326
46. Yun JK, Bok JS, Lee DG et al.: Long-term outcomes of upfront surgery in patients with resectable pathological N2 non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 58:59-69, 2020. DOI:10.1093/ejcts/ezaa042
47. Flentje M, Huber RM, Engel-Riedel W et al.: GILT-A randomised phase III study of oral vinorelbine and cisplatin with concomitant radiotherapy followed by either consolidation therapy with oral vinorelbine and cisplatin or best supportive care alone in stage III non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol* 192:216-222, 2016. DOI:10.1007/s00066-016-0941-8
48. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al.: Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell-Lung Cancer. *N Engl J Med* 377:1919-1929, 2017. DOI:10.1056/NEJMoa1709937
49. Aredo JV, Mambetsariev I, Hellyer JA et al.: Durvalumab for Stage III EGFR-Mutated NSCLC After Definitive Chemoradiotherapy. *J Thor Oncol* 16:1030-1041, 2021: DOI:10.1016/j.jtho.2021.01.1628
50. Burdett S, Stewart L, Rydzewska L: Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, Issue 3. DOI:10.1002/14651858.CD006157.pub2
51. Zhao Y, Wang W, Liang H et al.: The Optimal Treatment for Stage IIIA-N 2 Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg* 107:1866-1875, 2019. DOI:10.1016/j.athoracsur.2018.11.024
52. Eberhardt WE, Pöttgen C, Gauler TC et al.: Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPA-TUE). *J Clin Oncol* 33:4194-4201, 2015. DOI:10.1200/JCO.2015.62.6812
53. O'Rourke N, Roqué i Figuls M, Farré Bernadó N et al.: Concomitant chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, Issue 6. PMID:20556756
54. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E et al.: Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 28: 2181-2190, 2010. DOI:10.1200/JCO.2009.26.2543
55. Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A et al. behalf of the Japan Clinical Oncology Group Lung Cancer Study Group: Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). *Lancet Oncol* 13:671-678, 2012. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70139-0
56. Rusch V: Management of Pancoast tumours. *Lancet Oncol* 7:995-1005, 2006. PMID:17138221
57. Levy A, Hendriks LEL, Berghmans T et al.: EORTC Lung Cancer Group survey on the definition of NSCLC synchronous oligometastatic disease. *Eur J Cancer* 122:109-114, 2019. DOI:10.1016/j.ejca.2019.09.012
58. Guckenberger M, Lievens V, Bouma AB et al.: Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol* 21:e18-e28, 2020. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30718-1

59. Gomez DR, Tang C, Zhang J et al.: Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol* 37:1558-1565, 2019. DOI:[10.1200/JCO.19.00201](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00201)
60. Frost N, Zhamurashvili T, von Laffert M et al.: Pemetrexed-Based Chemotherapy Is Inferior to Pemetrexed-Free Regimens in Thyroid Transcription Factor 1 (TTF-1)-Negative, EGFR/ALK-Negative Lung Adenocarcinoma: A Propensity Score Matched Pairs Analysis. *Clin Lung Cancer* 6:e607-e621, 2020. DOI:[10.1016/j.clcc.2020.05.014](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.05.014)
61. The Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP) and Network Genomic Medicine (NGM): A genomics-based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med* 30:209ra153, 2013. DOI:[10.1126/scitranslmed.3006802](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006802)
62. Noronha V, Joshi A, Patil VM et al.: Phase III randomized trial comparing gefitinib to gefitinib with pemetrexed-carboplatin chemotherapy in patients with advanced untreated EGFR mutant non-small cell lung cancer (gef vs gef+C). ASCO Abstract 9001, 2019. DOI:[10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9001](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9001)
63. Saito H, Fukuhara T, Furuya N et al.: Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:625-635, 2019. DOI:[10.1016/S1470-2045\(19\)30035-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30035-X)
64. Nakagawa N, Garon EB, Seto T et al.: Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:1655-1669, 2019. DOI:[10.1016/S1470-2045\(19\)30634-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30634-5)
65. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al.: Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 378:2288-2301, 2018. DOI:[10.1056/NEJMoa1716948](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948)
66. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D et al.: Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 382:41-50, 2020. DOI:[10.1056/NEJMoa1913662](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913662)
67. Wu Y, Cheng Y, Zhou X et al.: *Lancet Oncol* 18:1454-1466, 2017. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. DOI:[10.1016/S1470-2045\(17\)30608-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30608-3)
68. Russo A, Franchina T, Ricciardi G et al.: Heterogeneous responses to epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in patients with uncommon EGFR mutations: new insights and future perspectives in this complex clinical scenario. *Int J Mol Sci* 220:pii:E1431, 2019. DOI:[10.3390/ijms20061431](https://doi.org/10.3390/ijms20061431)
69. Yang YC, Sequist LV, Geater SL et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol* 16:830-838, 2015. DOI:[10.1016/S1470-2045\(15\)00026-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00026-1)
70. Cho JH, Lim SH, An HJ et al.: Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09). *J Clin Oncol* 38:488-495, 2020. DOI:[10.1200/JCO.19.00931](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00931)
71. Ye L, Ardakani NM, Thomas C et al.: Detection of Low-level EGFR c.2369 C > T (p.Thr790Met) Resistance Mutation in Pre-treatment Non-small Cell Lung Carcinomas Harboring Activating EGFR Mutations and Correlation with Clinical Outcomes. *Pathol Oncol Res* 26:2371-2379, 2020. DOI:[10.1007/s12253-020-00833-z](https://doi.org/10.1007/s12253-020-00833-z)

72. Vasconcellos VF, Marta GN, da Silva EMK et al.: Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Ref* Jan 13, 2020: CD009256. [PMID:31930743](#)
73. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM et al.: Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol* Aug 31, 2020. [DOI:10.1016/j.annonc.2020.04.478](#)
74. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ et al.: Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 379:2027-2039, 2018. [DOI:10.1056/NEJMoa1810171](#)
75. Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al.: First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 371:2167-2177, 2014. [DOI:10.1056/NEJMoa1408440](#)
76. Soria JC, Tan TSW, Chiari R 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. *Lancet* 389:917-929, 2017. [DOI:10.1016/S0140-6736\(17\)30123-X](#)
77. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F et al.: First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 383:2018-2029, 2020. [DOI:10.1056/NEJMoa2027187](#)
78. Yang YC, Ou SI, de Petris L et al.: Pooled systemic efficacy and safety data from the pivotal phase II studies (NP28673 and NP28761) of alectinib in ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 12:1552-1560, 2017 Jul 6. [DOI:10.1016/j.jtho.2017.06.070](#)
79. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ et al.: Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* 35:2490-2498, 2017. [DOI:10.1200/JCO.2016.71.5904](#)
80. Shaw AT, Kim TM, Crino L et al.: Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18:874-886, 2017. [DOI:10.1016/S1470-2045\(17\)30339-X](#)
81. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al.: Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 368:2385-2394, 2013. [DOI:10.1056/NEJMoa1214886](#)
82. Solomon BJ, Besse B, Tauer TM et al.: Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* 19:1654-1667, 2018. [DOI:10.1016/S1470-2045\(18\)30649-1](#)
83. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ et al.: Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol* 30:1121-1126, 2019. [DOI:10.1093/annonc/mdz131](#)
84. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R et al.: Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 21:261-270, 2020. [DOI:10.1016/S1470-2045\(19\)30690-4](#)
85. Planchard D, Besse B, Groen HJM et al.: Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17:984-993, 2016. [DOI:10.1016/S1470-2045\(16\)30146-2](#)
86. Mazières J, Drilon A, Lusque A et al.: Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol* 30:1321-1328, 2019. [DOI:10.1093/annonc/mdz167](#)
87. Mazières J, Cropet C, Montané L et al.: Vemurafenib in non-small-cell lung cancer patients with BRAF^{V600} and BRAF^{nonV600} mutations. *Annals Oncol* 2020 31:289-294, 2020. [DOI:10.1016/j.annonc.2019.10.022](#)

88. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al.: Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 378:731-739, 2018. /NEJMoa1714448 [DOI:10.1056/NEJMoa1714448](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448)
89. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al.: Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 21:271-282, 2020. [DOI:10.1016/S1470-2045\(19\)30691-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30691-6)
90. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/retsevmo>
91. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pralsetinib-lung-cancer-ret-gene-fusions>
92. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-grants-accelerated-approval-tepotinib-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>
93. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-grants-accelerated-approval-capmatinib-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>
94. Skoulidis F, L BT, Price TJ et al.: Sotorasib for Lung Cancer with KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med* Jun 4, 2021. [DOI:10.1056/NEJMoa2103695](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103695)
95. Metro G, Baglivo S, Moretti R et al.: Is There a Role for Multiple Lines of Anti-HER2 Therapies Administered Beyond Progression in HER2-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer? A Case Report and Literature Review. *Oncol Ther* 8:341-350, 2020. [DOI:10.1007/s40487-020-00121-5](https://doi.org/10.1007/s40487-020-00121-5)
96. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al.: Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol* 37:537-546, 2019. [DOI:10.1200/JCO.18.00149](https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149)
97. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F et al.: Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med* 383:1328-1339, 2020. [DOI:10.1056/NEJMoa1917346](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917346)
98. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M et al.: Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet* 397:592-604, 2021. [DOI:10.1016/S0140-6736\(21\)00228-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00228-2)
99. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel SM et al.: Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 378:2078-2092, 2018. [DOI:10.1056/NEJMoa1801005](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005)
100. Paz-Ares L, Luft A, Vicent D et al.: Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *New Engl J Med* 379:2040-2051, 2018. [DOI:10.1056/NEJMoa1810865](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810865)
101. West H, McCleod M, Hussein M et al.: Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:924-937, 2019. [DOI:10.1016/S1470-2045\(19\)30167-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30167-6)
102. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M et al.: First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22:198-211, 2021. [DOI:10.1016/S1470-2045\(20\)30641-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30641-0)
103. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M et al.: Cisplatin- Versus Carboplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: An Individual Patient Data Meta-analysis. *J Natl. Cancer Inst* 99:847-857, 2007. [DOI:10.1093/jnci/djk196](https://doi.org/10.1093/jnci/djk196)

104. De Castria TB, da Silva EM, Gois AF Riera R: Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Aug 16;8:CD009256. PMID:23949842
105. Williams JP: Assessment of radiation-induced lung disease. Clin Adv Hematol Oncol 9:160-162, 2011. PMID:22173607
106. Pöttgen C, Eberhardt W, Stamatidis G, Stuschke M: Definitive radiochemotherapy versus surgery within multimodality treatment in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) - a cumulative meta-analysis of the randomized evidence. Oncotarget 8:41670-41678, 2017. DOI:10.18632/oncotarget.16471
107. Schoenfeld AJ, Arbour KC, Rizvi H et al.: Severe immune-related adverse events are common with sequential PD-(L)1 blockade and osimertinib. Ann Oncol 30:839-844, 2019. DOI:10.1093/annonc/mdz077
108. Shaw PHS, Agharwal R: Pleurodesis for malignant pleural effusions. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2004, Issue 1. DOI:10.1002/14651858.CD002916.pub2
109. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen 032-054OL, 2016, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/032-054OL.html>
110. Robinet G, Thomas P, Breton JL et al.: Results of a phase III study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non-small-cell lung cancer: Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC) Protocol 95-1. Ann Oncol 12:59-67, 2001. DOI:10.1023/a:1008338312647
111. Colt HG, Murgu SD, Korst RJ et al.: Follow-up and surveillance of the patient with lung cancer after curative-intent therapy: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 143(5 Suppl):e437S-454S, 2013. DOI:10.1378/chest.12-2365
112. Schneider BJ, Ismaila N, Altorki N et al.: Lung Cancer Surveillance After Definitive Curative-Intent Therapy: ASCO Guideline Summary. JCO Clin Pract 16:83-86, 2020. DOI:10.1200/JOP.19.00722
113. Denis P, Lethrosne C, Pourel N et al.: Randomized trial comparing a web-mediated follow-up with routine surveillance in lung cancer patients. J Natl Cancer Inst 109:djx029, 2017. DOI:10.1093/jnci/djx029

11 Therapieprotokolle

- [Lungenkarzinom – medikamentöse Tumorthherapie](#)

12 Studienergebnisse

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

14 Links

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

15 Anschriften der Autoren

Prof. Dr. med. Frank Griesinger

Pius Hospital Oldenburg
Universitätsklinik Innere Medizin-Onkologie
Klinik für Hämatologie und Onkologie
Georgenstr. 12
26121 Oldenburg
frank.griesinger@pius-hospital.de

PD Dr. Gudrun Absenger

LKH-Univ. Klinikum Graz
Univ. Klinik für Innere Medizin
Klinische Abteilung für Onkologie
Auenbruggerplatz 15
A-8036 Graz

PD Dr. med. Wilfried Eberhardt

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

Dr. med. Martin Früh

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

PD Dr. med. Oliver Gautschi

Luzerner Kantonsspital
Medizinische Onkologie
CH-6000 Luzern
oliver.gautschi@luks.ch

Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Hilbe

Wilhelminenspital Wien
1. Medizinische Abteilung
Zentrum für Onkologie und Hämatologie und Palliativstation
Montleartstr. 37
A-1160 Wien
wolfgang.hilbe@wienkav.at

Prof. Dr. med. Hans Hoffmann

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

Prof. Dr. med. Rudolf Maria Huber

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

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

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

PD Dr. med. Christoph Pöttgen

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

Dr. Ron Pritzkeleit

Institut für Krebsepidemiologie
Krebsregister Schleswig-Holstein
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
ron.pritzkeleit@krebsregister-sh.de

Prof. Dr. med. Martin Reck

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

PD Dr. med. Niels Reinmuth

Asklepios Fachkliniken München-Gauting
Thorakale Onkologie
Robert-Koch-Allee 2
82131 München-Gauting
n.reinmuth@asklepios.com

Dr. med. Martin Sebastian

Universitätsklinik Frankfurt
Medizinische Klinik II
Bereich Hämatologie/Onkologie
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt / Main
martin.sebastian@kgu.de

Prof. Dr. med. Cornelius Waller

Medizinische Universitätsklinik Freiburg
Abteilung Hämatologie/Onkologie
Hugstetter Str. 55
79106 Freiburg
cornelius.waller@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. med. Jürgen Wolf

Universitätsklinik Köln
Centrum für Integrierte Onkologie
Kerpener Str. 62
50937 Köln
juergen.wolf@uk-koeln.de

Prof. Dr. med. Martin Wolf

Klinikum Kassel
Medizinische Klinik IV
Hämatologie/Onkologie/Immunologie
Mönchebergstr. 41-43
34125 Kassel
mwolf@klinikum-kassel.de

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann

Amb. Gesundheitszentrum der Charité
Campus Virchow-Klinikum
Med. Klinik m.S. Hämatologie & Onkologie
Augustenburger Platz 1
13344 Berlin
bernhard.woermann@charite.de

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten⁸
Absenger, Gudrun	Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft m. b. H.	Ja Beratertätigkeit für folgende Firmen: Amgen, AstraZeneca, BMS, Böhlinger Ingelheim, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, Takeda	Nein	Nein	Ja Vortrats-tätigkeit für folgende Firmen: Amgen, AstraZeneca, BMS, Böhlinger Ingelheim, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, Takeda	Nein	Nein	Nein
Eberhardt, Wilfried	Universitätsklinikum Essen Universitätsmedizin Essen	Ja AstraZeneca, BMS, Roche, MSD, Pfizer, Novartis, Takeda, Sanofi-Aventis, Amgen, Boehringer Ingelheim, Bayer, Johnson & Johnson, ELI Lilly	Nein	Nein	Ja AstraZeneca, BMS, Roche, MSD, Pfizer, Novartis, Takeda, Sanofi-Aventis, Amgen, Boehringer Ingelheim, Bayer, Johnson & Johnson, ELI Lilly	Ja an die Institution: AstraZeneca (IIT), ELI Lilly (IIT), BMS (RESEARCH)	Nein	Nein
Früh, Martin	Kantonsspital St. Gallen	Ja Advisory Boards: AstraZeneca, Merck Sharp & Dohme; Roche, Bristol-Myers Squibb; Boehringer Ingelheim, Pfizer, Takeda, Janssen	Nein	Nein	Nein	Ja BMS and Astra Zeneca unrestricted grants to institution for research	Nein	Nein
Gautschi, Oliver	Luzerner Kantonsspital, 6000 Luzern, Schweiz.	Ja Amgen, Lilly, Bayer, Novartis, Merck, Pfizer	Nein	Nein	Nein	Ja SAKK, IBCSG, ETOP; Roche, Novartis, MSD, Lilly, Pfizer, Astrazeneca	Nein	Nein
Griesinger, Frank	Pius Hospital Georgstrasse 12 26121 Oldenburg	Ja Roche, Takeda, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Sanofi, Abbvie, AstraZeneca, Merck, Novartis, AMGEN, Janssen Cilag,	Nein	Nein	Ja	Ja Roche, Takeda, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Sanofi, Abbvie, AstraZeneca, Merck, Novartis, AMGEN, Janssen Cilag,	Nein	Nein

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

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten⁸
Huber, Rudolf Maria	Ludwig-Maximilians-Universität München, Lungenpraxis München	Ja Advisory boards Bayer, Beigene, Bristol-Myers Squibb, Lilly, Pfizer, Roche, Sanofi, Takeda, Tesaro	Nein	Nein	Nein	Ja AstraZeneca für translationales Projekt zur GILT-Studie	Nein	Nein
Loges, Sonja	Universitätsklinikum Mannheim GmbH Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg	Ja BerGenBio AS, BMS, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Roche Pharma, Medac GmbH und Sanofi Aventis, Novartis, AstraZeneca	Nein	Nein	Ja BerGenBio AS, BMS, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Roche Pharma, Medac GmbH und Sanofi Aventis, Novartis, AstraZeneca, Pfizer, Takeda, Amgen, Bayer	Ja BerGenBio AS, BMS, Eli Lilly, Roche Pharma und ADC Therapeutics	Ja BerGenBio AS, BMS, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Roche Pharma, Medac GmbH und Sanofi Aventis, Novartis, AstraZeneca, Pfizer, Takeda, Amgen, Bayer	Nein
Pritzkuleit, Ron	Institut für Krebsepidemiologie an der Universität Lübeck Registerstelle des Krebsregisters Schleswig-Holstein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pöttgen, Christoph	Universitätsklinikum Essen Klinik für Strahlentherapie	Ja AstraZeneca	Nein	Nein	Ja Roche Pharma AstraZeneca Boehringer Ingelheim	Nein	Nein	Nein
Reck, Martin	LungenClinic Grosshansdorf, Deutschland	Ja Amgen, AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Lilly, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, Mirati	Nein	Nein	Ja Amgen, AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Lilly, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, Mirati	Ja BMS	Nein	Nein
Reinmuth, Niels	Asklepios Fachkliniken München-Gauting Robert-Koch-Allee 2 82131 Gauting	Ja Honoraria für einzelne Beratungen Amgen, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Hoffmann-La Roche, MSD, Pfizer, Takeda.	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein

Autor*in	Anstellung ¹	Beratung / Gutachten ²	Aktien / Fonds ³	Patent / Urheberrecht / Lizenz ⁴	Honorare ⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen ⁶	Andere finanzielle Beziehungen ⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten ⁸
					Honoraria für Vorträge/Schulungen von Amgen, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Daiichi, Hoffmann-La Roche, MSD, Merck, Pfizer, Takeda.			
Sebastian, Martin	Universitätsklinik Frankfurt	Ja Novartis, BMS, Roche, Lilly, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, MSD, AstraZeneca, Celgene, AbbVie, Takeda, Sanofi, AbbVie, Janssen-Cilag, Tesaro	Nein	Nein	Ja Novartis, BMS, Roche, Lilly, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, MSD, AstraZeneca, Celgene, AbbVie, Takeda, Sanofi, AbbVie	Ja Astra Zeneca	Nein	Nein
Waller, Cornelius	Universitätsklinikum Freiburg	Ja Roche, Alvotech, Mylan, Takeda, AstraZeneca,	Nein	Nein	Ja Merck, Chugai, Pfizer, Leo Pharma, Boehringer Ingelheim, BMS, Lilly, Cancerodigest (Frankreich)	Nein	Nein	Nein
Wolf, Jürgen	Universitätsklinikum Köln Kerpener Straße 62 50937 Köln	Ja Amgen, AstraZeneca, Bayer, Blueprint, BMS, Boehringer-Ingelheim, Chugai, Daiichi Sankyo, Ignyta, Janssen, Lilly, Loxo, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Seattle Genetics, Takeda	Nein	Nein	Nein	Ja an Institution: BMS, Janssen Pharmaceutica, Novartis, Pfizer	Nein	Nein
Wolf, Martin	Klinikum Kassel, Träger ist die Stadt Kassel	Ja Teilnahme an Advisory Boards der Firmen BMS, Roche, AstraZeneca, MSD, Amgen, Norvatis	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten⁸
					Honorare für Vorträge auf Fortbildungsveranstaltungen und Symposien, die von Industrie gesponsert werden.			
Wörmann, Bernhard	DGHO, Charité Universitätsmedizin Berlin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Legende:

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

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

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

⁴ - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte

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

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

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

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