

Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie
hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

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

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

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

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----------|
| 1 Zusammenfassung | 2 |
| 2 Grundlagen | 2 |
| 2.1 Definition und Basisinformationen | 2 |
| 2.2 Epidemiologie | 2 |
| 2.3 Pathogenese | 2 |
| 2.4 Risikofaktoren | 2 |
| 3 Vorbeugung und Früherkennung | 2 |
| 3.1 Vorbeugung | 2 |
| 3.2 Früherkennung | 2 |
| 4 Klinisches Bild | 2 |
| 5 Diagnose | 2 |
| 5.2 Diagnostik | 2 |
| 5.2.1 Erstdiagnose | 2 |
| 5.3 Klassifikation | 2 |
| 5.3.1 Stadien | 2 |
| 5.3.1.1 TNM und IASLC / UICC8 | 2 |
| 5.3.1.2 TNM und IASLC / UICC9 | 2 |
| 5.3.1.3 Stadium IIIA N2 nach Robinson | 2 |
| 5.3.2 Histologie | 2 |
| 5.3.3 Immunhistochemie und genetische Alterationen | 2 |
| 5.3.3.1 Operable Stadien | 2 |
| 5.3.3.2 Stadium IV | 2 |
| 5.6 Allgemeinzustand und Komorbidität | 2 |
| 5.6.1 Klinische und funktionelle Operabilität | 2 |
| 5.6.2 Geriatrisches Assessment | 2 |
| 5.6.3 Ernährungszustand | 2 |
| 6 Therapie | 2 |
| 6.1 Therapiestruktur | 2 |
| 6.1.1 Stadium IA | 2 |
| 6.1.2 Stadium IB | 2 |
| 6.1.3 Stadium IIA und IIB | 2 |
| 6.1.3.1 Neoadjuvante systemische Therapie (Induktionstherapie) | 2 |
| 6.1.3.2 Adjuvante systemische Therapie | 2 |
| 6.1.3.3 Adjuvante Strahlentherapie | 2 |
| 6.1.4 Stadium III – Übersicht | 2 |
| 6.1.4.1 Stadium IIIA T3 N1, T4 N0, T4 N1 | 2 |
| 6.1.4.1.1 Neoadjuvante systemische Therapie im resektablen Stadium III | 2 |

| | | |
|--------------|---|---|
| 6.1.4.1.2 | Adjuvante systemische Therapie im resektablen Stadium III..... | 2 |
| 6.1.4.2 | Stadium IIIA | 3 |
| 6.1.4.3 | Stadium IIIA | 3 |
| 6.1.4.4 | Stadium IIIA | 3 |
| 6.1.4.5 | Stadium IIIC | 3 |
| 6.1.5 | Pancoast-Tumor..... | 3 |
| 6.1.6 | Stadium IV | 3 |
| 6.1.6.1 | Stadium IVA mit oligometastatischer Erkrankung..... | 3 |
| 6.1.6.2 | Stadium IVB mit multiplen Metastasen..... | 3 |
| 6.1.6.2.1 | Molekular stratifizierte Therapie (Onkogen-Abhängigkeit)..... | 3 |
| 6.1.6.2.1.1 | ALK Translokationen..... | 3 |
| 6.1.6.2.1.2 | BRAF Mutationen | 3 |
| 6.1.6.2.1.3 | EGFR Mutationen | 3 |
| 6.1.6.2.1.4 | HER2-Amplifikationen und -Mutationen | 3 |
| 6.1.6.2.1.5 | KRAS-Mutationen | 3 |
| 6.1.6.2.1.6 | c-MET-Alterationen..... | 3 |
| 6.1.6.2.1.7 | NTRK-Translokationen..... | 3 |
| 6.1.6.2.1.8 | RET-Translokationen | 3 |
| 6.1.6.2.1.9 | ROS1-Translokationen | 3 |
| 6.1.6.2.1.10 | Weitere prädiktive, genetische Marker für eine gezielte Therapie..... | 3 |
| 6.1.6.2.2 | Nicht-molekular stratifizierte Therapie | 3 |
| 6.1.6.2.2.1 | Erstlinientherapie..... | 3 |
| 6.1.6.2.2.2 | Zweitlinientherapie | 3 |
| 6.2 | Therapieoptionen..... | 3 |
| 6.2.1 | Operation..... | 3 |
| 6.2.1.1 | Primärtumor..... | 3 |
| 6.2.1.2 | Lymphknoten | 3 |
| 6.2.2 | Strahlentherapie | 3 |
| 6.2.2.1 | Alleinige Strahlentherapie | 3 |
| 6.2.2.2 | Kombinierte Radiochemotherapie..... | 3 |
| 6.2.3 | Medikamentöse Therapie..... | 3 |
| 6.2.3.1 | Zytostatika..... | 3 |
| 6.2.3.1.1 | Carboplatin | 3 |
| 6.2.3.1.2 | Cisplatin..... | 3 |
| 6.2.3.1.3 | Docetaxel..... | 3 |
| 6.2.3.1.4 | Gemcitabin | 3 |
| 6.2.3.1.5 | Paclitaxel / nabPaclitaxel..... | 3 |
| 6.2.3.1.6 | Pemetrexed..... | 3 |
| 6.2.3.1.7 | Vinorelbin / Vinca-Alkaloide..... | 3 |
| 6.2.3.2 | Immuntherapie | 3 |

| | |
|---|---|
| 6.2.3.2.1 Atezolizumab | 3 |
| 6.2.3.2.2 Durvalumab | 4 |
| 6.2.3.2.3 Ipilimumab | 4 |
| 6.2.3.2.4 Nivolumab..... | 4 |
| 6.2.3.2.5 Pembrolizumab | 4 |
| 6.2.3.2.6 Tislelizumab | 4 |
| 6.2.3.2.7 Tremelimumab | 4 |
| 6.2.3.3 Molekular zielgerichtete Therapie..... | 4 |
| 6.2.3.3.1 Adagrasib..... | 4 |
| 6.2.3.3.2 Afatinib | 4 |
| 6.2.3.3.3 Alectinib..... | 4 |
| 6.2.3.3.4 Amivantamab | 4 |
| 6.2.3.3.5 Brigatinib | 4 |
| 6.2.3.3.6 Cabmatinib | 4 |
| 6.2.3.3.7 Ceritinib | 4 |
| 6.2.3.3.8 Crizotinib..... | 4 |
| 6.2.3.3.9 Dabrafenib | 4 |
| 6.2.3.3.10 Dacomitinib..... | 4 |
| 6.2.3.3.11 Entrectinib | 4 |
| 6.2.3.3.12 Erlotinib | 4 |
| 6.2.3.3.13 Gefitinib | 4 |
| 6.2.3.3.14 Larotrectinib | 4 |
| 6.2.3.3.15 Lorlatinib..... | 4 |
| 6.2.3.3.16 Osimertinib | 4 |
| 6.2.3.3.17 Pralsetinib | 4 |
| 6.2.3.3.18 Selpercatinib..... | 4 |
| 6.2.3.3.19 Sotorasib..... | 4 |
| 6.2.3.3.20 Tepotinib | 4 |
| 6.2.3.3.21 Trametinib..... | 4 |
| 6.2.3.3.22 Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) | 4 |
| 6.2.3.4 Angiogenese-Inhibitoren | 4 |
| 6.2.3.4.1 Bevacizumab | 4 |
| 6.2.3.4.2 Nintedanib | 4 |
| 6.2.3.4.3 Ramucirumab | 4 |
| 6.3 Besondere Situationen..... | 4 |
| 6.3.1 Bronchus- und Trachealstenose | 4 |
| 6.3.2 Maligner Pleuraerguss | 4 |
| 6.3.3 Knochenmetastasen | 4 |
| 6.3.4 Hirnmetastasen | 4 |
| 6.3.5 Isolierte Lebermetastasen | 4 |

| | |
|--|----------|
| 6.3.6 Isolierte Nebennierenmetastasen | 4 |
| 6.3.7 HIV-assoziierte Lungenkarzinome | 5 |
| 7 Rehabilitation | 5 |
| 8 Nachsorge und Kontrolluntersuchungen | 5 |
| 8.1 Kurative Therapie | 5 |
| 8.2 Nicht-kurativ intendierte Therapie | 5 |
| 9 Literatur | 5 |
| 11 Therapieprotokolle | 5 |
| 12 Studienergebnisse | 5 |
| 13 Zulassungsstatus | 5 |
| 14 Links | 5 |
| 15 Anschriften der Autoren | 5 |
| 16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte | 5 |

Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC)

ICD-10: C34.-

Stand: April 2025

Erstellung der Leitlinie:

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

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

In Kooperation mit der AIO

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

In Kooperation mit der AIO

1 Zusammenfassung

Das Lungenkarzinom gehört zu den häufigsten malignen Tumoren in den deutschsprachigen Ländern. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren. Hauptrisikofaktor ist Rauchen.

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

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

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

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

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

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

Die Lunge ist Prädilektionsstelle für Metastasen zahlreicher Malignome. Diese, weitere pulmonale Tumoren und benigne Raumforderungen müssen anamnestisch und ggf. auch 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, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome (engl.: Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC).

2.2 Epidemiologie

Die folgenden Ergebnisse basieren auf den Daten der Krebsregister aus den einzelnen deutschen Bundesländern, die für bundesweite Auswertungen beim Zentrum für Krebsregisterdaten zusammengeführt werden [111].

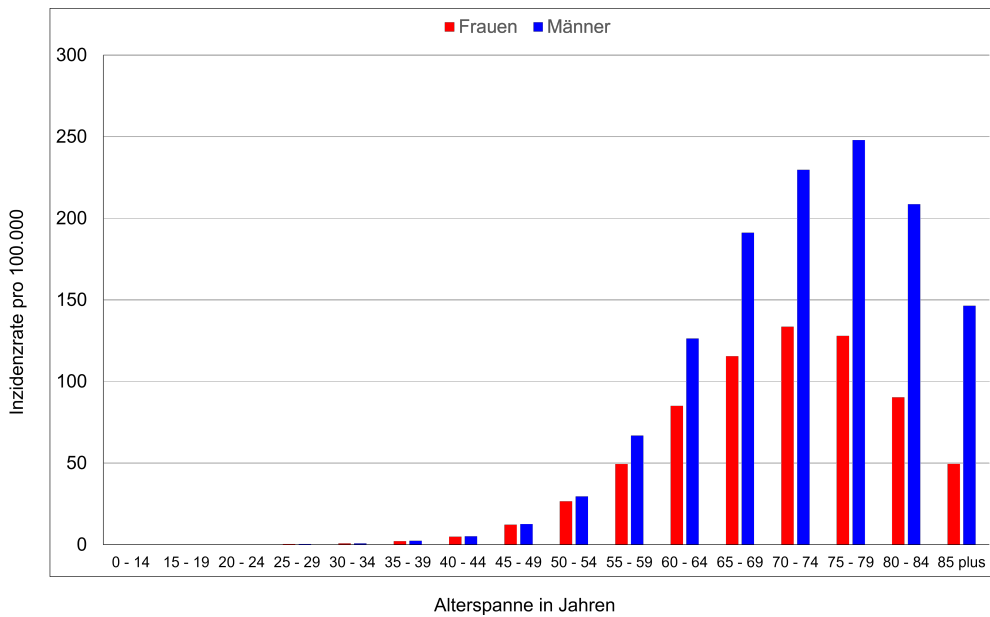
Im Zeitraum 2020 – 2022 machten NSCLC etwa 78 % aller Lungenkrebsfälle aus, die über Kliniken, Praxen oder Pathologien an die Krebsregister gemeldet wurden. 15 % waren SCLC, in etwa 8 % der Fälle war aufgrund unspezifischer Angaben zur Histologie („bösaertiger Tumor“) keine Zuordnung möglich. Adenokarzinome bilden mit 55 % die größte Gruppe innerhalb der NSCLC, gefolgt von Plattenepithelkarzinomen (27 %). Karzinoiden/neuroendokrinen Karzinomen (6 %) sowie adenosquamösen und großzelligen/undifferenzierten Karzinomen (jeweils 1 %). Etwa 8 % der Fälle wurden als Karzinome oder nicht-kleinzellige Karzinome kodiert.

Der Anteil von Adenokarzinomen war bei Frauen mit 62 % höher als bei Männern mit 50 %, bei denen mit 33 % vs. 20 % umgekehrt die Plattenepithelkarzinome einen höheren Anteil einnehmen.

Etwa 16.500 Frauen und 24.400 Männer erkrankten in Deutschland zuletzt jährlich erstmals an einem NSCLC. Da die etwa 11 % nur über Todesbescheinigungen im Register bekanntgewordenen Neuerkrankungen an Lungenkrebs (DCO) in der Regel keine histologische Differenzierung erlauben und daher in die Inzidenz des Lungenkrebses, nicht jedoch in diejenige der beiden Subgruppen eingehen, sind die genannten Zahlen als Mindestangaben zu verstehen.

Die altersspezifische Inzidenz steigt bis in die 8. Lebensdekade mit dem Alter an, der Altersmedian lag zuletzt bei 69 Jahren, nur rund 2 % der Betroffenen erkrankten vor dem 50. Lebensjahr, siehe [Abbildung 1](#). Die altersspezifischen Erkrankungsraten sind bei Männern in allen Altersgruppen und bei jüngeren Frauen rückläufig, bei Frauen über 60 Jahre noch ansteigend. Diese Entwicklungen spiegeln die geschlechtsspezifischen Trends beim Rauchverhalten mit einer Latenz von mehreren Jahrzehnten wider, mittel- bis langfristig ist daher auch bei den Frauen mit einem Rückgang zu rechnen. Die absolute Zahl der Erkrankungen ist seit etwa 2015 mit insgesamt rund 41.000 Erkrankungen pro Jahr nahezu konstant, nachdem sie in den Jahren zuvor noch kontinuierlich zugenommen hatte.

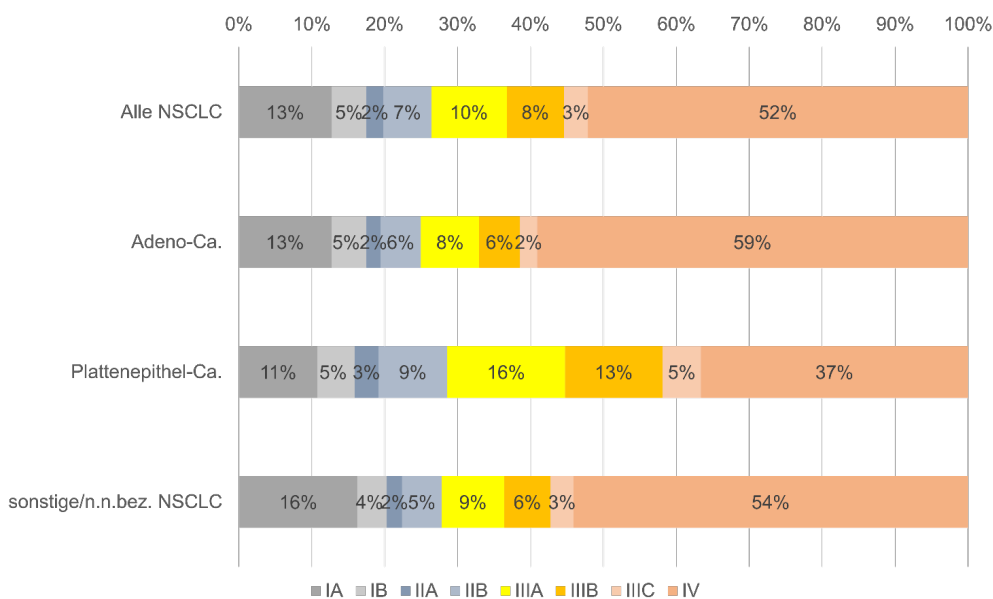
Abbildung 1: Jährliche Inzidenzraten des NSCLC je 100.000 Personen, nach Alter und Geschlecht (Deutschland, 2020-2022)



Bei 52 % der Neuerkrankungen mit ausreichender Dokumentation der Tumorstadien liegen bei Erstdiagnose der NSCLC bereits Fernmetastasen vor, nur 26 % der Fälle werden in den frühen Stadien I oder II nach UICC diagnostiziert. Bei den Plattenepithelkarzinomen ist die Verteilung etwas günstiger als bei den Adenokarzinomen, siehe [Abbildung 2](#).

Die relativen 5- Jahres-Überlebensraten als Schätzer für das krankheitsspezifische Überleben bei NSCLC liegen für die Periode 2020-2022 mit 23,6 % um etwa fünf Prozentpunkte höher als 10 Jahre zuvor (18,4 %).

Abbildung 2: Verteilung der Tumorstadien nach UICC, nach Histologie (Deutschland, 2020-2022) (ohne DCO*-Fälle; in 21 % der Fälle konnte kein Tumorstadium zugeordnet werden)



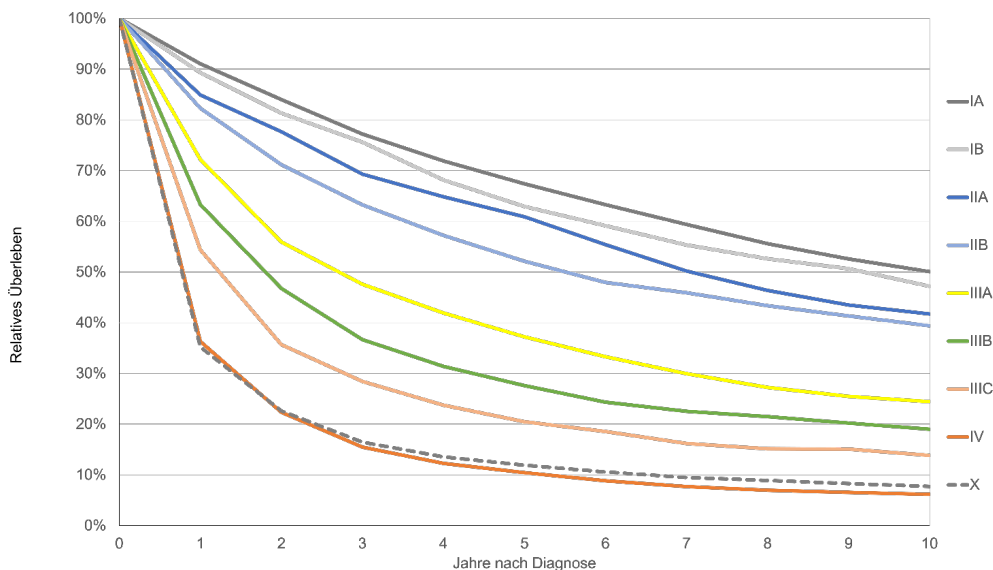
Legende:

*DCO - Death Certificate Only

[Abbildung 3](#) verdeutlicht die Abhängigkeit der Überlebensprognosen vom Tumorstadium. Auffallend sind hier die erheblichen Unterschiede innerhalb des Stadiums III (IIIA bis IIIC), während die Ergebnisse für Stadium IA und IB bzw. IIA und IIB jeweils nahe beieinanderliegen. Trotz der Unterschiede in der Stadienverteilung sind die Überlebensraten für Plattenepithel- und Adenokarzinome fast identisch, bei gleichem Stadium haben demnach Adenokarzinome meist eine

etwas bessere Prognose. Vor allem beim Adenokarzinom liegen die relativen 5-Jahres-Überlebensraten bei Frauen höher als bei Männern, mit 31,8 % vs. 23,3 %.

Abbildung 3: Relatives Überleben* bis 10 Jahre nach Erstdiagnose eines NSCLC, Periodenanalyse (2020-2022)



Legende:

*bezogen auf die Überlebenswahrscheinlichkeiten in der Allgemeinbevölkerung mit gleicher Alters- und Geschlechtsverteilung

In Österreich liegt Lungenkrebs, bezogen auf die absolute Anzahl an Krebsneuerkrankungen, bei Frauen und Männern nach Brust- bzw. Prostatakrebs an zweiter Stelle. Im Jahr 2020 waren etwa 4.800 Personen (2.800 Männer und 2.000 Frauen) erstmalig mit der Diagnose Lungenkrebs konfrontiert. Bei Männern ist die Inzidenz weiterhin rückläufig, während sie bei Frauen stabil ist [88, 89].

In der Schweiz ist Lungenkrebs bei Männern und bei Frauen die zweithäufigste Krebskrankheit. Die Hälfte der Fälle wird vor dem 71. Lebensjahr diagnostiziert. Es handelt sich bei der Anzahl Sterbefälle bei den Männern um die häufigste und bei Frauen um die zweithäufigste Krebstodesursache. Rauchen ist der Hauptrisikofaktor für Lungenkrebs. Bei Männern nehmen die Neuerkrankungs- und Sterberaten in den letzten 30 Jahren ab (-32 % resp. -48 % seit 1992), während bei Frauen beide Raten zunehmen (+69 % resp. +41 %). Die Sterberaten bei Frauen sind in den letzten zwei Perioden 2012-2016 und 2017-2021 nicht mehr gestiegen. Im Jahr 2023 hatten ausländische Personen bei Lungenkrebs eine um 13 % höhere Sterberate als Schweizer Personen [15].

2.3 Pathogenese

Lungenkarzinome entstehen in einem komplexen, stufenförmigen Prozess durch die Akkumulation veränderter Moleküle und die Deregulation von Signalübertragungswegen auf der Basis genetischer Aberrationen. Das Lungenkarzinom gehört zu den Malignomen mit der höchsten Mutationslast, wenngleich dies nicht für alle molekularen Subgruppen gilt. Molekulare Analysen führen zunehmend zu einer Diversifikation der bisher histologisch geprägten Unterteilungen. Sie zeigen unterschiedliche pathogenetische Wege, z. B. zwischen Rauchern und Nichtrauchern, aber auch innerhalb der histologischen Subgruppen. Für einige der zentralen onkogenen Treibermutationen stehen zielgerichtete Arzneimittel zur Verfügung. Relevant für die Ausbreitung der Tumorzellen ist auch die Interaktion mit dem Immunsystem. Hier stehen Arzneimittel zur Verfügung, die zielgerichtet in die Immunregulation eingreifen.

2.4 Risikofaktoren

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

- erworben, exogen
 - Rauchen, auch Passivrauchen
 - Inhalation von Dämpfen („vaping“) aus elektronischen Zigaretten mit Flüssigkeiten, die chemische Karzinogene wie Acetaldehyd und Formaldehyd enthalten
 - ionisierende Strahlen (hohe Umwelt-Radonbelastung, Uranbergbau, medizinische Strahlenexposition)
 - Feinstaub
 - Dieselmotorabgase
 - Asbest
 - Quarzstäube
 - chronische Infektionen
- genetisch, endogen
 - Personen mit einer positiven Lungenkrebs-Anamnese bei einem oder mehreren Verwandten ersten Grades haben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko.

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

Als Berufskrankheit ist Lungenkrebs in Deutschland bei beruflicher Exposition durch Arsen, Asbest, Beryllium, Cadmium, Chrom, Kokerei-Rohgase, Nickel, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK), Siliziumdioxid [10], und durch Passivrauchen anerkannt. Für einige Substanzen wurde die Intensität der Exposition (Dosis, Dauer) festgelegt. Auf Grundlage der Ergebnisse des National Lung Cancer Screening Trial [1] hat die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung seit 2014 für Risikopersonen ein erweitertes Vorsorgeangebot zur Lungenkrebsfrüherkennung auf Basis einer Niedrigdosis-CT-Untersuchung (LD-HRCT) entwickelt.

3 Vorbeugung und Früherkennung

3.1 Vorbeugung

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

- Nichtrauchen als die mit Abstand wichtigste Maßnahme
- Passivrauchen und E-Zigaretten 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) [117, 142]. Der erhöhte Konsum von Obst und Gemüse reduziert das Risiko für Lungenkrebs, besonders bei Rauchern.

Randomisierte Studien bei Risikopersonen für Lungenkrebs haben keinen positiven, präventiven Effekt für die Einnahme von β -Carotin, verschiedenen Formen der Retinoide, Vitamin E, Folsäure, Tee-Extrakte, Selen, N-Acetylcystein, Acetylsalicylsäure, Metformin, Celecoxib, inhalierte Steroide und andere Substanzen gezeigt [135]. Spezifische Formen der Nahrungsergänzung oder Medikamente zur Prävention von Lungenkarzinom werden nicht empfohlen.

3.2 Früherkennung

Da die Prognose des Lungenkarzinoms stadienabhängig und in den Frühstadien eine kurative Lokalthherapie möglich ist, ist die Rationale für eine Früherkennung gegeben. Die Berechnungen der medianen Zeitspanne zwischen ersten, bildgebend nachweisbaren Veränderungen und der klinischen Diagnose eines Lungenkarzinoms (sojourn time) variieren stark und liegen für die Computertomographie zwischen 1,38 und 3,86 Jahren [34].

Im deutschsprachigen europäischen Raum sind bisher keine Maßnahmen zur gezielten Früherkennung von Lungenkrebs umgesetzt. Die Mesotheliomscreening-Programme der SUVA (Schweizerische Unfallversicherungsanstalt) für Personen mit Asbestkontakt und der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung bei beruflich exponierten Risikopersonen detektieren auch Personen mit Lungenkrebs.

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 steigerte in einer Risikopopulation die Detektionsrate von Lungenkarzinomen. Im National Lung Cancer Screening Trial (NLST) der USA hat die CT-basierte Früherkennung die krebsspezifische Mortalität und die Gesamtmortalität in einer randomisierten Studie an 53.454 starken Rauchern bzw. Exrauchern im Alter von 55-74 Jahren signifikant gesenkt [1]. Bestätigt wurden diese Daten aktuell durch den NELSON-Trial aus den Niederlanden und Belgien. Hier zeigte sich insbesondere bei Frauen eine deutliche Senkung der Lungenkrebs-spezifischen Mortalität nach 9 Jahren (Hazard Ratio 0,52), aber auch bei Männern war der Unterschied deutlich und statistisch signifikant (Hazard Ratio 0,76) [26]. Hingegen wurde die Gesamtsterblichkeit durch das Lungenkrebs-Screening nicht beeinflusst, so dass das Thema kontrovers bleibt. Auch die Daten einer kleineren deutschen Studie bestätigen den Wert einer Früherkennung mittels Niedrigdosis-Computertomographie bei Risikopersonen [9].

Risiken dieser Früherkennung sind die hohe Rate falsch positiver Befunde, Komplikationen invasiver Diagnostik und Überdiagnostik von Karzinomen mit geringer Progredienz [94]. Diese müssen bei einer qualitätsgesicherten Einführung des Screenings berücksichtigt werden.

Das optimale Modell zur Identifikation von Risikopersonen ist aktuell noch Gegenstand der Diskussionen [109]. In einem gemeinsamen Positionspapier haben die Deutsche Röntgengesellschaft (DRG), die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) sowie die Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT) Eckpunkte zur Implementierung eines nationalen organisierten Programms in Deutschland zur Früherkennung von Lungenkrebs in Risikopopulationen mittels Low-dose-CT vorgelegt [11].

In den letzten Jahren wurden in Deutschland die Voraussetzungen für ein nationales Früherkennungsprogramm geschaffen. Mit Inkrafttreten der Rechtsverordnung des BMUV am 1. Juli 2024 ist die Lungenkrebsfrüherkennung für Risikopersonen mittels Niedrigdosis-CT Untersuchung in Deutschland prinzipiell – unter den in der Rechtsverordnung dargelegten Bedingungen – erlaubt. Die genauen Ausführungsbestimmungen und insbesondere die Bedingungen der Kostenerstattung werden derzeit vom G-BA festgelegt. Geplant ist die Kombination mit einem Angebot zur Raucherentwöhnung. Der Start ist für 2025 geplant. Ein ähnliches Programm wird derzeit vom Schweizer Bundesamt für Gesundheitswesen evaluiert.

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 Pat. 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 Pat. mit SCLC, siehe [Lungenkarzinom, kleinzellig \(SCLC\)](#), und zu einem geringeren Teil bei Pat. mit Adenokarzinomen auf.

Bei einem Teil der Pat. 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 bzw. bildgebenden Verdachtsdiagnose, siehe [Tabelle 2](#).

Tabelle 2: Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen

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

Legende:

¹ CT - Computertomographie; ² FDG-PET-CT- Positronenemissionstomographie mit diagnostischem CT, in Österreich möglich; ³ MRT - Magnetresonanztomographie; ⁴ Alternative bei peripheren Raumforderungen: Bürste, Nadel o. a.;

Nach Sicherung und Differenzierung eines primären Lungenkarzinoms durch die Pathologie ist eine gezielte Ausbreitungsdiagnostik (Staging) unter Berücksichtigung klinischer Symptome indiziert, siehe [Tabelle 3](#). 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. Die Testung auf molekulare Marker sowie auf die Expression von PD-L1 ist ab Stadium IB unverzichtbar für die weitere Therapiestratifizierung.

Tabelle 3: Weiterführende Diagnostik

| Untersuchung | Anmerkung |
|--|---|
| Sonographie Oberbauch | |
| FDG-PET-CT ¹ | bei kurativem Therapiekonzept |
| EUS / EBUS ² mit Biopsie | bei V. a. mediastinalen Lymphknotenbefall |
| Mediastinoskopie (VAM ³ , VAMLA ³), ggf. Video-assistierte Thorakoskopie (VATS ³) | falls kein ausreichendes mediastinales Staging durch endoskopische Untersuchungen erfolgen kann |
| MRT ⁴ Schädel | Methode der ersten Wahl zur Diagnostik zerebraler Metastasen |
| CT ⁵ Schädel | falls MRT ⁴ Schädel nicht durchführbar |
| Knochenszintigraphie | falls FDG-PET-CT ¹ nicht durchführbar |
| CT ⁵ Abdomen (einschl. Nebennieren, unterer Lebertrand und Becken) | falls FDG-PET-CT ¹ nicht durchführbar |
| MRT ⁴ Ganzkörper | Alternative, falls FDG-PET-CT nicht möglich; bei fehlendem kurativen Therapieanspruch nicht indiziert |
| Pleurapunktion und ggf. Videothorakoskopie | bei Pleuraerguss, ggf. Pleurabiopsie und Thorakoskopie |
| Molekularbiologische und immun-histochemische Diagnostik | Klinische Stadien IB – IIIC: <ul style="list-style-type: none"> • ALK Translokationen • EGFR Mutationen del 19 und L858R • PD-L1 Expression Klinische Stadien IV: <ul style="list-style-type: none"> • ALK Translokationen • BRAF V600 Mutation • EGFR aktivierende Mutationen Exon 18-21 plus T790M • HER2 Mutationen • KRAS-G12C Mutation • c-MET Exon 14 Skipping Mutation • NTRK Translokationen • RET Translokationen • ROS1 Translokationen |

Legende:

¹ FDG-PET-CT – Positronenemissionstomographie mit Computertomographie; ² EUS/EBUS – endobronchialer oder endoösophagealer Ultraschall mit Feinnadelbiopsie; ³ VAM: videoassistierte Mediastinoskopie, VAMLA: videoassistierte mediastinale Lymphadenektomie, ⁴ MRT – Magnetresonanztomographie; ⁵ CT – Computertomographie;

5.3 Klassifikation

5.3.1 Stadien

Seit dem 1. 1. 2017 ist die Stadieneinteilung nach IASLC/UICC8 gültig, siehe Kapitel 5. 3. 1.1. Diese wurde nun überarbeitet. Mit Januar 2025 tritt die neue Klassifikation nach IASLC/UICC9 in Kraft, siehe Kapitel 5. 3. 1. 2.

5.3.1.1 TNM und IASLC / UICC8

Die vorherige Klassifikation UICC7 ist aufgrund der Daten von fast 100.000 Pat. überarbeitet worden und formal am 1. 1. 2017 unter der Mitarbeit von IASLC/AJCC und UICC in Kraft getreten. Die aktuelle Stadieneinteilung erfolgt auf der Basis der TNM und der UICC8 Kriterien [136], siehe Tabellen 4 und Tabelle 5.

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

| Kategorie | Stadium | Kurzbeschreibung |
|---------------|-----------------|--|
| T (Tumor) | Tis | <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma in situ |
| | T1 | <ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser ≤ 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt |
| | • T1a (mi) | <ul style="list-style-type: none"> • Minimal invasives Adenokarzinom |
| | • T1a | <ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser ≤ 1cm |
| | • T1b | <ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser >1 und ≤ 2 cm |
| | • T1c | <ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser >2 und ≤ 3 cm |
| | T2 | <ul style="list-style-type: none"> • Durchmesser >3 und ≤ 5 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 |
| | • T2a | <ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser >3 und ≤ 4 cm |
| | • T2b | <ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser >4 und ≤ 5 cm |
| | T3 | <ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser >5 aber ≤ 7 cm <u>oder</u> • Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Sulcus superior), N. phrenicus, parietales Perikard <u>oder</u> • zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor |
| | T4 | <ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser >7cm <u>oder</u> mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen (V. cava, Aorta, Pulmonalarterie, Pulmonalvene intraperikardial), Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Karina <u>oder</u> • zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen |
| | N (Lymphknoten) | N0 |
| 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, supraklavikulären Lymphknoten |
| M (Metastase) | M0 | <ul style="list-style-type: none"> • keine Fernmetastasen |
| | M1 | <ul style="list-style-type: none"> • Fernmetastasen |
| | • M1a | <ul style="list-style-type: none"> • separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen • Pleura mit knotigem Befall • maligner Pleuraerguss • maligner Perikarderguss |
| | • M1b | <ul style="list-style-type: none"> • isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ |
| | • M1c | <ul style="list-style-type: none"> • mehrere Fernmetastasen (>1) in einem oder mehreren Organen |

Tabelle 5: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 8 [136]

| 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 TNM und IASLC / UICC9

Die vorherige Klassifikation UICC8 ist aufgrund der Daten von fast über 124.000 Pat. überarbeitet worden und wird 2024 unter der Mitarbeit von IASLC/AJCC und UICC in Kraft treten [56]. Die aktuelle Stadieneinteilung erfolgt auf der Basis der TNM und der UICC9 Kriterien [56, 136], siehe [Tabelle 6](#) und [Tabelle 7](#).

Tabelle 6: Beschreibung der TNM Stadien nach IASLC Lung Cancer Staging Project (aktuelle Änderungen hellblau unterlegt)

| Kategorie | Stadium | Kurzbeschreibung |
|-----------------|---------|---|
| T (Tumor) | Tis | <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma in situ |
| | T1 | <ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser ≤ 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt <ul style="list-style-type: none"> ◦ Minimal invasives Adenokarzinom ◦ größter Durchmesser ≤ 1 cm ◦ größter Durchmesser >1 und ≤ 2 cm ◦ größter Durchmesser >2 und ≤ 3 cm |
| | T2 | <ul style="list-style-type: none"> • Durchmesser >3 und ≤ 5 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 |
| | • T2a | <ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser >3 und ≤ 4 cm |
| | • T2b | <ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser >4 und ≤ 5 cm |
| | T3 | <ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser >5 aber ≤ 7 cm <u>oder</u> • Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Sulcus superior), N. phrenicus, parietales Perikard <u>oder</u> • zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor |
| | T4 | <ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser >7 cm <u>oder</u> mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen (V. cava, Aorta, Pulmonalarterie, Pulmonalvene intraperikardial), Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Karina <u>oder</u> • zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen |
| N (Lymphknoten) | N0 | <ul style="list-style-type: none"> • keine Lymphknotenmetastasen |
| | N1 | <ul style="list-style-type: none"> • Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und / oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und / oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten |
| | N2* | |
| | • N2a | <ul style="list-style-type: none"> • Singuläre LK-Metastase in ipsilateralen mediastinalen und / oder subkarinalen Lymphknoten |
| | • N2b | <ul style="list-style-type: none"> • Multiple N2 LK Metastasen (ipsilateral mediastinal und / oder subkarinal) |
| | N3 | <ul style="list-style-type: none"> • Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten |
| M (Metastase) | M0 | <ul style="list-style-type: none"> • keine Fernmetastasen |
| | M1 | <ul style="list-style-type: none"> • Fernmetastasen |
| | • M1a | <ul style="list-style-type: none"> • separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen • Pleura mit knotigem Befall • maligner Pleuraerguss • maligner Perikarderguss |
| | • M1b* | <ul style="list-style-type: none"> • isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ |
| | • M1c1 | <ul style="list-style-type: none"> • mehrere Fernmetastasen (>1) in einem extrathorakalen Organ |
| | • M1c2 | <ul style="list-style-type: none"> • mehrere Fernmetastasen in mehreren extrathorakalen Organen |
| | | |

Legende:

* hellblau unterlegt sind Änderungen in UICC9 gegenüber UICC8

Tabelle 7: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 9 [56] (aktuelle Änderungen hellblau unterlegt)

| 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 | N1 | M0 |
| | T1a-c | N2a | M0 |
| | T2a | N1 | M0 |
| | T2b | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| IIIA* | T1a-c | N2b | M0 |
| | T2a-b | N2a | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |
| | T3 | N2a | M0 |
| | T4 | N0 | M0 |
| | T4 | N1 | M0 |
| IIIB* | T1a-b | N3 | M0 |
| | T2 a-b | N2b | M0 |
| | T2 a-b | N3 | M0 |
| | T3 | N2b | M0 |
| | T4 | N2a/b | M0 |
| IIIC | T3 | N3 | M0 |
| | T4 | N3 | M0 |
| IVA | jedes T | jedes N | M1a |
| | jedes T | jedes N | M1b |
| IVB* | jedes T | jedes N | M1c1 |
| | jedes T | jedes N | M1c2 |

Legende:

* hellblau unterlegt sind Änderungen in UICC9 gegenüber UICC8

5.3.1.3 Stadium IIIA N2 nach Robinson

Aufgrund der therapeutischen Relevanz wird das sehr heterogene Stadium IIIA mit ipsilateralem, mediastinalem Lymphknotenbefall zusätzlich nach Robinson eingeteilt [114], siehe [Tabelle](#)

8. Die Einteilung nach Robinson wird z.T. in der neuen UICC9 Klassifikation übernommen. Die Einteilung nach Robinson bezieht sich jetzt auf die UICC Stadien IIIA und B

Tabelle 8: Subklassifikation der Stadien T3 / T4 N2 nach Robinson [114]

| 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 kurativen Situation und zur Stratifizierung für neoadjuvante Therapie soll zum präzisen N Staging, d.h. der N1, N2 und N3 Lymphknoten, eine histologische oder zytologische Sicherung mittels systematischem EBUS/EUS, oder - falls dies nicht gelingt - mittels chirurgischer Biopsie, d. h. videoassistierter Mediastinoskopie (VAM), videoassistierter mediastinoskopischer Lymphadenektomie (VAMLA) oder videoassistierter Thorakoskopie (VATS), durchgeführt werden. Bei zweifelsfrei ausgedehntem mediastinalem Lymphknotenbefall („bulky disease“) kann im interdisziplinären Konsens in einer Tumorkonferenz auf eine bioptische Sicherung verzichtet werden. Insbesondere bei endobronchialen Tumorverschluss mit Retentionspneumonie, bei Karzinomen mit hohem Inflamationsgrad oder bei Sarkoidose liefert die FDG-PET-CT häufig falsch positive Befunde.

5.3.2 Histologie

Die aktuelle histologische Klassifikation nach WHO / IARC ist in [Tabelle 9](#) zusammengefasst.

Tabelle 9: Histologische Klassifikation des NSCLC nach WHO / IARC

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

Besonders relevant sind die 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 Immunhistochemie und genetische Alterationen

Die Diagnostik soll alle Parameter umfassen, die prädiktiv für die prä- und postoperative, systemische Therapie sind. Frühzeitige, umfassende Diagnostik kann darüber hinaus helfen, bei Rezidiv oder Refraktärität rasch die optimale Therapie einzuleiten.

5.3.3.1 Operable Stadien

Erforderlich sind Testung auf Marker, die steuernd für die perioperative, systemische Therapie sind. Dazu gehören:

- PD-L1 Expression auf Tumorzellen
- *ALK* Translokationen
- *EGFR* Mutationen *del19* und *L858R*

Diskutiert wird eine umfassende molekulare Testung wie im Stadium IV. Hintergrund dieser erweiterten Empfehlung ist die rasch wachsende Evidenzbasis, ob und welche Pat. mit Treiber-mutationen wie *ROS1*, *RET* u. a. von einer perioperativen Immun-, Immunchemo- oder Targeted-Therapie profitieren.

5.3.3.2 Stadium IV

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

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

Die Diagnostik soll am Gewebe erfolgen. Falls nicht genügend Material vorhanden oder die Biopsie einer informativen Läsion aufgrund des Punktionsrisikos nicht vertretbar ist, wird die Durchführung einer Liquid Biopsy empfohlen. Die Vergütung in Deutschland erfolgt im Rahmen von intergrierten Versorgungsverträgen wie NOWEL und nNGM.

Grundsätzlich wird eine Testung auf alle therapeutisch relevanten, molekularen Aberrationen empfohlen, in Übereinstimmung mit der aktuellen S3 Leitlinie [117]. Der frühe Nachweis kann relevant für einen notwendigen Therapiewechsel bei Chemo- bzw. Immuntherapieunverträglichkeit oder bei schnellem Progress sein, ggf. auch für einen Studieneinschluss.

Die molekularbiologische Diagnostik soll zielgerichtet, umfassend, gewebesparend, integriert, qualitätsgesichert und zeitnah (≤ 10 Arbeitstage) erfolgen. Die RNA Sequenzierung hat für Genfusionen (ALK, RET, ROS, NTRK) sowie für die *c-MET* Exon 14 Skipping Mutationen im Vergleich zu einer DNA-basierten Diagnostik eine höhere Sensitivität und sollte deswegen ergänzend bzw. parallel durchgeführt werden.

Im Progress unter einer zielgerichteten Therapie sollte die molekulare Analyse der Rebiopsie zusätzlich Amplifikationen im *MET*- und *HER2*-Gen beinhalten.

5.6 Allgemeinzustand und Komorbidität

Die Therapieoptionen werden bei Pat. mit Lungenkarzinom oft durch reduzierten Allgemeinzustand sowie kardiovaskuläre, pulmonale oder andere, auch altersbedingte Komorbiditäten eingeschränkt. Dies betrifft sowohl die kurative als auch die palliative Therapie. Der individuelle Allgemeinzustand wird in der Onkologie üblicherweise mit dem ECOG *Performance Score* (PS) angegeben, der auch bei der Selektion von Pat. für klinische Studien zur Anwendung kommt. Hier werden Pat. mit einem ECOG PS über 2 in der Regel ausgeschlossen, folglich gibt es für solche Populationen wenig Evidenz für onkologische Behandlungen, siehe auch Kapitel 5.6.2.

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 10](#)) und das perioperative kardiovaskuläre Risiko zu berücksichtigen (siehe [Tabelle 11](#)). Ein differenzierter Algorithmus zur prätherapeutischen Fitness von Pat. mit Lungenkarzinom wurde von der European Respiratory Society (ERS) und der European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) erarbeitet [[14](#), [117](#)].

Tabelle 10: Untersuchungen zur Lungenfunktion [[14](#), [117](#)]

| Untersuchung | Anmerkung |
|--|---|
| Spirometrie: FEV ₁ ¹ , TLCO ² | Methoden der ersten Wahl |
| Ganzkörperplethysmographie | |
| arterielle Blutgase in Ruhe | |
| Spiroergometrie | bei Pat. mit Einschränkung von FEV ₁ und / oder Diffusionskapazität (TLCO), oder anderen limitierenden kardiovaskulären Risiken bzw. Begleiterkrankungen |

Legende:

¹ FEV₁ - forciertes expiratorisches 1-Sekunden-Volumen; ² TLCO - CO-Transferfaktor (CO-Diffusionskapazität), früher und in den USA auch als DLCO bezeichnet;

Tabelle 11: Klinische Prädiktoren eines erhöhten, perioperativen, kardiovaskulären Risikos (nach American College of Cardiology (ACC) und American Heart Association (AHA)) [66]

| 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 Geriatriches Assessment

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

5.6.3 Ernährungszustand

Etwa 35 % (ein Drittel) aller Pat. mit Lungenkarzinom sind mangelernährt [75]. Allen Pat. sollte im Verlauf wiederholt ein Screening auf Mangelernährung mit einem validierten Tool [63] angeboten werden. Bei Risikokonstellation im Screening sollten eine weitergehende Diagnostik und eine professionelle Ernährungsberatung angeboten werden. Alle Pat. sollten zur Unterstützung der Körperzellmasse zu regelmäßigem Muskeltraining motiviert und angeleitet werden.

6 Therapie

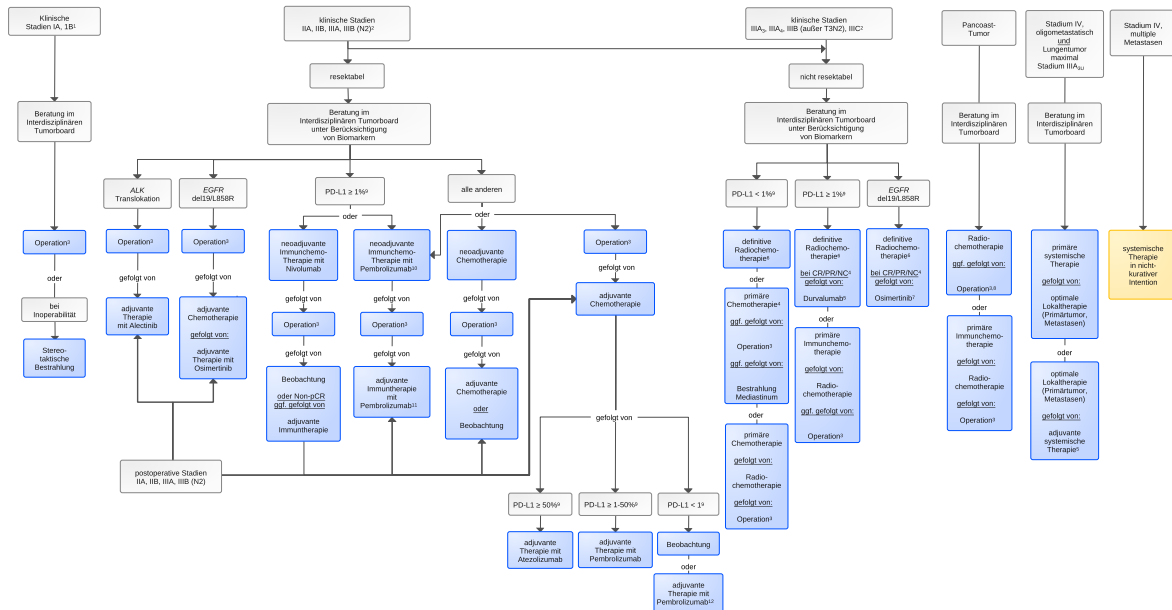
6.1 Therapiestruktur

Die Behandlung erfolgt stadienabhängig [51, 52, 82, 117], siehe [Abbildung 4](#). Basis der ersten Therapieentscheidung ist die klinische Stadieneinteilung unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der lungenfunktionellen Reserve und von Komorbiditäten. Nach einer Operation wird die weitere Therapie durch die Ergebnisse der pathologischen Untersuchungen und des Lymphknotenstatus bestimmt.

Aufgabe interdisziplinärer Tumorkonferenzen ist die kritische Abwägung der differenzialtherapeutischen Optionen als Basis der ärztlichen Empfehlung. Die umfassende Information der Pat. ist Voraussetzung für seine autonome Entscheidung. Ein Algorithmus für die Primärtherapie ist

in **Abbildung 4** dargestellt. Wenn möglich und wann immer möglich, sollen Pat. im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.

Abbildung 4: Algorithmus 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 therapeutische tätigen Disziplinen erfolgen.

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

⁴ CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, NC – keine Veränderung (no change);

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

⁶ In der Regel wird die Resektabilität vor Beginn der Therapie festgelegt.

⁷ Bei Pat. mit den EGFR Mutationen del19 oder L858R kann das Vorliegen einer adjuvanten Therapiesituation mit der Option zum Einsatz von Osimertinib diskutiert werden. Osimertinib ist zugelassen bei Pat., die nach definitiver Radiochemotherapie nicht progredient sind.

⁸ Bei Erreichen einer kompletten Remission kann das Vorliegen einer adjuvanten Therapiesituation mit der Option zum Einsatz von Durvalumab diskutiert werden.

⁹ TPS – Tumor Proportion Score

¹⁰ Pembrolizumab ist auch für Pat. mit einer PD-L1-Expression <1 % zugelassen. In der Subgruppen-Analyse der Zulassungsstudie zeigte sich für diese Pat. kein signifikanter Vorteil in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben und die Gesamtüberlebenszeit gegenüber dem Kontrollarm.

¹¹ Der Stellenwert der Therapie mit Pembrolizumab bei Erreichen einer pathologischen Komplettremission (pCR) wird derzeit diskutiert. Möglicherweise profitieren insbesondere Pat. mit einer non-PCR von der adjuvanten CPI Therapie.

¹² Pembrolizumab ist in dieser Indikation zugelassen. In der Subgruppen-Analyse der Zulassungsstudie zeigte sich für Pat. mit einer PD-L1-Expression <1 % kein signifikanter Vorteil in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben gegenüber dem Kontrollarm. Daten zum Gesamtüberleben wurden bisher nicht publiziert.

6.1.1 Stadium IA

Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Operation ist die Therapie der Wahl, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Die postoperativen 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium IA bei 80-93 % [44, 83, 149]. Eine adjuvante Chemotherapie verbessert die 5-Jahresüberlebensrate nicht. In der postoperativen Situation nach R0 Resektion hat die Strahlentherapie einen negativen Einfluss auf die Prognose und ist nicht indiziert.

Die ablative Strahlentherapie (SABR oder SBRT) ist eine potenzielle Alternative als primäre Therapiemaßnahme, vor allem bei funktionell inoperablen Pat. In einem Kohortenvergleich der National Cancer Database der USA ist die stereotaktische der konventionell fraktionierten Bestrahlung in Bezug auf das Gesamtüberleben überlegen [50]. Mit stereotaktischen Methoden können lokale Kontrollraten erzielt werden, die denen der Chirurgie vergleichbar sind [148]. Zwei randomisierte Studien (STARS, ROSEL) zum Vergleich von stereotaktischer Strahlenthera-

pie versus chirurgische Resektion wurden vorzeitig aufgrund langsamer Rekrutierung beendet. Die Ergebnisse wurden in einer gepoolten Analyse zusammengefasst [19]. Die Daten sind nicht ausreichend für den Beleg einer Gleichwertigkeit von Operation und SABR im Hinblick auf das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben.

6.1.2 Stadium IB

Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Operation ist die Therapie der Wahl, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Die postoperativen 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium IB in der jetzt gültigen Stadieneinteilung bei 73 % [44, 83, 149]. Die Änderung der Klassifikation von UICC7 auf UICC8 hat auch das Stadium IB betroffen, Tumoren >4 cm gehören jetzt zum Stadium IIA, siehe Kapitel 6. 1. 3. Bei der systemischen Therapie betrifft diese Änderung insbesondere Pat. mit Nachweis einer der *EGFR* Common Mutationen *del19* oder *L8585R* und der Option einer adjuvanten Therapie mit Osimertinib, siehe Kapitel 6. 1. 3. 2, bzw. bei Nachweis einer ALK Translokation einer adjuvanten Therapie mit Alectinib, siehe Kapitel 6. 1. 3. 2.

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 [65].

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

6.1.3 Stadium IIA und IIB

Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Operation ist die entscheidende, auf Kuration ausgerichtete Therapiemodalität, wenn keine Kontraindikationen vorliegen, siehe Kapitel 5. 6. 1. Die postoperativen 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium IIA zwischen 60 und 65 %, für das Stadium IIB zwischen 53 und 56 % [44, 83, 149]. Im Stadium IIA und IIB soll zusätzlich eine Systemtherapie, neoadjuvant oder adjuvant, durchgeführt werden.

Bei den meisten der unten erwähnten Studien zu Immuncheckpoint-Inhibitor (CPI) wurden Pat. mit *EGFR* Mutation *del19* / *L858R* oder *ALK* Translokation ausgeschlossen. Aus diesem Grund wird eine initiale molekularpathologische Diagnostik im Stadium II empfohlen und bei Nachweis einer *EGFR* oder *ALK* Treibermutation von einer Therapie mit CPI abgeraten.

6.1.3.1 Neoadjuvante systemische Therapie (Induktionstherapie)

Der Stellenwert der neoadjuvanten, systemischen Therapie ändert sich aktuell. Bezüglich der alleinigen, Platin-basierten Chemotherapie galt früher, dass die Induktionschemotherapie einen günstigen Einfluss auf das Ansprechen, das mediastinale Downstaging, und die Rate pathologischer Komplettremissionen der mediastinalen Lymphknoten hat, aber die progressionsfreie Überlebenszeit (PFÜ) und die Gesamtüberlebenszeit (ÜLZ) nicht signifikant verlängert. Konzeptuell hat die neoadjuvante Therapie mit CPI den Vorteil, dass zu diesem Zeitpunkt keine potenziell immunsuppressiven Maßnahmen durchgeführt wurden und dass eine breite T-Zell-Stimulation durch den Tumor erfolgen kann. Ein Proof-of-Principle hierfür wurde beim Melanom erbracht. Die den Empfehlungen zugrunde liegende Evidenz kann folgendermaßen zusammengefasst werden:

- In der Studie CheckMate 816 wurden Pat. in den UICC 7 Stadien IB – IIIA (UICC8 II bis IIIB (N2) neoadjuvant mit 3 Zyklen einer Chemotherapie +/- Nivolumab behandelt. Nivolumab führte in der Gesamtpopulation gegenüber Placebo zur Steigerung der Rate pathologischer Komplettremissionen (pCR) von 2,2 auf 24 % und zur signifikanten Verlängerung des ereignisfreien Überlebens (EFS, HR 0,497). Die Zulassung der EMA ist beschränkt auf

Pat. mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 %. In dieser Subpopulation zeigte sich auch eine signifikante Verlängerung der ÜLZ (HR 0,372; $p=0,0019$) [39]. Pat. konnten im Anschluss an die Operation 4 Zyklen einer adjuvanten Chemotherapie erhalten. Nivolumab ist in dieser Indikation für die EU und die Schweiz zugelassen.

- In der Placebo-kontrollierten Studie KEYNOTE-671 führte die Kombination Cisplatin-haltiger Chemotherapie mit Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie bei Pat. in den Stadien II, IIIA und IIIB (N2 Stadium) zur Steigerung der Rate pathohistologischer Komplettremissionen (18,1 vs 4,0 %), zur Verlängerung der ereignisfreien (HR 0,58; $p<0,001$) und der Gesamt-ÜLZ (HR 0,72; $p=0,00517$) [134, 139]. Im Anschluss an die Operation erfolgte eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab alle 3 Wochen über 13 Zyklen. Pembrolizumab ist in dieser Indikation unabhängig von der PD-L1 Expression für die EU zugelassen. Allerdings zeigte sich in der Subgruppe der Pat. mit einer PD-L1 Expression <1 % kein signifikanter Unterschied gegenüber dem Kontrollarm in der ereignisfreien und der Gesamt-ÜLZ, so dass hier eine besonders sorgfältige, individuelle Abwägung von Nutzen und Schaden erforderlich ist.
- In der Placebo-kontrollierten Studie AEGEAN führte die Kombination Platin-basierter Chemotherapie mit Durvalumab gegenüber Chemotherapie bei Pat. in den Stadien II - IIIB (N2 Stadium) zur Steigerung der Rate pathologischer Komplettremissionen (17,2 vs 4,3 %, $p<0,001$) und zur Verlängerung der ereignisfreien Überlebenszeit (HR 0,68; $p=0,004$) [54]. In dieser Studie wurden Pat., bei denen eine Pneumonektomie geplant war, exkludiert. Daten zur Verlängerung der ÜLZ wurden bisher nicht publiziert. Im Anschluss an die Operation erfolgte eine adjuvante Therapie mit Durvalumab alle 4 Wochen über 12 Zyklen. Durvalumab ist in dieser Indikation für die EU nicht, jedoch für die Schweiz zugelassen.
- In der Placebo-kontrollierten Studie CheckMate 77T führte die Kombination Platin-basierter Chemotherapie mit Nivolumab gegenüber Chemotherapie bei Pat. in den Stadien II - IIIB (N2 Stadium) zur Steigerung der Rate pathologischer Komplettremissionen (25,3 vs 4,7 %, $p<0,001$) und zur Verlängerung der ereignisfreien Überlebenszeit (HR 0,58; $p<0,001$) [18]. Daten zur Verlängerung der ÜLZ wurden bisher nicht publiziert. Im Anschluss an die Operation erfolgte eine adjuvante Therapie mit Nivolumab alle 4 Wochen über 12 Zyklen. Nivolumab ist in dieser Indikation für die EU und die Schweiz nicht zugelassen.
- Weitere Daten zur Wirksamkeit der neoadjuvanten Chemoimmuntherapie liegen aus der Placebo-kontrollierten Studie NeoTorch für den Anti-PD-1-Antikörper Toripalimab bei Pat. in den Stadien II und III vor [71].

Möglicherweise profitieren vor allem Pat., die keine pathologische Komplettremission (non-pCR) erreicht haben, von der adjuvanten einjährigen Immuntherapie. Ergebnisse aus prospektiv randomisierten Studien bzw. aus Metaanalysen zu dieser Annahme fehlen.

6.1.3.2 Adjuvante systemische Therapie

Die den Empfehlungen zugrunde liegende Evidenz kann folgendermaßen zusammengefasst werden:

- alle Pat.
 - 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 [30]. In der Langzeit-Metaanalyse von mit Cisplatin / Vinorelbin behandelten Pat. lag die 5-Jahresüberlebensrate um 11,6 % höher als in der Kontrollgruppe. Die besten Daten liegen für die adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin vor [30], Bei klaren Kontrain-

dikationen gegen Cisplatin kann eine Carboplatin-haltige adjuvante Therapie eingesetzt werden.

- *EGFR* Common Mutationen (del19, L858R)
 - In der ADAURA-Studie führte die adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre bei Pat. mit einer *EGFR* Common mutation (*del19, L858R*) in den Stadien IB, II und IIIA (UICC7) (IB-III B N2 UICC8) nach einer R0 Resektion gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (HR 0,17; $p < 0,001$), zur Reduktion des Risikos einer ZNS Metastasierung um 90 % [146] und zur Verlängerung der ÜLZ in den Stadien II-III A (UICC7) (HR 0,49, $p < 0,001$ [137]. Bei 76 % der Pat. wurde Osimertinib im Anschluss an eine adjuvante, platinhaltige Chemotherapie gegeben.
- *ALK* Translokation
 - In der ALINA Studie führte die adjuvante Therapie mit Alectinib über 2 Jahre bei Pat. mit einer *ALK* Translokation in den Stadien IB, II und III A (UICC7)(II-III B N2 UICC8) nach einer R0 Resektion gegenüber einer adjuvanten, platinhaltigen Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (HR 0,24; $p < 0,001$) und zur Reduktion des Risikos einer ZNS Metastasierung um 88% (HR 0,22) [147]. Die Daten zum Einfluss auf die ÜLZ sind noch nicht reif. Obwohl die Studie Alectinib und adjuvante Chemotherapie miteinander verglich, ist unklar, welche Auswirkungen der Verzicht auf eine adjuvante Chemotherapie in der Situation hat. Alectinib ist in dieser Indikation zugelassen. Zu beachten ist auch hier der Einfluss von Änderungen in der Stadienklassifikation, die Zulassung umfasst Pat. mit einer Tumorgroße $> 4\text{cm}$.
- PD-L1 Expression ≥ 50 %
 - In der IMpower010-Studie bei Pat. mit NSCLC in den Stadien IB-III A (UICC7), II-III B (N2) UICC8) nach adjuvanter platinhaltiger Chemotherapie führte eine anschließende Immuntherapie mit Atezolizumab über 16 Zyklen zu einer signifikanten Verlängerung der PFÜ (HR 0,81). Die Unterschiede waren deutlicher bei Pat. in den höheren Erkrankungsstadien, und bei höherer Expression von PD-L1. Die Zulassung beschränkt die Indikation auf Pat. mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %, hohem Rezidivrisiko und Ausschluss einer *EGFR* bzw. *ALK* Alteration. In dieser Patientenpopulation zeigten die Überlebensdaten einen signifikanten Vorteil für die Therapie mit Atezolizumab (HR 0,42; $p < 0,001$) [36, 37].
- PD-L1 Expression ≥ 1 %
 - In der Keynote 091 Studie wurden Pat. in den Stadien IB-III A (UICC7) nach Operation einer Immuntherapie mit Pembrolizumab zugeführt. 86 % der Pat. hatten vorher eine adjuvante, platinhaltige Chemotherapie erhalten. Pembrolizumab führte gegenüber Placebo zur signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (HR 0,76; $p = 0,0014$ [84]. Im Unterschied zur Atezolizumab-Studie konnte kein signifikanter Vorteil in der präspezifizierten Subgruppe der Pat. mit einer PD-L1 Expression von ≥ 50 % nachgewiesen werden (HR 0,82, $p = 0,17$) [86]. Exploratorische Analysen deuten darauf hin, dass molekular definierte Subpopulationen (*EGFR* Common Mutation, *ALK* Translokation, *ROS1* Translokation, *RET* Genfusionen, *NTRK* Alterationen) möglicherweise weniger von der adjuvanten Immuntherapie als die Gesamtpopulation profitieren.
- PD-L1 Expression < 1 %
 - In einer Subgruppen-Analyse von Keynote 091 zeigte sich bei Pat. mit einer PD-L1 Expression < 1 % kein signifikanter Unterschied zwischen dem Pembrolizumab- und dem Kontrollarm [86]. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Analyse auf z. T. sehr kleinen Biopsien beruht. Die Zulassung für Pembrolizumab ist nicht an den Grad der PD-L1-Expression gebunden.

- Ausnahmen
 - Bei Pat. mit den Treiberalterationen *ROS1*, *RET* und *NTRK* bringt der Einsatz von CPI in der nicht-kurativen Situation mit hoher Wahrscheinlichkeit keinen Vorteil. Ihr Wert in der adjuvanten Situation ist bei diesen Pat. nicht gesichert. Für eine belastbare Entscheidungsgrundlage ist die frühe molekularpathologische Testung auf die relevanten genetischen Alterationen bei Erstdiagnose erforderlich. Bei entsprechendem Nachweis ist eine adjuvante Immuntherapie ggf. nicht indiziert. Die Kostenübernahme für diese Testung ist derzeit in Deutschland nicht gesichert.
- Therapiedauer
 - In der Mehrzahl der Studien zur neoadjuvanten Kombination von Chemotherapie mit einem CPI wurde die Immuntherapie als adjuvante Therapie über einen begrenzten Zeitraum fortgesetzt. Die Daten sind im Kapitel [6.1.3.1](#) aufgeführt.

6.1.3.3 Adjuvante Strahlentherapie

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

6.1.4 Stadium III - Übersicht

Das Stadium III umfasst eine sehr heterogene Gruppe von Pat., siehe [Abbildung 3](#) und Kapitel [5.3.1](#). Grundsätzlich besteht auch hier ein kurativer Therapieanspruch. Die 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium IIIA zwischen 15 und 40 %, für das Stadium IIIB (N2) zwischen 15 und 30 % und für das Stadium IIIC zwischen 5- und 10 % [[44](#), [83](#), [149](#)]. Vor allem Ausmaß und Lokalisation der Lymphknotenmetastasen sind prognostisch relevant. Beim Lymphknotenstatus N2 der Stadien IIIA-B ermöglicht die Subklassifikation nach Robinson eine Therapie in Abhängigkeit vom mediastinalen Lymphknotenbefall, siehe Kapitel [5.3.1](#). Allerdings muss kritisch angemerkt werden, dass die Subklassifikation nach Robinson vor dem breiteren Einsatz sensitiver und spezifischer, bildgebender Verfahren wie der PET und dem Einsatz neoadjuvanter Chemoimmuntherapien entstanden ist. Die neue TNM-Klassifikation sieht nun die Einteilung in N2a (singuläre LK-Metastase in ipsilateralen mediastinalen und / oder subkarinalen Lymphknoten) und N2b (multiple N2 LK Metastasen (ipsilateral mediastinal und / oder subkarinal)) vor. Die Beratung in einem interdisziplinären Tumorboard ist unerlässlich, auch zur klinischen Einordnung der bildgebenden Befunde.

6.1.4.1 Stadium IIIA T3 N1, T4 N0, T4 N1

Die Therapieempfehlungen für Pat. im klinischen Stadium T3 N1, T4 N0 und T4 N1 entsprechen im Wesentlichen denen für das Stadium IIB, siehe Kapitel [6.1.3](#). Eine neoadjuvante Chemoimmuntherapie sollte der Operation vorangestellt werden, siehe Kapitel [6.1.3.1](#). Die Operation ist die lokale Therapie der Wahl, wenn keine Kontraindikationen aufgrund der Tumorlokalisierung oder von Komorbiditäten vorliegen. Eine neoadjuvante Chemoimmuntherapie sollte der Operation vorangestellt werden, siehe Kapitel [6.1.3.1](#). In der Regel sollten Pat. mit Infiltration von Thoraxwand (T3), Wirbelkörper, Pulmonalarterie, Mediastinum, Trachea oder Bifurkation (T4 extension (T4 Ext)) zur Evaluation der potenziellen Resektabilität einem erfahrenen Thoraxchirurgen in einem interdisziplinären Tumorboard 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. Bei einem durch Befall mehrerer ipsilateraler Lungenlappen bedingten T4-Stadium sollte die Integration einer Operation erwogen werden. Hierbei sollten lungenschonende Verfahren bevorzugt werden.

6.1.4.1.1 Neoadjuvante systemische Therapie im resektablen Stadium III

Ergänzend zu den Daten in Kapitel 6. 1. 3. 1. liegen Daten aus der offenen, randomisierten Phase-II-Studie NADIM II bei 86 Pat. in den Stadien IIIA und IIIB vor. In NADIM II führte die neoadjuvante Kombination aus Platin-basierter Chemotherapie und Nivolumab vs Chemotherapie zur Steigerung der Rate pathologischer Komplettremissionen (37 vs 7 %, $p=0,02$), zur Verlängerung der PFÜ (HR 0,47; KI 0,25-0,88) und der ÜLZ (HR 0,43; KI 0,19-0,98) [104].

6.1.4.1.2 Adjuvante systemische Therapie im resektablen Stadium III

Die Daten sind in Kapitel 6. 1. 3. 2. zusammengefasst. Grundvoraussetzung der interdisziplinären Diskussion und kritischen Bewertung unter aktiver Beteiligung der Thoraxchirurgie sollte immer die Wahrscheinlichkeit des operativen Erreichens einer kompletten Tumorsektion (R0) sein. Sollte hier das Risiko einer R1 oder R2 Resektion hoch sein, soll für diese Pat. die definitive, simultane Radiochemotherapie in ablativer Intensität als definitive Lokaltherapie gewählt werden (mit der Alternative als definitive oder Induktionsbehandlung).

6.1.4.2 Stadium IIIA₁, IIIA₂, IIIA_{3U}

Bei Pat. in den Stadien IIIA₁ und IIIA₂ ist das Stadium N2 definitionsgemäß erst in der histologischen Aufarbeitung bzw. intraoperativ diagnostiziert worden, diese Pat. sind als N0 oder N1 in die Operation gegangen. Dieser Anteil sollte bei einem sorgfältigen Staging mittels systematischem EBUS/EUS, ggf. VAM, VAMLA oder VATS möglichst einen kleinen Anteil darstellen. Bei diesen Pat. ist postoperativ eine adjuvante Chemotherapie indiziert, siehe Kapitel 6. 1. 3. 2 Adjuvante systemische Therapie.

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 neoadjuvanter Immunchemotherapie und anschließender chirurgischer Resektion oder eine definitive Radiochemotherapie gewählt wird.

Die zusätzliche postoperative Strahlentherapie des Mediastinums nach R0-Resektion bei einer histopathologisch gesicherten N2 Situation wird nicht generell empfohlen. Die Bestrahlung reduzierte zwar das lokale Rezidivrisiko, führte aber nicht zur Verlängerung der ÜLZ [65]. In der Lung Art-Studie wurden 501 Pat. mit N2 Situation und nach Operation eingeschlossen, 249 erhielten keine adjuvante Radiotherapie, 252 Pat. erhielten eine postoperative Radiotherapie (PORT). Weder der primäre Studienendpunkt des krankheitsfreien Überlebens noch das Gesamtüberleben wurden durch die PORT verbessert. Allerdings zeigte sich im PORT-Arm ein erhöhtes Risiko für letale kardiopulmonale Toxizität sowie eine erhöhte Anzahl an Zweitumoren. Bei der Bewertung muss berücksichtigt werden, dass die Rate mediastinaler Rezidive im PORT-Arm um 50 % reduziert waren und aktuell präzisere Bestrahlungsmethoden zur Verfügung stehen. Jedoch führte auch diese bisher nicht zu einer Verlängerung der Überlebenszeit. Bestätigt wurde dies durch die in China durchgeführte, randomisierte PORT-C-Studie bei Pat. im Stadium pIIIA N2, die überwiegend eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) erhielten. Auch hier führte die postoperative Radiotherapie nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie in der Gesamtauswertung nicht zur Verlängerung der krankheitsfreien und der ÜLZ [55].

Im klinischen Alltag hat sich – allerdings ohne harte Evidenzgrundlage – ein pragmatischer Entscheidungsalgorithmus bewährt. Bei Unilevel-N2 wird in der Regel keine PORT empfohlen. Bei Multilevel-N2 unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils und insbesondere bei kap-

selüberschreitenden Lymphknotenmetastasen kann die postoperative Radiotherapie eingesetzt werden. 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, Stadium IIIB T3N2

Das optimale therapeutische Konzept bei diesen Pat. wird weiterhin kontrovers diskutiert. Entscheidend ist die Frage, ob individuell ein kurativer Therapieanspruch besteht. Tumore mit T3N2 Situation, die unter TNM7 noch dem Stadium IIIA zugeordnet wurden, fallen in der aktuellen Version TNM8 vollständig unter die Therapieempfehlung für das Stadium IIIB. Da in früher begonnenen Studien zu neuen Arzneimitteln wie CheckMate 816 vermutlich etliche Pat. mit T3N2 eingeschlossen wurden, haben wir diese Subgruppe aus dem Stadium IIIB zusätzlich in dieses Kapitel aufgenommen. Dies ist insbesondere relevant, wenn das T3 Kriterium aufgrund der Tumorgroße, Brustwandinfiltration oder einer Größe zwischen 5 -7 cm erfüllt wird.

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

- Neoadjuvante systemische Therapie, gefolgt von der Operation, siehe Kapitel 6. 1. 3. 1. In den Studien Checkmate 816 zur Monotherapie mit Nivolumab, KEYNOTE 671 zur Immunchemotherapie mit Pembrolizumab, AEGEAN zur Immunchemotherapie mit Durvalumab, CheckMate 77T zur Immunchemotherapie mit Nivolumab sowie in NADIM II waren Pat. im Stadium IIIB (N2 Stadium)) eingeschlossen. Daten zum direkten Vergleich der definitiven Radiochemotherapie vs der neoadjuvanten Immunchemotherapie gefolgt von Operation liegen bisher nicht vor. 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.
- 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 Chemotherapie [21, 154]. Die adjuvanten Konzepte entsprechen denen in Kapitel 6. 1. 4. 2. Bei den meisten dieser Studien mit CPI wurden Pat. mit *EGFR* Mutation del19 / L858R oder *ALK* Translokation ausgeschlossen. Aus diesem Grund wird eine molekularpathologische Diagnostik im Stadium III empfohlen. Bei Nachweis einer *EGFR* oder *ALK* Alteration wird eine adjuvante Therapie mit CPI nicht empfohlen.
- definitive, kurativ intendierte, simultane Radiochemotherapie, gefolgt von Durvalumab als konsolidierende Immuntherapie bei Pat. mit PD-L1-positiven Tumoren ohne Krankheitsprogress und ohne Pneumonitis. Diese definitive Radiochemotherapie im Rahmen der PACIFIC Studie wird international als Standard angesehen. Der Wert einer konsolidierenden Chemotherapie nach Radiochemotherapie wurde bisher nicht belegt [38]. In der Studie PACIFIC bei Pat. im Stadium III mit nicht-resektablem Lungenkarzinom nach defini-

tiver Radiochemotherapie führte die konsolidierende Immuntherapie mit dem Anti-PD-L1-Antikörper Durvalumab zu einer signifikanten Verlängerung der PFÜ (HR 0,51; $p < 0,001$) und der ÜLZ (HR 0,68; $p = 0,0025$) [4]. Die Zulassung für die EU ist begrenzt auf Pat. mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 %, in der Schweiz gilt diese Begrenzung nicht, siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen. Durvalumab darf nicht während einer Radiochemotherapie begonnen werden, sondern erst im Anschluss. Retrospektive Daten zeigen eine schlechtere Wirksamkeit von Durvalumab bei Tumoren mit aktivierender *EGFR* Mutation [6]. Pat. mit einer *EGFR* Common Mutation profitieren von einer additiven Therapie mit Osimertinib. In der Studie LAURA bei Pat. mit nichtresektalen Tumoren im Stadium III führte Osimertinib gegenüber Placebo zur Verlängerung der PFÜ (HR 0,16; $p < 0,001$) [72]. Die Therapie mit Osimertinib wurde bis zum Progress fortgeführt.

6.1.4.4 Stadium IIIA₄, Stadium IIIB

Zu Besonderheiten des Stadiums IIIB T3N2 verweisen wir auch auf das Kapitel 6.1.4.3. Empfohlen wird eine kombinierte definitive Radiochemotherapie, gefolgt von Durvalumab als konsolidierende Immuntherapie bei Pat. mit PD-L1-positiven Tumoren ohne Krankheitsprogress. Die kombinierte Radiochemotherapie führte in der Metaanalyse von 9 Studien zu einer Steigerung der 2-Jahresüberlebensrate um 8 % absolut gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie. Bei der Radiochemotherapie ist die simultane Komponente der Behandlung einer alleinigen sequenziellen Applikation überlegen. In Metaanalysen steigert sie die 2-Jahresüberlebensrate um 10 %, die 5-Jahresüberlebensrate um 4,5 % [85]. In der Schweiz gilt die Begrenzung auf PD-L1-positive Tumore nicht.

Die Chemotherapie zur Strahlentherapie ist platinbasiert, siehe [Medikamentöse Tumorthherapie – Protokolle](#). Häufig eingesetzte Kombinationen sind Cisplatin / Vinorelbin und Cisplatin / Etoposid. Auch durch den Einsatz von Carboplatin / Paclitaxel wurden hohe Überlebensraten erzielt [12]. Die Therapieentscheidung sollte vom Allgemeinzustand sowie von der Größe des strahlentherapeutischen Zielvolumens abhängig gemacht werden. In einer Studie bei japanischen Pat. >70 Jahre führte die kombinierte Radiochemotherapie mit niedrigdosiertem Carboplatin zu einer Verlängerung der Überlebenszeit [7]. Diese Daten stehen allerdings im Widerspruch zu älteren, eindeutig negativen Studienergebnissen zum Einsatz von Carboplatin als Strahlensensitizer [8]. Die japanische Studie zeigte darüber hinaus eine erhebliche hämatologische Toxizität.

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

Bei Pat. mit *EGFR* Common Mutation (del19, L858R) führte die konsolidierende Therapie mit Osimertinib in der LAURA-Studie im nicht resektalen Stadium III nach definitiver Radiochemotherapie zu einer deutlichen Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens gegenüber Placebo mit 39,1 Monaten versus 5,6 Monaten (HR 0,17; $p < 0,001$) [72]. Derzeit ist für diese Indikation noch keine Zulassungserweiterung erfolgt. Der Einsatz erfolgt im Off-Label-Use, für den Einzelfall ist ein Antrag auf Kostenübernahme bei der Krankenkasse erforderlich.

Die Inklusion eines operativen Verfahrens im Stadium IIIA₄ und IIIB ist nicht prinzipiell auszuschließen und kann bei gutem Ansprechen auf eine Induktionstherapie (Chemo-Immuntherapie) bei jungen und fitten Pat. erwogen werden, wenn eine R0-Resektion realistisch erscheint [35]. Bei Pat., die nicht lokal kurativ zu behandeln sind, oder deren Tumore nicht innerhalb der Normalgewebe-Toleranz bestrahlt werden können, erfolgt die Therapie in nicht-kurativer Intention.

6.1.4.5 Stadium IIIC

Empfohlen wird eine kombinierte definitive Radiochemotherapie, siehe Kapitel 6. 1. 4. 4. Ihr folgt bei Pat. ohne Krankheitsprogress:

- Durvalumab als konsolidierende Immuntherapie über 1 Jahr bei Pat. ohne Zeichen einer Pneumonitis und mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 %, in der Schweiz unabhängig von der PD-L1 Expression, Ausnahmen sind Pat. mit *ALK* Translokation sowie Treiberalterationen *ROS1*, *RET* und *NTRK*, bei denen die Wirksamkeit einer Therapie mit CPI nicht gesichert ist.
- Osimertinib bei Pat. mit *EGFR* Common mutation, siehe Kapitel 6. 1. 4. 4.

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

6.1.5 Pancoast-Tumor

Pancoast-Tumore (Synonym: Superior Sulcus Tumor) sind eine distinkte Entität [115]. 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, insbesondere auch Studien mit CPI. Die besten Ergebnisse werden durch eine primäre Induktionschemo- und Strahlentherapie erzielt, gefolgt von einer Operation in kurativer Intention. Die Prognose wird wesentlich vom initialen Lymphknotenstatus und vom Erreichen einer R0 Resektion bestimmt.

Die Strahlentherapie wird mit 40 – 50 Gy, konventionell dosiert oder hyperfraktioniert akzele-riert, durchgeführt. Die Chemotherapie erfolgt simultan, analog zum Einsatz im Stadium III, siehe Kapitel 6. 1. 4. Eine enge Abstimmung zwischen den konservativen und den operativen Disziplinen (Thoraxchirurgie und ggf. Neurochirurgie) ist entscheidend insbesondere zur Frage der Operabilität nach Induktionsradiochemotherapie. Bei vielen Pat. ist ein lokales, operatives Vorgehen nicht möglich, diese Pat. sollten nach Radio-Chemotherapie bei einer PD-L1-Expres-sion von ≥ 1 % eine Erhaltungstherapie mit Durvalumab erhalten. Pat. mit einer *EGFR* Common Mutation sollten nach Radiochemotherapie keine additive Therapie mit Durvalumab, sondern eine Therapie mit Osimertinib erhalten [72]. Bei Pat. mit *ALK* Translokation sowie Treiberalterationen *ROS1*, *RET* und *NTRK* ist die Wirksamkeit einer Therapie mit CPI nicht gesichert.

Eine weitere Alternative ist die trimodale Therapie mit konsekutiver Anwendung von Induktionschemotherapie bzw. Induktionsimmunchemotherapie, gefolgt von Radiochemotherapie (gleichzeitig) und anschließender Operation [35]. Die Überlegenheit dieser Option ist nicht durch Daten prospektiver Studien belegt, wird jedoch als Expertenkonsens empfohlen. Bezüglich eines möglichen Einsatzes von Osimertinib oder Alectinib in der adjuvanten Therapie verweisen wir auf Kapitel 6. 1. 3.

6.1.6 Stadium IV

Mehr als 50 % der Pat. mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom werden im Stadium IV diagnosti-ziert. Bei der Mehrzahl dieser Pat. ist der Therapieanspruch nicht kurativ [44, 83, 149]. Aus-nahme sind Pat. im neu definierten, sog. oligometastatischen Stadium M1b, z. B. mit solitären Nebennieren-, ZNS- oder Lungenmetastasen, bei denen ein potenziell kurativer Therapieansatz in Frage kommt.

6.1.6.1 Stadium IVA mit oligometastatischer Erkrankung

Die Behandlung von Pat. mit oligometastatischer Erkrankung (OMD) ist auch beim NSCLC Gegenstand intensiver Diskussionen. Umstritten ist bereits die Definition von OMD [48, 68]. Laut EORTC-Konsensus kann als OMD eine Situation mit bis zu 5 Metastasen in 3 Organen bezeichnet werden. Inwieweit hier aber ein kuratives Konzept verfolgt werden kann, ist offen. Ebenso offen ist der Wert zusätzlich lokal ablativer Verfahren. Wir weisen hier besonders auf die Notwendigkeit einer individualisierten Therapieempfehlung auf der Basis eines interdisziplinären Tumorboards einschl. der Berücksichtigung von behandelbaren Treibermutationen hin.

Pat. mit einer begrenzten Organmetastasierung kann ein Therapiekonzept mit einem potenziell kurativen Ansatz angeboten werden. Voraussetzungen hierzu sind ein komplettes Staging einschl. FDG-PET und Schädel MRT, die Abwesenheit von Knochenmark- oder Serosa-Befall (Pleura, Perikard, Mesenterium und Meningen) sowie eine lokal kurativ behandelbare Erkrankung, d.h. eine lokale Tumorausdehnung bis IIIA₃ oder IIIA₄. Hintergrund ist u. a. eine Phase II Studie mit 49 Pat. mit bis zu 3 Metastasen ohne Progress nach einer systemischen Induktionstherapie analog den Empfehlungen im Stadium IV), die zwischen einer lokal konsolidierenden Therapie und Abwarten bzw. Erhaltungstherapie randomisiert wurden. Hier zeigte sich eine Verlängerung der PFÜ (Median 9,8 Monate, $p=0,02$) und der ÜLZ (Median 24,2 Monate; $p=0,017$) im Arm mit dem aktiven Vorgehen, d. h. Operation oder Bestrahlung [45]. 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 Pat. sollten im Verlauf des multimodalen Behandlungsprotokolls neben der Therapie des Primärtumors einer optimalen lokalen ablativen Therapie der solitären Metastasen zugeführt werden sowie einer optimalen Systemtherapie analog dem Stadium IV B. Das bedeutet

- Organmetastase: Operation; alternativ: stereotaktische Radiotherapie
- ZNS Metastase: Operation + Tumorbettbestrahlung oder isolierte Radiochirurgie; eine Ganzhirnbestrahlung wird bei diesen Pat. wegen der kognitiven und neurologischen Langzeitnebenwirkungen nicht empfohlen [13].
- Primärtumor: siehe Kapitel [6. 1. 3.](#) und Kapitel [6. 1. 4.](#)

Die Staging-Klassifikation UICC8 klassifiziert jede solitäre Metastase gleich, d.h. nicht nur eine ZNS- oder Nebennierenmetastase, sondern eine solitäre Metastase aller Organe wird als M1b und damit IVA ((OMD) klassifiziert.

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

Empfehlenswert ist die Applikation der systemischen Therapie vor Operation / Lokalthherapie des Lungentumors zur Evaluation des Ansprechens des Primärtumors, zur günstigeren Compliance der Systemtherapie und zur Schaffung eines überbrückenden Zeitfensters zwischen den operativen/lokaltherapeutischen Maßnahmen. In diesem Zeitintervall kann auch überprüft werden, ob die Pat. kurzfristig neue Metastasen entwickeln. Hierdurch wird die definitive ablativ Lokalthherapie (Primärtumor und Metastase) auf diejenigen Pat. begrenzt, die auch eine längerfristige Überlebensprognose haben. Günstige Ergebnisse sind von Cisplatin/Taxan-Kombinationen

nen wie Cisplatin/Paclitaxel oder Cisplatin/Docetaxel analog zum Stadium III bekannt [35]. Die Rolle von Immun-, molekular-gezielter und lokal konsolidierender Therapie im Rahmen von kurativ intendierten Konzepten bei OMD wird derzeit in klinischen Studien untersucht [57].

6.1.6.2 Stadium IVB mit multiplen Metastasen

Bei diesen Pat. ist das Therapieziel nicht kurativ [51, 52, 82, 117]. Die 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 Pat. mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ausschließlich nach klinischen Kriterien wie Komorbidität und Allgemeinzustand durchgeführt. Die aktuellen Empfehlungen basieren auf prädiktiven histologischen, immunhistochemischen und genetischen Markern. Algorithmen für die systemische Therapie sind in den [Abbildung 5](#), [Abbildung 6](#) und [Abbildung 7](#) dargestellt.

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

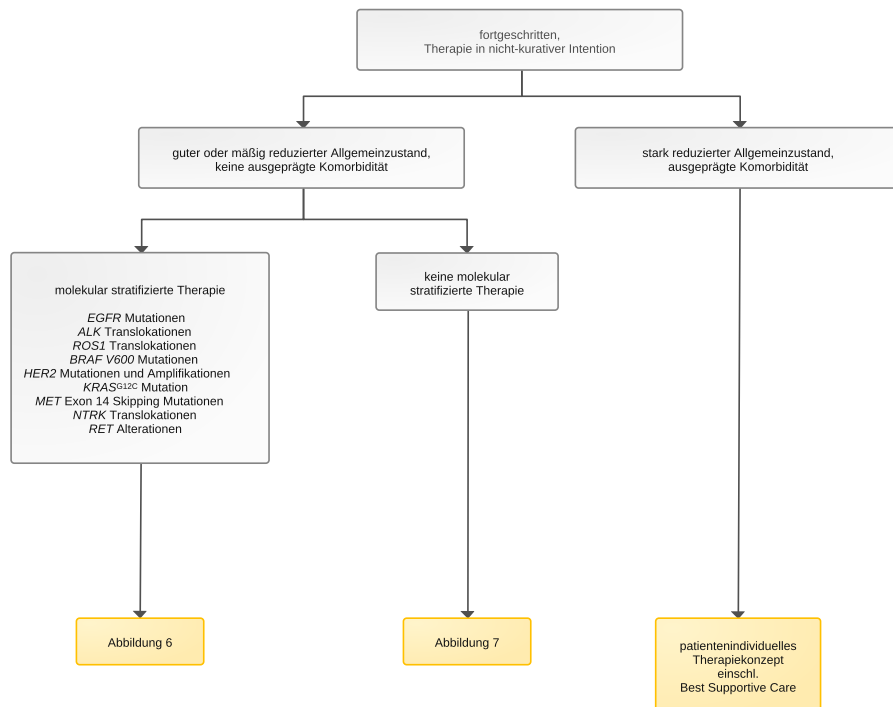
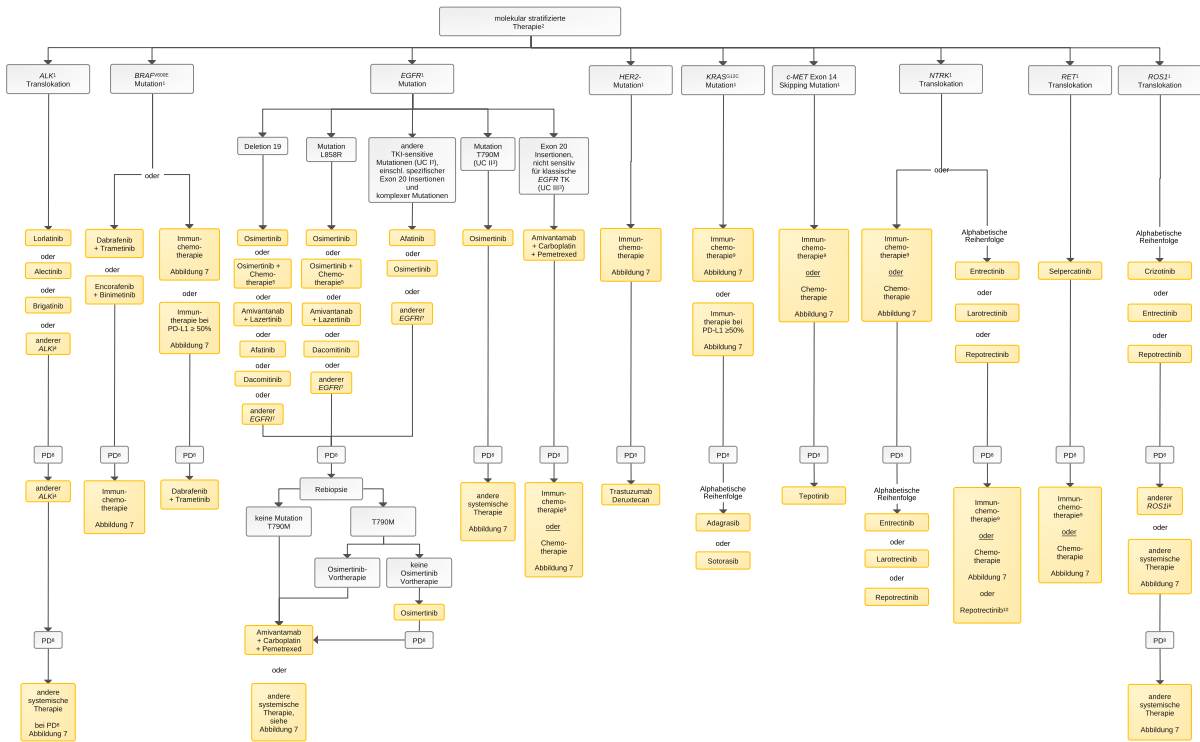


Abbildung 6: Algorithmus für die molekular stratifizierte Therapie in fortgeschrittenen Stadien

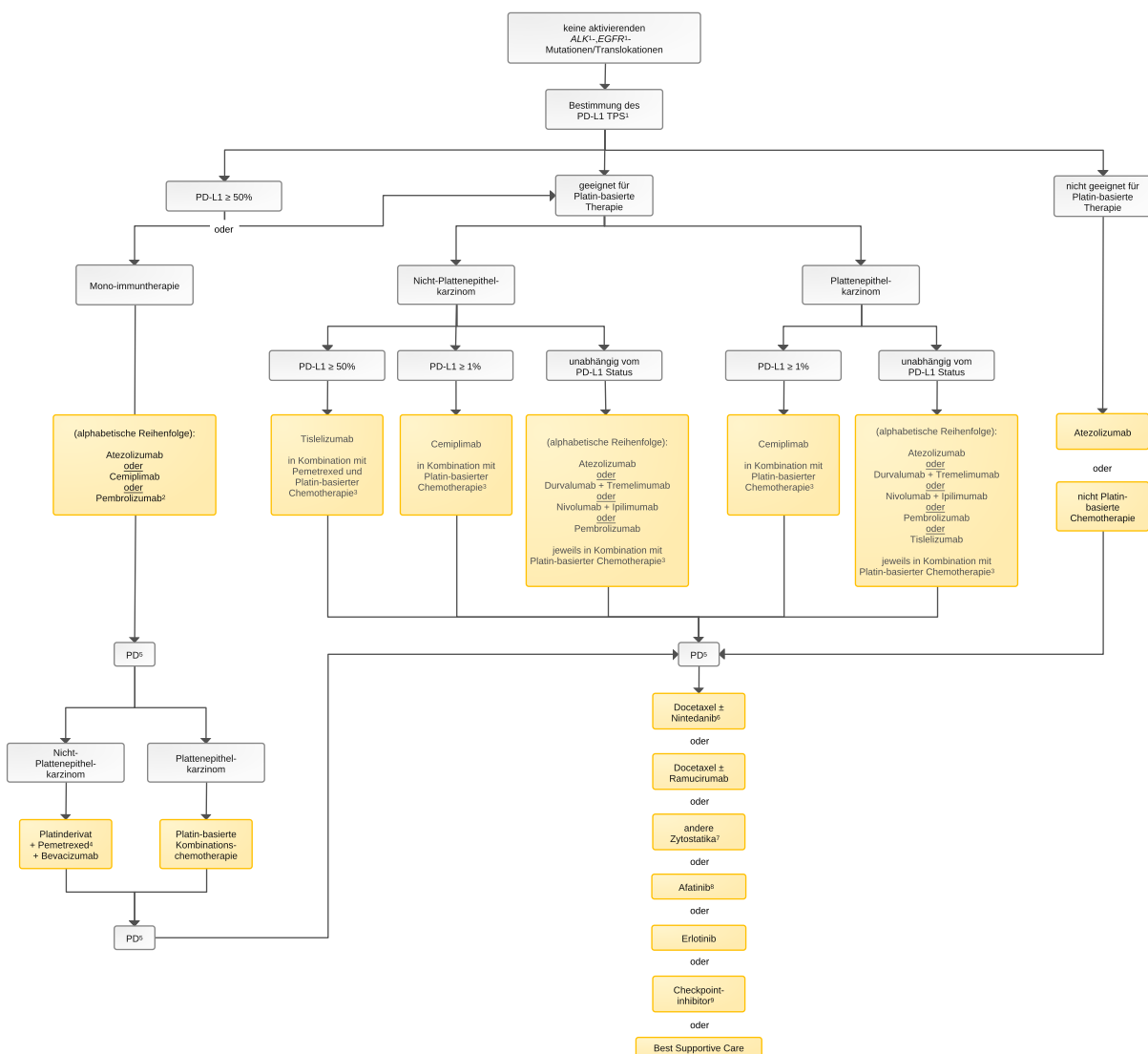


Legende:

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

- ¹ ALK – Anaplastic Lymphoma Kinase; BRAF V600 – in der Mehrzahl V600E, aber auch andere aktivierende V600 Mutationen; EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; HER2 Mutationen (nicht Überexpression); KRAS G12C Mutationen; c-MET Exon 14 Skipping Mutation; NTRK Alterationen – Genfusionen unter Beteiligung der NTRK-Gene (NTRK1, NTRK2, NTRK3); RET Alterationen – Genfusionen unter Beteiligung von RET; ROS1 – Tyrosinproteinkinase ROS;
- ² siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen;
- ³ UC – uncommon mutations, UC I – EGFR TKI-sensitive Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21, spezifische EGFR TKI-sensitive Exon 20-Insertionen, und Doppelmutationen mit typischen EGFR Mutationen oder TKI-sensitiven uncommon Mutationen; UCII – Mutation T790M im Exon 20 allein oder in Kombination mit anderen Mutationen; UC III – nicht EGFR TKI-sensitive Exon 20 Insertionen;
- ⁴ ALKi – ALK-Inhibitor: Alectinib, Brigatinib, Ceritinib, Crizotinib, Lorlatinib;
- ⁵ Der stärkste Unterschied im PFÜ zugunsten der Kombination mit Chemotherapie zeigte sich bei Pat. mit ZNS Metastasen.
- ⁶ ROSi – ROS1-Inhibitor: Crizotinib und Entrectinib; weitere Optionen sind Cabozantinib, Ceritinib und Lorlatinib.
- ⁷ EGFR-TKI – Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib in Kombination mit Bevacizumab bzw. Ramucirumab, Osimertinib;
- ⁸ PD – progrediente Erkrankung; Therapiewechsel auch bei Unverträglichkeit indiziert;
- ⁹ Es ist nicht gesichert, ob eine Chemotherapie oder eine Immunchemotherapie die bessere Option in der Erstlinientherapie ist.

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



Legende:

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

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

² alternativ IC ≥ 10%;

³ Checkpoint-Inhibitor (CPI) basierte Immuntherapie, bestehend aus einem Anti-PD1-/PD-L1-Antikörper +/- einem Anti-CTLA-4 Antikörper und Chemotherapie, unter Berücksichtigung der aktuellen Fachinformationen;

⁴ TTF1 Negativität ist ein negativer Prädiktor für die Wirksamkeit von Pemetrexed;

⁵ PD - progrediente Erkrankung;

⁶ Nintedanib nur bei Adenokarzinom;

⁷ Zytostatikum der 3. Generation: Gemcitabin, Pemetrexed, Vinorelbin; Pemetrexed nur bei Nicht-Plattenepithelkarzinom;

⁸ Afatinib nur bei Plattenepithelkarzinom;

⁹ PD-1-/PD-L1-Inhibitor: Atezolizumab (unabhängig von PD-L1-Expression), Nivolumab (unabhängig von PD-L1-Expression), Pembrolizumab (nur bei TPS ≥ 1%); der Nachweis der Wirksamkeit ist nicht geführt bei Pat., die in der Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorbehandelt sind;

Die Therapieindikation richtet sich nach dem Allgemeinzustand, der Vorbehandlung, der Symptomatik, spezifischer Komorbidität und der Präferenz der Pat. Die Auswahl der Substanzen wird bestimmt durch die histologische Klassifikation des Tumors, genetische Aberrationen (molekular-stratifizierte Therapie) sowie den Grad der PD-L1-Expression auf den Tumor- und Immunzellen. Das Wissen um die therapeutischen Optionen ermöglicht ein optimales Management.

6.1.6.2.1 Molekular stratifizierte Therapie (Onkogen-Abhängigkeit)

6.1.6.2.1.1 ALK Translokationen

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

ALK translozierte NSCLC können eine thrombotische Diathese unklarer Ätiologie aufweisen, die frühzeitig erkannt und behandelt werden sollte [159]. Die thrombotische Diathese wird vermutlich durch die effektive Therapie des NSCLC verbessert.

Für die Erstlinientherapie von Pat. mit aktivierenden *ALK* Translokationen stehen 5 zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitoren zur Verfügung. Empfohlen wird der Einsatz eines Zweit- oder Drittgenerations-TKI in der Erstlinientherapie, siehe [Abbildung 6](#). Hinsichtlich der Auswahl der TKI sollten die Toxizität, das PFÜ und die ZNS Aktivität berücksichtigt werden. Ergebnisse direkter Vergleiche von Zweit- und Drittgenerations-TKI liegen bisher nicht vor. Metaanalysen und indirekte Vergleiche geben Hinweise auf unterschiedliche Wirksamkeit, insbesondere auch bei ZNS-Metastasen, und auf Unterschiede im Nebenwirkungsspektrum [99]. Die den Empfehlungen zugrunde liegende Evidenz kann folgendermaßen zusammengefasst werden (alphabetische Reihenfolge der Wirkstoffe):

- Alectinib führte im direkten Vergleich gegenüber Crizotinib zu einer Verlängerung der PFÜ (Hazard Ratio 0,50), auch mit einer signifikanten Reduktion des Auftretens von ZNS-Metastasen [80]. Die Überlebenszeit ist bei allerdings noch nicht finalen Daten gegenüber Crizotinib-Arm signifikant verlängert (HR 0,67, 95 % CI 0,46-0,98, $p=0,0376$), siehe auch [Arzneimittel Alectinib](#).
- Brigatinib führte in der ALTA-L1-Studie gegenüber Crizotinib zu einer signifikanten Erhöhung der Remissionsrate und zu einer signifikanten Verlängerung der PFÜ mit einer Hazard Ratio von 0,48 [17]. Brigatinib führte in der Gesamtpopulation nicht zu einer signifikanten Verlängerung der ÜLZ bei allerdings noch nicht finalen Daten, siehe [Arzneimittel Brigatinib](#).
- Lorlatinib wurde in der CROWN Phase III Studie gegenüber Crizotinib in der Erstlinientherapie geprüft und war hinsichtlich der PFÜ signifikant überlegen (HR 0,28). Hinsichtlich der Progression im ZNS wies Lorlatinib eine HR von 0,07 ($p<0,001$) auf [126]. Eine aktuelle Analyse von CROWN zeigt nach 60 Monaten eine PFÜ-Rate von 60 % im Lorlatinib-Arm, höher als alle anderen, jemals berichteten Ergebnisse in dieser Indikation [133]. Lorlatinib führte in der Gesamtpopulation bisher nicht zu einer signifikanten Verlängerung der ÜLZ. Aufgrund der gegenüber den Zweitgenerations-TKI deutlich überlegenen Ansprechrate, der Verlängerung von PFÜ und ZNS-PFÜ ist Lorlatinib trotz des höheren Toxizitätsprofils der präferierte Standard in der Erstlinientherapie des ALK positiven NSCLC. Eine Empfehlung zur Umstellung von Pat., die mit einem anderen Zweitgenerations-TKI in der Erstlinientherapie begonnen haben, wird nicht ausgesprochen, da hierzu keine Daten vorliegen.

In den letzten Jahren wurden umfangreiche Erfahrungen im Umgang mit Krankheitsprogression gesammelt. Daraus leiten sich folgende Empfehlungen ab:

- Bei Oligoprogression kann die laufende Systemtherapie fortgesetzt werden, wenn eine ablative Bestrahlung der progrediente(n) Läsion(en) machbar ist.
- Bei Progress unter einem ALK Inhibitor kann der Resistenzmechanismus durch eine Gewebe-Rebiopsie untersucht werden, sofern dies mit vertretbarer Morbidität durchführbar ist. Die Gewebe-Rebiopsie sollte an einer progredienten und für den Pat. relevanten Manifestation durchgeführt werden. Alternative ist eine Liquid Biopsy.
- Bei deutlicher (symptomatischer) Polyprogression soll die Systemtherapie gewechselt werden. Die Wahl der Zweitlinientherapie ist abhängig von der Erstlinientherapie und wird auch durch den Nachweis von sekundären Resistenzmutationen im *ALK* Gen beeinflusst. Empfohlen wird der Wechsel auf einen TKI der nächsthöheren Generation (Wirkstoffe in alphabetischer Reihenfolge):
 - Alectinib führte nach Vorbehandlung mit Crizotinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed zur Verlängerung der PFÜ, zu einer Steigerung der Remissionsrate und zu einer Senkung der Rate schwerer Nebenwirkungen [151]. Alectinib hat eine hohe Wirksamkeit bei ZNS-Metastasen. Die ÜLZ wurde nicht verlängert, allerdings waren 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 %, einer PFÜ von 16,7 Monaten und einer medianen ÜLZ von 34,1 Monaten, auch zu einer hohen Wirksamkeit im ZNS [62]. Brigatinib wurde nicht im direkten Vergleich gegenüber Alectinib oder Ceritinib untersucht, siehe [Arzneimittel Brigatinib](#).
 - Lorlatinib führte in einer Phase I/II Studie nach Vortherapie mit einem ALK TKI zu einer Ansprechrate von 42,9 %, und einer medianen PFÜ von 5,5 Monaten, nach Vorbehandlung mit mindestens 2 ALK TKI zu einer Ansprechrate von 39,6 % und einer medianen PFÜ von 9,9 Monaten [131]. Lorlatinib hat eine hohe Wirksamkeit bei der *ALK G1202R*-Mutation im Vergleich mit den anderen zugelassenen ALK TKI.
 - Steht im wiederholten Rezidiv kein TKI mehr zur Verfügung, kommt auch eine Chemotherapie infrage.

Ebenfalls zugelassen sind (alphabetische Reihenfolge der Wirkstoffe):

- Ceritinib , siehe Arzneimittel Ceritinib.
- Crizotinib , siehe Arzneimittel Crizotinib.

Die Therapie mit ALK Inhibitoren wird in der Regel bis zum Progress durchgeführt.

Besonderes Augenmerk sollte bei ALK+ Lungenkarzinomen auf ZNS-Metastasen gelegt werden. Unabhängig von klinischen Symptomen sollte bei Diagnosestellung eine Bildgebung mittels MRT erfolgen. Eine strukturierte bildgebende Untersuchung, z. B. alle 3-6 Monate, sollte auch asymptomatischen Pat. angeboten werden, darüber hinaus bei Auftreten klinischer Symptome.

Die weiteren Therapien orientieren sich an den Empfehlungen für Pat. ohne molekulare Stratifikationsmerkmale, siehe [Abbildung 7](#) und Kapitel [6.1.6.2.2](#).

6.1.6.2.1.2 BRAF Mutationen

BRAF-Mutationen werden bei bis zu 2 % aller Pat. mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom nachgewiesen. Bei etwa der Hälfte der NSCLC-Pat. liegt eine *V600*-Mutation vor, davon in der großen Mehrzahl *V600E*, selten *V600G*. *Non-BRAF-V600*-Mutationen sind häufiger mit männlichem Geschlecht und Rauchen assoziiert, auch mit dem Auftreten von ZNS-Metastasen. *BRAF*-Inhibitoren sind beim NSCLC wirksam, gesteigert wird die Wirksamkeit durch die Kombination mit

einem MEK-Inhibitor. Mittlerweile gibt es zwei zugelassene Therapieoptionen für Pat. mit *BRAF V600* Mutation.

- Die erste zugelassene, gezielte Therapie war die Kombination Dabrafenib / Trametinib. Bei bisher unbehandelten Pat. führte der BRAF-Inhibitor Dabrafenib in einer einarmigen Phase-II-Studie in Kombination mit dem MEK-Inhibitor Trametinib zu einer Remissionsrate von 64 % und einer medianen ÜLZ von 24,6 Monaten [101], siehe [Arzneimittel Dabrafenib](#) und [Arzneimittel Trametinib](#).
- Ähnlich wirksam ist die Kombination Encorafenib / Binimetinib. In der einarmigen Phase-II-Studie PHAROS führte Encorafenib / Binimetinib bei 59 unvorbehandelten und 39 vorbehandelten Pat. mit *BRAF V600E* zu einer Remissionsrate von 75 % unvorbehandelten und von 46 % bei vorbehandelten Pat. [110]. Der Median der PFÜ war zum Zeitpunkt der Publikation bei unvorbehandelten Pat. nicht erreicht, bei vorbehandelten Pat. lag er bei 9,3 Monaten, siehe auch [Arzneimittel Encorafenib](#) und [Arzneimittel Binimetinib](#).

Im indirekten Vergleich ist die Rate schwerer Nebenwirkungen unter der Kombinationstherapie niedriger als unter Chemotherapie. Daten randomisierter Studien liegen nicht vor. Bei anderen Punktmutationen außerhalb der Position V600 ist die Situation komplex, da auch Kinase-inaktivierende Mutationen auftreten. Hier sollte ein molekulares Tumorboard konsultiert werden. Direkte Vergleiche gegenüber Immunchemotherapie liegen nicht vor. Tumoren mit *BRAF V600E* können auf Immuntherapie ansprechen [76], weshalb die Chemo-Immuntherapie oder bei einer PD-L1-Expression ≥ 50 % die alleinige Immuntherapie ebenfalls sinnvolle Optionen sind.

6.1.6.2.1.3 EGFR Mutationen

EGFR Mutationen werden in Deutschland bei 10-15 % der Pat. mit NSCLC nachgefunden. Für die Therapie von Pat. mit aktivierenden *EGFR* Mutationen stehen Daten von Tyrosinkinase-Inhibitoren der ersten Generation (Erlotinib, Gefitinib), der zweiten Generation (Afatinib, Dacomitinib) und der dritten Generation (Osimertinib) zur Verfügung. Entscheidend für die Wirksamkeit sind der TKI selbst und die Art der Mutation [51]. TKI sind wirksamer als Platin-basierte Chemotherapie und mit weniger Nebenwirkungen belastet.

Im Folgenden werden die Ergebnisse systemischer Therapie bei den verschiedenen, aktivierenden Mutationen dargestellt.

6.1.6.2.1.3.1 EGFR Mutationen del19 und L858R (Common Mutations)

Exon 19 Deletionen und *L858R*-Mutationen stellen die häufigsten, aktivierenden *EGFR* Aberrationen dar. In den relevanten Zulassungsstudien wurden Pat. mit diesen beiden Mutationen zusammengefasst, obwohl es Unterschiede zwischen diesen beiden Populationen gibt. Pat. mit *del19* haben die längste Remissionsdauer und die längste Überlebenszeit. *L858R* Mutationen in *Exon 21* sind die zweithäufigste, aktivierende *EGFR* Aberration. Die den Empfehlungen zugrundeliegende Evidenz kann folgendermaßen zusammengefasst werden (alphabetische Reihenfolge der Wirkstoffe):

- Die Wirksamkeit von Afatinib wurde in den Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 untersucht. In LUX-Lung 3 führte Afatinib gegenüber Platin-basierter Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (HR 0,47; $p=0,001$) [122]. In LUX-Lung 7 führte Afatinib gegenüber Gefitinib zur Steigerung der Remissionsraten von 56 auf 70 % und zur Verlängerung der PFÜ (HR 0,73; $p=0,0073$) [95], nicht der ÜLZ, siehe auch [Arzneimittel Afatinib](#).
- In der randomisierten Studie ARCHER 1050 bei Pat. mit *del19* oder *L858R* führte Dacomitinib in der Erstlinientherapie gegenüber Gefitinib zur Verlängerung der PFÜt (HR 0,59; $p<0,001$) und der ÜLZ (HR 0,76; $p=0,044$) [79], siehe auch [Arzneimittel Dacomitinib](#).

Daten zum direkten Vergleich von Dacomitinib gegenüber Osimertinib oder Afatinib liegen nicht vor.

- In der randomisierten FLAURA-Studie führte Osimertinib in der Erstlinientherapie gegenüber Erlotinib oder Gefitinib zur Verlängerung der PFÜ (HR 0,46; $p < 0,001$) und der ÜLZ (HR 0,80; $p = 0,046$). Der Überlebensvorteil für Pat. mit *del19* war besonders ausgeprägt mit HR 0,68. Auch war der relative Unterschied zugunsten von Osimertinib in der kaukasischen höher als in der asiatischen Population [106].
- In der Studie FLAURA-2 führte die Kombination von Osimertinib mit Chemotherapie gegenüber Osimertinib zur Verlängerung der PFÜ (HR 0,62; $p < 0,0001$) und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [87]. In der Subgruppe von Pat. mit ZNS Metastasierung war der Unterschied deutlich ausgeprägter (HR 0,47) als bei Pat. ohne (HR 0,75), diese Differenz kann die Entscheidung zwischen Osimertinib-Monotherapie und -Kombinationstherapie leiten. Bei Pat. mit *del19* und mit L858R war der relative Gewinn durch die zusätzliche Chemotherapie mit einer HR 0,60 und 0,63 gleich deutlich: HR 0,60 und 0,63 [102]. Die Rate an Nebenwirkungen war in der Kombination deutlich höher mit einer Rate schwerer unerwünschter Ereignisse von 64 vs 27 % unter Osimertinib.
- Eine der häufigsten Resistenzmutationen unter Osimertinib ist die *c-MET*-Amplifikation, siehe Kapitel 6. 1. 6. 2. 1. 6. In der Studie MARIPOSA wurde die Wirksamkeit des bispezifischen EGFR-MET-Antikörpers Amivantamab in Kombination mit dem Drittgenerations-TKI Lazertinib bei nicht vorbehandelten Pat. untersucht. Hier führte die Kombination Lazertinib + Amivantamab vs Osimertinib zur signifikanten Verlängerung der PFÜ (HR 0,70; $p < 0,001$) [23], die Ansprechraten betragen 86 bzw. 85%. Die Überlebensrate nach 24 Monaten lag unter Amivantamab + Lazertinib bei 74%, unter Osimertinib bei 69% (HR 0,80; KI 0,61-1,05). Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 lag unter Amivantamab + Lazertinib bei 75%, unter Osimertinib bei 43%. Bei 37% der Pat. im Amivantamab / Lazertinib-Arm traten thromboembolische Ereignisse auf, Lungenembolien bei 17%. Für die ersten 4 Monate der Therapie wird eine medikamentöse Thromboseprophylaxe mit einem oralen DOAK oder niedermolekularem Heparin empfohlen.

Therapie-Steuerungsverfahren wie die Liquid Biopsy könnten in der Zukunft helfen, Pat. mit ungünstiger Prognose frühzeitig anhand des Ansprechens auf Standardtherapieverfahren zu identifizieren.

Bei Progress unter TKI und Verdacht auf Resistenz sollte der Resistenzmechanismus durch eine Gewebe-Rebiopsie bzw. durch eine Liquid Biopsy umfassend, z. B. mittels Paneldiagnostik, untersucht werden, insbesondere mit der Frage nach einer *EGFR T790M* Resistenzmutation nach Behandlung mit einem Erst- oder Zweitgenerations-TKI. Die Gewebe-Rebiopsie sollte an einer progredienten Manifestation durchgeführt werden. Das Ergebnis der Resistenzbiopsie sollte in einem molekularen Tumorboard besprochen werden. Bei einigen Resistenzmechanismen ist eine zielgerichtete Therapie möglich. Hierzu gehören eine *MET* Amplifikation als häufigster Resistenzmechanismus, aber auch eine *BRAFV600E* Mutation, *ALK* Translokationen u.a.

Eine Alternative bei Progress unter Therapie mit Osimertinib ist die Kombination des bispezifischen EGFR-MET-Antikörpers Amivantamab mit Carboplatin / Pemetrexed. In der MARIPOSA-2 Studie hatten Pat., die mit Amivantamab + Chemotherapie behandelt wurden, eine signifikant längere PFÜ mit 6,3 vs 4,2 Monate (HR 0,48; $p < 0,001$). Der Unterschied zeigt sich auch bei der intrakraniellen PFÜ mit 12,3 vs 8,3 Monaten. Besonders deutlich war der Unterschied bezüglich des intrakraniellen PFÜ (HR 0,55). Die Überlebenszeit wurde in der Interimanalyse nicht signifikant verlängert (HR 0,77; KI 0,49-1,21) [93]. Als besondere Nebenwirkungen von Amivantamab sind die erhöhte Rate an Infusionsreaktionen, Hautreaktionen und venösen Thromboembolien zu beachten. Für die ersten 4 Monate der Therapie wird eine medikamentöse Thromboseprophylaxe mit einem oralen DOAK oder niedermolekularem Heparin empfohlen.

Bei fehlendem Nachweis einer gezielt behandelbaren Resistenzmutation kann eine Therapie gemäß dem Impower 150 Regime mit Paclitaxel, Carboplatin, Bevacizumab und Atezolizumab oder eine Therapie mit Pemetrexed und Platin eingeleitet werden. Die Hinzunahme eines CPI (Pembrolizumab, Nivolumab) allein wurde in zwei prospektiven Studien geprüft und konnte keinen Vorteil hinsichtlich der PFÜ oder der Gesamtüberlebenszeit (ÜLZ) zeigen.

6.1.6.2.1.3.2 Atypische EGFR Mutationen (Uncommon Mutations, UC)

Bei Pat. mit anderen genetischen *EGFR* Aberrationen, sogenannten Uncommon Mutations (UC), wird zwischen TKI-sensitiven und -resistenten Mutationen unterschieden. Diese haben einen Anteil von 30 % der *EGFR* Mutationen [112]. Da diese heterogen sind und häufig auch komplexe Aberrationen mit mehreren Mutationen vorliegen, sind Einzelfallentscheidungen in Bezug auf ihre aktivierende Funktion erforderlich [59]. Die Formulierung der EMA für die zugelassenen *EGFR* TKI ist „aktivierende *EGFR* Mutationen“. Diese Einzelfallentscheidungen sollten in interdisziplinären molekularen Tumorboards getroffen werden. Eine umfassende Auswertung des klinischen Ansprechens atypischer *EGFR* Mutationen und die darauf basierende Klassifikation im Hinblick auf ihre TKI-Sensitivität ist publiziert [59].

6.1.6.2.1.3.3 TKI-sensitive, atypische EGFR Mutationen (UC I)

Auch atypische *EGFR* Mutationen können auf TKI ansprechen. Generell sprechen die UC1 Mutationen numerisch schlechter als die typischen *EGFR* Mutationen an [59]. Daten randomisierter klinischer Studien liegen nicht vor.

Zu den TKI-sensitiven *EGFR* Mutationen gehören:

- Komplexe Mutationen, die eine klassische (Exon19 Del oder L858R) *EGFR* Mutation enthalten
- *G719X*, *L861Q* und *S768I* Mutation allein oder komplex mit atypischen *EGFR* Mutationen
- Exon 19 Insertionsmutationen
- Spezifische Exon 20 Insertionsmutationen (z.B. *Y763_V764insFQEV*, *H773_V774ins*) [59]
- Spezifische, sehr seltene Punktmutationen [59]

Die meisten Daten für die atypischen Mutationen gibt es für Afatinib und Osimertinib [22, 59, 150].

- In der Studie ACHILLES/TORG 1834 bei 109 Pat. aus Japan mit atypischen Mutationen der Gruppe I führte die Therapie mit Afatinib gegenüber einer platinhaltigen Chemotherapie zur Verlängerung der PFÜ (HR 0,422 p=0,0007) [120].
- Die Daten für Osimertinib in einer nicht-randomisierten, koreanischen Studie an 36 Pat. mit UC1-Mutationen zeigten eine mediane PFÜ von 8,0 Monate, eine mediane ÜLZ von 27,0 Monaten und eine Ansprechrate von 51 % [22].

Osimertinib kann somit als Alternative zu Afatinib angesehen werden, allerdings ist die Datenlage zu Afatinib größer inklusive der randomisierten Phase II Studie. Ein adäquates präemptives Nebenwirkungsmanagement der kutanen und gastrointestinalen Nebenwirkungen bei Afatinib ist unerlässlich. In der EU sind „aktivierende“ Mutationen durch die Zulassung der beiden TKI breit abgedeckt. In den USA und in der Schweiz liegen separate Zulassungen für Afatinib bei *G719X*, *L861Q* und *S768I* Mutationen vor.

6.1.6.2.1.3.4 T790M Mutation (UC II)

Die Mutation *T790M* in *EGFR* Exon 20 ist mittels gängiger Sequenzierverfahren nur bei 0-3 % der Pat. mit *EGFR* Mutationen vor einer Therapie mit *EGFR* TKI nachweisbar [153], 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 %, die PFÜ 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.

6.1.6.2.1.3.5 Exon 20 Insertionen (UC III)

Diese Gruppe wurde früher als „TKI-resistent“ bezeichnet, was sich aber nur auf die ersten, hier eingesetzten TKI bezog, die für klassische *EGFR* Mutationen entwickelt wurden. Exon 20 Insertionen werden bei bis zu 12 % aller Pat. mit *EGFR* Mutationen gefunden. Das Kollektiv ist heterogen, bisher wurden über 60 verschiedene Mutationen nachgewiesen, bei einigen handelt es sich um interne Duplikationen. Die Ansprechraten auf TKI der ersten und zweiten Generation liegen in der Gesamtgruppe unter 15 %, die mittlere PFÜ beträgt 2-3 Monate [116]. Eine Ausnahme ist u.a. die Mutation *EGFR A763_Y764insFQEA*. Sie kommt mit einer Frequenz 5-6 % der Exon 20 Insertionsmutationen vor und zeigt ein vergleichbares klinisches Ansprechen wie die klassischen TKI-sensitiven Mutationen.

Bei Pat. mit Exon 20-Insertionen außer spezifischen, *EGFR TKI*-sensitiven Mutationen der UC I Gruppe, siehe 6. 1. 6. 2. 3. 3. 1., ist die initiale Gabe von klassischen *EGFR TKI* nicht indiziert. Hier ist eine Chemotherapie oder Chemoimmuntherapie wie bei Pat. ohne gezielt therapierbare Aberrationen indiziert. Unklar ist allerdings bei einer Exon 20 Ins der positive Effekt einer CPI Monotherapie [92].

Ein wirksames Arzneimittel für Pat. mit Nachweis einer *EGFR Exon-20*-Insertionsmutation ist der bispezifische Antikörper Amivantamab. Amivantamab inhibiert sowohl den EGF- als auch den MET-Rezeptor. Die Bindung an die Rezeptoren aktiviert das Immunsystem. Relevante Daten für Amivantamab sind:

- Erstlinientherapie: In der Studie PAPHON führte die Kombination einer Chemotherapie aus Carboplatin + Pemetrexed + Amivantamab gegenüber Chemotherapie zur Steigerung der Remissionsrate von 47 auf 73 % und zur Verlängerung der PFÜ (HR 0,4; $p < 0,001$). Die Verlängerung der ÜLZ war statistisch nicht signifikant (HR 0,67; $p = 0,11$) [158].
- Zweitlinientherapie: Nach Versagen einer Platin-basierten Chemotherapie, bis jetzt Standard in der Erstlinientherapie, führte Amivantamab in der nicht-randomisierten CHRYSALIS-Studie bei 38,8 % der Pat. zu einer Remission. Die mediane PFÜ lag bei 6,7 Monaten, die mediane ÜLZ bei 22,8 Monaten [91]. Im indirekten Vergleich mit deutschen Registerdaten wurde die ÜLZ mehr als verdoppelt, bestätigt auch durch internationale Real-World-Daten [78]. Amivantamab war im August 2022 seitens des Herstellers aus wirtschaftlichen Gründen vom deutschen Markt genommen worden, inzwischen steht das Medikament nach Erweiterung der Zulassung wieder zur Verfügung. Die Zulassung für die EU blieb bestehen und wurde aktuell erweitert, siehe Kapitel 6. 1. 6. 2. 1. 3. 1. Wenn nach Versagen von Amivantamab ein weiterer Studieneinschluss nicht möglich ist, wird eine systemische Therapie wie bei Wildtyp-Pat. empfohlen.

6.1.6.2.1.3.6 Weitere EGFR Mutationen (UC IV)

In die Gruppe der UC IV Mutationen fallen alle anderen seltenen *EGFR* Mutationen, insbesondere sehr seltene (ultrarare) Punktmutationen der Exone 18-21 des EGFR. In der Gesamtgruppe von sehr seltenen *EGFR* Mutationen zeigte eine retrospektive Analyse einen PFÜ- und ÜLZ-Vorteil von EGFR TKI gegenüber Chemotherapie (n=82 Pat.) [59]. Die ACHILLES Studie zeigte eine längere PFÜ mit Afatinib im Vergleich zu Chemotherapie [120]. In der Schweiz ist Afatinib für

die Behandlung von folgenden, seltenen *EGFR* Mutationen zugelassen: G719X, S768I sowie L861Q. Aufgrund der Seltenheit kamen die Mehrheit der einzelnen Mutationen in dem untersuchten Kollektiv nur einmal vor, weswegen besonders für diese Gruppe die Entscheidungsfindung in molekularen Tumorboards erfolgen sollte.

6.1.6.2.1.4 HER2-Amplifikationen und -Mutationen

HER2 (Humaner Epidermaler Rezeptor 2) ist bei 1-4 % der NSCLC mutiert und bei 30 % überexprimiert. Standard in der ersten Linie ist die Immunchemotherapie, basierend auf retrospektiven Analysen in dieser Subgruppe [118].

Bei Pat. mit Nachweis einer *HER2*-Mutation ist Trastuzumab Deruxtecan für die Zweitlinientherapie zugelassen. Grundlage waren die Daten der Phase-II-Studie DESTINY Lung02. Hier führte Trastuzumab Deruxtecan bei 102 Pat. in der Dosierung von 5,4 mg/kg KG zu einer Ansprechrate von 49%, einem medianen progressionsfreien Überleben von 9,9 und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 19,5 Monaten. [69]. Besondere Nebenwirkung ist eine interstitielle Lungenerkrankung, siehe [Arzneimittel Trastuzumab Deruxtecan](#).

6.1.6.2.1.5 KRAS-Mutationen

Onkogene *KRAS*-Mutationen kommen beim NSCLC, speziell bei Adenokarzinomen, in ca. 30 % der Fälle vor, abhängig auch von ethnischer Herkunft und Raucherstatus. Die häufigsten onkogenen *KRAS*-Varianten beim NSCLC sind: G12C ~53 %, G12V ~27 %, G12D~6 %, G12A ~6 %, G12S ~4 %, andere ~4 %. Zugelassen für die Therapie von Pat. mit *KRAS*-Mutationen sind (alphabetische Reihenfolge der Wirkstoffe):

- Adagrasib: Im November 2023 wurde Adagrasib für die Zweitlinientherapie des NSCLC mit einer *KRAS G12C* Mutation auf der Basis der einarmigen Phase II Studie KRYSTAL-1 zugelassen. Adagrasib führte bei 112 Pat. zu einer Ansprechrate von 43 %, einer medianen PFÜ von 6,5 Monaten und einer medianen ÜLZ von 12,6 Monaten [58]. Aktuell liegen Daten der randomisierten Phase-III-Studie KRYSTAL-12 vor. Hier führte Adagrasib gegenüber Docetexal zu einer Steigerung der Ansprechrate (31,9 vs 9,2 %) und zur signifikanten Verlängerung der PFÜ (HR 0,58; $p < 0,0001$) [81]. Die Nebenwirkungsraten von Adagrasib und Sotorasib sind vergleichbar. Bisher wurde Adagrasib nicht auf dem deutschen Markt eingeführt.
- Sotorasib: In der Phase-II-Studie CodeBreak 100 bei 124 Pat. mit *KRASG12C* Mutationen in der Zweitlinie nach einer Platin-basierten Chemotherapie bzw. Immunchemotherapie führte Sotorasib in einer Dosierung von 960 mg/Tag zu einer Ansprechrate 37,1 %, einer PFÜ von 6,3 Monaten und einer 2-Jahresüberlebensrate von 32,5 % [129]. In der Phase III Studie CodeBreak 200 wurde Sotorasib gegen Docetaxel in der Zweitlinientherapie getestet. Hier führte Sotorasib gegenüber dem Taxan zu einer Steigerung der Ansprechrate von 13,2 auf 28,1 % und zur Verlängerung der PFÜ (HR 0,66; $p = 0,002$), nicht zur Verlängerung der ÜLZ [27], siehe auch [Arzneimittel Sotorasib](#). In der Schweiz wurde Sotorasib deshalb wieder vom Markt genommen.

6.1.6.2.1.6 c-MET-Alterationen

Beim NSCLC finden sich verschiedene MET-Alterationen, die zur konstitutiven Aktivierung dieses Onkogens führen können:

- *MET* exon14 skipping Mutationen: Häufigkeit ca. 2-3 %
- *MET* Amplifikationen: Häufigkeit ca. 3-5 %
- *MET* Fusionen (Häufigkeit < 0.1 %).

Zugelassen sind die beiden spezifischen MET-Inhibitoren Capmatinib und Tepotinib beim fortgeschrittenen NSCLC mit *MET* exon14 skipping Mutationen nach Versagen der Standardtherapie. Bei beiden Inhibitoren lagen der Zulassung globale Phase II Studien zugrunde [90, 144, 145]. Hierbei waren die Ergebnisse bezüglich Effektivität und Toxizität vergleichbar:

- Capmatinib: in der Erstlinientherapie Ansprechrate 68 %, mediane PFÜ 12,5 Monate, mediane ÜLZ 25,5 Monate; bei vorbehandelten Pat. Ansprechrate 44 %, mediane PFÜ 5,5 Monate [144, 145]. 2023 wurde Capmatinib vom pharmazeutischen Unternehmer aus wirtschaftlichen Gründen vom deutschen Markt genommen, die EU Zulassung ist davon nicht betroffen. In Deutschland erfolgt ein Einsatz im Off-Label-Use.
- Tepotinib: in Erstlinientherapie Ansprechrate 57 %, mediane PFÜ 12,6 Monate, mediane ÜLZ 21,3 Monate; bei vorbehandelten Pat. Ansprechrate 42-45 %, mediane PFÜ 7,6 - 7,9 Monate, mediane ÜLZ 13,1 Monaten [90].

Beide Studien zeigten auch Ansprechraten von ca. 30 % bei vorbehandelten Pat. mit high-level *MET* Amplifikation (CGN ≥ 10), hier wurde jedoch keine Zulassung beantragt. Beide Substanzen haben eine Effektivität bei ZNS Metastasen gezeigt mit intrakraniellen Ansprechraten von ca. 60 %.

Hauptnebenwirkung sind periphere Ödeme, die bei ca. der Hälfte aller behandelten Pat. auftreten und oftmals nur mit Dosisreduktion bzw. Therapiepausen kontrolliert werden können.

Daten zum direkten Vergleich gegenüber Immunchemotherapie liegen nicht vor. Retrospektive Real World Analysen deuten darauf hin, dass die CPI-Therapie bei Pat. mit *MET* Amplifikation, nicht jedoch mit *MET* exon14 skipping Mutation, wirksam ist [64]. Daten prospektiver Studien fehlen.

6.1.6.2.1.7 NTRK-Translokationen

Genfusionen unter Beteiligung der *NTRK*-Gene (*NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*) sind als sehr seltene Subgruppe in einer Vielzahl maligner Tumore identifiziert worden, so auch beim NSCLC mit einer Inzidenz von 0,1 bis 0,3 %. Zielgerichtete Arzneimittel sind Larotrectinib und Entrectinib. In einer Phase I/II Studie zu Larotrectinib sprachen 5 von 7 Pat., bei Entrectinib 7 von 10 Pat. an [29]. Die Remissionen sind nachhaltig. Larotrectinib ist seit September 2019, Entrectinib seit 2020 von der EMA bei NTRK-Fusionsgen-positiven Tumoren zugelassen, wenn keine zufriedenstellende alternative Therapie zur Verfügung steht. Der dritte NTRK-Inhibitor wurde Anfang 2025 für die EU zugelassen. Basis war die Phase I/II-Studie TRIDENT-1. Hier wurde mit Reprortrectinib in der Erstlinientherapie eine Remissionsrate von 62 %, bei vorbehandelten Pat. von 42 % erzielt [132]. Chemotherapie ist bei Pat. mit *NTRK*-Translokationen ebenfalls eine Option, die Rolle der Immuntherapie ist unklar.

6.1.6.2.1.8 RET-Translokationen

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

Mit Selpercatinib und Pralsetinib wurden zwei hochwirksame, spezifische RET-Inhibitoren beim fortgeschrittenen NSCLC zugelassen, siehe [Arzneimittel Zulassungsstatus](#). Die den Empfehlungen zugrunde liegende Evidenz kann folgendermaßen zusammengefasst werden (alphabetische Reihenfolge der Wirkstoffe):

- Selpercatinib ist zugelassen zur Behandlung von Pat. mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden. Basis der Zulassung war die Phase-1/2-Basket-Studie LIBRETTO-001. Darin führte Selpercatinib bei 84 % der Pat. zu einer Remission, zu einer medianen PFÜ von etwa 22 Monaten und einer Gesamtüberlebensrate nach 2 Jahren von 70 % [31]. Jetzt liegen auch Daten der randomisierten Studie LIBRETTO-431 bei Pat. in der Erstlinientherapie vor. Darin führte Selpercatinib gegenüber platinhaltiger Chemotherapie ± Pembrolizumab zur signifikanten Verlängerung der PFÜ (HR 0,46; $p < 0,001$) [157] und zur Verbesserung von Parametern der Lebensqualität. Daten zum Einfluss auf die ÜLZ sind noch unreif.
- Ebenfalls zugelassen war Pralsetinib auf der Basis beim RET-Fusions-positiven, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden. In der offenen, internationalen, multizentrischen Phase-1/2 Studie ARROW führte Pralsetinib bei 72 % der Pat. ohne Vortherapie und bei 61 % der vorbehandelten Pat. zu einer Remission. Die mediane PFÜ lag bei 13-16 Monaten. Die Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten lag bei 63 bzw. 72 % [41]. 2023 wurde Pralsetinib vom pharmazeutischen Unternehmer vom Markt zurückgezogen.

Ergebnisse direkt vergleichender Studie zu Pralsetinib vs Selpercatinib liegen nicht vor. Einige der für andere Tumorentitäten zugelassenen Multikinase-Inhibitoren sind auch bei Pat. mit *RET*-Fusions-positivem NSCLC vereinzelt wirksam, wenn auch deutlich schlechter als die oben genannten Präparate [43]. Ihr Einsatz kann nach Versagen von Pralsetinib oder Selpercatinib sowie einer Chemotherapie mit Platin und Pemetrexed individuell in Betracht gezogen werden. Dazu gehören Cabozantinib, Vandetanib, Lenvatinib und Sunitinib. Ein Wechsel von Pralsetinib zu Selpercatinib oder vice versa wird nicht empfohlen.

Die Wirksamkeit von CPI ist nicht belegt, in der Studie LIBRETTO-431 zeigte sich keine zusätzliche Wirksamkeit von Pembrolizumab in Kombination beim *RET*-Fusions-positivem NSCLC [157].

6.1.6.2.1.9 ROS1-Translokationen

Bei 1-2 % aller Pat. mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ist genetisch in den Tumorzellen ein Rearrangement mit Beteiligung des *ROS1* Gens nachweisbar. Zahlreiche *ROS1* Fusionsvarianten sind beschrieben, aber klinisch wahrscheinlich nicht 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 translozierte NSCLC weisen im Vergleich zu anderen NSCLC-Subgruppen vermehrt thromboembolische Ereignisse auf, die frühzeitig erkannt und behandelt werden sollten [159]. Die thrombotische Diathese wird vermutlich durch die effektive Therapie des NSCLC verbessert. Insbesondere bei Pat. mit Risikofaktoren wie Übergewicht, Einnahme von Kontrazeptiva und fehlender Bewegung sollte eine prophylaktische Antikoagulation empfohlen werden.

Bei Pat. mit aktivierenden *ROS1* Translokationen sind Crizotinib, Entrectinib und Reprotrectinib in der Erstlinientherapie zugelassen. Ergebnisse sind (alphabetische Reihenfolge der Arzneimittel):

- Crizotinib führte in der PROFILE 1001-Studie mit 53 Pat. zu einer Remissionsrate von 72 % und einer medianen PFÜ von 19,3 Monaten [124]. Eine weitere Studie bei ostasiatischen Pat. zeigte eine Remissionsrate von 71,7 % und eine mediane PFÜ von 15,9 Monaten. Die EUCROSS Studie zeigte eine Remissionsrate von 69 % und eine mediane PFÜ von 20 Monaten [77].
- Entrectinib zeigte beim *ROS1* positiven NSCLC ein medianes PFÜ von 16,8 Monaten und damit im indirekten Vergleich eine ähnliche Wirksamkeit wie Crizotinib. Für Entrectinib gibt es auch Daten zum ZNS Ansprechen, die Remissionsrate lag bei 79,2 %. Das medi-

ane PFÜ von Pat. mit ZNS Metastasen betrug 11,9 Monate, ohne ZNS Metastasen 28,3 Monate [32].

- Lorlatinib führte in einer offenen Phase I/II-Studie führte bei TKI-naiven Pat. zu einer Ansprechrate von 62 % und bei vorbehandelten Pat. von 35 % [125]. Lorlatinib ist in dieser Indikation für die EU nicht zugelassen.
- Eine neue Option ist Repotrectinib, ein Inhibitor von ROS1 und von Tropomyosin-Rezeptor-Tyrosinkinase. In der Phase I/II-Studie TRIDENT-1 bei *ROS1* Fusions-positiven Pat. führte Repotrectinib bei 71 bisher nicht mit einem TKI vorbehandelten Pat. zu einer Ansprechrate von 79 % und einer medianen PFÜ von 35,7 Monaten. Bei 56 TKI-vorbehandelten Pat. lag die Ansprechrate bei 38 %, die mediane PFÜ bei 9,0 Monaten. 10 von 17 Pat. mit der Resistenzmutation *G2023R* sprachen ebenfalls auf die Therapie an. 8 von 9 Pat. mit cerebralen Metastasen sprachen auf die Therapie mit Repotrectinib an [33].

Nach Versagen der Erstlinientherapie sollte eine Rebiopsie angestrebt werden. Findet sich eine *G2032R*-Mutation im *ROS1* Gen, ist Repotrectinib eine Option. Sollte sich keine *G2032R* Mutation im *ROS1* Gen finden oder eine Rebiopsie nicht möglich sein, ist Lorlatinib eine Option, insbesondere beim Vorliegen von ZNS-Metastasen [125]. Lorlatinib ist in dieser Indikation nicht zugelassen.

Weitere wirksame, in der Indikation aber nicht zugelassene Substanzen sind Ceritinib und Cabozantinib, letztere Substanz ist auch bei der *G2032R* Mutation wirksam.

Nach Versagen zielgerichteter Therapien ist eine Platin- und Pemetrexed-haltige Chemotherapie oder ein Regime wie bei nicht zielgerichtet behandelbaren NSCLC zu empfehlen, siehe Kapitel 6.1.6.2.1. Die Wirkung von Immuncheckpoint Inhibitoren bei *ROS1+* NSCLC ist nicht belegt.

6.1.6.2.1.10 Weitere prädiktive, genetische Marker für eine gezielte Therapie

Beim NSCLC können zahlreiche weitere, genetische Aberrationen nachgewiesen werden. Hierzu gehören u. a. NRG-Translokationen, MET-Amplifikation, *LTK1*-Mutationen und atypische *KRAS*-Mutationen mit Optionen für zielgerichtete Therapien im Rahmen von klinischen Studien und Early-Access-Programmen.

6.1.6.2.2 Nicht-molekular stratifizierte Therapie

Diese Population umfasst 70-80 % aller Pat. mit NSCLC im Stadium IV. Die bisherige prädiktive Bedeutung der histologischen Klassifikation ist zunehmend von biologischen Parametern abgelöst worden. Die histologische Einteilung in Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom bzw. Nicht-Plattenepithelkarzinom ist jedoch weiterhin Therapie-relevant, wenn diese Klassifikation Basis von Zulassungsstudien wie z. B. zum Einsatz von Pemetrexed oder Bevacizumab war.

6.1.6.2.2.1 Erstlinientherapie

Standards in der Therapie von Pat. ohne genetische Aberrationen, für die zielgerichtete Arzneimittel zugelassen sind, sind Immun-, Immunchemo- und Chemotherapie. Die Empfehlungen orientieren sich am PD-L1-Status, an der Histologie und an der Eignung für eine Platin-basierte Chemotherapie [47]. Die Evidenz kann folgendermaßen zusammengefasst werden:

6.1.6.2.2.1.1 PD-L1 ≥ 50 %

Empfohlen wird eine Immuntherapie, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Die Entscheidung über Mono- oder Kombinationstherapie wird wesentlich durch den Remissionsdruck

gesteuert. Die Evidenz bei Pat. mit hoher Expression von PD-L1 kann folgendermaßen zusammengefasst werden:

- In der Studie IMpower110 führte die Monotherapie mit dem Anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab gegenüber Platin-basierter Chemotherapie zur Verlängerung der PFÜ (HR 0,63; $p=0,0070$) und zu einer Senkung der Rate schwerer Nebenwirkungen (52,5 vs 30,1 %). Die ÜLZ wurde ebenfalls verlängert, aber nicht statistisch signifikant (HR 0,76; KI 0,54-1,09) [53, 60].
- In der Studie EMPOWER-Lung 1 führte Monotherapie mit dem Anti-PD-L1-Antikörper Cemiplimab führte bei Pat. mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % gegenüber Platin-basierter Chemotherapie zur Verlängerung der PFÜ (HR 0,54; $p<0,001$) und zur Verlängerung der ÜLZ (HR 0,57; $p=0,0002$) sowie in der Gesamtstudie zu einer Senkung der Rate schwerer Nebenwirkungen (28 vs 39 %) [123]. In die Zulassungsstudie waren auch Pat. in den Stadien IIIB und IIIC aufgenommen worden. Entsprechend gilt die EU-Zulassung auch für Pat. mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die für eine definitive Radiochemotherapie nicht geeignet sind.
- In der Studie KEYNOTE-024 führte die Monotherapie mit dem Anti-PD1-Antikörper Pembrolizumab gegenüber Platin-basierter Chemotherapie der PFÜ (HR 0,50; $p<0,001$), zur Verlängerung der ÜLZ (HR 0,62; $p=0,002$) und zu einer Senkung der Rate schwerer Nebenwirkungen, siehe [Arzneimittel Pembrolizumab](#) [108]. Die Daten wurden bestätigt durch die Ergebnisse der KEYNOTE-042-Studie.
- In einer Metaanalyse der FDA zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der ÜLZ zwischen Monotherapie und Kombinationstherapie, allerdings ein leichter numerischer Vorteil zugunsten der Immunchemotherapie sowie ein signifikanter Vorteil bei der PFÜ und dem Ansprechen. Bei Pat. ≥ 75 Jahre deutete sich ein Vorteil zugunsten der Immunmonotherapie an [3]. Darüber hinaus scheint es einen Einfluss des Geschlechtes auf die Wirksamkeit der CPI Monotherapie zu geben vs. der CPI + Chemotherapie. Frauen scheinen konsistent weniger als Männer von der CPI Monotherapie zu profitieren [24]. Diese Beobachtungen bedürfen der Bestätigung, bevor sie Therapieentscheidungen leiten.

6.1.6.2.2.1.2 Geeignet für Platin-basierte Therapie

Empfohlen wird eine Immunchemotherapie, sofern keine Kontraindikationen gegen eine Platin-basierte Chemotherapie vorliegen. Die Kombination eines CPI mit Platin-basierter Chemotherapie ist auch eine mögliche Alternative Pat. mit hoher PD-L1-Expression und Remissionsdruck durch belastende Symptomatik, hohe Tumorlast bzw. rasches Tumorwachstum. Die Art der Immunchemotherapie wird bestimmt durch die Histologie und den Grad der Expression von PD-L1, jeweils auf der Basis der Zulassungsstudien und -bedingungen.

6.1.6.2.2.1.2.1 Nicht-Plattenepithelkarzinom

Alphabetische Reihenfolge der zugelassenen CPI:

- Atezolizumab
 - Bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen führte die Kombination von Atezolizumab mit Carboplatin / Paclitaxel / Bevacizumab (BCP) gegenüber BCP zur Verlängerung der ÜLZ (HR 0,78; $p=0,02$) der PFÜ (HR 0,62; $p<0,001$) [130]. Unklar ist die Notwendigkeit von Bevacizumab in dieser Kombination. Diese Kombination ist die einzige zugelassene Kombinationstherapie mit CPI für Pat. mit *EGFR* und *ALK* Alterationen, siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen und abweichende Zulassungen in den jeweiligen Ländern in [Arzneimittel Zulassungsstatus](#). In der Schweiz besteht keine Zulassung. Diese Kombination sollte in dieser Indikation allerdings nur eingesetzt werden, wenn die Möglichkeiten der zielgerichteten Therapie ausgeschöpft

- sind. Eine Gruppe von Pat., die von der Atezolizumab-BCP Therapie gegenüber BCP möglicherweise besonders profitieren können, sind Pat. mit Lebermetastasen.
- Bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen führte auch die Kombination von Atezolizumab mit Carboplatin / nabPaclitaxel gegenüber Carboplatin / nabPaclitaxel zur Verlängerung der ÜLZ (HR 0,79; Median 4,7 Monate) und der PFÜ (HR 0,64; Median 1,5 Monate) [141].
 - Cemiplimab
 - Bei Plattenepithelkarzinom und Nicht-Plattenepithelkarzinom führte eine Chemotherapie in Kombination mit Cemiplimab gegenüber einer Chemotherapie zu einer signifikant verbesserten PFÜ und ÜLZ [74]. Die HR für die PFÜ bei Pat. mit PD-L1 Expression von ≥ 1 betrug 0,468, die HR für die ÜLZ 0,524. Die HR für PFÜ und ÜLZ waren nicht statistisch signifikant für die Subgruppe mit PD-L1 Expression < 1 %. Daher wurde die Zulassung dieser Kombinationstherapie nur für Pat. mit einer PD-L1 Expression von > 1 % ausgesprochen.
 - Durvalumab + Tremelimumab
 - Bei Platten- oder Nicht-Plattenepithelkarzinomen unabhängig von der PD-L1 Expression führte die Kombination von Durvalumab / Tremelimumab mit einer Platin-basierenden Chemotherapie für 3 Zyklen und Fortsetzung der Immuntherapie zu einer Verlängerung der PFÜ (HR 0,72; $p=0,0003$) und der ÜLZ (HR 0,77; $p=0,003$) [61]. Die Kombination ist für die Behandlung des metastasierten NSCLC, zugelassen, ein positiver Effekt für Pat. mit niedriger PD-L1-Expression < 1 % konnte nicht nachgewiesen werden. Auch Pat. mit Plattenepithelkarzinom profitierten von der Immuncheckpointinhibitor-kombination nicht. Ein direkter Vergleich zu einer reinen Immuncheckpointinhibitortherapie liegt in der Studie vor, allerdings war die Studie nur für den direkten Vergleich zur Immunchemotherapie gepowert [61].
 - Nivolumab / Ipilimumab
 - Bei Platten- oder Nichtplattenepithelkarzinomen unabhängig von der PD-L1-Expression führte die Kombination von Nivolumab / Ipilimumab in Kombination mit einer Chemotherapie für 2 Zyklen und Fortsetzung der Immunkombinationstherapie gegenüber einer konventionellen Chemotherapie mit 4 Zyklen zur signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens (HR 0,66;) [98]. Die Nebenwirkungen der Immunkombinationstherapie sind höher als bei einer Immunmonotherapie oder der Kombination von Immun- mit Chemotherapie und betreffen vor allem hepatische, kutane und endokrine Toxizitäten. In der Studie profitierten insbesondere Pat. mit niedriger PD-L1-Expression und plattenepithelialer Histologie. Ein direkter Vergleich der doppelten Immuncheckpointinhibitor (I/O-I/O)-Chemotherapie gegenüber einer einfachen Immuncheckpointinhibitor (I/O)-Chemotherapie liegt nicht vor.
 - Pembrolizumab
 - Bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen führte die Kombination von Pembrolizumab mit Chemotherapie (Platin/Pemetrexed) gegenüber Chemotherapie zur Verlängerung der ÜLZ (HR 0,56; Median 11,3 Monate) und zur Verlängerung der PFÜ (HR 0,48; Median 3,9 Monate) [42]. Der relative Gewinn durch Pembrolizumab steigt mit dem Grad der PD-L1-Expression, ist aber auch in der Gruppe der PD-L1-negativen Pat. signifikant in Bezug auf die ÜLZ (HR 0,52) [42]. In der Subgruppe der TTF1 negativen Pat. sollte der Einsatz anderer Zytostatika anstelle von Pemetrexed berücksichtigt werden [40]. Bei Plattenepithelkarzinomen wurde durch die Kombination von Pembrolizumab mit Chemotherapie (Platin/(nab)Paclitaxel) gegenüber Chemotherapie eine Verlängerung der ÜLZ (HR 0,63; Median 4,6 Monate) und der PFÜ (HR 0,56; Median 1,6 Monate) erreicht [96], siehe [Arzneimittel Pembrolizumab](#). Dabei zeigte sich für die Subgruppe der Pat. mit einer PD-L1-Expression < 1 % in der finalen Überlebensanalyse der KEYNOTE-407 Studie kein signifikanter Vorteil [97].

- Tislelizumab
 - Neu zugelassen bei Pat. mit nicht-plattenepitheliale NSCLC und PD-L1-Expression von ≥ 50 % auf den Tumorzellen ist der Anti-PD-1-Antikörper Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie. Basis der Zulassung war die Studie RATIONALE-304. Hier führte die Kombination mit Tislelizumab gegenüber Chemotherapie in der Gesamtstudie zur signifikanten Verlängerung des PFÜ (HR 0,63; KI 0,47 – 0,87), nicht der Gesamtüberlebenszeit. Bei Pat. mit PD-L1 Expression von ≥ 50 % auf den Tumorzellen war der Unterschied bei der PFÜ deutlicher (HR 0,29; KI 0,16-0,50) [73].
- Kein Einsatz von CPI
 - Bei Entscheidung für eine ausschließliche Chemotherapie ist die Kombinationschemotherapie mit zwei Zytostatika wirksamer als die Monotherapie in Bezug auf die Remissionsrate, die PFÜ und die ÜLZ. Kombinationen sind mit einer höheren Therapie-assoziierten Toxizität belastet. Die meisten Erfahrungen liegen mit Platin-basierten 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 ÜLZ sind die beiden Platinderivate äquieffektiv [5, 25, 138]. Die Wahl orientiert sich vor allem an der individuell zu erwartenden Toxizität. Nicht-Platin-basierte Kombinationen haben niedrigere Remissionsraten als Platin-basierte Kombinationen.
 - Bei Pat. mit Nicht-Plattenepithelkarzinom führte die Kombination von Bevacizumab mit Carboplatin/Paclitaxel, Cisplatin/Gemcitabin oder einer anderen Platin-basierten Zweierkombination im Vergleich mit der alleinigen Chemotherapie zu einer Steigerung der Remissionsrate und zu einer Verlängerung der PFÜ, allerdings auch zu einer Steigerung der Nebenwirkungsrate. Die Kombination Paclitaxel/Carboplatin/Bevacizumab führte auch zu einer Verlängerung der ÜLZ [156].

Bei stabiler Erkrankung (Stable Disease) sollte die Platin-basierte Erstlinientherapie nach 4 Zyklen beendet werden. Bei Ansprechen sollten Kombinationstherapien nach 4-6 Zyklen beendet werden.

Bei mindestens stabiler Erkrankung kann die Therapie mit Einzelsubstanzen im Sinne einer Erhaltungstherapie fortgesetzt werden. In einigen randomisierten Studien wurde die Überlebenszeit im Vergleich zu Kontrollen signifikant verlängert. Aktuelle Optionen sind, jeweils bis zum Auftreten von intolerablen Toxizitäten oder Progress:

- Atezolizumab alle 3 Wochen im Anschluss an die Monotherapie (bei PD-L1 ≥ 50 % oder IC >10 %) oder an die Chemotherapie + Atezolizumab
- Cemiplimab alle 3 Wochen im Anschluss an die Monotherapie bei PD-L1 >50 % oder an die Chemotherapie + Cemiplimab bei PD-L1 >1 %
- Durvalumab alle 4 Wochen im Anschluss an bis zu 4 Zyklen Chemotherapie + Durvalumab / Tremelimumab, sowie eine weitere Gabe von Tremelimumab in Zyklus 6,
- Nivolumab + Ipilimumab im Anschluss an die Induktion mit Immunkombinations- und Chemotherapie; in der Zulassungsstudie wurde Nivolumab + Ipilimumab über 2 Jahre gegeben.
- Pembrolizumab – Monotherapie (bei TPS ≥ 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-Immunochemotherapie; in der Zulassungsstudie wurde Pembrolizumab bis zu 35 Zyklen gegeben
- Pemetrexed bei Nicht-Plattenepithelkarzinom

Eine Alternative zur Erhaltungstherapie ist die Einleitung einer Zweitlinientherapie bei Progress. Notwendig ist eine engmaschige Kontrolle, z. B. in Abständen von 6-8 Wochen, um frühzeitig einen Progress zu diagnostizieren. Allerdings werden in diesem Konzept nur etwa 60 % der Pat., die eine Erstlinientherapie erhalten, mit einer Zweitlinientherapie behandelt.

In retrospektiven Analysen hatten Pat. mit TTF-1 negativem Adenokarzinom eine längere PFÜ und eine längere ÜLZ, wenn sie mit einer Pemetrexed-freien Chemotherapiekombination behandelt wurden [40].

6.1.6.2.2.1.2.2 Plattenepithelkarzinom

Alphabetische Reihenfolge der zugelassenen CPI:

- Cemiplimab
 - Bei Plattenepithelkarzinom und Nicht-Plattenepithelkarzinom führte eine Chemotherapie in Kombination mit Cemiplimab gegenüber einer Chemotherapie zu einer signifikant verbesserten PFÜ und ÜLZ [74]. Die HR für die PFÜ bei Pat. mit PD-L1 Expression von ≥ 1 % betrug 0,468, die HR für die ÜLZ 0,524. Die HR für PFÜ und ÜLZ waren nicht statistisch signifikant für die Subgruppe mit PD-L1 Expression < 1 %. Daher wurde die Zulassung dieser Kombinationstherapie nur für Pat. mit einer PD-L1 Expression von ≥ 1 % ausgesprochen.
- Durvalumab + Tremelimumab
 - Bei Platten- oder Nicht-Plattenepithelkarzinomen unabhängig von der PD-L1 Expression führte die Kombination von Durvalumab / Tremelimumab mit einer Platinbasierten Chemotherapie über bis zu 4 Zyklen, einer weiteren Gabe von Tremelimumab und Fortsetzung der Immuntherapie mit Durvalumab bis zum Progress zu einer Verlängerung der PFÜ (HR 0,72; $p=0,0003$) und der ÜLZ (HR 0,77; $p=0,003$) [61]. Die Kombination ist für die Behandlung des metastasierten NSCLC, zugelassen, ein positiver Effekt für Pat. mit niedriger PD-L1-Expression < 1 % konnte nicht nachgewiesen werden. Auch Pat. mit Plattenepithelkarzinom profitierten von der CPI-Kombination nicht. Ein direkter Vergleich zu einer reinen CPI-Therapie liegt in der Studie vor, allerdings war die Studie nur für den direkten Vergleich zur Immunchemotherapie gepowert [61].
- Nivolumab + Ipilimumab
 - Bei Platten- oder Nichtplattenepithelkarzinomen unabhängig von der PD-L1-Expression führte die Kombination von Nivolumab / Ipilimumab in Kombination mit einer Chemotherapie für 2 Zyklen und Fortsetzung der Immunkombinationstherapie gegenüber einer konventionellen Chemotherapie mit 4 Zyklen zur signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens (HR 0,66) [98], zur EU Zulassung siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen. Die Nebenwirkungen der Immunkombinationstherapie sind höher als bei einer Immunmonotherapie oder der Kombination von Immun- mit Chemotherapie und betreffen vor allem hepatische, kutane und endokrine Toxizitäten. In der Studie profitierten insbesondere Pat. mit niedriger PD-L1-Expression und plattenepithelialer Histologie. Ein direkter Vergleich der doppelten Immuncheckpointinhibitor (I/O-I/O)-Chemotherapie gegenüber einer einfachen Immuncheckpointinhibitor (I/O)-Chemotherapie liegt nicht vor.
- Pembrolizumab
 - In der Studie KEYNOTE 407 führte Pembrolizumab bei Pat. mit Plattenepithelkarzinom in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zu einer Erhöhung der Ansprechrate von 38,4 auf 57,9%, zur signifikanten Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens von 4,8 auf 6,4 Monate und zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit einer HR von 0,64 [97]. Bei den Analysen zu Lebensqualität und Patient Report Outcome zeigte sich im Pembrolizumab-Arm eine signifikante Verzögerung der Zeit bis zur Verschlechterung

rung der körperlichen Funktion. Die Zulassung von Pembrolizumab in dieser Indikation ist unabhängig vom Grad der PD-L1-Expression.

- Tislelizumab
 - Bei Plattenepithelkarzinomen unabhängig von der PD-L1-Expression führte die Kombination von Tislelizumab mit Carboplatin und Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel im Vergleich zur Chemotherapie zu einer Verlängerung des PFÜ (Paclitaxel: HR 0,45; KI 0,31 – 0,60; nabPaclitaxel: HR 0,43; KI 0,31 – 0,60). In dieser dreiarmligen Studie war die Überlebenszeit der Kombination jeweils gegenüber der Chemotherapie verlängert, aber nicht statistisch signifikant [140].

Die Wirksamkeit von Bevacizumab ist beim Plattenepithelkarzinom nicht belegt.

6.1.6.2.2.1.2.3 Nicht für Platin-basierte Chemotherapie geeignet

Bisheriger Standard war die Empfehlung einer Monochemotherapie. Das hat sich aktuell geändert. Optionen sind:

- CPI
 - Atezolizumab Monotherapie: In die IPSOS-Studie wurden nicht systemisch vorbehandelte Pat. in den Stadien IIIB – IV aufgenommen, die für eine Platin-basierte Kombinationstherapie nicht geeignet waren. Die fehlende Eignung war definiert durch ECOG Status 2/3, Alter ≥ 70 Jahre oder ECOG Status 0/1 in Kombination mit substanziellen Komorbiditäten. In der Auswertung der 453 Pat. führte Atezolizumab gegenüber Gemcitabin oder Vinorelbin zu einer Steigerung der Remissionsrate (16,9 vs 7,9 %) sowie zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,78; Median 1,1 Monate). Das progressionsfreie Überleben wurde nicht verlängert (HR 0,87; Median 0,2 Monate) [67].
- Monochemotherapie:
 - Gemcitabin [100]
 - Vinorelbin [105]
 - Pemetrexed bei Nicht-Plattenepithelkarzinom [49]
 - Docetaxel [107]
- Best Supportive Care: Die supportive Behandlung erfolgt Symptom-orientiert.

6.1.6.2.2.2 Zweitlinientherapie

Die Optionen für die Zweitlinientherapie von Pat. ohne Nachweis genetischer Marker für eine molekular zielgerichtete Therapie sind vielfältig. Die Mehrzahl der Arzneimittel wurde gegen Docetaxel, nach einer reinen Chemotherapie in der Erstlinie getestet. Hintergrund dieser Vergleichstherapien ist, dass eine Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber Best Supportive Care für Docetaxel, Erlotinib sowie Pemetrexed gezeigt worden war. Daten aus direkt vergleichenden Studien oder aus Studien zu Sequenztherapien mit den neuen Substanzen liegen noch nicht vor. Keine der Zweitlinientherapiestudien wurde nach dem aktuellen Standard, einer Chemotherapie + CPI, geprüft. Die den Empfehlungen zugrunde liegende Evidenz kann folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Die gegen PD-1 bzw. PD-L1 gerichteten CPI Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab und Tislelizumab führten jeweils im Vergleich zu Docetaxel-Monotherapie zur Verlängerung der Überlebenszeit, in der Mehrzahl der Studien nicht zur Verlängerung der PFÜ. Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist unter Checkpoint-Inhibitoren niedriger als unter Docetaxel. Unklar ist die Wirksamkeit, wenn ein Checkpoint-Inhibitor schon in einer früheren Therapiephase eingesetzt wurde. Deshalb wird die Zweitlinientherapie mit einem Checkpoint-

Inhibitor nach Erstlinientherapie mit einem Arzneimittel aus dieser Substanzklasse derzeit nicht empfohlen.

- Bei Pat. mit Adenokarzinom führte die Kombination von Docetaxel mit dem antiangiogen wirksamen Inhibitor Nintedanib zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,83; median 2,3 Monate), siehe [Arzneimittel Nintedanib](#). Der Einfluss von Nintedanib auf die klinische Symptomatik ist gering.
- Der antiangiogen wirksame Antikörper Ramucirumab führte in Kombination mit Docetaxel bei Pat. in der Zweitlinientherapie des NSCLC, unabhängig von der Histologie, zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,86; median 1,2 Monate), siehe [Arzneimittel Ramucirumab](#). Symptomatik und Lebensqualität werden nicht signifikant beeinflusst.
- Afatinib und Erlotinib sind, unabhängig vom *EGFR* Mutationsstatus, zugelassen für Pat. mit Plattenepithelkarzinom nach Versagen einer Platin-basierten 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 der PFÜ, nicht der Remissionsrate. Diarrhoe und Stomatitis im CTCAE Grad $\geq 3/4$ traten häufiger unter Afatinib, Exanthem (Rash) häufiger unter Erlotinib auf. Die FDA hat diese Indikation für Erlotinib im Jahr 2016 gestrichen.
- Bei einer Oligoprogression unter einer laufenden Erhaltungstherapie mit einem CPI (Pembrolizumab, Atezolizumab, Cemiplimab, Nivolumab+Ipilimumab) kann eine Fortsetzung des ICI und eine Bestrahlung der oligoproredienten Metastase angeboten werden.
- Eine potenziell neue Option ist das Antikörperkonjugat Datopotamab Deruxtecan. Datopotamab ist ein Anti-TROP2-Antikörper. In der Studie TROPION Lung 01 führte Datopotamab Deruxtecan gegenüber Docetaxel zur Steigerung der Ansprechrate (26,4 vs. 12,8 %) und zur Verlängerung der PFÜ (HR 0,75; $p=0,004$; Median 1,9 Monate). Die ÜZ wurde nicht signifikant verlängert [2]. Datopotamab Deruxtecan ist derzeit für die EU nicht zugelassen.

6.2 Therapieoptionen

6.2.1 Operation

6.2.1.1 Primärtumor

Die Operation ist die Hauptmodalität bei kurativem Anspruch, Voraussetzung ist die Durchführung einer anatomischen Lungenresektion, Standard ist die Lobektomie [82, 117]. Bei gegebener Resektabilität für ein minimal-invasives Operationsverfahren (cT1-3, cN0-1) sollte die Lobektomie videoassistiert durchgeführt werden (VATS-Lobektomie). Diese hat sich inzwischen bei Stadium I-Tumoren als Standard etabliert und ist mit einer geringeren postoperativen Morbidität und geringeren Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit assoziiert [70]. Langzeitdaten vergleichender randomisierter Studien zum onkologischen Ergebnis der beiden Methoden stehen aus.

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

starben im Beobachtungszeitraum (Median 7,3 Jahre) 4,9 % der Pat. an ihrem primären Lungenkarzinom und 7,8 % an einer anderen Todesursache, überwiegend an einem Zweitmalignom [119].

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

- Systematische Lymphknotendissektion: Dabei werden in vordefinierten Kompartimenten (interlobär, hilär und mediastinal) alle Lymphknotenstationen und die dort vorhandenen Lymphknoten komplett entfernt. Dieses Verfahren hat die höchste Sensitivität zur Diagnose eines vorhandenen Lymphknotenbefalls. Es wird als Standard empfohlen [117].
- Systematisches Lymphknotensampling: Hierbei werden aus den vordefinierten Lymphknotenstationen einzelne Lymphknoten entfernt.
- Punktueller Lymphknotensampling: Entfernung einzelner auffälliger Lymphknoten.

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

6.2.2 Strahlentherapie

6.2.2.1 Alleinige Strahlentherapie

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

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

Bei operierten Pat. ist eine Bestrahlung nach inkompletter Resektion indiziert. In der postoperativen Situation nach R0 Resektion bei N0 oder N1 Status hat sie einen ungünstigen Einfluss auf die Prognose und ist nicht indiziert. Bei höheren N-Stadien führte die postoperative Strahlentherapie zu einer Verbesserung der lokalen Kontrolle, allerdings nicht des krankheitsfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens und kann daher nicht mehr regelhaft empfohlen werden [65]. Die Bewertung des mediastinalen Befalls sollte differenziert und multidisziplinär diskutiert werden.

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

Eine kritische Nebenwirkung ist die Strahlenpneumonitis. Symptomatisch wird sie bei 5-15 % der Pat. Zeitpunkt des Auftretens und Schweregrad sind abhängig von der Gesamtdosis, dem bestrahlten Volumen, der Fraktionierung, zeitgleich gegebener Chemotherapie und weiteren individuellen Faktoren [143]. Krankheitszeichen reichen von Hustenreiz bis zu respiratorischer Insuffizienz. Der akuten Pneumonitis folgt oft der Übergang in eine pulmonale Fibrose mit Sekundärkomplikationen. Sie kann innerhalb von 6-24 Monaten nach Ende der Bestrahlung auftreten. Zur Diagnostik der Strahlenpneumonitis ist das Thorax CT geeignet, siehe Kapitel 8. Nachsorge. Die funktionelle Einschränkung wird mittels Lungenfunktionstestung einschließlich der Diffusionskapazität erfasst und quantifiziert.

6.2.2.2 Kombinierte Radiochemotherapie

Die Kombination von Strahlentherapie mit der medikamentösen Tumorthherapie ist effektiver als die Strahlentherapie allein und bei Pat. im Stadium III indiziert [20, 85, 103]. Effektive Medikamente und Kombinationen für die Radiochemotherapie sind:

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

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

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

6.2.3 Medikamentöse Therapie

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

6.2.3.1 Zytostatika

Zytostatika sind gonadotoxisch. Pat. mit nicht abgeschlossener Familienplanung sollen auf Maßnahmen zum Fertilitätserhalt hingewiesen werden, siehe [Onkopedia Leitlinie - Fertilitätserhalt](#).

6.2.3.1.1 Carboplatin

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

6.2.3.1.2 Cisplatin

Platinderivate gehören zu den wirksamsten Einzelsubstanzen. In Kombination mit anderen Zytostatika ist Cisplatin Bestandteil des medikamentösen Standards in der primären (neoadjuvanten), adjuvanten und in der palliativen Therapie sowie in Kombination mit Strahlentherapie. In der palliativen Therapie erreicht Cisplatin in Kombination mit Taxanen, Gemcitabin, Vinorelbin oder Pemetrexed Remissionsraten von 15 – 30 % und eine mittlere PFÜ 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 (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im Einzelfall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren.

6.2.3.1.3 Docetaxel

Docetaxel gehört zur Gruppe der Taxane. Taxane sind wirksame Kombinationspartner der Platinderivate in der primären (neoadjuvanten), adjuvanten und in der palliativen Therapie sowie in Kombination mit Strahlentherapie. Sie können aber auch in anderen Kombinationen, z. B. mit Gemcitabin, eingesetzt werden, siehe [Lungenkarzinom Therapieprotokolle](#). Für die Zweitlinienmonotherapie ist Docetaxel effektiver als Vinorelbin oder Ifosfamid. In der ECOG-Studie zum Vergleich von vier Platin-basierten 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.

6.2.3.1.4 Gemcitabin

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

6.2.3.1.5 Paclitaxel / nabPaclitaxel

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-basierten Kombinationstherapien traten die folgenden schweren Nebenwirkungen (Grad 3/4) bei Cisplatin/Paclitaxel auf: Neutropenie (65 %), febrile Neutropenie (16 %), Anämie (13 %), Thrombozytopenie (6 %), Erbrechen (24 %), Diarrhoe (7 %), Nephrotoxizität (3 %), Neuropathie (5 %) und Fatigue (14 %). Weitere Nebenwirkungen sind Ödeme, Alopezie, Onychodystrophie und allergische Reaktionen.

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

6.2.3.1.6 Pemetrexed

[Pemetrexed](#) ist ein Inhibitor verschiedener Folinsäure-abhängiger Enzyme. In der Erstlinientherapie von Pat. mit Adenokarzinom oder mit großzelligem Karzinom ist es ein wirksamerer Kombinationspartner von Cisplatin als Gemcitabin. TTF1 Negativität ist ein negativer prädiktiver Faktor für Pemetrexed [Frost 2020]. Bei diesen Pat. ist ein Ersatz durch ein Gemcitabin-, Taxan- oder Vinorelbin-basiertes Therapieregime zu diskutieren. Bei Pat. 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 %).

6.2.3.1.7 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 %).

6.2.3.2 Immuntherapie

6.2.3.2.1 Atezolizumab

Atezolizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-L1-Antikörper und gehört zur Substanzklasse der CPI. Atezolizumab ist neben dem NSCLC auch beim SCLC, hepatozellulären Karzinom (HCC), triple negativen Mammakarzinom und beim Urothelkarzinom zugelassen. Beim NSCLC wird es in der kurativen und der nicht-kurativen Therapie als Monotherapie und in Kombinationen eingesetzt. Atezolizumab wird als intravenöse Infusion appliziert. Die Nebenwirkungen sind substanzklassenspezifisch. Im Verlauf einer ICI-basierten Therapie können immunvermittelte Nebenwirkungen (irAE) durch autoimmun-vermittelte Entzündung verschiedener Gewebe bzw. Organe auftreten. Zur Erkennung und zum Management verweisen wir auf aktuelle Leitlinien. Nach Abklingen von irAE wird in bestimmten Situationen die ICI-Therapie in Abwägung des Nutzens als Antitumortherapie gegenüber den Risiken erneuter, höhergradiger irAE fortgeführt.

6.2.3.2.2 Durvalumab

Durvalumab ist ein monoklonaler Anti-PD-L1-Antikörper und gehört zur Substanzklasse der CPI. Durvalumab ist neben dem NSCLC auch beim SCLC, bei biliären Tumoren und beim hepatozellulären Karzinom (HCC) zugelassen. Beim NSCLC wird es im lokalisierten Stadium III als Monotherapie nach definitiver Radiochemotherapie und im Stadium IV in Kombination mit Tremelimumab und Chemotherapie eingesetzt. Durvalumab wird als intravenöse Infusion appliziert. Die Nebenwirkungen sind substanzklassenspezifisch. Im Verlauf einer ICI-basierten Therapie können immunvermittelte Nebenwirkungen (irAE) durch autoimmun-vermittelte Entzündung verschiedener Gewebe bzw. Organe auftreten. Zur Erkennung und zum Management verweisen wir auf aktuelle Leitlinien. Nach Abklingen von irAE wird in bestimmten Situationen die ICI-Therapie in Abwägung des Nutzens als Antitumortherapie gegenüber den Risiken erneuter, höhergradiger irAE fortgeführt.

6.2.3.2.3 Ipilimumab

Ipilimumab ist ein monoklonaler Anti-CTLA-4-Antikörper und gehört zur Substanzklasse der CPI. Ipilimumab ist neben dem NSCLC auch beim kolorektalen Karzinom, Melanom, Mesotheliom, Nierenzellkarzinom und beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus zugelassen. Beim NSCLC wird es in Kombination mit Nivolumab und Chemotherapie in der nicht-kurativen Therapie eingesetzt. Ipilimumab wird als intravenöse Infusion appliziert. Die Nebenwirkungen sind substanzklassenspezifisch. Im Verlauf einer ICI-basierten Therapie können immunvermittelte Nebenwirkungen (irAE) durch autoimmun-vermittelte Entzündung verschiedener Gewebe bzw. Organe auftreten. Zur Erkennung und zum Management verweisen wir auf aktuelle Leitlinien [S3, Onkopedia]. Nach Abklingen von irAE wird in bestimmten Situationen die ICI-Therapie in Abwägung des Nutzens als Antitumortherapie gegenüber den Risiken erneuter, höhergradiger irAE fortgeführt.

6.2.3.2.4 Nivolumab

Nivolumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1-Antikörper und gehört zur Substanzklasse der CPI. Nivolumab ist neben dem NSCLC auch beim Hodgkin Lymphom, kolorektalen Karzinom, Melanom, Nierenzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, Plattenepithelkarzinom

des Ösophagus, Pleuramesotheliom und Urothelkarzinom zugelassen. Beim NSCLC wird es in der kurativen und der nicht-kurativen Therapie als Monotherapie, in Kombination mit Ipilimumab und in Kombinationen mit Chemotherapie eingesetzt. Nivolumab wird als intravenöse Infusion appliziert. Die Nebenwirkungen sind substanzklassenspezifisch. Im Verlauf einer ICI-basierten Therapie können immunvermittelte Nebenwirkungen (irAE) durch autoimmun-vermittelte Entzündung verschiedener Gewebe bzw. Organe auftreten. Zur Erkennung und zum Management verweisen wir auf aktuelle Leitlinien. Nach Abklingen von irAE wird in bestimmten Situationen die ICI-Therapie in Abwägung des Nutzens als Antitumorthherapie gegenüber den Risiken erneuter, höhergradiger irAE fortgeführt.

6.2.3.2.5 Pembrolizumab

Pembrolizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1 Antikörper und gehört zur Substanzklasse der CPI. Pembrolizumab ist neben dem NSCLC auch bei biliären Tumoren, beim Endometriumkarzinom, Hodgkin Lymphom, kolorektalen Karzinom, triple negativen Mammakarzinom, Melanom, Nierenzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, Magenkarzinom, Ösophaguskarzinom, Urothelkarzinom und beim Zervixkarzinom zugelassen. Beim NSCLC wird es in der kurativen und der nicht-kurativen Therapie als Monotherapie und in Kombinationen eingesetzt. Pembrolizumab wird als intravenöse Infusion appliziert. Die Nebenwirkungen sind substanzklassenspezifisch. Im Verlauf einer ICI-basierten Therapie können immunvermittelte Nebenwirkungen (irAE) durch autoimmun-vermittelte Entzündung verschiedener Gewebe bzw. Organe auftreten. Zur Erkennung und zum Management verweisen wir auf aktuelle Leitlinien. Nach Abklingen von irAE wird in bestimmten Situationen die ICI-Therapie in Abwägung des Nutzens als Antitumorthherapie gegenüber den Risiken erneuter, höhergradiger irAE fortgeführt.

6.2.3.2.6 Tislelizumab

Tislelizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1 Antikörper und gehört zur Substanzklasse der CPI. Tislelizumab ist neben dem NSCLC auch beim Magen- und beim Ösophaguskarzinom zugelassen. Beim NSCLC wird es in der nicht-kurativen Situation zur Erstlinientherapie bei Pat. mit nicht-plattenepithelalem NSCLC und einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ in Kombination mit Chemotherapie sowie bei Pat. mit plattenepithelalem NSCLC unabhängig von der PD-L1-Expression eingesetzt. Tislelizumab ist ebenfalls zugelassen als Monotherapie nach vorheriger Platinbasierter Therapie. Die Nebenwirkungen sind substanzklassenspezifisch.

6.2.3.2.7 Tremelimumab

Tremelimumab ist ein monoklonaler Anti-CTLA-4-Antikörper und gehört zur Substanzklasse der CPI. Tremelimumab ist neben dem NSCLC auch beim hepatozellulären Karzinom (HCC) zugelassen. Beim NSCLC wird es im fortgeschrittenen Stadium in Kombination mit Durvalumab und Chemotherapie eingesetzt. Tremelimumab wird als intravenöse Infusion appliziert. Die Nebenwirkungen sind substanzklassenspezifisch. Im Verlauf einer ICI-basierten Therapie können immunvermittelte Nebenwirkungen (irAE) durch autoimmun-vermittelte Entzündung verschiedener Gewebe bzw. Organe auftreten. Zur Erkennung und zum Management verweisen wir auf aktuelle Leitlinien. Nach Abklingen von irAE wird in bestimmten Situationen die ICI-Therapie in Abwägung des Nutzens als Antitumorthherapie gegenüber den Risiken erneuter, höhergradiger irAE fortgeführt.

6.2.3.3 Molekular zielgerichtete Therapie

6.2.3.3.1 Adagrasib

Adagrasib ist ein selektiver Inhibitor von KRAS G12C. Es ist für die Therapie von Pat. mit fortgeschrittenem NSCLC mit *KRAS-G12C*-Mutation und Progress nach mindestens einer systemischen Therapie zugelassen. Adagrasib wird oral appliziert. Häufigste Nebenwirkungen aller Schweregrade auf der Basis der Daten von KRYSTAL-12 sind gastrointestinal mit Diarrhoe (53 %), Erbrechen (35 %) und Übelkeit (34 %), hepatisch mit Transaminasenanstieg (30 %) und renal mit Kreatininanstieg (20 %). Auch Verlängerungen der QTc-Zeit sind beschrieben. Adagrasib wird in der Leber über Cytochrom P450 und vor allem über CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Behandlung mit CYP3A4-Induktoren und -Inhibitoren sollte vermieden werden.

6.2.3.3.2 Afatinib

Afatinib ist ein irreversibler Inhibitor der EGFR Tyrosinkinase und gehört zu den Zweitgenerations-TKI in dieser Indikation. Es ist zugelassen zur Therapie von TKI-naiven Pat. mit fortgeschrittenem NSCLC und aktivierenden *EGFR* Mutationen.

Afatinib zeigte 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 Mutationen G719X, S768I und L861Q zugelassen. Darüber hinaus ist Afatinib zur Therapie von NSCLC-Pat. mit plattenepithelialer Histologie und Progress nach Platin-basierter Chemotherapie zugelassen.

Die Nebenwirkungen von Afatinib sind substanzklassenspezifisch. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die in den Zulassungsstudien bei mehr als 5 % der Pat. auftraten, sind Diarrhoe (5-14 %), Hautexanthem/Akne (6-16 %), und Stomatitis/Mukositis (4-11 %). Ein adäquates präemptives Nebenwirkungsmanagement der kutanen und gastrointestinalen Nebenwirkungen bei Afatinib ist imperativ.

6.2.3.3.3 Alectinib

Alectinib ist ein Inhibitor von ALK und RET, es gehört zu den Zweitgenerations-ALK Inhibitoren. Es ist für die Therapie von Pat. mit fortgeschrittenem, *ALK* positivem NSCLC in der Erstlinie sowie in der Zweitlinie nach Vortherapie mit Crizotinib zugelassen. Darüber hinaus hat das CHMP der EMA aktuell eine Empfehlung für die Zulassung von Alectinib in der adjuvanten Therapie des *ALK* positiven NSCLC nach vollständiger Resektion und bei hohem Rezidivrisiko ausgesprochen. Alectinib wird oral als Monotherapie appliziert. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3-5 traten in der Zulassungsstudie zur Erstlinientherapie bei 41 % der Pat. auf. Hierzu gehören Anämie, Myalgie, erhöhtes Bilirubin, erhöhte Transaminasen, erhöhte CPK, Gewichtszunahme, muskuloskelettale Schmerzen und Photosensibilität.

6.2.3.3.4 Amivantamab

Amivantamab ist ein bispezifischer Antikörper gegen MET und EGFR. Beim NSCLC mit *EGFR* Mutation *del19 / L858R* ist er zugelassen in Kombination mit dem TKI Lazertinib für nicht vorbehandelte Pat., und in Kombination mit Carboplatin / Pemetrexed bei vorbehandelten Pat. Als besondere Nebenwirkungen von Amivantamab sind die erhöhte Rate an Infusionsreaktionen,

Hautreaktionen und venösen Thromboembolien zu beachten. In MARIPOSA lag die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 unter Amivantamab + Lazertinib bei 75%, unter Amivantamab + Chemotherapie bei 72%. Bei 37% der Pat. im Amivantamab / Lazertinib-Arm traten thromboembolische Ereignisse auf, Lungenembolien bei 17%. Für die ersten 4 Monate der Therapie wird eine medikamentöse Thromboseprophylaxe mit einem oralen DOAK oder niedermolekularem Heparin empfohlen. Häufig sind infusionsassoziierte Reaktionen. In MARIPOSA 2 wurden sie bei 58 % der Pat. dokumentiert, die große Mehrzahl dieser Reaktionen trat im ersten Therapiekurs auf. Hier ist eine sorgfältige und gezielte Überwachung erforderlich.

6.2.3.3.5 Brigatinib

Brigatinib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor mit breitem Wirkspektrum, u. a. von ALK und von EGFR, Es gehört zu den Zweitgenerations-ALK Inhibitoren. Brigatinib ist für die Therapie von Pat. mit fortgeschrittenem, *ALK* positivem NSCLC in der Erstlinie sowie in der Zweitlinie nach Vortherapie mit Crizotinib zugelassen. Alectinib wird oral als Monotherapie appliziert. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten in den Zulassungsstudie bei 61-69 % der Pat. unter Brigatinib auf. Hierzu gehörten gastrointestinale Nebenwirkungen mit Übelkeit und Diarrhoe, arterielle Hypertonie, Erhöhung der CK, Erhöhung von Amylase und Lipase, Erhöhung der Transaminasen, Bradykardie, Verlängerung der QTc, Fatigue, Sehstörungen, Exanthem und Photosensibilität. Pulmonale Nebenwirkungen Grad 3 und 4 traten früh in der Behandlung in 2,7 % der Pat. auf, besonders zu beachten ist das Risiko einer interstitiellen Lungenerkrankung.

6.2.3.3.6 Cabmatinib

Capmatinib ist ein MET Inhibitor, zugelassen in der EU ab der Zweitlinie für Pat. mit einer *MET Exon 14* Skipping Mutation. Capmatinib wurde im September 2023 vom pharmazeutischen Unternehmer vom deutschen Markt genommen.

6.2.3.3.7 Ceritinib

Ceritinib ist ein selektiver ALK Inhibitor und gehört zu den Zweitgenerations-TKI in dieser Indikation. Ceritinib ist für die Therapie von Pat. mit fortgeschrittenem, *ALK* positivem NSCLC in der Erstlinie sowie in der Zweitlinie nach Vortherapie mit Crizotinib zugelassen. Ceritinib wird oral als Monotherapie appliziert.

Schwere Nebenwirkungen von Ceritinib aus der ersten Zulassungsstudie sind Hepatotoxizität, gastrointestinale Toxizität, Verlängerung der **QT-Zeit** und Bradykardie. Weitere Nebenwirkungen sind Diarrhoe, Übelkeit/Erbrechen, Fatigue, erhöhte Transaminasen, abdominelle Schmerzen und Appetitlosigkeit. Die jetzt zugelassene, niedrigere Dosierung ist mit weniger Nebenwirkungen belastet.

6.2.3.3.8 Crizotinib

Crizotinib ist ein Inhibitor der Phosphorylierung von Tyrosinkinasen wie ALK, MET und ROS1 und gehört zu den Erstgenerations-TKI in dieser Indikation. Crizotinib ist für die Therapie von Pat. mit fortgeschrittenem, *ALK* positivem und mit *ROS1* positivem NSCLC zugelassen. Weitere Zulassungen bei Kindern und Jugendlichen betreffen das rezidierte/refraktäre ALK positive großzellige Lymphom und den inoperablen, inflammatorischen myofibroblastischen Tumor.

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5 % der mit Crizotinib behandelten Pat. auftreten, sind Transaminasenanstieg (14 - 16 %), Neutropenie (11-13 %) und Lungenembolie (5 %). Charakteristische Nebenwirkungen von Crizotinib sind Sehstörungen und Geschmacksveränderungen.

6.2.3.3.9 Dabrafenib

Dabrafenib ist ein BRAF-Inhibitor. Es hemmt den MAPK Signalübertragungsweg. Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist zur Therapie des fortgeschrittenen NSCLC mit einer *BRAF V600* Mutation zugelassen. Dabrafenib ist neben dem NSCLC auch beim *BRAF V600* mutierten Melanom zugelassen. Dabrafenib + Trametinib werden oral appliziert. Nebenwirkungen, die unter Dabrafenib+Trametinib am häufigsten auftraten, waren Fieber (56 %), Übelkeit (51 %), Erbrechen (41 %), Hauttrockenheit (39 %), periphere Ödeme (38 %), Diarrhoe (37 %), Appetitlosigkeit (33 %) und Husten (31 %). Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 waren Neutropenie (5 %), Hyponatriämie (7 %) und Anämie (5 %). Unklar ist, ob die Rate sekundärer Neoplasien, vor allem der Haut, unter der Kombination Dabrafenib/Trametinib beim NSCLC erhöht ist.

6.2.3.3.10 Dacomitinib

Dacomitinib ist ein irreversibler Zweitgenerations-Inhibitor der EGFR Tyrosinkinase. Dacomitinib ist für die Erstlinientherapie von Pat. mit fortgeschrittenem NSCLC und Nachweis einer aktivierenden *EGFR* Mutation zugelassen. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten in der Zulassungsstudie bei 53 % der Pat. unter Dacomitinib. Schwere Nebenwirkungen, die bei mehr als 5 % der Pat. auftraten, waren Akne (14 %), Diarrhoe (8 %) und Paronychie (7 %). Diarrhoe erfordert supportive Maßnahmen, ggf. Dosisreduktion.

6.2.3.3.11 Entrectinib

Entrectinib ist ein oraler Inhibitor der neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinasen (NTRK) und ein Inhibitor von ROS1. Entrectinib ist für die Erstlinientherapie von Pat. mit *ROS1* positivem, fortgeschrittenem NSCLC zugelassen. Es ist auch bei Erwachsenen und bei pädiatrischen Pat. ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, soliden Tumoren und Nachweis einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (*NTRK*)-Genfusion zugelassen, wenn keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen und wenn bisher kein NTRK-Inhibitor eingesetzt wurde. Entrectinib wird als Monotherapie eingesetzt. Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad >3 traten in der Zulassungsstudie bei 68,5 % der Pat. auf. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Fatigue, Dysgeusie, Ödeme mit Gewichtszunahme, Verwirrtheit, Diarrhoe, Übelkeit, Dysästhesie, Dyspnoe, Anämie, Neutropenie, Kreatininanstieg und kognitive Störungen. Bei Pat. mit Symptomen oder bekannten Risikofaktoren einer kongestiven Herzinsuffizienz muss die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) vor Einleitung einer Behandlung mit Rozlytrek überprüft werden. Entrectinib wird über Cytochrom vor allem über **CYP3A4** metabolisiert. Die gleichzeitige Behandlung mit **CYP3A4**-Induktoren und -Inhibitoren sollte vermieden werden.

6.2.3.3.12 Erlotinib

Erlotinib ist ein oraler Erstgenerations-Inhibitor der Tyrosinkinase-Aktivität des EGF-Rezeptors (EGFR). Es ist zur Erstlinientherapie von Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden *EGFR* Mutationen zugelassen. Erlotinib ist auch für eine Wechsel-

Erhaltungstherapie (switch maintenance treatment) bei Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden *EGFR* Mutationen und unverändertem Krankheitszustand nach Platin-basierter Erstlinienchemotherapie zugelassen. Darüber hinaus hat Erlotinib eine Zulassung für Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat. Eine weitere Zulassung besteht beim metastasierten Pankreaskarzinom in Kombination mit Gemcitabin. Beim NSCLC wird Erlotinib als orale Monotherapie oder in Kombination mit Ramucirumab eingesetzt.

Charakteristische Nebenwirkung ist ein Akne-artiger Hautausschlag (Rash). Er tritt bei 60 % der Pat. auf, im Schweregrad 3/4 bei 9 %. Weitere schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die in großen randomisierten Studien auftraten, waren Diarrhoe (4 %), Anorexie (1-9 %) und Fatigue (10 %).

6.2.3.3.13 Gefitinib

Gefitinib ist ein oraler Erstgenerations-Inhibitor der Tyrosinkinase-Aktivität des EGF-Rezeptors (EGFR). Es ist zur Therapie von Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden *EGFR* Mutationen zugelassen. Gefitinib wird als orale Monotherapie eingesetzt.

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

6.2.3.3.14 Larotrectinib

Larotrectinib ist ein oraler Inhibitor der neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinasen (NTRK). Larotrectinib wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Pat. mit soliden Tumoren und Nachweis einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (*NTRK*)-Genfusion eingesetzt. Es ist zugelassen bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Die Sicherheit von Larotrectinib wurde bei allen Pat. der Zulassungsstudien erfasst, 30 % der Pat. waren pädiatrisch. Nebenwirkungen im Grad 3/4 traten bei 5 % der Pat. auf. Die häufigsten Nebenwirkungen waren (in absteigender Häufigkeit): Fatigue (32 %), erhöhte ALT (31 %), Schwindelgefühl (30 %), erhöhte AST (29 %), Obstipation (29 %), Übelkeit (26 %), Anämie (24 %) und Erbrechen (20 %). Entrectinib wird über Cytochrom P450 und vor allem über **CYP3A4** metabolisiert. Die gleichzeitige Behandlung mit **CYP3A4**-Induktoren und -Inhibitoren sollte vermieden werden.

6.2.3.3.15 Lorlatinib

Lorlatinib ist ein Drittgenerations-Inhibitor der Anaplastic Lymphoma Kinase, spezifisch designt zur Überwindung der Blut-Hirn-Schranke. Lorlatinib hemmt auch *ROS1*. Es ist zugelassen bei Pat. mit *ALK+* NSCLC in der Erstlinientherapie und nach Vortherapie mit Alectinib, Ceritinib oder Crizotinib, Lorlatinib wird oral als Monotherapie appliziert. Das Spektrum von Nebenwirkungen differenziert von anderen Inhibitoren und umfasst Hypercholesterinämie (81 %), Hypertriglyceridämie (60 %), Ödeme, Gewichtszunahme (nicht Wassereinlagerungen), periphere Neuropathie, kognitive und neuropsychiatrische Veränderungen. Lorlatinib ist ein Substrat von **CYP3A4**. Die gleichzeitige Behandlung mit **CYP3A4**-Induktoren und -Inhibitoren sollte vermieden werden.

6.2.3.3.16 Osimertinib

Osimertinib ist ein oraler EGFR Tyrosinkinase-Inhibitor der dritten Generation. Es ist zugelassen zur adjuvanten Therapie bei Pat. mit NSCLC im Stadium IB-III bei Nachweis einer *EGFR* Mutation del19 oder L858R, bei Pat. mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC und Nachweis einer *EGFR* Mutation del19 oder L858R, deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, zur Erstlinientherapie bei Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden *EGFR* Mutationen, und bei Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und Nachweis einer *EGFR* T790M-Mutation. Osimertinib wird in diesen Indikationen oral als Monotherapie appliziert. Neu ist die Option der Kombination mit Chemotherapie im metastasierten Stadium bei Hochrisiko-Pat. Osimertinib-assoziierte Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten in den Zulassungsstudien bei mehr als 13 % der Pat. auf. Die häufigsten Nebenwirkungen aller Schweregrade unter Osimertinib sind Diarrhoe (42 %), Exanthem (24 %), Übelkeit (17 %) und Appetitlosigkeit (16 %) und Obstipation (15 %). Unter Osimertinib wurde eine Verschlechterung der linksventrikulären Ejektionsfraktion beobachtet. Dies soll bei Indikationsstellung und Behandlung vorbelasteter Pat. berücksichtigen werden.

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.

6.2.3.3.17 Pralsetinib

Pralsetinib ist ein selektiver RET-Inhibitor. Pralsetinib ist zur Behandlung von Pat. mit Rearranged-during-Transfection (RET)-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden. Pralsetinib wird oral als Monotherapie appliziert. Nebenwirkungen waren vor allem Neutropenie (42 % alle Grade, 20 % im CTCAE Grad >3), Anämie (38/13 %), Bluthochdruck (25/12 %). Weitere Nebenwirkungen waren bei 15 % Dysgeusie (Grad 1,2), sowie trockener Mund (15 % Grade 1/2). Febrile Neutropenie wurden nicht beobachtet. Aktuell ist unklar, ob Pralsetinib weiterhin auf dem deutschen Markt verfügbar sein wird.

6.2.3.3.18 Selpercatinib

Selpercatinib ist ein selektiver RET-Inhibitor. Selpercatinib ist zur Behandlung von Pat. mit Rearranged-during-Transfection (RET)-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen. Selpercatinib hat auch eine Zulassung beim fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom. Es wird oral als Monotherapie appliziert. Die häufigsten Nebenwirkungen waren arterielle Hypertonie (14 %), Anstieg der Transaminasen (13 %), Hyponatriämie (6 %) und Lymphozytopenie (6 %). Die **QTc** kann verlängert werden. Bei 30 % der Pat. musste eine Dosisreduktion durchgeführt werden.

6.2.3.3.19 Sotorasib

Sotorasib ist ein selektiver KRAS G12C Inhibitor. Es ist für die Therapie von Pat. mit fortgeschrittenem NSCLC mit *KRAS G12C* Mutation und Progress nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie zugelassen, in der Schweiz zwischenzeitlich wieder vom Markt genommen.

Sotorasib wird oral appliziert. In CodeBreak 200 traten unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad $\geq 3/4$ bei 33 % der Pat. unter Sotorasib vs 40 % unter Docetaxel auf. Die häufigsten, schweren unerwünschten Ereignisse unter Sotorasib waren Diarrhoe (12 %) und Anstieg der Transaminasen (8 %). 16,6 % der Pat. im Sotorasib-Arm brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab, im Docetaxel-Arm waren es 15,9 %.

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Sotorasib durch Cytochrom P450 (CYP) [2C8](#), [CYP3A4](#) und CYP3A5 metabolisiert wird und ein Substrat des [P-Glykoproteins \(P-gp\)](#) ist.

6.2.3.3.20 Tepotinib

Tepotinib ist ein MET Inhibitor, zugelassen in der EU ab der Zweitlinie für Pat. mit fortgeschrittenem NSCLC und Nachweis einer *MET Exon 14* Skipping Mutation die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen. Tepotinib wird oral als Monotherapie appliziert. Periphere Ödeme waren die häufigste Nebenwirkung, sie traten zu 63 % auf, Grade 1-2 56 %, Grad 3 7 %. Pat. mit *MET Exon 14* Skipping Mutationen sind häufig älter als der Median der NSCLC-Pat. (medianes Alter in der Studie 74 Jahre) sind wegen des Raucherstatus (40 bis 50 %) stärker mit Komorbiditäten belastet.

6.2.3.3.21 Trametinib

Siehe Kapitel [6. 2. 3. 3. 9](#) und [Arzneimittel Trametinib](#).

6.2.3.3.22 Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd)

[Trastuzumab Deruxtecan](#) ist das Konjugat aus einem Anti-HER2-Antikörper und dem Topoisomerase-Hemmer SN38, dem aktiven Metaboliten von Irinotecan. Trastuzumab Deruxtecan ist für die Therapie von Pat. mit fortgeschrittenem NSCLC zugelassen, deren Tumoren eine aktivierende *HER2(ERBB2)*-Mutation aufweisen und die nach einer platin-basierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen. Trastuzumab Deruxtecan ist auch zugelassen beim HER2+ und beim HER2low Mammakarzinom sowie bei Pat. mit HER2+ Adenokarzinom von Magen oder gastroösophagealem Übergang.

Die häufigsten, schweren UE waren Neutropenie und Anämie. Von besonderem Interesse bei T-DXd sind interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis und linksventrikuläre Dysfunktion. In der Zulassungsstudie trat bei 13 Pat. (12,9 %) eine interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis, bei einem Pat. eine linksventrikuläre Dysfunktion (Grad < 3) auf.

6.2.3.4 Angiogenese-Inhibitoren

6.2.3.4.1 Bevacizumab

[Bevacizumab](#) ist ein monoklonaler, antiangiogen wirksamer Antikörper. Er ist bei Pat. mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem NSCLC zusätzlich zu einer Platin-haltigen Chemotherapie zur Erstlinientherapie zugelassen – außer bei plattenepithelialer Histologie. Bevacizumab wird intravenös appliziert und in Kombinationstherapien eingesetzt. Bevacizumab ist auch zugelassen beim kolorektalen Karzinom, beim Mamma- und beim Nierenzellkarzinom. 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. Aufgrund des erhöhten Risikos postoperativer Blutungskomplikationen soll bei elektiven Operationen ein zeitlicher Abstand von mehreren Wochen nach der letzten Bevacizumab-Gabe beachtet werden.

6.2.3.4.2 Nintedanib

Nintedanib ist ein oraler VEGFR und FGFR Inhibitor. Er ist in der Onkologie zugelassen zur Zweitlinientherapie in Kombination mit Docetaxel bei Pat. mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom der Lunge. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5 % der Pat. in der Kombination mit Nintedanib auftraten, waren Diarrhoe (6,6 %) und reversible Erhöhungen der Transaminasen (7,8 %).

6.2.3.4.3 Ramucirumab

Ramucirumab ist ein humaner IgG1-Antikörper, der spezifisch und mit hoher Affinität an die extrazelluläre Domäne des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptor-2 (VEGFR2) bindet. Ramucirumab ist in Kombination mit Docetaxel oder mit Erlotinib zugelassen zur Therapie von Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC im Progress während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie, unabhängig von der Histologie und unabhängig von definierten genetischen Markern. In Kombination mit Erlotinib ist es auch zugelassen in der Erstlinientherapie von Pat. mit fortgeschrittenem NSCLC und aktivierenden *EGFR* Mutationen. Darüber hinaus ist Ramucirumab zugelassen beim kolorektalen Karzinom und beim Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5 % der Pat. in der Kombination von Docetaxel + Ramucirumab und häufiger als im Kontrollarm auftraten, waren Neutropenie (49 %), febrile Neutropenie (16 %), Fatigue (14 %) und Hypertonie (6 %).

6.3 Besondere Situationen

6.3.1 Bronchus- und Trachealstenose

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

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

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

6.3.2 Maligner Pleuraerguss

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

- symptomatischer, maligner Erguss und

- expansionsfähige Lunge und
- Nicht-Ansprechen auf eine systemische medikamentöse Therapie oder
- Kontraindikationen gegen eine systemische medikamentöse Therapie.

Basierend auf einer Metaanalyse von 36 randomisierten Studien mit insgesamt 1499 Pat. hat sich die thorakoskopische Talkumpleurodese als Standard etabliert [127]. Aktuellere Studien zeigen, dass auch andere Konzepte wie die Talkumapplikation über einen Katheter oder die langfristige Insertion getunnelter Pleuradrainagen (Indwelling Pleural Catheter) vergleichbare Resultate in der Symptomlinderung erzielen können. Ergebnisse großer randomisierter Studien zur Etablierung eines neuen Standards stehen aus.

6.3.3 Knochenmetastasen

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

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

Bisphosphonate sind zusätzlich indiziert bei Hyperkalzämie.

6.3.4 Hirnmetastasen

Erste Maßnahme bei symptomatischer Metastasierung ist die Gabe von Steroiden zur Reduktion des perifokalen Ödems. Bei isolierten, resektablen Hirnmetastasen werden die lokale chirurgische Therapie oder die gezielte lokale Bestrahlung (Gamma-Knife, Cyber-Knife, stereotaktische Bestrahlung) empfohlen. Bei Pat. mit solitären Hirnmetastasen besteht ein kurativer Therapieansatz in Kombination mit einer optimalen Lokalthherapie des Lungentumors, siehe [Abbildung 4](#) und Kapitel 6.1.6.1. Bei Pat. mit kleinen und asymptomatischen Hirnmetastasen ist ein abwartendes Verhalten mit MRI-Kontrollen unter Systemtherapie eine Alternative zur primären Lokalthherapie [113]. Besonders einige der molekular zielgerichteten Medikamente haben eine hohe Wirksamkeit im ZNS.

6.3.5 Isolierte Lebermetastasen

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

6.3.6 Isolierte Nebennierenmetastasen

Pat. mit isolierten Nebennierenmetastasen sind eine distinkte Gruppe. Mit Resektion der Nebennierenmetastase sowie optimaler lokaler Therapie des Primärtumors besteht ein kurativer Ansatz, siehe [Abbildung 4](#) und Kapitel 6.1.6.1. Der Nutzen einer lokoregionalen Therapie von

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

6.3.7 HIV-assoziierte Lungenkarzinome

Unter den Nicht-AIDS-definierenden Malignomen (NADM) ist das Lungenkarzinom eine der häufigsten Tumorerkrankungen und trägt einen erheblichen Teil zur Morbidität und Mortalität bei HIV-positiven Pat. bei [128]. Das Risiko an einem Lungenkarzinom zu erkranken ist in der HIV-positiven Population etwa 2-7mal höher als in der Allgemeinbevölkerung [152]. Das Erkrankungsalter liegt mit 45 Jahren im Median deutlich niedriger als bei HIV-negativen Pat. [16]. Mehr als die Hälfte der Pat. weisen zum Diagnosezeitpunkt ein Stadium III oder IV der Erkrankung auf. Histologisch findet sich am häufigsten das Adenokarzinom, gefolgt vom Plattenepithelkarzinom, dem großzelligen Karzinom und dem kleinzelligen Lungenkarzinom. HIV-typische Histologien treten nicht auf.

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

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

In den meisten Studien zu neuen Arzneimitteln waren HIV-positive Pat. ausgeschlossen. Retrospektive Studien zum Einsatz von CPI zeigen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit [155].

7 Rehabilitation

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

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

8 Nachsorge und Kontrolluntersuchungen

8.1 Kurative Therapie

Ziele der Nachsorge sind die frühzeitige Diagnose eines Rezidivs mit dem Ziel der Verlängerung der Überlebenszeit / Erhöhung der Heilungschance, die Erkennung von Nebenwirkungen der Therapie und Vorsorge. Bei Pat. mit Lungenkarzinom ist der Wert einer intensiven, strukturierten Nachsorge in Bezug auf eine Verlängerung der Überlebenszeit nicht gesichert. Nach kurativer Therapie ist Ziel der Nachsorge auch die frühzeitige Diagnostik eines Zweittumors. Bei eini-

gen Pat. mit Rezidiv oder einem Zweitkarzinom besteht ein kuratives Potenzial. Bei diesen Pat. kann das Nachsorgeintervall auf 6-8 Wochen verkürzt werden [117].

Empfehlungen für eine konventionelle, strukturierte Nachsorge nach Therapie in kurativer Intention sind in [Tabelle 12](#) zusammengefasst.

Tabelle 12: Strukturierte Nachsorge nach kurativer Therapie

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

Legende:

* nach Strahlentherapie;

Bei Pat. nach alleiniger Strahlentherapie oder nach Radiochemotherapie soll die Überprüfung der Lungenfunktion bis zum Ende des Pneumonitis-Risikos fortgeführt werden [121]. Bei Pat. mit einem individuell hohen Risiko der Entwicklung einer cerebralen Metastasierung (z. B. großzellige Karzinome, undifferenzierte Adenokarzinome, kleinzellige Karzinome oder Mischtumoren, seltene Lungentumorhistologien) sollte man durchaus erwägen, in realistischen Abständen (6-9 Monaten), allerdings nur in den ersten drei Jahren nach Lokaltherapie, MRT-Schädel Untersuchungen mit in das Nachsorgekonzept einzuplanen.

8.2 Nicht-kurativ intendierte Therapie

Bei Pat. in der palliativen Situation besteht in der Nachsorge nach medikamentöser Erstlinientherapie die Möglichkeit der frühzeitigen Einleitung einer Zweitlinientherapie bei Krankheitsprogress. Die S3 Leitlinie empfiehlt im Expertenkonsens die Verkürzung der dreimonatigen auf kürzere, 6-8wöchige Intervalle [117]. Daten prospektiver Studien zum optimalen Nachsorge-Intervall bei Einsatz der aktuellen Therapieoptionen liegen bisher nicht vor.

Vielversprechende, neue Optionen bei Pat. in der palliativen Situation sind die personalisierte Überwachung der Pat. und des Krankheitsverlaufs mittels Web-basierter Instrumente. In einer französischen Studie wurden Pat. in fortgeschrittenen Stadien ohne Krankheitsprogress zwischen einer wöchentlichen, Web-basierten Selbsteinschätzung und einer standardisierten 3- bzw. 6-monatlichen CT Kontrolle randomisiert. Pat. im experimentellen Arm hatten ein signifikant längeres, medianes Überleben (HR 0,32; Median 7 Monate) [28]. Aktuelle Daten aus den USA unterstützen diese Ergebnisse. Die Patientenzufriedenheit von Video-Sprechstunden bei Pat. mit fortgeschrittenem NSCLC war der persönlichen Sprechstunde nicht unterlegen [46].

9 Literatur

1. Aberle DR, Adams AM, Berg CD et al.: Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 365:395-409, 2011. DOI:10.1056/NEJMoa1102873
2. Ahn M-J, Tanaka K, Paz-Ares L, et al.: Datopotamab Deruxtecan Versus Docetaxel for Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: The Randomized, Open-Label Phase III TROPION-Lung01 Study | Journal of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 2024 Sep 9;JCO2401544. DOI:10.1200/JCO-24-01544
3. Akinboro O, Vallejo JJ, Nakajima EC et al.: Outcomes of anti-PD-(L)1 therapy with or without chemotherapy (chemo) for first-line (1L) treatment of advanced non-small cell lung

- cancer (NSCLC) with PD-L1 score \geq 50%: FDA pooled analysis. ASCO Annual Meeting 2022. DOI:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9000
4. 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/NEJ-Moa1709937
 5. 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
 6. 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
 7. Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A et al.: On behalf of the Japan Clinical Oncology Group Lung Cancer Study Group: Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). *Lancet Oncol* 13:671-678, 2012. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70139-0
 8. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E et al.: Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 28: 2181-2190, 2010. DOI:10.1200/JCO.2009.26.2543
 9. Becker N, Motsch E, Trotter A et al.: Lung cancer mortality reduction by LDCT screening- Results from the randomized German LUSI trial. *Int J Cancer* 156:1503-1513, 2020. DOI:10.1002/ijc.32486
 10. Berufskranken-Verordnung (BKV); <http://www.gesetze-im-internet.de/bkv/BjNR262300997.html>
 11. Blum TG, Vogel-Claussen J, Andreas S et al.: Statement paper on the implementation of a national organized program in Germany for the early detection of lung cancer in risk populations using low-dose CT screening including management of screening findings *Pneumologie* 78:15-34, 2024. DOI:10.1055/a-2175-4580
 12. Bradley JD, Hu C, Komaki RR et al.: Long-Term Results of NRG Oncology RTOG 0617: Standard- Versus High-Dose Chemoradiotherapy With or Without Cetuximab for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 38:706-714, 2020. DOI:10.1200/JCO.19.01162
 13. Brown PD, Jäckle K, Ballman KV et al.: Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 316:401-409, 2016. DOI:10.1001/jama.2016.9839
 14. 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
 15. Bundesamt für Statistik, Schweizerische Eidgenossenschaft: Krebsindikatoren und Krebsarten. <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/krankheiten/krebs/indikatoren-arten.html>
 16. Cadranel J, Garfield D, Lavolé A et al.: Lung cancer in HIV infected patients: facts, questions and challenges. *Thorax*. Nov; 61(11):1000-8, 2006. DOI:10.1136/thx.2005.052373
 17. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ et al.: Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor-Naive Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. *J Thorac Oncol* 16:2091-2108, 2021. DOI:10.1016/j.jtho.2021.07.035

18. Cascone T, Awad MM, Spicer JD et al.: CheckMate 77T Investigators: Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 390:1756-1769, 2024. DOI:[10.1056/NEJMoa2311926](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2311926)
19. 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)
20. 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)
21. 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](https://doi.org/10.3390/cancers13061326)
22. 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)
23. Cho BC, Lu S, Felip E et al.: Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 391:1486-1498, 2024, DOI:[10.1056/NEJMoa2403614](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403614)
24. Conforti F, Pala L, Bagnardi V et al.: Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 19:737-746, 2018. DOI:[10.1016/S1470-2045\(18\)30261-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30261-4)
25. De Castria TB, da Silva EM, Gois AF et al.: Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. Aug 16;(8):CD009256, 2013. DOI:[10.1002/14651858.CD009256.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009256.pub2)
26. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911793)
27. De Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J et al.: Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRAS^{G12C} mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 401:733-746, 2023. DOI:[10.1016/S0140-6736\(23\)00221-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00221-0)
28. 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](https://doi.org/10.1093/jnci/djx029)
29. 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)
30. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D et al.: Adjuvant 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. DOI:[10.1097/JTO.0b013e3181c814e7](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181c814e7)
31. Drilon A, Subbiah V, Gautschi O et al.: Selpercatinib in Patients With RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Safety and Efficacy From the Registrational LIBRETTO-001 Phase I/II Trial. *J Clin Oncol* 41:385-394, 2022. DOI:[10.1200/JCO.22.00393](https://doi.org/10.1200/JCO.22.00393)
32. 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](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30690-4)
33. Drilon A, Camidge DR, Lin JJ et al.: Repotrectinib in ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 390:118-131, 2024. DOI:[10.1056/NEJMoa2302299](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302299)

34. Eberhardt W, Geißler M, Hoffmann H et al.: Lungenkarzinom, in: Krebsfrüherkennung in Deutschland 2014 Evidenz – aktueller Stand – Perspektiven, Gesundheitspolitische Schriftreihe der DGHO, Band 4:28-40, 2014. [Krebsfrüherkennung — Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und med. Onkologie e.V.](#)
35. Eberhardt WE, Pöttgen C, Gauler TC et al.: Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPAUE). *J Clin Oncol* 33:4194-4201, 2015. [DOI:10.1200/JCO.2015.62.6812](#)
36. Felip E, Altorki N, Zhou C et al.: Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. IMpower010 Investigators. *Lancet* 398:1344-1357, 2021. [DOI:10.1016/S0140-6736\(21\)02098-5](#)
37. Felip E, Altorki N, Zhou C et al.: Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase III trial. *Ann Oncol* 34:907-919, 2023. [DOI:10.1016/j.annonc.2023.07.001](#)
38. 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](#)
39. Forde PM, Spicer J, Lu S et al.: Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med* 386:1973-1985, 2022. [DOI:10.1056/NEJMoa2202170](#)
40. 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](#)
41. Gainor JF, Curigliano G, Kim DW et al.: Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 22:959-969, 2021. [DOI:10.1016/S1470-2045\(21\)00247-3](#)
42. 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](#)
43. Gautschi O, Milia J, Filleron T et al.: Targeting RET in Patients With RET-Rearranged Lung Cancers: Results From the Global, Multicenter RET Registry. *J Clin Oncol* 35:1403-1410, 2017. [DOI:10.1200/JCO.2016.70.9352](#)
44. 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](#)
45. 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](#)
46. Greer JA, Temel JS, El-Jawahri A et al.: Telehealth vs In-Person Early Palliative Care for Patients With Advanced Lung Cancer: A Multisite Randomized Clinical Trial. *JAMA* 332:1153-1164, 2024. [DOI:10.1001/jama.2024.13964](#)

47. Griesinger F, Eberhardt WEE, Brueckl WM et al.: Checkpoint Inhibitor Monotherapy in Potentially Trial-Eligible or Trial-Ineligible Patients With Metastatic NSCLC in the German Prospective CRISP Registry Real-World Cohort (AIO-TRK-0315). *JTO Clin Res Rep* 5:100626, 2024. DOI:10.1016/j.jtocrr.2023.100626
48. 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
49. Hanna N, Shepherd SA, Fossella FV et al.: Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 22:1589-1597, 2004. DOI:10.1200/JCO.2004.08.163
50. 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
51. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J et al.: Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 34:339-357, 2023. DOI:10.1016/j.annonc.2022.12.009
52. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J et al.: Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 34:358-376, 2023. DOI:10.1016/j.annonc.2022.12.013
53. 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
54. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T et al.: Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 389:1672-1684, 2023. DOI:10.1056/NEJMoa2304875
55. Hui Z, Men Y, Hu C et al.: Effect of Postoperative Radiotherapy for Patients With pIIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer After Complete Resection and Adjuvant Chemotherapy: The Phase 3 PORT-C Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 7:1178-1185, 2021. DOI:10.1001/jamaoncol.2021.1910
56. International Association for the Study of Lung Cancer, 9th edition, 2024. IASLC Staging Project: Lung Cancer, Thymic Tumors, and Mesothelioma | IASLC. <https://www.iaslc.org/research-education/scientific-projects/iaslc-staging-project-lung-cancer-thymic-tumors-and>
57. Iyengar P, Hu C, Gomez DR et al.: ASCO 2024, Abstract. NRG-LU002: Randomized phase II/III trial of maintenance systemic therapy versus local consolidative therapy (LCT) plus maintenance systemic therapy for limited metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology* (ascopubs.org). DOI:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.8506
58. Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM et al.: Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a *KRAS*^{G12C} Mutation *N Engl J Med* 387:120-131, 2022. DOI:10.1056/NEJMoa2204619
59. Janning M, Süptitz J, Albers-Leischner C et al.: Treatment outcome of atypical EGFR mutations in the German National Network Genomic Medicine Lung Cancer (nNGM). *Ann Oncol* 33:602-615, 2022. DOI:10.1016/j.annonc.2022.02.225
60. Jassem J, de Marinis F, Giaccone G et al.: Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1-Selected NSCLC. *J Thorac Oncol* 16:1872-1882, 2021. DOI:10.1016/j.jtho.2021.06.019
61. Johnson ML, Cho BC, Luft A et al.: Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Can-

- cer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol* 41:1212-1227, 2023. DOI:10.1200/JCO.22.00975
62. Kim J, Ha H, Park J et al.: Association of Smoking Status with Efficacy of First-line Immune Checkpoint Inhibitors in Advanced Non-small Cell Lung Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cancer* 13:364-372, 2022. DOI:10.7150/jca.65374
 63. Kondrup J, Allison SP, Elia M et al.: Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr*. 22:415-421, 2003. DOI:10.1016/s0261-5614(03)00098-0
 64. Kron A, Scheffler M, HEydt C et al.: *J Thorac Oncol* 16:572-582, 2021. Genetic Heterogeneity of MET-Aberrant NSCLC and Its Impact on the Outcome of Immunotherapy. DOI:10.1016/j.jtho.2020.11.017
 65. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F et al.: Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 23:104-114, 2022. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00606-9
 66. 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. DOI:10.1161/01.cir.100.10.1043
 67. Lee SM, Schulz C, Prabhash K et al.: First-line atezolizumab monotherapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a platinum-containing regimen (IPSOS): a phase 3, global, multicentre, open-label, randomised controlled study. *Lancet* 402:451-463, 2023. DOI:10.1016/S0140-6736(23)00774-2
 68. 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
 69. Goto K, Goto Y, Kubo T et al.: Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Primary Results From the Randomized, Phase II DESTINY-Lung02 Trial. *J Clin Oncol* 41:4852-4863, 2023. DOI:10.1200/JCO.23.01361
 70. Lim E, Batchelor TJ, Dunning J et al.: For the VIOLET Trialists. Video-assisted thoracoscopic or open lobectomy in early-stage lung cancer. *NEJM Evidence* 1(3), 2022. DOI:10.1056/EVIDoa2100016
 71. Lu S, Zhang W, Wu L et al.: Perioperative Toripalimab Plus Chemotherapy for Patients With Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: The Neotorch Randomized Clinical Trial. *JAMA* 331:201-211, 2024. DOI:10.1001/jama.2023.24735
 72. Lu S, Kato T, Dong X et al.: Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III *EGFR*-Mutated NSCLC. *N Engl J Med* 391:585-597, 2024. DOI:10.1056/NEJMoa2402614
 73. Lu S, Wang J, Yu Y et al.: Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment of locally advanced or metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer (final analysis of RATIONALE-304: a randomized phase III trial). *ESMO Open* 9:103728, 2024. DOI:10.1016/j.esmoop.2024.103728
 74. Makharadze T, Gogishvili M, Melkadze T et al.: Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Advanced NSCLC: 2-Year Follow-Up From the Phase 3 EMPOWER-Lung 3 Part 2 Trial. *J Thorac Oncol* 18:755-768, 2023. DOI:10.1016/j.jtho.2023.03.008
 75. Marshall KM, Loeliger J, Nolte L et al.: Prevalence of malnutrition and impact on clinical outcomes in cancer services: A comparison of two time points. *Clin Nutr* 238:644-651, 2019. DOI:10.1016/j.clnu.2018.04.007

76. 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
77. 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
78. Michels S, Massuti B, Schildhaus HU et al.: Safety and Efficacy of Crizotinib in Patients With Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer (EUCROSS): A European Phase II Clinical Trial. *J Thorac Oncol* 14:1266-1276, 2019. DOI:10.1016/j.jtho.2019.03.020
79. Minchom A, Viteri S, Bazhenova L et al.: Amivantamab compared with real-world therapies in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR exon 20 insertion mutations who progressed after platinum-based chemotherapy. *Lung Cancer* 168:74-82, 2022. DOI:10.1016/j.lungcan.2022.03.005
80. Mok TS, Cheng Y, Zhou X et al.: Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *J Clin Oncol* 36:2244-2250, 2018. DOI:10.1200/JCO.2018.78.7994
81. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM et al.: Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol* Aug 31, 2020. DOI:10.1016/j.annonc.2020.04.478
82. Non-small lung cancer, Version 5.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2024. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl
83. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group 2010. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60059-1
84. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S et al.: Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 23:1274-1286, 2022. DOI:10.1016/S1470-2045(22)00518-6
85. O'Rourke N, Roqué i Figuls M, Farré Bernadó N et al.: Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 16(6), 2010. DOI:10.1002/14651858.CD002140.pub3
86. Oselin K, Shim BY, Okada M et al.: ASCO 2023, Abstract. Pembrolizumab vs placebo for early-stage non-small-cell lung cancer after resection and adjuvant therapy: Subgroup analysis of patients who received adjuvant chemotherapy in the phase 3 PEARLS/KEYNOTE-091 study. *J Clin Oncol*, 14(16)suppl., 2023. DOI:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.8520
87. Osimertinib, Frühe Nutzenbewertung 2024. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Osimertinib (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie) - Gemeinsamer Bundesausschuss. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1107/>
88. Österreich: Nationales Krebsregister, geführt von Statistik Austria: <https://www.statistik.at/statistiken/bevoelkerung-und-soziales/gesundheit/krebserkrankungen>
89. Österreichischer Krebsreport 2024. <https://www.krebsreport.at/>
90. Paik PK, Felip E, Veillon R et al.: Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med* 383:931-943, 2020. DOI:10.1056/NEJMoa2004407

91. Park K, Haura EB, Leighl NB et al.: Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. *J Clin Oncol* 39:3391-2402, 2021. DOI:10.1200/JCO.21.00662
92. Passaro A, Leighl N, Blackhall F et al.: ESMO expert consensus statements on the management of EGFR mutant non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 33:466-487, 2022. DOI:10.1016/j.annonc.2022.02.003
93. Passaro A, Wang J, Wang Y et al.: Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. *Ann Oncol* 35:7790, 2024. DOI:10.1016/j.annonc.2023.10.117
94. 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
95. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K et al.: Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol* 28:270-277, 2017. DOI:10.1093/annonc/mdw611
96. 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
97. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A et al.: A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol* 15:1657-1669, 2020. DOI:10.1016/j.jtho.2020.06.015
98. 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
99. Peng L, Lu D, Hong Y et al.: Efficacy and Safety of First-Line Treatment Strategies for Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Front Oncol* 11:754768, 2021. DOI:10.3389/fonc.2021.754768
100. Perol M, Chouaid C, Perol D et al.: Randomized, Phase III Study of Gemcitabine or Erlotinib Maintenance Therapy Versus Observation, With Predefined Second-Line Treatment, After Cisplatin-Gemcitabine Induction Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 30: 3516-3524, 2012. DOI:10.1200/JCO.2011.39.9782
101. 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
102. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y et al.: Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 389:1935-1948, 2023. DOI:10.1056/NEJMoa2306434
103. Pöttgen C, Eberhardt W, Stamatis G et al.: 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
104. Provencio M, Nadal E, González-Larriba JL et al.: Perioperative Nivolumab and Chemotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 389:504-513, 2023. DOI:10.1056/NEJMoa2215530

105. Quoix E, Zalcman G, Oster JP et al.: Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet* 378:1079-1088, 2011. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60780-0
106. 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
107. Ramlau R, Gorbunova V, Ciuleanu TE et al.: Afibercept and Docetaxel versus Docetaxel alone after platinum failure in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a randomized, controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 30:3640-3647, 2012. DOI:10.1200/JCO.2012.42.6932
108. 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
109. Reck M, Dettmer S, Kauczor HU et al.: Lung Cancer Screening With Low-Dose Computed Tomography. *Dtsch Arztebl Int* 120:387-392, 2023. DOI:10.3238/arztebl.m2023.0099
110. Riely GJ, Smit EF, Ahn MJ et al.: Phase II, Open-Label Study of Encorafenib Plus Binimetinib in Patients With *BRAF*^{V600}-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 41:3700-3711, 2023. DOI:10.1200/JCO.23.00774
111. Robert-Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten. Krebs - Datenbankabfrage. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html
112. Robichaud JP, Le X, Vijayan RSK et al.: Structure-based classification predicts drug response in *EGFR*-mutant NSCLC. *Nature* 597:732-737, 2021. DOI:10.1038/s41586-021-03898-1
113. 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
114. 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
115. Rusch V: Management of Pancoast tumours. *Lancet Oncol* 7:995-1005, 2006. DOI:10.1016/S1470-2045(06)70974-3
116. 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
117. S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, November 2022, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
118. Saalfeld FC, Wenzel C, Christopoulos P et al.: Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors Alone or in Combination With Chemotherapy in NSCLC Harboring *ERBB2* Mutations. *J Thorac Oncol* 16:1952-1958, 2021. DOI:10.1016/j.jtho.2021.06.025
119. Saji H, Okada M, Tsuboi M et al.: Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 399:1607-1617, 2022. DOI:10.1016/S0140-6736(21)02333-3

120. Sato Y, Miura S, Misumi T, et al.: Survival outcomes and subgroup analyses derived from a phase III randomized trial comparing afatinib to chemotherapy in treatment-naïve non-small cell lung cancer with a sensitizing uncommon epidermal growth factor receptor mutation (ACHILLES/TORG1834). *J Clin Oncol*, vol 42:16 suppl:8588, 2024. [DOI:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.8588](https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.8588)
121. 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](https://doi.org/10.1200/JOP.19.00722)
122. Sequist SV, Yang JC, Yamamoto N et al.: Phase III Study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR Mutations. *J Clin Oncol* 31:3327-3334, 2013. [DOI:10.1200/JCO.2012.44.2806](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.2806)
123. Sezer A, Kilickap S, Gümüs M et al.: Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet* 397:592-604, 2021. [DOI:10.1016/S0140-6736\(21\)00228-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00228-2)
124. 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](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz131)
125. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R et al.: Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 20:1691-1701, 2019. [DOI:10.1016/S1470-2045\(19\)30655-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30655-2)
126. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027187)
127. Shaw PHS, Agharwal R: Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 1, 2004. [DOI:10.1002/14651858.CD002916.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002916.pub2)
128. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, et al.: Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst* 103:753-762, 2011. [DOI:10.1093/jnci/djr076](https://doi.org/10.1093/jnci/djr076)
129. Skoulidis F, Li BT, Dy GK et al.: Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med* 384:2371-2381, 2021. [DOI:10.1056/NEJMoa2103695](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103695)
130. 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)
131. Solomon BJ, Besse B, Bauer 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](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30649-1)
132. Solomon BJ, Drilon A, Lin JJ et al.: Repotrectinib in patients (pts) with NTRK fusion-positive (NTRK+) advanced solid tumors, including NSCLC: Update from the phase I/II TRIDENT-1 trial. *Ann. Oncol* 34:S787-S788, 2023. [DOI:10.1016/j.annonc.2023.09.2405](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.2405)
133. Solomon BJ, Liu G, Felip E et al.: Lorlatinib Versus Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase III CROWN Study. *J Clin Oncol* 42:3400-3409, 2024. [DOI:10.1200/JCO.24.00581](https://doi.org/10.1200/JCO.24.00581)
134. Spicer JD, Garassino MC, Wakelee H et al.: Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-671): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 404:1240-1252, 2024. [DOI:10.1016/S0140-6736\(24\)01756-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01756-2)

135. 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, 2013. DOI:10.1378/chest.12-2348
136. Union for International Cancer Control (UICC): TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edition, 2016. <https://www.uicc.org/what-we-do/sharing-knowledge/tnm>
137. Tsuboi M, Herbst RS, John T et al.: Overall survival with Osimertinib in resected *EGFR*-mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 389:137-147, 2023. DOI:10.1056/NEJMoa2304594
138. 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. DOI:10.1002/14651858.CD009256.pub3
139. Wakelee H, Liberman M, Kato et al.: Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 389:491-503, 2023. DOI:10.1056/NEJMoa2302983
140. Wang J, Lu S, Yu X et al.: Tislelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer: final analysis of the randomized, phase III RATIONALE-307 trial. ESMO Open 9:103727, 2024. DOI:10.1016/j.esmoop.2024.103727
141. 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
142. WHO Framework Convention on Tobacco Control. <http://www.who.int/fctc/en/>, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
143. Williams JP: Assessment of radiation-induced lung disease. Clin Adv Hematol Oncol 9:160-162, 2011. PMID:22173607
144. Wolf J, Seto T, Han JY et al.: Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 383:944-957, 2020. DOI:10.1056/NEJMoa2002787
145. Wolf J, Hochmair M, Han JY et al.: Capmatinib in MET exon 14-mutated non-small-cell lung cancer: final results from the open-label, phase 2 GEOMETRY mono-1 trial. Lancet Oncol 25:1357-1370, 2024. DOI:10.1016/S1470-2045(24)00441-8
146. 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
147. Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS et al.: Alectinib in Resected *ALK*-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: N Engl J Med 390_1265-1276, 2024. DOI:10.1056/NEJMoa2310532
148. 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
149. Yang L, Wang S, Zhou et al.: Evaluation of the 7th and 8th editions of the AJCC/UICC TNM staging systems for lung cancer in a large North American cohort. Oncotarget 8:66785-66795, 2017. DOI:10.18632/oncotarget.18158
150. 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
151. 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. DOI:10.1016/j.jtho.2017.06.070

152. Yarchoan R, Uldrick TS: HIV-Associated Cancers and Related Diseases. *N Engl J Med* 378:1029-1041, 2018. DOI:[10.1056/NEJMra1615896](https://doi.org/10.1056/NEJMra1615896)
153. 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)
154. Yun JK, Bok JS, Lee DG et al.: Long-term outcomes of upfront surgery in patients with resectable pathological N2 non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 58:59-69, 2020. DOI:[10.1093/ejcts/ezaa042](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa042)
155. Zarif TE, Nassar AH, Adib E et al.: Safety and Activity of Immune Checkpoint Inhibitors in People Living With HIV and Cancer: A Real-World Report From the Cancer Therapy Using Checkpoint Inhibitors in People Living With HIV-International (CATCH-IT) Consortium. *J Clin Oncol* 41:3712-3723, 2023. DOI:[10.1200/JCO.22.02459](https://doi.org/10.1200/JCO.22.02459)
156. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al.: BEYOND: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III study of first-line carboplatin/paclitaxel plus bevacizumab or placebo in Chinese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 33(19):2197-2204, 2015. DOI:[10.1200/JCO.2014.59.4424](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.4424)
157. Zhou C, Solomon B, Loong HH et al.: First-Line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in *RET* Fusion-Positive NSCLC. *N Engl J Med*. 389:1839-1850, 2023. DOI:[10.1056/NEJMoa2309457](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309457)
158. Zhou C, Tang KJ, Cho BC et al.: Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with *EGFR* Exon 20 Insertions. *N Engl J Med* 389:2039-2051, 2023. DOI:[10.1056/NEJMoa2306441](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306441)
159. Zhu VW, Zhao JJ, Gao Y et al.: Thromboembolism in ALK+ and ROS1+ NSCLC patients: A systematic review and meta-analysis *Lung Cancer* 157:147-155, 2021. DOI:[10.1016/j.lungcan.2021.05.019](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.05.019)

11 Therapieprotokolle

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

12 Studienergebnisse

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

13 Zulassungsstatus

- [Lungenkarzinome - Zulassungsstatus von Arzneimitteln](#)

14 Links

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

15 Anschriften der Autoren

PD Dr. med. Gudrun Absenger

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

Univ.-Prof. Dr. med. Annalen Bleckmann

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

PD Dr. med. Wilfried Eberhardt

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

PD Dr.med. Martin Eichhorn

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

PD Dr. Nikolaj Frost

Charité Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Infektiologie und Intensivmedizin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
nikolaj.frost@charite.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

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

Dr. Sylvia Gütz

Abteilung für Innere Medizin
St. Elisabeth Krankenhaus Leipzig
Biedermannstraße 84
04277 Leipzig
sylvia.guetz@ek-leipzig.de

Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Hilbe

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

Prof. Dr. med. Hans Hoffmann

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

Prof. Dr. med. Rudolf Maria Huber

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

Dr. med. Klaus Kraywinkel

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

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

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

Prof. Dr. med. Christoph Pöttgen

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

Prof. Dr. med. Martin Reck

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

Prof. Dr. med. Niels Reinmuth

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

Dr. med. Martin Sebastian

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

Dr. med. Jan Michael Siehl

Onkologie Seestrassen
Seestr. 64
13347 Berlin
jan.siehl@onkologie-seestrassen.de

Prof. Dr. med. Cornelius Waller

Universitätsklinikum Freiburg
Klinik für Innere Medizin I
Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation
Hugstetter Str. 55
79106 Freiburg
cornelius.waller@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann

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

Prof. Dr. med. Jürgen Wolf

Universitätsklinik Köln

Centrum für Integrierte Onkologie

Kerpener Str. 62

50937 Köln

juergen.wolf@uk-koeln.de

16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

| Autor*in | Anstellung¹ | Beratung / Gutachten² | Aktien / Fonds³ | Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴ | Honorare⁵ | Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶ | Andere finanzielle Beziehungen⁷ | Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten⁸ |
|---------------------|--|---|-----------------------------------|---|--|---|---|---|
| Absenger, Gudrun | Steiermärkische Krankenanstalten-gesellschaft m. b. H. | Ja Beratertätigkeit für folgende Firmen: Amgen, AstraZeneca, BMS, Böhringer Ingelheim, Daiichi Sankyō, Johnson&Johnson, Lilly, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche, Sanofi, Takeda, | Nein | Nein | Ja Vortragstätigkeit für folgende Firmen: Amgen, AstraZeneca, BMS, Böhringer Ingelheim, Daiichi Sankyō, Johnson&Johnson, Lilly, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche, Sanofi, Takeda, | Nein | Nein | Nein |
| Bleckmann, Annalen | Eine Erklärung liegt noch nicht vor | | | | | | | |
| Eberhardt, Wilfried | Eine Erklärung liegt noch nicht vor | | | | | | | |
| Eichhorn, Martin | Thoraxklinik Heidelberg GmbH Röntgenstrasse 1 69126 Heidelberg | Ja BMS, AstraZeneca, MSD, Roche, Intuitive Surgical, Sanofi-Aventis | Nein | Nein | Ja BMS, AstraZeneca, MSD, Roche, Intuitive Surgical, Sanofi-Aventis | Ja MSD Intuitive Surgical | Nein | Nein |
| Frost, Nikolaj | Eine Erklärung liegt noch nicht vor | | | | | | | |
| Früh, Martin | Kantons- spital St. Gallen | Ja Advisory Boards: BMS, MSD, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Roche, Takeda, Pfizer, Janssen, Daiichi-Sankyo, Pharmamar | Nein | Nein | Nein | Ja Astra Zeneca unrestricted grants to institution for research | Nein | Nein |
| Gautschi, Oliver | Eine Erklärung liegt noch nicht vor | | | | | | | |
| Griesinger, Frank | Pius Hospital Georgstrasse 12 26121 Oldenburg Universität Oldenburg Carl v Ossietzky Strasse 26121 Oldenburg | Ja Roche, Takeda, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Sanofi, Abbvie, AstraZeneca, Merck, Novartis, AMGEN, Janssen Cilag, Johnson und Johnson, Bayer, GSK, Gilead, Regeneron, Siemens | Nein | Nein | Ja Teilnahme an Vortragsveranstaltungen und Advisory Boards der folgenden Firmen: Roche, Takeda, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Sanofi, Abbvie, AstraZeneca, Merck, Novartis, AMGEN, Janssen Cilag, Johnson und Johnson, Bayer, GSK, Gilead, Regeneron, Siemens | Ja | Nein | Nein |

| Autor*in | Anstellung¹ | Beratung / Gutachten² | Aktien / Fonds³ | Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴ | Honorare⁵ | Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶ | Andere finanzielle Beziehungen⁷ | Persönliche Beziehung zu Vertretungsbe-rechtigten⁸ |
|---------------------|--|---|-----------------------------------|---|---|---|---|--|
| | | | | | | Roche, Takeda, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Sanofi, Abbvie, AstraZeneca, Merck, Novartis, AMGEN, Janssen Cilag, Johnson und Johnson, GSK, Regeneron, Siemens | | |
| Gütz, Sylvia | St. Elisabeth-Krankenhaus Leipzig | Ja Advisory-Boards: Astra Zeneca, Johnson&Johnson, MSD, Novocure | Nein | Nein | Ja Accord, Amgen, Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, BMS, Chugai, Johnson&Johnson, Lilly Deutschland, MSD, Pierre Fabre, Pfizer, Regeneron, Roche Pharma, Takeda | Nein | Ja Reisekostenerstattung: Astra Zeneca, Johnson&Johnson, Roche Pharma | Nein |
| Hilbe, Wolfgang | Eine Erklärung liegt noch nicht vor | | | | | | | |
| Hoffmann, Hans | Klinikum rechts der Isar Leiter Sektion Thoraxchirurgie Ismaninger Str. 22 81675 München | Nein | Nein | Nein | Ja AstraZeneca, BMS, Boehringer, GSL, Pulmonx | Nein | Nein | Nein |
| Huber, Rudolf Maria | Ludwig-Maximilians-Universität München, Lungenpraxis München | Ja Advisory boards Bayer, Beigene, Bristol-Myers Squibb, Lilly, Novocure, Pfizer, Roche, Sanofi, Takeda, Tesaro | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Kraywinkel, Klaus | Robert Koch-Institut | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |

| Autor*in | Anstellung¹ | Beratung / Gutachten² | Aktien / Fonds³ | Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴ | Honorare⁵ | Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶ | Andere finanzielle Beziehungen⁷ | Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten⁸ |
|--------------------|--|---|-----------------------------------|---|--|---|---|---|
| Loges, Sonja | Universitätsklinikum Mannheim GmbH Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg | Ja Lilly, Sanofi, BerGenBio, Novartis, Boehringer Ingelheim, BMS, Roche, AstraZeneca, MSD, Merck, Novartis, Sanofi-Aventis, Janssen, Takeda, Pfizer, Amgen, Bayer, Medac, Daiichi-Sankyo, Beigene, Apontis Pharma | Nein | Nein | Ja Lilly, Sanofi, BerGenBio, Novartis, Boehringer Ingelheim, BMS, Roche, AstraZeneca, MSD, Merck, Novartis, Sanofi-Aventis, Janssen, Takeda, Pfizer, Amgen, Bayer, Daiichi-Sankyo, Beigene, Apontis Pharma | Ja BerGenBio AS, BMS, Eli Lilly, Roche Pharma, Industriell geförderte Studien an die Institution: AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Janssen, Iovance, Gilead, Abbvie, PharmaMar, MSD | Ja Lilly, Sanofi, Novartis, Boehringer Ingelheim, BMS, Roche, AstraZeneca, MSD, Merck, Novartis, Sanofi-Aventis, Janssen, Takeda, Pfizer, Amgen, Bayer, Daiichi-Sankyo, Beigene, Apontis Pharma | Nein |
| Pöttgen, Christoph | Eine Erklärung liegt noch nicht vor | | | | | | | |
| Reck, Martin | Lungen-Clinic Grosshansdorf, Deutschland | Ja Amgen, Abbvie, AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Beigene, Daiichi-Sankyo, GSK, Lilly, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, PharmaMar, Pierre Fabre, Roche, Sanofi, Mirati, Regeneron | Nein | Nein | Ja Amgen, AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Beigene, Daiichi-Sankyo, GSK, Lilly, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, PharmaMar, Pierre Fabre, Roche, Sanofi, Mirati, Regeneron | 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, GSK, Takeda. | Nein | Nein | Ja Honoraria für Vorträge/Schulungen von Amgen, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Daiichi, Hoffmann-La Roche, MSD, Merck, Pfizer, GSK, Sanofi, Lilly, BeiGene, Takeda. | Nein | Nein | Nein |
| Sebastian, Martin | Universitätsklinik Frankfurt | Ja Lilly, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, Astra-Zeneca, Takeda, Pierre-Fabre, Gilead, Daiichi-Sankyo, Sanofi, Regeneron | Nein | Nein | Ja Astra-Zeneca, Sanofi, Merck, Gilead | Ja Astra Zeneca, Gilead | Ja Kongressunterstützung: Pfizer, Merck, Takeda | Nein |

| Autor*in | Anstellung¹ | Beratung / Gutachten² | Aktien / Fonds³ | Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴ | Honorare⁵ | Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶ | Andere finanzielle Beziehungen⁷ | Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten⁸ |
|--------------------|--|---|-----------------------------------|---|---|---|--|---|
| Siehl, Jan Michael | Onkologie Seestrasse MVZ GmbH Seestrasse 64 13347 Berlin | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Waller, Cornelius | Universitätsklinikum Freiburg | Ja Alvotech, Biocon, PSI, Roche, | Nein | Nein | Ja Amgen, Astra Zeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Chugai, Daiichi Sankyo, Lilly, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda | Nein | Ja Reisekostenerstattungen: Amgen, BMS, Janssen, Lilly | Nein |
| Wolf, Jürgen | Universitätsklinikum Köln Kerpener Straße 62 50937 Köln | Ja AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Beigene, Blueprint, BMS, Boehringer-Ingelheim, Chugai, Daiichi Sankyo, Disco Pharmaceuticals, El-lipses Pharma, Genmab, Janssen, Lilly, Loxo, Merck, Mirati, MSD, Novartis, Nuvalent, Pfizer, Pierre-Fabre, Regeneron, Roche, Seattle Genetics, Takeda, Turning Point, Zuelling Pharma | Nein | Nein | Ja s. Beratung/Gutachten | Ja an Institution: Amgen, AstraZeneca, BMS, Janssen Pharmaceutica, Novartis, Pfizer | Nein | Nein |
| 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