



# Lungenkarzinom

Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und  
Nachsorgeuntersuchungen in Tirol



# Vorwort

Das medizinische Fachgebiet der Onkologie war in den letzten Jahren durch einen enormen Wissenszuwachs gekennzeichnet. Der zunehmende Einblick in die detaillierten pathophysiologischen Grundlagen von Tumorerkrankungen resultierte in bedeutenden medizinischen Fortschritten. Die enorme Komplexität und die hohe Geschwindigkeit mit der diese Entwicklung voranschreitet stellt für alle auf diesem Gebiet tätigen Ärzte eine große Herausforderung dar. Die Entität der Bronchialkarzinome ist nahezu prototypisch für diesen Prozess, was an der außerordentlich hohen Zahl an neu zugelassenen Pharmaka zur Behandlung insbesondere des NSCLC deutlich abzulesen ist.

Ein Instrument, mit dessen Hilfe diese Herausforderung bewältigt werden kann, ist das regelmäßige Festschreiben der in der Region verfolgten Strategien in Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Dieser Prozess umfasst eine umfassende Sichtung und Bewertung der publizierten Literatur, sowie die an die lokalen Gegebenheiten angepasste Umsetzung dieser Evidenz, mit dem Ziel einer Patientenversorgung auf nachvollziehbar höchstem Niveau.

Das vorliegende Update der TAKO-Empfehlungen zu Bronchialkarzinomen ist das Ergebnis diese Bemühungen in die Realität umzusetzen. In der bereits langen Tradition früherer Versionen, haben auch diesmal wieder zahlreiche Experten aus den verschiedensten Fachrichtungen an der Überarbeitung mitgewirkt und auf diese Art und Weise eine für die tägliche Praxis hilfreiche Richtschnur zu Papier gebracht, die allen im Bereich der Thoraxonkologie Tätigen als wertvolle Hilfestellung in der klinischen Arbeit dienen kann.

Mein Dank geht daher an alle, die dazu beigetragen haben, dieses Projekt zu einem guten Ergebnis zu führen. Ganz besonders möchte ich in diesem Zusammenhang jedoch die Verdienste meines Kollegen Prim. PD Dr. A. Zabernigg hervorheben, der seit 2004 federführend und koordinierend für diese TAKO-Empfehlungen tätig war. Es war seine Pionierarbeit, die die Erstpublikation möglich gemacht hat und in der Folge auch den Weiterbestand gewährleisten konnte. Wir freuen uns, dass Dr. Zabernigg weiterhin als wertvoller Reviewer zur Verfügung steht und somit auch in Zukunft mithilft, die TAKO-Empfehlungen Bronchialkarzinome als fixen Bestandteil der onkologischen Landschaft zu erhalten.

Die aktuelle Version unserer Empfehlungen ist auch die erste, die unter der Schirmherrschaft der Innsbruck Thoracic Oncology Group – ITOG ([www.itog.at](http://www.itog.at)) entstanden ist. Diese Arbeitsgruppe soll das strukturelle Dach für eine noch engere interdisziplinäre Kooperation im Bereich der Thoraxonkologie für die Region Tirol darstellen. Eines der ITOG-Ziele ist dabei eine einmal jähr-

liche Überarbeitung der TAKO/ITOG-Empfehlungen vorzulegen und damit dem immer schneller voranschreitenden medizinischen Fortschritt gerecht zu werden.

Um dieses Ziel zu erreichen, wird es auch weiterhin der engagierten Mitarbeit vieler einzelner Kollegen bedürfen. Ich darf daher bereits heute alle Interessierten zur aktiven Teilnahme an diesem Projekt einladen und hoffe, dass die TAKO/ITOG-Empfehlungen auf diese Weise eine „Institution“ auf dem Gebiet der Bronchialkarzinom-Onkologie bleiben können.

Georg Pall und das gesamte TAKO-Bronchialkarzinom-Team

### TAKO Vorstand

em. Univ.-Prof. DI Dr. Peter Lukas	Radioonkologie, Innsbruck
Prim. PD Dr. August Zabernigg	Innere Medizin, Kufstein
em. Univ.-Prof. Dr. Günther Gastl	Hämatologie & Onkologie, Innsbruck
Prim. Univ.-Prof. Dr. Ewald Wöll	Innere Medizin, Zams
Univ.-Prof. Dr. Christian Marth	Gynäkologie, Innsbruck
ao. Univ.-Prof. Dr. Reinhard Stauder	Hämatologie & Onkologie, Innsbruck
Univ.-Doz. Dr. Eberhard Gunsilius	Hämatologie & Onkologie, Innsbruck
Univ.-Prof. Dr. Dietmar Öfner-Velano	VTT Chirurgie, Innsbruck
Univ.-Prof. Dr. Ute Ganswindt	Strahlentherapie-Radioonkologie, Innsbruck
Univ.-Prof. Dr. Dominik Wolf	Hämatologie & Onkologie, Innsbruck
Dr. Stefan Kastner	Ärztchammer

### Mitwirkende in der Arbeitsgruppe Bronchialkarzinome

Assoz. Prof. PD Dr. Florian Augustin	VTT Chirurgie, Innsbruck
OÄ Dr. Christina Bernhard	Innere Medizin, Kufstein
OA Dr. Rene Hack	Pneumologie, Natters
Prim. Dr. Peter H. Heininger	Pneumologie, Natters
ao. Univ.-Prof. Dr. Judith Löffler-Ragg	Pneumologie, Innsbruck
OA Dr. Paolo Lucciarini	Thoraxchirurgie, Innsbruck
OA PD Dr. Herbert T. Maier	VTT Chirurgie, Innsbruck
ao. Univ.-Prof. Dr. Meinhard Nevinny-Stickel	Radioonkologie, Innsbruck
Dr. Peter Obrist	Pathologie, Zams
OA Dr. Georg Pall	Hämatologie & Onkologie, Innsbruck
OÄ Dr. Kathrin Philip-Abbrederis	Hämatologie & Onkologie, Innsbruck
OA PD Dr. Andreas Pircher	Hämatologie & Onkologie, Innsbruck
OÄ Dr. Danijela Vasiljevic	Strahlentherapie-Radioonkologie, Innsbruck
Prim. Univ.-Prof. Dr. Ewald Wöll	Innere Medizin, Onkologie, Zams
Prim. PD Dr. August Zabernigg	Innere Medizin, Kufstein

### Satz, Gestaltung und Version

Dr. Eugen Preuß	pdl, Innsbruck
Version 2019/04	
Copyright: pdl 2019	

### Obmann

1. Obmann-Stv.
2. Obmann-Stv.

### Schriftführer

1. Schriftführer-Stv.
2. Schriftführer-Stv.

### Kassier

### Kassier-Stv.

kooptiertes Mitglied

kooptiertes Mitglied

Ärztchammervertreter

### Koordinator

### Struktur / Personen

#### Internistische Onkologie

Universitätsklinik für Innere Medizin V, LKH Innsbruck  
 OA Dr. G. Pall (Head), OA PD Dr. A. Pircher (Head Lab-Science),  
 OA Dr. F. Kocher

#### Pneumologie-Natters

LKH-Natters Prim. Dr. P. Heiningner, OA Dr. R. Hack

#### Pneumologie Klinik-Ibk

Universitätsklinik für Innere Medizin II, LKH Innsbruck  
 ao. Univ.-Prof. Dr. Judith Löffler-Ragg,  
 OA PD. Dr. I. Tancevski, OA Dr. Th. Sonnweber

#### Thoraxchirurgie

Universitätsklinik für Visceral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie,  
 LKH Innsbruck  
 Assoz. Prof. Dr. F. Augustin, OA Dr. P. Lucciarini, OA PD Dr. H. Maier

#### Radioonkologie

Universitätsklinik für Strahlentherapie/Radioonkologie, LKH Innsbruck  
 Prof. Dr. M. Nevinny-Stickel, OÄ Dr. I. Kvitsaridze, OÄ Dr. D. Vasiljevic

#### Radiologie

Universitätsklinik für Radiologie, LKH Innsbruck  
 OA PD. Dr. G. Widmann, OÄ Dr. R. Frank

#### Nuklearmedizin

Univ.-Klinik für Nuklearmedizin Innsbruck OA Dr. Ch. Uprimny

#### Pathologie

Institut für Pathologie, Med-Uni-Innsbruck Prof. Dr. J. Haybäck  
 Inn-Path, LKH Innsbruck / Universitätskliniken Prof. Dr. H. Maier  
 Tyrol-Path Dr. P. Obrist

#### Onkologischen Pflege

AHOP DGKP Sandra Turra DGKP Mag. Sonja Nessler.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Epidemiologie</b>	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>Screening</b>	<b>12</b>
2.1	Screening für Hochrisikogruppen für die Entwicklung eines Lungenkarzinoms bei Raucher-Anamnese	
2.2	Andere Hochrisikogruppen	14
<b>3</b>	<b>Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms – TNM Version 8/2017</b>	<b>15</b>
<b>4</b>	<b>Diagnostische Vorgehensweise bei Verdacht auf Lungenkarzinom</b>	<b>17</b>
4.1	Kleinzelliges, neuroendokrines Bronchialkarzinom	18
4.2	Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom	
4.3	Pathologie	19
4.3.1	Präanalytik	20
4.3.2	Makroskopie	
4.3.3	Zytologie	
4.3.4	Histologie	21
4.3.5	Immunhistochemie	23
4.3.6	Molekularpathologische Analysen	25
<b>5</b>	<b>Präoperative Diagnostik und postoperative Risikoabschätzung</b>	<b>28</b>
5.1	Standarduntersuchungen bei anatomischer Operabilität	
5.2	Beurteilung der funktionellen Operabilität anhand pneumologischer Diagnostik	
5.2.1	Beurteilung von operativem Risiko und postoperativer Lebensqualität anhand von FEV <sub>1</sub> , DLCO und VO <sub>2</sub> max	
5.2.2	Risikoabschätzung für frühes postoperatives ventilatorisches Versagen nach prädiktiven postoperativem relativem FEV <sub>1</sub>	31
5.3	Klinische Prädiktoren eines erhöhten präoperativen kardiovaskulären Risikos	32
5.3.1	Allgemeine Risikoeinschätzung	
5.3.2	Einschätzung mit Hilfe des “Thoracic Revised Cardiac Risk Index” (ThRCRI)	33
5.4	Bronchoskopie	

35	<b>6</b>	<b>NSCLC im Stadium I und II</b>
	6.1	Primäre chirurgische Radikaloperation
36	6.1.1	Neoadjuvante Chemotherapie
	6.1.2	Adjuvante Chemotherapie
	6.1.3	Adjuvante Strahlentherapie
37	6.2	Primäre Strahlentherapie
38	<b>7</b>	<b>NSCLC im Stadium IIIA</b>
	7.1	Besondere Erfordernisse im Stadium IIIA
	7.2	Stadium T3 N1 M0 - Hier wird gleich verfahren wie im Stadium II
	7.2.1	Primäre chirurgische Radikaloperation
	7.2.2	Neoadjuvante Chemotherapie
	7.2.3	Adjuvante Chemotherapie
	7.2.4	Adjuvante Strahlentherapie
39	7.3	Unvorhergesehenes IIIA(N2) Stadium
	7.3.1	Primäre chirurgische Radikaloperation
	7.3.2	Adjuvante Chemotherapie
	7.3.3	Adjuvante Strahlentherapie
40	7.4	Potentiell resektables IIIA Stadium
	7.4.1	Primäre chirurgische Radikaloperation
	7.4.2	Neoadjuvante Chemotherapie ± Radiotherapie – multimodale Therapie
41	7.4.3	Sequentielle Chemotherapie / Strahlentherapie
	7.4.4	Adjuvante Chemotherapie
	7.4.5	Adjuvante Strahlentherapie
42	7.4.6	Alleinige Strahlentherapie
	7.4.7	Alleinige palliative Systemtherapie
	7.5	Irresektables IIIA(N2) Stadium
	7.6	Stadium IIIA T4, N0-1, M0
	7.6.1	Primäre chirurgische Radikaloperation
43	7.6.2	Neoadjuvante (Radio-) Chemotherapie
	7.6.3	Adjuvante Chemotherapie
	7.6.4	Adjuvante Strahlentherapie
	7.6.5	Definitive Radiochemotherapie
	7.6.6	Alleinige palliative Strahlentherapie
44	7.6.7	Alleinige palliative Systemtherapie
	7.7	Stadium IIIA mit T4, N0-1, M0 mit Tumorherd(en) in einem weiteren ipsilateralen Lungenlappen (vormals Stadium IV)



<b>8</b>	<b>NSCLC im Stadium IIIB/C</b>	<b>45</b>
8.1	Stadium IIIB T3/4 N2M0	
8.2	Stadium IIIB T1-2N3M0, Stadium IIIC T3-4 N3 M0	
8.2.1	Definitive Radio-/Chemotherapie ± Durvalumab-Konsolidierung	
8.2.2	Sequentielle Chemotherapie/Strahlentherapie	
8.2.3	Alleinige palliative Strahlentherapie	
8.2.4	Alleinige palliative Systemtherapie	
<b>9</b>	<b>Pancoast Tumore</b>	<b>46</b>
9.1	Besondere Erfordernisse bei Pancoast Tumoren	
9.2	Staging bei Pancoast Tumoren	
9.3	Pancoast Tumoren mit negativem mediastinalen Lymphknotenstatus	
9.3.1	Primäre chirurgische Radikaloperation	
9.3.2	Neoadjuvante Radiochemotherapie	
9.3.3	Adjuvante Chemotherapie	<b>47</b>
9.3.4	Neoadjuvante Strahlentherapie	
9.3.5	Adjuvante Strahlentherapie	
9.3.6	Alleinige palliative Strahlentherapie	
9.3.7	Alleinige palliative Systemtherapie	
9.4	Pancoast Tumoren mit positivem mediastinalen Lymphknotenstatus	<b>48</b>
9.4.1	Palliative Radiochemotherapie	
9.4.2	Alleinige palliative Strahlentherapie	
9.4.3	Alleinige palliative Systemtherapie	
<b>10</b>	<b>Adjuvante Therapie</b>	<b>49</b>
<b>11</b>	<b>Empfehlungen zur Radiochemotherapie des NSCLC im Stadium IIIA/B 7C und bei Pancoast Tumoren</b>	<b>50</b>
11.1	Vorschlag 1	
11.2	Vorschlag 2	
11.3	Vorschlag 3	<b>51</b>
11.4	Vorschlag 4	
<b>12</b>	<b>NSCLC Stadium IV</b>	<b>53</b>
12.1	Plattenepithelkarzinome	
12.1.1	Erstlinientherapie	
12.1.2	Erstlinientherapie bei Performance Status 2	<b>54</b>
12.1.3	Erstlinientherapie älterer Patienten	<b>55</b>
12.1.4	Zweitlinientherapie	
12.1.5	Drittlinientherapie	<b>56</b>
12.1.6	Strahlentherapie	

57	12.2	Nicht-Plattenepithelkarzinome ohne Nachweis einer therapie-relevanten genetischen Treiberläsion
	12.2.1	Erstlinientherapie
58	12.2.2	Erstlinientherapie bei Performance Status 2
59	12.2.3	Erstlinientherapie älterer Patienten
60	12.2.4	Strahlentherapie
	12.2.5	Zweitlinientherapie
61	12.2.6	Drittlinientherapie
62	12.3	NSCLC mit Nachweis aktivierender EGFR-Mutationen
	12.3.1	Erstlinientherapie
63	12.3.2	Zweit- und Spätlinientherapie
64	12.3.3	Spätere Therapielinien
65	12.4	NSCLC mit Nachweis eines ALK-Rearrangements
	12.4.1	Erstlinientherapie
	12.4.2	Zweitlinientherapie
66	12.4.3	Spätere Therapielinien
	12.5	NSCLC mit Nachweis eines ROS1-Rearrangements
	12.5.1	Erstlinientherapie
67	12.5.2	Zweitlinientherapie
	12.5.3	Späte Therapielinien
	12.6	NSCLC mit Nachweis anderer, seltener genetischer Treiberläsionen
69	<b>13</b>	<b>SCLC</b>
	13.1	Limited disease
	13.1.1	Primäre Radiochemotherapie
70	13.1.2	Primäre Operation bei Very Limited Disease
	13.1.3	Primäre SBRT bei Very Limited Disease und funktioneller Inoperabilität
	13.1.4	Alleinige systemische Therapie
	13.1.5	Prophylaktische Ganzhirnbestrahlung
71	13.2	Extensive disease
	13.2.1	Erstlinientherapie
72	13.2.2	Zweitlinientherapie
	13.2.3	Drittlinientherapie
73	<b>14</b>	<b>Tumornachsorge und Verlaufskontrollen</b>
	14.1	Nachsorge des kurativ behandelten Patienten
	14.2	Nachsorgeintervall
	14.3	Umfang der Nachsorgeuntersuchungen
74	14.4	Verlaufskontrollen beim Patienten ohne kurative Option
	14.5	Umfang der Nachsorgeuntersuchungen

# 1 Epidemiologie

Die regionale Erfassung epidemiologischer Daten hinsichtlich Bronchialkarzinome erfolgt in kontinuierlicher Art und Weise durch das Institut für klinische Epidemiologie der Tirol-Kliniken GmbH. Die jeweils aktuellen Jahresberichte sind online unter [www.iet.at](http://www.iet.at) abrufbar.

Entsprechend dem aktuellen Bericht zum Diagnosejahr 2015 entfallen auf Tirol jährlich etwa 400 Erstdiagnosen. Damit steht das Bronchialkarzinom hinsichtlich der Inzidenz bei Männern an 2. bzw. bei Frauen an 4. Stelle. 60% der Fälle entfielen auf das männliche Geschlecht. Dem internationalen Trend in Industrieländern entsprechend, ist dabei eine statistische signifikante Abnahme der Inzidenz bei Männern ebenso nachweisbar, wie eine Zunahme beim weiblichen Geschlecht. Das mediane Erkrankungsalter lag bei 70 Jahren. In Analogie zu anderen epidemiologischen Datensätzen und als Ausdruck der nach wie vor unbefriedigenden Möglichkeiten der Früherkennung, liegt zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in ca. der Hälfte aller Fälle bereits eine Fernmetastasierung und somit eine in aller Regel palliative Therapiekonstellation vor. Nur etwa 25% der Diagnosen erfolgen in den Stadien I bzw. II, welche mit einer vergleichsweise noch akzeptablen Kurationschance vergesellschaftet sind.

**400 Erstdiagnosen**

**medianes Erkrankungsalter  
70 Jahre**

# 2 Screening

## Low-Dose-CT zur Früherkennung

## ITOG – Tirolung Screen

## Standards der Qualitätssicherung

### 2.1 Screening für Hochrisikogruppen für die Entwicklung eines Lungenkarzinoms bei Raucher-Anamnese

Ein Screening zur Früherkennung des Bronchialkarzinoms mittels Niedrigdosis-Computertomographie (Low-Dose-CT) führte in mittlerweile zwei randomisierten Studien an unterschiedlich definierten Risikopopulationen zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Bronchialkarzinom-Mortalität.

TAKO und ITOG befürworten daher die Etablierung eines regionalen Screening-Programms. Die Formulierung eines derartigen Protokolls ist derzeit in Ausarbeitung (ITOG – Tirolung Screen) und wird 2019 abgeschlossen werden. Angestrebt wird dabei die schrittweise Ausdehnung der Screening-Aktivitäten, beginnend mit einem Pilotprojekt in der Zentralregion Innsbruck.

Ein rezent publiziertes EU-Positionspapier zum Thema Bronchialkarzinom-Screening soll dabei als Grundlage für die Entwicklung eines qualitativ hochwertigen Früherkennungs-Programms dienen. (Oudkerk M. et al., Lancet Oncol 2017;18:e754-66)

Außerhalb derartig standardisierter Programme wird ein Screening derzeit nicht auf breiter Basis empfohlen.

Sollte ein Low-Dose-CT-Screening im Einzelfall jedoch bereits jetzt angewendet werden, so empfiehlt der TAKO bzw. die ITOG die Einhaltung der von der deutschen Gesellschaft für Pneumologie bzw. Radiologie definierten Standards der Qualitätssicherung:

#### **Ausführliches Aufklärungsgespräch mit der betreffenden Person**

- a) Dieses muss Alter und Ausmaß des Nikotinabusus erfassen, es sollte dargestellt werden, dass ein potenzieller Nutzen der Untersuchung nur für die Altersgruppe von 55 bis 75 Jahren mit mindestens 30 Packungsjahren nachgewiesen wurde.
- b) Es ist ausdrücklich darauf hinzuweisen, dass die sicherste Methode den Tod am Lungenkarzinom zu vermeiden, darin besteht, das Rauchen aufzugeben gegebenenfalls mit Hilfe entsprechender Raucherentwöhnungsprogramme.
- c) Notwendig ist eine ausführliche Aufklärung über die Besonderheiten von Früherkennungsuntersuchungen bei asymptomatischen Personen gegenüber diagnostischen Verfahren bei symptomatischen Patienten mit Nennung folgender Punkte:
  - Hohe Wahrscheinlichkeit von Kontrolluntersuchungen wegen gefundener Auffälligkeiten
  - Unnötige Beunruhigung
  - Eingriffe und Operationen aufgrund falsch-positiver Befunde

- Falsches Sicherheitsgefühl und Verzögerung der Diagnose durch falsch-negative Befunde
- Verlust von Lebensqualität durch lediglich Vorverlegung der Diagnose, bei denjenigen Patienten, die trotz Früherkennung nicht geheilt werden können
- Strahlenexposition wiederholter Niedrigdosis-CT's mit der Möglichkeit von Krebsinduktion

Diese Aufklärung muss dokumentiert werden.

***Einhaltung einer strikten Qualitätssicherung für den gesamten Prozess von der Aufklärung über Untersuchung, Befundung bis zur Empfehlung weiterführender Maßnahmen:***

- a) Standardisierte Untersuchungstechnik entsprechend den Empfehlungen der AG Thoraxdiagnostik.
- b) Standardisierte Auswertung mit klaren diagnostischen Algorithmen (Kriterien für unauffälligen Befund, Befunde, die eine Verlaufskontrolle erfordern und Befunde, die einer unmittelbaren Abklärung bedürfen) gemäß den Leitlinien der Fleischner Society, des American College of Chest physicians oder der deutschen S3-Leitlinie.
- c) Obligat interdisziplinäre Entscheidung zu weiterführenden Maßnahmen in einer Abstimmung zwischen Radiologen, Pneumologen, Thoraxchirurgen und ggf. Pathologen, idealerweise in einem zertifizierten Lungenkrebszentrum.
- d) Standardisierte Dokumentation von Aufklärung, Untersuchungstechnik, einschließlich Archivierung aller Ausgangsschichtaufnahmen, Auswertung und ihrer Ergebnisse sowie Empfehlungen zum weiteren Vorgehen.
- e) EDV-gestützte Erfassung der Daten unter 1. und 2. in einer Datenbank oder einem Register.

**Einhaltung einer strikten Qualitätssicherung**

**keine Screening-  
empfehlung für andere  
Hochrisikogruppen**

## **2.2 Andere Hochrisikogruppen**

Z. n. Resektion eines nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms

Z .n. Diagnose eines HNO-Tumors

Langzeitüberlebende nach kleinzelligem Bronchialkarzinom

Beruflich Karzinogen-exponierte Personen, vor allem Radon und Asbest

Für diese Patienten gibt es derzeit keine Empfehlung für ein systematisches Screening. Die Niedrigdosis-Computertomographie kann in dieser sehr heterogenen Patientengruppe nach entsprechender Aufklärung über den bisher nicht gesicherten Stellenwert der Untersuchung grundsätzlich angewandt werden, um frühzeitig ein Bronchialkarzinom zu erkennen.

Nicht zur Früherkennung geeignet sind Thoraxröntgen, Sputumzytologie oder Bronchoskopie.

Molekularbiologische Analysen von Sputum- und Blutproben, Atemgasanalysen und Autofluoreszenz-Bronchoskopie gelten als experimentell.

# 3 Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms - TNM Version 8/2017

Okkultes Ca	Tx	Primärtumor nicht darstellbar	N0	M0
Stadium 0	Tis		N0	M0
Stadium IA1	T1mi T1a	<b>Minimal invasives Adenokarzinom ≤ 1 cm</b>	N0	M0
Stadium IA2	T1b	<b>&gt;1 cm und ≤ 2 cm</b>	N0	M0
Stadium IA3	T1c	<b>&gt; 2 cm und &lt; 3 cm</b>	N0	M0
Stadium IB	T2a	<b>&gt; 3 cm und ≤ 5 cm</b> oder ≤ 5 cm und 1. Sitz im Hauptbronchus ≥ 2 cm distal der Carina 2. Infiltration der visceralen Pleura 3. Atelektase oder Pneumonitis bis zum Hilus (nicht des gesamten Lungenflügels)	N0	M0
Stadium IIA	T2b	<b>&gt; 3 cm und &lt; 4 cm, oder &lt; 4 cm und Lokalisation im Hauptbronchus ohne Carina-Beteiligung oder Invasion der visceralen Pleura oder Atelektase/obstruktive Pneumonitis bis zum Hilus reichend</b>	N0	M0
Stadium IIB	T1a,1b,1c T2a, 2b T3	> 5 cm und < 7 cm, oder Invasion von Thoraxwand, Nervus phrenicus, parietales Pericard oder separate Tumorknoten ipsilateral im selben Lappen	N1 N1 N0	M0 M0 M0
Stadium IIIA	T1a,b,c T2a,b T3 T4	> 7 cm oder Infiltration Zwerchfell, Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, N. recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina oder separater Tumorknoten ipsilateral in einem anderen Lappen	N2 N2 N1 N0,1	M0 M0 M0 M0
Stadium IIIB	T1-2b T3,4		N3 N2	M0 M0
Stadium IIIC	T3,4		3	M0
Stadium IVA	Jedes T		N0-3	M1a,b
Stadium IVB	Jedes T		N0-3	M1c

## N-Kriterien

### N-Kriterien

- NX: Regionale LK können nicht beurteilt werden
- N0: Keine regionale LK-Metastasierung
- N1: Metastasen in ipsilateral peribronchialen und/oder ipsilateral hilären LK und intrapulmonalen LK, einschließlich Befall durch per continuitatem-Wachstum des Primärtumors
- N2: LK-Metastasen in ipsilateral mediastinalen und/oder subcarinären LK
- N3: LK-Metastasen in kontralateral mediastinalen, kontralateral hilären, ipsilateral oder kontralateral supraklavikulären LK oder ipsilateratlen oder kontralateralen Skalenus-LK

## M-Kriterien

### M-Kriterien

- M0: Keine Fernmetastasen
- M1a: Separate Tumorknoten pulmonal kontralateral oder Pleura- bzw. Perikardbefall
- M1b: Singuläre, extrathorakale Metastase in einem Organ
- M1c: Multiple extrathorakale Metastasen in einem oder mehreren Organen



# 4 Diagnostische Vorgehensweise bei Verdacht auf Lungenkarzinom

Dieses Kapitel befasst sich mit der Abfolge diagnostischer Methoden bei begründetem Verdacht auf ein Lungenkarzinom.

1. Gezielte Anamnese (Husten, Auswurf, Atemnot, Gewichtsverlust, Raucheranamnese, Familienanamnese, Sozialanamnese)
2. Thorax-Röntgen in 2 Ebenen
3. Computertomographie des Thorax unter Mitschnitt der Oberbauchorgane einschließlich der Nebennieren
4. Die Bronchoskopie ist bei negativem CT Befund nicht zwingend, sollte aber bei Risikopatienten großzügig eingesetzt werden.
5. Eine Spirometrie ist in Hinblick auf weitere diagnostische Schritte empfehlenswert.

Das weitere Vorgehen richtet sich nun nach den Resultaten der oben angeführten Untersuchungen.

## 6. Gewebegewinnung

Prinzipiell ist eine histologische (falls nicht anders möglich auch zytologische) Diagnosesicherung aus dem Primärtumor u./o. metastatischen Läsionen anzustreben. Bei bildgebendem V.a. auf eine Fernmetastasierung ist, sofern klinisch mit vertretbarem Risiko durchführbar, die Biopsie einer Metastase wünschenswert, um nach Möglichkeit das metastasierte Stadium mittels Gewebediagnostik abzusichern. Generell sollte im Rahmen der invasiven Diagnostik Augenmerk auf die Gewinnung von möglichst umfangreichem Probenmaterial gelegt werden, um dadurch die anschließende pathologische und genetische Diagnostik zu erleichtern.

- a. Die Gewebegewinnung sollte nach Möglichkeit bronchoskopisch erfolgen.
- b. Bei bronchoskopisch schwer zugänglichen Karzinomen, Versuch einer computertomographisch gezielten transthorakalen Biopsie, mit Gewinnung eines Biopsiezylinders oder alternativ eine chirurgische Keilexzision.
- c. Bei gut zugänglichen, pathologisch vergrößerten supraclaviculären oder cervicalen Lymphknoten, kann auch eine Lymphknotenbiopsie/-exzision erfolgen.
- d. Bei ausschließlichem Pleuraerguß ist eine Gewebegewinnung mittels Thorakoskopie zu empfehlen. Bei Kontraindikationen zur Thorakoskopie stellt die diagnostische Pleurapunktion zur zytologischen Diagnosesicherung eine Alternative dar.

## Abfolge diagnostischer Methoden

## Gewebegewinnung

## Tumormarker

### 7. Stellenwert der Tumormarker im Rahmen der Primärdiagnostik

Die serologische Bestimmung von Tumormarkern hat beim Lungenkarzinom im Rahmen der Primärdiagnose eine untergeordnete Bedeutung. Bei schwierigen differentialdiagnostischen Fragestellungen können folgende Tumormarker hilfreich sein:

CYFRA21-1	(Zytokinmarker)	NSCLC
NSE	(Neuron-spezifische Enolase)	SCLC
CEA	(Carcinoembryonales Antigen)	NSCLC
SCCA	(Squamous Cell Carcinoma Antigen)	NSCLC/ Plattenepithelkarzinom
CA-19-9		NSCLC/Adeno CA

## ZNS Bildgebung

- a. Unabhängig vom bisher diagnostizierten Tumorstadium sollte noch eine CT-Untersuchung des gesamten Abdomens sowie eine MRT des Schädels (alternativ bei fehlender zeitnaher Verfügbarkeit Schädel-CT) durchgeführt werden.
- b. Bei fortgeschrittener Erkrankung (extensive disease – ED) sind keine weiteren Untersuchungen erforderlich. Alle weiteren diagnostischen Schritte erfolgen nur noch symptomorientiert.
- c. Bei V. a. limitierte Erkrankung (limited disease – LD) sind ergänzende Untersuchungen zum Ausschluss von Fern- und insbesondere Knochenmetastasen erforderlich. Der TAKO empfiehlt dazu den Einsatz der 18-FDG-PET-Szintigraphie bzw. der 18-FDG-PET/CT.

## TAKO-Empfehlung

### 4.2 Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom

- a. Auch wenn bereits durch die Initialdiagnostik eine Fernmetastasierung nachgewiesen wurde, ist eine Vervollständigung des Stagings mittels CT des gesamten Abdomens und ZNS-Bildgebung (bevorzugt MRT, falls nicht zeitnahe verfügbar alternativ auch CCT) durchzuführen. Bei solitärer Metastasierung (insbesondere im Bereich der Nebennieren und des Gehirns) ist eine interdisziplinäre Besprechung unter Einbeziehung von Chirurgie und Radioonkologie obligat. Eine Lokalthherapie der Metastasen kann zu anhaltenden Remissionen führen. Die solitäre Organmetastasierung sollte aber unbedingt mittels 18-FDG-PET bzw. 18-FDG-PET/CT bestätigt werden.

## Staging mittels CT gesamtes Abdomen und ZNS-Bildgebung

b. Im Falle eines limitierten Stadiums (I-III) erfolgt ein möglichst exaktes Staging der mediastinalen Lymphknoten.

Bei allen klinischen Stadien I-III und kurativer Therapieintention, sollte zum Ausschluss einer mediastinalen Metastasierung und einer bislang unerkannten Fernmetastasierung eine 18-FDG-PET/CT erfolgen. Mediastinale Lymphknoten, die im CT und/oder 18-FDG PET pathologisch erscheinen müssen, wenn interventionell erreichbar, entweder histologisch oder zytologisch weiter abgeklärt werden.

Dafür stehen drei Methoden zur Verfügung:

- Die Staging-Video-Mediastinoskopie
- Der endobronchiale Ultraschall (EBUS)
- Der endoskopische Ultraschall über den Ösophagus (EUS)

Die Wahl einer der drei Methoden richtet sich nach der Verfügbarkeit der Methode und der Lage der pathologischen Lymphknoten.

Generell werden EBUS bzw. EUS auf Grund der geringeren Invasivität als primäre Verfahren bevorzugt. Bei negativem EBUS/EUS, aber computer-tomographisch bzw. im PET suspekten LK, muss ergänzend eine Mediastinoskopie erfolgen, da der negativ-prädiktive Wert von EBUS/EUS in diesen Fällen als nicht ausreichend angesehen wird.

c. Im Falle eines Pleuraergusses bei sonst fehlender Fernmetastasierung, ist eine histologische Sicherung der Pleurakarzinose mittels Thorakoskopie anzustreben, bei Kontraindikationen zur Thorakoskopie kann auch eine diagnostische Pleurapunktion zur zytologischen Diagnosesicherung erfolgen.

d. Im Falle einer Pleurakarzinose erfolgt jede weitere Diagnostik wie im Stadium IV.

e. Im Falle eines Pancoast Tumors ist ein ergänzendes MRI durchzuführen.

### 4.3 Pathologie

Die pathologische Diagnostik umfasst:

1. Präanalytik (Umgang mit Gewebe)
2. Makroskopische Beurteilung
3. Zytologie
4. Histologische Beurteilung
5. Immunphänotypisierung
6. Genetische Analysen

## mediastinales Lymphknotenstaging

## Sicherung der Pleurakarzinose

## pathologische Diagnostik

**sofortige Fixierung  
nach Entnahme**

**Stanzzylinder**

**Resektate mit  
Gewebsentnahme**

**Tumorausdehnung  
bestimmen**

#### **4.3.1 Präanalytik**

Die Präanalytik hat angesichts der Erweiterung des methodischen Spektrums deutlich an Bedeutung gewonnen. Es ist auf eine unmittelbar nach Entnahme erfolgende Fixierung in 10%-igem gepuffertem Formalin (entspricht 4%-igem gepufferten Formaldehyd) zu achten, um gute Befundqualität inklusive der Option auch gute DNA Qualität für etwaige Mutationsanalysen zu gewährleisten. Auch gute RNA Qualität ist bereits in adäquat aufgearbeitetem, paraffineingebetteten Gewebe zu erreichen. Gefriermaterial wird entweder primär in flüssigem Stickstoff schockgefroren oder auf Eis unter Beachtung möglichst kurzer Ischämiezeiten (sollte dokumentiert werden) aus dem Operationssaal direkt in die Pathologie gebracht. Wird das Gewebe geteilt, so braucht es eine makroskopische Beurteilung durch eine/n Pathologen/in (optional kann ein Pathologe im OP die Aufteilung des Gewebes durchführen).

#### **4.3.2 Makroskopie**

Die Makroskopie hat entsprechend der Entnahmearart einen unterschiedlichen Stellenwert. Bei Stanzzylindern beschränkt sie sich auf die Beschreibung, die Angabe der Zahl und das Vermessen der Länge der Stanzzylinder. Bei Resektaten bedarf es einer ausgiebigen Beschreibung und einer Aufarbeitung mit gezielter Gewebsentnahme durch den Pathologen. Der Zuschnitt wird entsprechend wichtiger diagnostischer Befundkomponenten (Radikalität, Staging) durchgeführt. Ausreichend Tumorgewebe (zumindest ein Block pro cm Tumordurchmesser), bei OP-Präparaten jedoch der gesamte Tumor, ist aufzuarbeiten, um eine standardgemäße Befundung durchzuführen und ausreichend Gewebe für Histologie und Zusatzdiagnostik bereitzustellen.

Bestimmung der Tumorausdehnung am Resektionspräparat (Staging):

- Art und Größe des Präparates (z. B. Pneumonektomie, Lobektomie, Segmentresektion)
- Tumorlokalisation,
- Tumorgroße/Tumorausdehnung,
- Beziehung/Abstand des Tumors zu den Resektionsrändern, insbesondere zum Bronchusresektionsrand,
- Beziehung des Tumors zur Pleura visceralis/Thoraxwand,
- Erfassung ggf. vorhandener weiterer Tumorherde,
- Veränderungen des tumorfreien Lungengewebes.

#### **4.3.3 Zytologie**

Aufgrund der Spärlichkeit des gewonnenen Materials und der Notwendigkeit, das gesamte diagnostische Spektrum mit Immunphänotypisierung und genetischer Analyse zu erstellen, ist die Histologie (Stanzzylinder) der Zytologie

in der Tumordiagnostik tendenziell vorzuziehen. Moderne Techniken ermöglichen jedoch das Anfertigen von Zellblöcken aus zytologischen Proben und damit eine der Histologie gleichwertige diagnostische Qualität.

#### 4.3.4 Histologie

Die histologische Beurteilung erfolgt in der Diagnostik immer zuerst an Hämatoxylin & Eosin gefärbten Schnitten, nachfolgende histochemische Zusatzfärbungen sind in der Diagnostik hilfreich.

Die Diagnostik und Zuordnung der einzelnen Entitäten erfolgt entsprechend der gültigen WHO Klassifikation. Man unterscheidet primäre Neoplasien der Lunge von sekundären, metastatischen.

Im weiteren werden epitheliale, mesenchymale, melanozytäre, lymphatische Neoplasien differenziert. Lungenkarzinome sind primäre maligne epitheliale Neoplasien der Lunge und werden entsprechend der gültigen WHO Klassifikation eingeteilt, wobei klinisch therapeutisch der Unterteilung kleinzellig-neuroendokrines Karzinom (Small Cell Lung Cancer, SCLC) oder nicht kleinzelliges Karzinom (NSCLC, Non Small Cell Lung Cancer) besondere Bedeutung zukommt. Aus pathologischer Sicht ist eine exakte Zuordnung der Entitäten mit Angabe der Subtypen und Varianten anzustreben. Es ist heute ein „diagnostisches Muss“ Plattenepithelkarzinome von Adenokarzinomen unter Einbeziehung aller diagnostischer Hilfsmittel bereits am Stanzmaterial zu unterscheiden.

#### Histologische Typisierung des Lungenkarzinoms:

Epitheliale Tumoren (modifiziert nach Travis et al. 2015)

<b>Adenokarzinom</b>	Lepidisches Adenokarzinom Azinäres Adenokarzinom Papilläres Adenokarzinom Mikropapilläres Adenokarzinom Solides Adenokarzinom Invasives muzinöses Adenokarzinom <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gemischtes invasives muzinöses und nicht-muzinöses Adenokarzinom</li> </ul> Kolloides Adenokarzinom Fetales Adenokarzinom Enterales Adenokarzinom Minimal invasives Adenokarzinom <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nicht-muzinös</li> <li>- Muzinös</li> </ul>
----------------------	---

#### WHO Klassifikation

#### Typisierung maligner epithelialer Tumore der Lunge

Typisierung maligner  
epithelialer Tumore  
der Lunge

<b>Adenokarzinom, Fortsetzung</b>	Präinvasive Läsionen <ul style="list-style-type: none"> <li>- Atypische adenomatöse Hyperplasie</li> <li>- Adenocarcinoma in situ <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nicht-muzinös</li> <li>- Muzinös</li> </ul> </li> </ul>
<b>Plattenepithelkarzinom</b>	Verhornendes Plattenepithelkarzinom Nicht-verhornendes Plattenepithelkarzinom Basaloides Plattenepithelkarzinom Präinvasive Läsion <ul style="list-style-type: none"> <li>- Plattenepitheliales Carcinoma in situ</li> </ul>
<b>Neuroendokrine Tumoren</b>	Kleinzelliges Karzinom <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kombiniertes kleinzelliges Karzinom</li> </ul> Großzelliges neuroendokrines Karzinom <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kombiniertes großzelliges neuroendokrines Karzinom</li> </ul> Karzinoide <ul style="list-style-type: none"> <li>- Typisches Karzinoid</li> <li>- Atypisches Karzinoid</li> </ul> Präinvasive Läsion <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diffuse idiopathische Hyperplasie pulmonaler neuroendokriner Zellen (DIPNECH)</li> </ul>
<b>Großzelliges Karzinom</b> <b>Adenosquamöses Karzinom</b> <b>Pleomorphes Karzinom</b> <b>Spindelzelliges Karzinom</b> <b>Riesenzelliges Karzinom</b> <b>Karzinom Sarkom</b> <b>Pulmonales Blastom</b>	
<b>Andere und unklassifizierte Karzinome</b>	Lymphoepitheliom-artiges Karzinom NUT Karzinom
<b>Tumoren vom Speicheldrüsentyp</b>	Mukoepidermoides Karzinom Adenoidzystisches Karzinom Epitheliales-myoeitheliales Karzinom Pleomorphes Adenom
<b>Papillome</b> <b>Adenome</b> <b>Mesenchymale Tumoren</b> <b>Lymphohistiozytäre Tumoren</b> <b>Tumoren ektopen Ursprungs</b> <b>Metastatische Tumoren</b>	

Die pathologische TNM Klassifikation (pTNM) entspricht der klinischen.

### **Bestimmung des Differenzierungsgrades (Grading)**

2011 haben International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), American Thoracic Society (ATS) und European Respiratory Society (ERS) für Adenokarzinome ein Gradingssystem vorgeschlagen, das auf dem Vorhandensein und dem Anteil fünf histologischer Muster basiert. Der prädominante histologische Subtyp korreliert demnach mit der Prognose:

- Gut differenziert (G1): prädominant lepidisch
- Mäßig differenziert (G2): prädominant azinär oder papillär
- Schlecht differenziert (G3): prädominant solide oder mikropapillär

Hinsichtlich der Anwendung dieses Gradingystems existiert aber kein allgemeiner Konsens.

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

Bei anderen Lungentumoren ergibt sich der Differenzierungsgrad aus der histologischen Typisierung. So gelten z. B. sarkomatoide Karzinome (pleomorphe Karzinome, Karzinosarkome und pulmonale Blastome) als schlecht differenziert. Auch bei den neuroendokrinen Tumoren (typische Karzinoide, atypische Karzinoide, großzellige neuroendokrine Karzinome, kleinzellige Karzinome) beinhaltet die histologische Typisierung bereits das Grading. Bei diesen Tumoren wird daher ein histopathologisches Grading nicht gesondert angegeben

#### **4.3.5 Immunhistochemie**

Die Immunhistochemie ist ein bedeutsamer diagnostischer Baustein. Die Immunphänotypisierung spielt einerseits in der Diagnostik von Gewebszylindern oder Resektaten eine große Rolle (so gibt es ein sogenanntes Plattenepithelkarzinom- und Adenokarzinommarkerspektrum und ein Markerspektrum, das kleinzellige Bronchuskarzinome charakterisiert) und andererseits korrelieren prognostisch/prädiktive Aussagen mit bestimmten Markerexpressionen auf immunhistochemischer Proteinebene.

*IHC-Marker zur Charakterisierung von Adenokarzinomen:* TTF1 (fakultativ: Napsin A, CK7)

*IHC-Marker zur Charakterisierung von Plattenepithelkarzinomen:* p63 (fakultativ: p40, CK5/6)

*IHC-Marker zur Charakterisierung von SCLC's:* CD56, Synaptophysin, Chromogranin A

## **Adenokarzinom**

## **Plattenepithel- und adenosquamöses Karzinom**

## **IHC-Marker**

## PD-L1 Bestimmung

Generell sollten immunhistochemische Färbungen so sparsam wie möglich eingesetzt werden, um eine gewebesparende Diagnostik zu ermöglichen und damit weiterführende, vor allem molekularpathologische Untersuchungen nicht zu gefährden.

Im Falle einer palliativen Therapiesituation ist die immunhistochemische Bestimmung des Immun-Markers PD-L1 (Programmed Death Receptor Ligand 1) von therapeutischer Relevanz und daher als Standarduntersuchung anzusehen. Im entsprechenden Befund ist der Prozentsatz der PD-L1-positiven Tumorzellen im Präparat anzugeben (in 10%-Schritten). Zumal für diese Diagnostik unterschiedliche Protokolle zum Einsatz kommen (es befinden sich mehrere diagnostische Antikörper im Handel, die entweder im Rahmen standardisierter Kits oder selbstentwickelter Färbeprotokolle eingesetzt werden) kommt einer adäquaten Qualitätskontrolle besondere Bedeutung zu.

### **Bestimmung des Regressionsgradings bei neoadjuvant behandelten Tumoren**

Nach vorausgegangener Radio- und/oder Chemotherapie stellt das Ausmaß der therapieinduzierten Tumorregression im Bereich des Primärtumors und der regionären Lymphknoten einen unabhängigen Prognosefaktor dar. Hierbei werden die Ausdehnung des vitalen Tumorgewebes und der Tumornekrosen sowie reaktive Veränderungen wie Schaumzellreaktion, Granulationsgewebsbildung, Cholesterinkristallausfällungen und riesenzellige Reaktion anhand der mikroskopischen Untersuchung des Tumorgewebes ermittelt und entsprechend dem Regressionsgrading nach Junker angegeben.

Zur möglichst genauen quantitativen Erfassung der therapieinduzierten Tumorregression ist es im Allgemeinen ausreichend, zunächst einen repräsentativen Querschnitt durch den Primärtumor vollständig in Paraffin einzubetten und histologisch zu untersuchen. Insbesondere zur Frage einer vollständigen therapieinduzierten Tumorregression sind ggf. weitere histologische Untersuchungen erforderlich.

## Regressionsgrade

### **Folgende Regressionsgrade (RG) werden unterschieden:**

RG I: keine Tumorregression oder eine ausschließlich spontane Tumorregression im Bereich des Primärtumors und der regionären Lymphknoten

RG IIa: morphologischer Nachweis einer therapieinduzierten Tumorregression mit mindestens 10% vitalem Resttumor im Bereich des Primärtumors und/oder mehr als kleinherdiger Nachweis vitalen Tumorgewebes in den regionären Lymphknoten



RG IIb: morphologischer Nachweis einer therapieinduzierten Tumorregression mit weniger als 10% vitalem Resttumor im Bereich des Primärtumors und/oder lediglich kleiner Nachweis vitalen Tumorgewebes in den regionären Lymphknoten.

RG III: komplette therapieinduzierte Tumorregression ohne Nachweis vitalen Tumorgewebes im Bereich des Primärtumors und der regionären Lymphknoten.

#### **4.3.6 Molekularpathologische Analysen**

Auf Grund ihrer therapeutischen Relevanz ist der Nachweis bestimmter genetischer Treiberevents unabdingbar geworden.

*Zielpopulation:* Eine molekularpathologische Analyse ist bei Diagnose einer Nicht-Plattenepithel-Histologie zu fordern. Bei Nichtraucheranamnese und bei jungen Patienten (< 50 Jahre) sollte die Analyse unabhängig vom histologischen Subtyp immer durchgeführt werden. Als Standard gilt die Testung auf das Vorliegen von EGFR- und BRAFMutationen sowie chromosomalen Rearrangements des ALK- bzw. ROS1-Gens.

*EGFR-Mutationsanalyse:* Die PCR- oder NGS-basierte Diagnostik sollte Mutationen in den Exons 18,19,20 und 21 umfassen. Am häufigsten nachweisbar sind dabei Deletionen im Exon 19 sowie die Punktmutation L858R im Exon 21. Für diese Mutationen ist der prädiktive Wert hinsichtlich einer Therapie mit EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren auch klar belegt. Für alle anderen Mutationen gilt dies in wesentlich geringerem Ausmaß (Punktmutationen in Exon 18 mit vermutlich besserem Ansprechen auf eine TKI-Therapie, Insertionen im Exon 20 ohne hohe Sensitivität auf eine klassische EGFR-TKI-Therapie). Neben aktivierenden Mutationen sind auch resistenzvermittelnde Mutationen beschrieben. Als wichtigster Vertreter gilt hier die T790M-Mutation. Hinsichtlich der therapeutischen Relevanz dieser Analysen s. Kapitel 12.

*Nachweis von ALK-Rearrangements:* Der immunhistochemische Nachweis der ALK-Expression im Tumorgewebe mittels standardisierter Methodik kann als Primärdiagnostik eingesetzt werden. Bleibt diese Analyse vollständig negativ, so ist der Fall als ALK-negativ zu werten. Bei klar positivem Befund ist eine bestätigende FISH-Diagnostik nicht mehr erforderlich. Lediglich bei unklar/intermediärer Immunhistochemie empfiehlt sich die ergänzende Durchführung einer FISH-Analyse. Alternativ ist auch eine primäre FISH-Diagnostik möglich.

*Nachweis von ROS1-Rearrangements:* Der immunhistochemische Nachweis der ROS1-Expression im Tumorgewebe mittels standardisierter Metho-

## EGFR-Mutationsanalyse

## ALK-Rearrangement

## ROS1-Rearrangement

## BRAF-V600E-Mutation

### weitere Testungen

### Gold-Standard: genetischen Analysen aus Biopsie-Material

dik kann als Primärdiagnostik eingesetzt werden. Bleibt diese Analyse vollständig negativ, so ist der Fall als ROS1-negativ zu werten. Bei positivem oder unsicherem Befund ist eine bestätigende FISH-Diagnostik gefordert. Alternativ ist auch eine primäre FISH-Diagnostik möglich.

*Nachweis einer BRAF-V600E-Mutation:* PCR- oder NGS- basierte Diagnostik

*Testung auf weitere therapierelevante genetische Treiber:*

In den zurückliegenden Jahren wurden eine Reihe weiterer genetischer Marker für NSCLC's mit Nicht-Plattenepithel-Karzinom-Histologie beschrieben. Im Gegensatz zu den oben erwähnten Treibern, ist deren therapeutische Relevanz jedoch auf geringerem Evidenzlevel abgesichert. Somit ist die diagnostische Erfassung dieser Marker nicht als Reflex-Standarddiagnostik zu fordern. Für spezielle Situationen sollte die entsprechende Testung jedoch verfügbar sein:

*MET-Amplifikationen:* FISH-Diagnostik (Therapieoption: Crizotinib)

*MET-Exon 14-Mutationen:* PCR-Diagnostik (Therapieoption: Crizotinib)

*RET-Rearrangement:* FISH-Diagnostik (Therapieoption: Cabozantinib, Vandetanib, Alectinib, LOXO 292, BLU 667)

*Her2-Mutationen:* PCR-Diagnostik (Therapieoption: Afatinib, Trastuzumab)

*NTRK-Genfusionen:* IHC als Screeningverfahren, Bestätigung mittels NGS

Für die Erfassung von Mutationen sind NGS-Genpanels gegenüber einer Einzeltestung vorzuziehen, sofern eine zeithnahe Diagnostik ermöglichen. Als Richtwert gilt dabei eine Umsatzzeit von max. 10 Arbeitstagen (vom Eintreffen des Präparats bis zum Befundausgang).

*Stellenwert von Liquid-Biopsies*

(Genetische Analysen an zirkulierender Tumor-DNA aus dem Plasma):

Die Durchführung von genetischen Analysen aus Biopsie-Material ist derzeit weiterhin als Gold-Standard anzusehen. Bei fehlender Materialverfügbarkeit können jedoch Liquid-Biopsies als Alternativmethode herangezogen werden. Insbesondere ist die prädiktive Wertigkeit einer positiven Liquid-Biopsy für die Situation der T790M-Positivität bei erworbener EGFR-TKI-Resistenz in prospektiven Studien gezeigt, sodass ein derartiger Befund, sofern er in einem zertifizierten Labor erhoben wurde, als valide und therapierelevant anzusehen ist. In der Konstellation eines T790M-Nachweises sieht der TAKO daher auch die Liquid-Biopsy als das primär einzusetzende Verfahren. Allerdings sollte bei negativer Liquid-Biopsy, wenn möglich, der Versuch einer Gewebe-Rebiopsie angestrebt werden. Ist umgekehrt initial eine Gewebe-Diagnostik erfolgt und negativ geblieben, so empfiehlt sich ergänzend eine Liquid-Biopsy.

Prospektive Daten zum Nachweis von anderen genetischen Treibern aus der Liquid-Biopsy und deren prädiktiver Wertigkeit sind derzeit nur in geringerem Ausmaß publiziert. Ihr Einsatz sollte jedoch im Einzelfall vor allem bei fehlender Gewebeverfügbarkeit erwogen werden.

Bei multiplen Lungentumoren stellt sich die Frage einer intrapulmonalen systemischen Metastasierung eines Tumors versus zwei oder mehreren, resektablen Primärtumoren.

Neben dem Vergleich der histologischen Differenzierung sollten verschiedene Tumormanifestationen anhand der Biopsien oder Resektate immunhistochemisch und molekularpathologisch hinsichtlich ihrer Klonalität verglichen werden. Häufig und polymorph mutierte Gene eignen sich für einen molekularen Abgleich besonders (z.B. KRAS, PTEN, TP53). Klinische Daten deuten darauf hin, dass das 5-Jahres-Gesamtüberleben von Patienten mit multiplen, nicht-metastasierten Lungenkarzinomen nach chirurgischer Resektion vergleichbar ist mit Patienten mit singulären Tumoren in identischen Tumorstadien.

## **synchrone Primärtumore vs. Metastasen**

# 5 Präoperative Diagnostik und peri- sowie postoperative Risikoabschätzung

## Standarduntersuchungen

### 5.1 Standarduntersuchungen bei anatomischer Operabilität

- a. Anamnese (inkl. Einschätzung der Leistungsfähigkeit im Alltag, Anzahl der mögl. Stockwerke?, Komorbiditäten?)
- b. internistischer Status
- c. Standardlabor  
(BB, Elektrolyte, Kreatinin, Leberfunktionsproben, Gerinnung, Blutgruppe)
- d. EKG
- e. Spirometrie, Diffusion und Blutgasanalyse, (Bodyplethysmographie, Spiroergometrie bei eingeschränkter Spirometrie und/oder Diffusion, Perfusionsszintigraphie bei grenzwertigen Fällen und allen Kandidaten für Pneumektomie)

### 5.2 Beurteilung der funktionellen Operabilität anhand pneumologischer Diagnostik

#### 5.2.1 Beurteilung von operativem Risiko und postoperativer Lebensqualität anhand von FEV<sub>1</sub>, DLCO und VO<sub>2</sub> max

Wie aus dem zusammengefaßten Algorithmus in Abbildung 9 hervorgeht, haben sich zur Abschätzung des OP-Risikos drei Parameter etabliert:

#### 3 Parameter zur Abschätzung des OP-Risikos

- FEV<sub>1</sub> % (1 Sekundenkapazität)
- DLCO in % (Lungendiffusion)
- VO<sub>2</sub>max% (maximale Sauerstoffaufnahme gemessen im Rahmen der Spiroergometrie)

#### Bestimmung der DLCO

Wegen der sehr häufigen Koinzidenz von Lungenkarzinom mit Lungenemphysem und interstitiellen Lungenkrankungen soll eine Bestimmung der DLCO erfolgen, zumal die Spirometrie bei diesen Patienten auch noch normal sein kann. Bei einer Einschränkung der FEV<sub>1</sub> ist die Durchführung einer Spirometrie mit Bodyplethysmographie obligat.

Die Richtlinien der europäischen (BTS 2001, 2010, ERS/ESTS 2009) und amerikanischen Gesellschaften (ACCP 2007, 2013) unterscheiden sich im Wesentlichen darin, dass die amerikanische Leitlinie bei reduzierter prädiktiver postoperativer (ppo) FEV<sub>1</sub> oder ppoDLCO im Bereich < 60% aber größer 30% anstelle der Spiroergometrie eine Evaluierung mit Gehtests und Stiegentests (cutoff > 22 m) ermöglicht. Hierzu gibt es auch Daten, allerdings dürfte die technische Verfügbarkeit der Grund für diese Entscheidung sein. Im europäischen Raum hat aufgrund der besseren Standardisierung allein die

Spiroergometrie den Stellenwert zur Beurteilung der präoperativen kardio-pulmonalen Reserve. Prinzipiell haben sich die tolerierten Grenzwerte über die Jahre durch bessere peri- und postoperative Managements und reduzierte Invasivität (VATS-Lobektomie) nach unten verschoben.

Bei Patienten ohne wesentliche Begleiterkrankungen mit einer FEV1 über 80% und einer DLCO über 80% ist eine Pneumektomie ohne eine weiterführende Funktionsabklärung möglich (normales Risiko, Letalität < 1%). Die mathematisch errechnete ppoFEV1 und ppoDLCO sollten hierbei allerdings > 60% erreichen (Formel:  $ppoFEV1 = präoperative\ FEV1 \times (\text{Anzahl der verbleibenden Lungensegmente} / \text{Gesamtsegmente})$ , analog für DLCO). Die deutsche S3 Leitlinie für das Lungenkarzinom (2018) toleriert bei FEV1 > 80% zwar einen DLCO Wert bis > 60%, allerdings ist die Datenlage hierfür insgesamt gering (angegebener Evidenzgrad 2B), sodass wir weiterhin wie in Abb.1 dargestellt, konform den internationalen Leitlinien und den aktuellen Publikationen der Arbeitsgruppe A Brunelli (Leeds-University, UK; ERS-Leitlinienherausgeber) vorgehen. Unter den angeführten Grenzen ist eine Spiroergometrie fixer Bestandteil der weiteren Evaluierung.

Laut der S3 Leitlinie wird auch angegeben, dass für eine Lobektomie ein FEV1 > 1,5 l (postbronchodil.) bei einer DLCO > 60% ausreichend ist (Letalitätsrate < 5%), und für eine Pneumektomie ein FEV1 > 2 l (postbronchodil.), jeweils bei DLCO > 60% (Evidenzgrad 2b). Die perioperativen Resektionsrisiken stehen prinzipiell in Relation zum absoluten prädiktiven postoperativen FEV1 und DLCO. Ein kalkulierter prädiktiver postoperativer FEV1 Wert > 800 ml und DLCO > 30% scheint ausreichend zu sein. Allerdings adaptiert an Daten für ein Risiko einer wesentlichen chronischen postoperativen Luftnot bei ppoFEV1 < 40% und/oder ppoDLCO < 40% (Lim et al., Thorax 2010) siedeln wir den kritischen prädiktiven postoperativen FEV1 Wert bei ca. 1000ml an und betrachten insbesondere die erreichte  $VO_2$  als Entscheidungshilfe zur Operabilität.

Diese genannten Angaben sind ein hilfreicher Richtwert, erfordern aber eine Betrachtung des Gesamtbildes von Alter, Komorbiditäten, Lungenmorphologische Aspekte (positive Lungenvolumenreduktionseffekte bei Emphysem?, präoperative Situation durch Atelektase bereits wie funktionell reseziert?), Leistungseinschätzung, Patientenwunsch und Risikoakzeptanz des Behandlungsteams. In Hinblick auf mögliche intraoperative Komplikationen sollte in der Freigabe immer eine funktionelle Einschätzung bis zur Pneumektomie angegeben werden. Eine weitere Voraussetzung ist, dass sich der Patient bei der häufigen Begleiterkrankung COPD unter maximal optimierter Therapie in klinisch stabilem Zustandsbild befindet. Dies erfordert gelegentlich eine sta-

**Patienten ohne wesentliche Begleiterkrankungen**

**ganzheitliche Betrachtung**

## Patienten mit erhöhtem funktionellem Risiko

### Stellenwert der Blutgasanalyse

tionäre, präoperative Optimierung (bis zur „Kurzrehabilitation“).

Bei allen Patienten mit einem erhöhten funktionellen Risiko sollte eine Spiroergometrie durchgeführt werden:

Eine genaue Erklärung für die gute prognostische Aussagekraft der maximalen O<sub>2</sub>-Aufnahme VO<sub>2</sub>max gibt es bis heute noch nicht. VO<sub>2</sub>max erfasst den O<sub>2</sub>-Transport in allen Organen und stellt damit ein generelles Maß für die Leistungsfähigkeit der O<sub>2</sub>-Transportkette dar.

Bei Komplikationen ist es wichtig, dass trotz des erheblichen Lungenvolumenverlustes noch funktionelle Reserven vorhanden sind, die es dem Patienten ermöglichen, diese kritische Phase ohne weitere Organschäden zu überstehen. Die Leistungsfähigkeit der Spiroergometrie spiegelt die kardiopulmonale Reserve wider.

Bei Werten über 75% des Sollwertes oder über 20 ml/kg/min ist eine Pneumektomie möglich (sofern Lungenmorphologisch symmetrisch, Perfusionsverhältnisse anzunehmen sind). Bei einer VO<sub>2</sub> unter 40% des Sollwertes oder unter 10 ml/kg/min besteht Inoperabilität (hohes Letalitätsrisiko, > 10%). Ein erhöhtes perioperatives Morbiditäts- und Letalitätsrisiko besteht bereits bei < 15 ml/kg/min. Die Miteinbeziehung der VE/VCO<sub>2</sub> ist hierbei ein neuer Marker zur weiteren Differenzierung des Risikos (siehe Abb.1).

Im Zwischenbereich müssen die postoperativen Werte für FEV1 und DLCO vorausgeschätzt werden. Hierfür, sowie für Pneumektomie Kandidaten, ist eine Lungenperfusionsszintigraphie mit Seitentrennung notwendig. Die quantitativen Daten der regionalen Lungenperfu-sionsverteilung werden verwendet, um ein prädiktives postoperatives FEV1 (ppoFEV1% vom Soll), DLCO (ppDLCO % vom Soll) und VO<sub>2</sub> (ppVO2 % vom Soll) zu berechnen.

Abschließend soll kurz der Stellenwert der Blutgasanalyse kommentiert werden. Prinzipiell wird die arterielle kapilläre in Innsbruck bei allen präoperativen Patienten durchgeführt. In der Blutgasanalyse stellt ein Abfall der Blutgase unter Belastung oder eine Hyperkapnie in Ruhe einen Risikofaktor für perioperative Komplikationen dar und ist weiters ein Indikator für eine postoperative Hypoxämie mit möglicherweise LTOT-Notwendigkeit. Sauerstoffpartialdruckwerte zwischen 45-69 mmHg (S3 Leitlinie) werden mit einem erhöhten Risiko in Verbindung gebracht und identifizieren Risikopatienten, sind aber kein Ausschlusskriterium (DD Verteilungsstörung, pulmonaler Shunt).

Zusammengefaßt ist für Grenzfälle in der Freigabe die gemeinsame Besprechung aller Aspekte sowie des weiteren Managements im interdisziplinären Tumorboard wichtig.

### **5.2.2 Risikoabschätzung für frühes postoperatives ventilatorisches Versagen nach prädiktiven postoperativem relativem FEV1**

Zusätzlich hilfreich und insbesondere in der anästhesiologischen Freigabe in Innsbruck berücksichtigt, erweist sich die nach Paul Haber durchgeführte Berechnung zur Einschätzung eines frühen postoperativen respiratorischen Versagens.

Dafür sind drei Hauptkategorien zweckmäßig:

1. Normales Risiko (Frau: > 18 ml/kg KG Mann: > 20 ml/kg KG)
2. Erhöhtes Risiko (Frau: < 18 ml/kg KG Mann: < 20 ml/kg KG)
3. Sehr hohes Risiko (Frau: < 12 ml/kg KG Mann: < 14 ml/kg KG)

Risiko 2. und 3. bedeutet, dass für die postoperative Phase ein Intensivbett mit der Möglichkeit zur maschinellen Beatmung bereitstehen muss.

In der postoperativen Phase kann die Beanspruchung der Ventilation durch gesteigerten Ruheenergieumsatz, Fieber, Schmerzen und andere Komplikationen um bis zu 100% gegenüber der Ruheatmung steigen.

Bei übergewichtigen Personen sollte das Normalgewicht nach Broca herangezogen werden, da die Atmung nur die aktive, schlanke Körpermasse mit O<sub>2</sub> versorgen muss.

**Berechnung zur  
Einschätzung eines  
frühen postoperativen  
respiratorischen  
Versagens**

## 5.3 Klinische Prädiktoren eines erhöhten präoperativen kardio- vaskulären Risikos

### 5.3.1 Allgemeine Risikoeinschätzung

#### hohes Risiko

##### **Hohes Risiko**

- a. Rezentes akutes Coronarsyndrom
- b. Instabile Angina pectoris
- c. Kürzlich durchgemachter Myokardinfarkt und klinische Zeichen einer Myocard-ischämie oder pathologische Ergometrie/Streßechocardiographie
- d. Dekompensierte Herzinsuffizienz
- e. Höhergradiger Herzklappenfehler
- f. Klinisch relevante Herzrhythmusstörungen

#### intermediäres Risiko

##### **Intermediäres Risiko**

- a. Stabile Angina pectoris geringer Ausprägung
- b. Früherer Myocardinfarkt oder Q-Zacken im EKG
- c. Kompensierte (rekompensierte) Herzinsuffizienz
- d. Diabetes mellitus

#### niederes Risiko

##### **Niederes Risiko**

- a. Fortgeschrittenes Alter
- b. EKG Veränderungen: LV-Hypertrophie, LSB, unspezifische ST-Strecken Veränderungen
- c. Vorhofflimmern
- d. Schlaganfallanamnese
- e. Schlecht eingestellte arterielle Hypertonie
- f. Geringe Belastungsbreite (< 2 Stockwerke)



### 5.3.2 Einschätzung mit Hilfe des "Thoracic Revised Cardiac Risk Index" (ThRCRI)

Zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos ist auch der wiederum von A. Brunelli (ERS-Leitlinien-Herausgeber) vorgeschlagene simplifizierte ThRCRI score hilfreich. Bei einem Score  $\geq 2$  wird eine kardiale Abklärung und Optimierung noch vor der Durchführung der funktionellen Lungenabklärung empfohlen.

KHK	1,5 Punkte
Cerebrovaskuläre Erkrankung	1,5 Punkte
Serum Kreatinin $> 2$ mg/dl	1 Punkt
Pneumektomie	1,5 Punkte

#### Klassifizierung:

Klasse A:	0 Punkte	Risiko für kardiale Komplikationen	1,5%
Klasse B:	1-1,5 Punkte	Risiko für kardiale Komplikationen	5,8%
Klasse C:	2-2,5 Punkte	Risiko für kardiale Komplikationen	19,0%
Klasse D:	$> 2,5$ Punkte	Risiko für kardiale Komplikationen	23,0%

### 5.4 Bronchoskopie

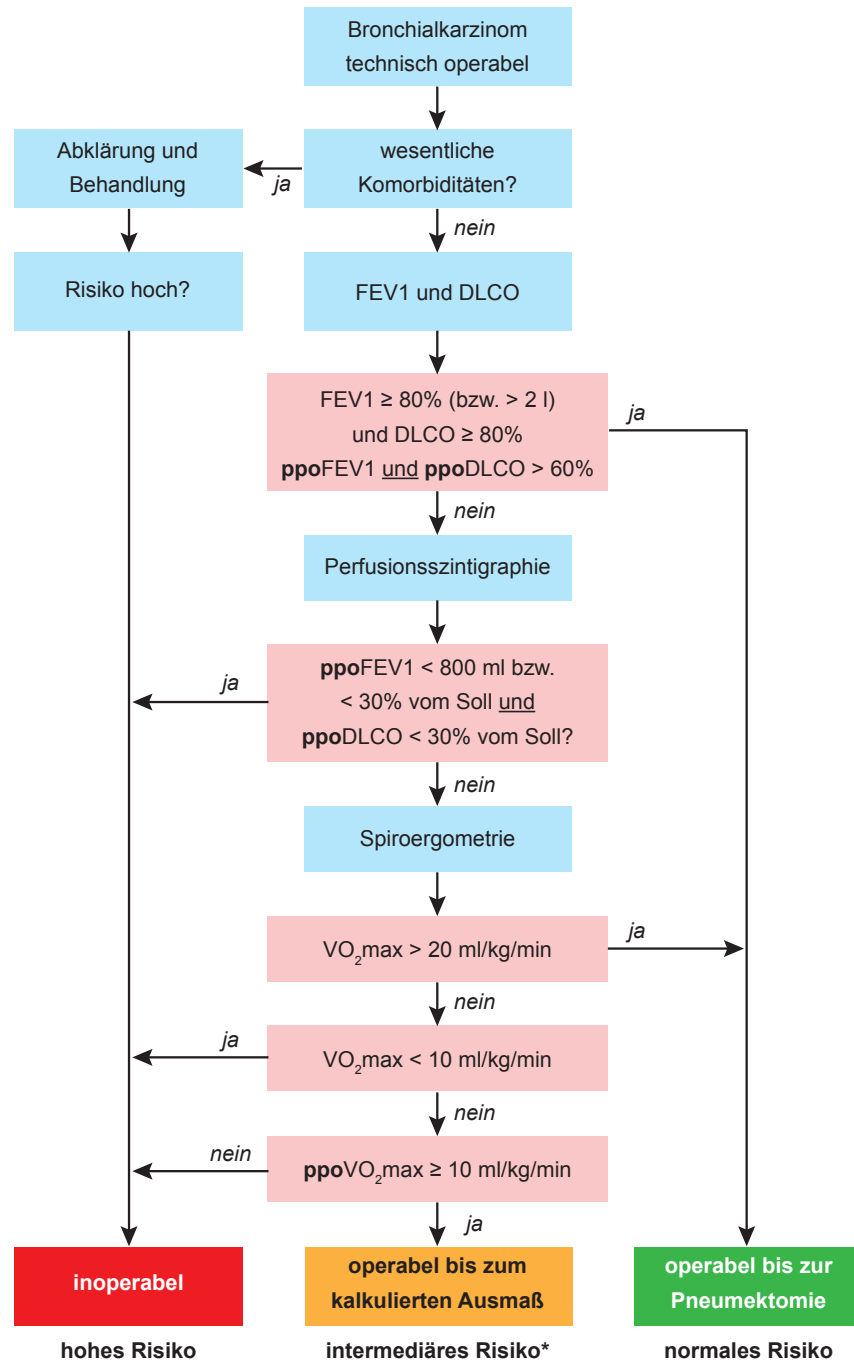
Eine Bronchoskopie sollte nach Möglichkeit bei jedem Patienten in einem limitierten, prinzipiell operablen Tumorstadium durchgeführt werden, um computertomographisch nicht fassbare intraluminale Zweitkarzinome und in situ Carcinome zu erfassen. Steht eine Autofluoreszenzbronchoskopie zur Verfügung, ist diese wegen ihrer höheren Trefferquote bei in situ Carcinomen zu bevorzugen.

Eine starre Bronchoskopie ist unter folgenden Bedingungen indiziert:

- Negative Histologie durch flexible Bronchoskopie
- Trachealtumoren oder zentrale Prozesse in beiden Hauptbronchien
- Gut vascularisierte Tumoren
- Zur Blutstillung und therapeutischen Bronchoskopie

Prinzipiell ist wie vor jeder Operation, auch vor jeder Strahlentherapie eines Bronchialkarzinoms eine exakte Erfassung der Lungenfunktion mittels Spirometrie, Diffusion und arterieller Blutgasanalyse erforderlich, um eventuelle Kontraindikationen zur Strahlentherapie zu erfassen und die Bestrahlungsplanung zu optimieren.

Abbildung 9:  
Algorithmus zur  
Risikobeurteilung



# 6 NSCLC im

## Stadium I und II

Die Stadien I und II sind jene Tumorstadien mit der besten Prognose. Sie werden in kurativer Intention therapiert. Auch in diesen Stadien ist eine interdisziplinäre Therapieplanung und Behandlung unabdingbar.

### **Besondere Erfordernisse**

Zusätzlich zu den üblichen Untersuchungen genaue Prüfung der funktionellen Operabilität. Da diese Stadien in erster Linie durch die negativen mediastinalen Lymphknotenstationen definiert sind, ist ein – ggf. auch invasives – klinisches Staging wie im vorangegangenen Kapitel dargestellt, von großer Bedeutung.

### **Die Stadien I und II können weiter unterteilt werden**

Stadium I:	Stadium IA1,2,3	(T1a,b,c N0 M0)
	Stadium IB	(T2a N0 M0)
Stadium II:	Stadium IIA	(T2b N0 M0)
	Stadium IIB	(T1a,b,c N1M0)
		(T2a,b N1M0)
		(T3 N0 M0)

### **6.1 Primäre chirurgische Radikaloperation**

Ziel der Operation ist die Entfernung des/der vom Tumor befallenen Lungenlappen/s und die onkologische Lymphknotendisektion der entsprechenden Lymphabflussgebiete.

Bezüglich des chirurgischen Zugangsweges hat sich während der letzten Jahre die Evidenz verstärkt, dass ein minimal-invasiver Zugang für die Patienten hinsichtlich perioperativen Komplikationen, Rehabilitation, Funktionalität, Verträglichkeit, adjuvanter Therapie und Kosmetik Vorteile bringt und nicht, wie zunächst befürchtet, Nachteile in onkologischer Hinsicht. Bei entsprechender Expertise ist deshalb gerade für diese Frühstadien dem minimal-invasiv thorakoskopischen Zugang der Vorzug zu geben.

Die Art der Resektion orientiert sich an der anatomischen Situation bzw. der Lage und Größe des Tumors.

- Lobektomie Bei einem auf den Lungenlappen beschränkten Tumor
- Bilobektomie Bei lappenübergreifenden Tumoren und auch bei Ostiumtumoren mit Infiltration des Zwischenbronchus

**interdisziplinäre  
Therapieplanung  
und Behandlung  
unabdingbar**

**im Frühstadium  
minimal-invasiver Zugang**

**Art der Resektion**

## Lymphknotendissektion

neoadjuvante  
Chemotherapie  
nicht empfohlen

- Manschettenresektion Bei Ostiumtumoren
- Pneumonektomie Wenn durch obige Verfahren keine R0-Resektion erreicht werden kann.

Alle genannten Eingriffe erfolgen bei rechtsseitigen Resektionen mit Lymphknoten-Dissektion der Stationen 4, 7, 8, 9, 10 - 12 bei linksseitigen Resektionen mit Lymphknoten-Dissektion der Stationen 5, 6, 7, 8, 9, 10 - 12.

Neuere Daten lassen vermuten, dass bei peripheren Tumoren < 2 cm die anatomische Segmentresektion mit LK-Dissektion dieselben onkologischen Langzeitergebnisse erbringt wie die klassische Lobektomie, jedoch mit funktionellen Vorteilen. Dennoch sollte, da Resultate aus randomisierten Studien dazu noch nicht vorliegen, ein derartiger Ansatz derzeit nur im Falle einer eingeschränkten funktionellen Resektabilität interdisziplinär diskutiert werden.

### **6.1.1 Neoadjuvante Chemotherapie**

Da eine Überlegenheit gegenüber der adjuvanten Chemotherapie in Studien nicht gezeigt werden konnte und eine primäre Operation die Möglichkeit eines exakten pathologischen Stagings bietet, ist die neoadjuvante Chemotherapie derzeit in diesen Stadien nicht empfohlen.

### **6.1.2 Adjuvante Chemotherapie**

Aufgrund der aktuellen Datenlage empfiehlt sich die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie im Falle eines hilären LK-Befalls. Bei N0-Situation sollte insbesondere bei größerem Primärtumor-Durchmesser (> 4 cm) eine adjuvante Chemotherapie erwogen werden. (siehe Kapitel adjuvante Therapie des NSCLC).

### **6.1.3 Adjuvante Strahlentherapie**

- a. Im Falle einer R0 Resektion ist nach derzeitigem Wissensstand kein zusätzlicher Gewinn zu erwarten.
- b. Im Falle einer R1 Resektion bzw. bei Thoraxwandinfiltration ist die Durchführung einer Strahlentherapie indiziert.

## 6.2 Primäre Strahlentherapie

Bei funktioneller Inoperabilität oder Ablehnung der Operation durch den Patienten kann in den Stadien I und II auch eine primäre Radiotherapie in kurativer Absicht erfolgen. Zu beachten ist auch hier die funktionelle Lungenreserve.

### **Es stehen drei Bestahlungsverfahren zur Verfügung:**

1. Die hochdosierte, kleinvolumige, stereotaktische Bestrahlung mit hoher Präzision und kleinem Volumen, ist hauptsächlich zur Therapie von T1/2 N0 Tumoren geeignet. Auf eine Bestrahlung der Lymphabflusswege wird bei diesem Verfahren verzichtet. Eine Bestrahlung mit 3 x 12-15 Gy entspricht dabei biologisch einer fraktionierten Strahlentherapie mit 72-112 Gy. Bei zentraler Lage des Primärtumors ist eine SBRT ebenfalls möglich, die Einzeldosis und die Zielvolumendosis müssen dann aber angepasst werden. Dennoch sollte eine biologisch effektive Dosis von > 100 Gy angestrebt werden. Dosiskonzepte sind dabei 6 x 8 Gy bzw 10 x 6 Gy auf die umschliessende Isodose.
2. Eine konventionelle Bestrahlung mit einer Zielvolumendosis von möglichst 70 Gy auf den Primärtumor und 50-70 Gy auf die befallenen Lymphknotenstationen. Der Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie nach Strahlentherapie ist bisher nicht untersucht.
3. Bei N1-Situation, funktioneller Inoperabilität sowie gutem Allgemeinzustand ist eine Radiochemotherapie wie im Stadium III ebenfalls möglich, obwohl dieses Vorgehen nicht durch randomisierte Studien belegt ist.

Dass die stereotaktische Bestrahlung von Tumoren dieser Stadien alternativ zur Chirurgie als kurativer Ansatz auch für funktionell operable Patienten gerechtfertigt ist, konnte durch randomisierte Studien mit ausreichender Fallzahl bisher nicht belegt werden. Derzeit ist somit nach wie vor die Chirurgie als Goldstandard der Therapie für operable Patienten anzusehen, während die stereotaktische Bestrahlung ihre Domäne bei funktionell oder internistisch inoperablen Patienten hat und dabei anderen Verfahren (konventionelle Radiotherapie, Radiofrequenzablation) vorzuziehen ist. Besteht zwar keine absolute OP-Kontraindikation jedoch ein erhöhtes perioperatives Risiko, so sollte die stereotaktische Bestrahlung als Alternative angeboten werden und ein entsprechendes Aufklärungsgespräch erfolgen.

bei Inoperabilität

Stereotaxie

# 7 NSCLC im Stadium IIIA

## Differenzierung der N2 positiven Stadien

Das Stadium III A ist sehr heterogen und umfasst folgende TNM-Konstellationen: T1,2 N2 M0  
T3 N1,M0  
T4 N0-1 M0

Das Fünfjahresüberleben der gesamten Gruppe liegt bei ca. 25%. Eine weitere Differenzierung der N2 positiven Stadien ist unter klinischen Gesichtspunkten sinnvoll.

### 7.1 Besondere Erfordernisse im Stadium IIIA

Im klinischen Stadium IIIA ist eine möglichst exakte Klärung des mediastinalen Lymphknotenbefundes für eine optimale multimodale Therapieplanung unerlässlich.

### 7.2 Stadium T3 N1 M0 - Hier wird gleich verfahren wie im Stadium II

#### 7.2.1 Primäre chirurgische Radikaloperation

Standard ist die primäre chirurgische Radikaloperation, wobei sich die Art der Resektion an der anatomischen Situation orientiert. Vorgehen ident zu den Stadien I und II.

#### 7.2.2 Neoadjuvante Chemotherapie

Da eine Überlegenheit gegenüber der adjuvanten Chemotherapie in Studien nicht gezeigt werden konnte und eine primäre Operation die Möglichkeit eines exakten pathologischen Stagings bietet, ist die neoadjuvante Chemotherapie derzeit in diesem Stadium nicht empfohlen.

#### 7.2.3 Adjuvante Chemotherapie

Aufgrund der aktuellen Datenlage empfiehlt sich die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie (siehe Kapitel adjuvante Therapie des NSCLC)

#### 7.2.4 Adjuvante Strahlentherapie

- a. Im Falle einer R0 Resektion ist nach derzeitigem Wissensstand kein zusätzlicher Gewinn zu erwarten.
- b. Im Falle einer R1 Resektion bzw. bei Thoraxwandinfiltration ist die Durchführung einer Strahlentherapie nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie indiziert.

## Standard: chirurgische Radikaloperation

### 7.3 Unvorhergesehenes IIIA(N2) Stadium

Bei dieser Kategorie handelt es sich um Fälle, bei denen der N2-Lymphknotenbefall erst intraoperativ oder im Rahmen der histologischen Aufarbeitung festgestellt wird.

#### 7.3.1 Primäre chirurgische Radikaloperation

In der Annahme, es handelt sich um ein niedrigeres, N2-negatives Tumorstadium, erfolgte die primäre Operation.

#### 7.3.2 Adjuvante Chemotherapie

Aufgrund der aktuellen Datenlage empfiehlt sich die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie (siehe Kapitel adjuvante Therapie des NSCLC)

#### 7.3.3 Adjuvante Strahlentherapie

- a. Im Falle einer R0 Resektion ist der Stellenwert einer adjuvanten Strahlentherapie derzeit durch Studien mit hohem Evidenzlevel nicht abschließend geklärt. Es handelt sich somit um eine lediglich relative Indikation. Insbesondere bei Befall mehrerer mediastinaler LK-Stationen sowie bei kapselüberschreitendem LK-Wachstum sollte jedoch eine adjuvante Strahlentherapie des ipsilateralen Hilus und des angrenzenden Mediastinums mit 50 bis 60 Gy in konventioneller Fraktionierung (5 x 2 Gy/Woche) erwogen werden. Diese sollte allerdings erst nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie begonnen und nicht als konkomitante Radiochemotherapie appliziert werden.
- b. Im Falle einer R1 Resektion ist eine Strahlentherapie obligat, wobei bei kurativer Intention im Bereich der R1-Region eine Dosis von 60 Gy bei konventioneller Fraktionierung erreicht werden sollte. Die postoperative Bestrahlung des Mediastinums mit einer Dosis von 50 Gy sollte, sofern zuvor eine vollständige LK-Dissektion durchgeführt wurde, zeitgleich erfolgen.
- c. Im Falle einer R2 Resektion ist eine Strahlentherapie bzw. bei gutem Zustand eine Radiochemotherapie anzustreben, wobei die Gesamtdosis im verbliebenen Resttumor mindestens 66 - 70 Gy betragen sollte.

Postoperativ muss vor geplanter Strahlentherapie die aktuelle Lungenfunktion mittels Spirometrie und Blutgasanalyse geprüft werden.

R0 Resektion

R1 Resektion

R2 Resektion

Prüfung der Lungenfunktion

## 7.4 Potentiell resektables IIIA Stadium

Der Befall der N2 LK wurde zytologisch/histologisch im Rahmen der präoperativen Abklärung diagnostiziert. Im CT liegt die LK-Größe zwischen 1 - 2 cm in der kurzen Achse. Bei Befall eines einzelnen LK ist die Prognose besser einzustufen als bei Befall multipler ipsilateraler LK. Diese Tatsache sollte auch bei der Beurteilung der Resektabilität im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes berücksichtigt werden.

### 7.4.1 Primäre chirurgische Radikaloperation

Sollte wegen der schlechten Überlebensdaten vermieden werden. Die Operation muss in ein multimodales Therapiekonzept eingebunden sein. Eine Ausnahme von dieser Regel stellt der Befall eines singulären, gut resektablen N2-Lymphknotens dar. In dieser Konstellation scheint, auf Basis der Ergebnisse aus nicht-randomisierten Studien, eine primäre OP mit anschließender adjuvanter Chemotherapie (bzw. bei extrakapsulärem LK-Wachstum auch zusätzlicher postoperativer Radiotherapie) den neoadjuvanten Therapieansätzen gleichwertig.

### 7.4.2 Neoadjuvante Chemotherapie ± Radiotherapie – multimodale Therapie

Die optimale Form der neoadjuvanten Therapie ist weiterhin Gegenstand von Studien und wird kontrovers diskutiert. Das hier vorgeschlagene Therapiekonzept ist ein derzeit akzeptierter und praktikabler Weg.

Bei gutem Allgemeinzustand und funktioneller Operabilität sollte der Patient zunächst 2 Zyklen einer Induktionschemotherapie mit einem der etablierten Platinduplets erhalten.

- a. Zeigt sich anschließend eine radiologische Remission (cPR, cCR), erfolgt die Operation.
- b. Zeigt sich ein stabiles Bild von Seiten des Primärtumors aber eine klinische Normalisierung der mediastinalen LK ist ebenfalls die Operation anzustreben.
- c. Besteht nach der neoadjuvanten CTH lediglich ein stabiles Krankheitsbild kann die Operation dennoch versucht werden, wenn initial nur ein einzelner mediastinaler LK befallen war.
- d. Besteht nach der neoadjuvanten CTH lediglich ein stabiles Bild bei bereits initial multilokulärem mediastinalen LK-Befall, empfiehlt sich die Einleitung einer Strahlentherapie bzw. Radio-/Chemotherapie ab dem 3. CTH-Zyklus mit ggf. anschließender Durvalumab-Konsolidierungstherapie (s. Empfehlungen zur Radiochemotherapie, Kapitel 11)



e. Ist die Erkrankung nach zwei Zyklen neoadjuvanter CTH progredient, aber immer noch im Stadium III, ist bei entsprechend gutem Allgemeinzustand die parallele Radio-Chemotherapie ab dem 3. CTH-Zyklus anzustreben, mit ggf. anschließender Durvalumab-Konsolidierungstherapie (s. Empfehlungen zur Radiochemotherapie, Kapitel 11). Bei reduziertem Allgemeinzustand empfiehlt sich der Wechsel auf eine alleinige Radiotherapie.

Postoperativ sollte die Chemotherapie im Sinne einer adjuvanten Therapie bis zum gesamt 4. Therapiezyklus fortgesetzt werden, insbesondere wenn auf die beiden ersten neoadjuvanten CTH-Zyklen ein Ansprechen zu verzeichnen war.

#### **7.4.3 Sequentielle Chemotherapie / Strahlentherapie**

Bei schlechtem Allgemeinzustand und/oder eindeutig tumorbedingtem signifikantem Gewichtsverlust ( $\geq 5\%$ ), empfiehlt sich ein konservatives Vorgehen, bestehend aus einer initialen Chemotherapie mit einer der Standardtherapien über 3 - 4 Zyklen und anschließend eine Strahlentherapie des Primärtumors und der initial befallenen Lymphknoten (PET) mit 66,6 bis 70,2 Gy (1,8 Gy 5 x / Woche)

#### **7.4.4 Adjuvante Chemotherapie**

Sollte der Patient dennoch primär operiert worden sein, empfiehlt sich aufgrund der aktuellen Datenlage die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie (siehe Kapitel adjuvante Therapie des NSCLC).

#### **7.4.5 Adjuvante Strahlentherapie**

- Im Falle einer R0 Resektion ist der Stellenwert einer adjuvanten Strahlentherapie derzeit durch Studien mit hohem Evidenzlevel nicht abschließend geklärt. Es handelt sich somit um eine lediglich relative Indikation. Insbesondere bei Befall mehrerer mediastinaler LK-Stationen sowie bei kapselüberschreitendem LK-Wachstum sollte jedoch eine adjuvante Strahlentherapie des ipsilateralen Hilus und des angrenzenden Mediastinums mit 50 bis 60 Gy in konventioneller Fraktionierung (5 x 2 Gy/Woche) erwogen werden. Diese sollte allerdings erst nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie begonnen und nicht als konkomitante Radiochemotherapie appliziert werden.
- Im Falle einer R1 Resektion ist eine Strahlentherapie obligat, wobei bei kurativer Intention im Bereich der R1-Region eine Dosis von 60 Gy bei konventioneller Fraktionierung erreicht werden sollte. Die postoperative Bestrahlung des Mediastinums mit einer Dosis von 50 Gy sollte, sofern zuvor eine vollständige LK-Dissektion durchgeführt wurde, zeitgleich erfolgen.

postoperatives  
Vorgehen

schlechter  
Allgemeinzustand

relative Indikation

deutlich schlechtere  
Prognose

#### **7.4.6 Alleinige Strahlentherapie**

Bei schlechtem Allgemeinzustand und/oder eindeutig tumorbedingtem Gewichtsverlust  $\geq 5\%$  und/oder einer Kontraindikation zur Polychemotherapie empfiehlt sich die alleinige Bestrahlung des Primärtumors und der befallenen Lymphknoten. Die Strahlendosis richtet sich nach der individuellen Situation des Patienten und beträgt bei schlechtem Allgemeinzustand oder schlechter Lungenfunktion 50,4 Gy (1,8 Gy 5 x pro Woche). Bei ausreichendem Allgemeinzustand, ausreichender Lungenfunktion aber Kontraindikation zur Chemotherapie, ist eine Aufdosierung in der Tumorregion und der befallenen Lymphknoten bis zu einer Gesamtdosis von 70 Gy anzustreben. Dies verbessert die lokale Tumorkontrolle wesentlich.

#### **7.4.7 Alleinige palliative Systemtherapie**

Wenn eine Strahlentherapie bei sehr schlechter Lungenfunktion nicht vertretbar ist, empfiehlt sich eine alleinige palliative systemische Therapie (siehe Therapieempfehlungen im Stadium IV)

### **7.5 Irresektables IIIA(N2) Stadium**

Diese Kategorie ist in der Regel durch multiple befallene Lymphknoten und/oder bulky Lymphknotenbefall charakterisiert. Die Prognose ist in diesem Stadium verglichen mit den anderen IIIA(N2) Kategorien nochmals schlechter einzustufen. In diesem Tumorstadium besteht wie im Stadium IIIB(N3) in der Regel die Indikation zur definitiven Radio-/Chemotherapie ( $\pm$  anschließende Durvalumab-Konsolidierung). Das therapeutische Vorgehen ist unter Abschnitt 8 aufgeführt.

### **7.6 Stadium IIIA T4, N0-1, M0 mit**

- a. Einbeziehung von Wirbelkörpern, oder
- b. linkem Atrium, oder
- c. Vena cava superior, oder
- d. Nervus recurrens, oder
- e. der Hauptcarina

#### **7.6.1 Primäre chirurgische Radikaloperation**

Ziel ist derzeit die primäre chirurgische Radikaloperation, wobei sich die Art der Resektion an der anatomischen Situation orientiert.

### **7.6.2 Neoadjuvante (Radio-) Chemotherapie**

Ist derzeit kein Standardvorgehen, ist aber wohl in den meisten Fällen sinnvoll und muss mit dem Thoraxchirurgen diskutiert werden, um die Möglichkeit einer radikalen Operation zu verbessern. In ausgewählten Fällen kann eine Induktionstherapie gefolgt von einer Radiochemotherapie analog zu der ESPATÜ-Studie erfolgen, die in der T4N0-1 Gruppe gute Ergebnisse zeigte.

### **7.6.3 Adjuvante Chemotherapie**

Aufgrund der aktuellen Datenlage empfiehlt sich, sofern eine primäre Operation erfolgte, die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie (siehe Kapitel adjuvante Therapie des NSCLC).

### **7.6.4 Adjuvante Strahlentherapie**

- a. Im Falle einer R0 Resektion ist die Situation unklar und richtet sich nach der betroffenen anatomischen Struktur, z.B. Radiotherapie nach Resektion eines Wirbelkörpers.
- b. Im Falle einer R1 Resektion empfiehlt sich die Durchführung einer Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 60 Gy im Bereich der R1-Resektion und 50 Gy im Bereich der übrigen Primärtumorregion wenn die Primärlokalisierung des Tumors dies zulässt. Bei gutem Allgemeinzustand und ausreichenden Lungenfunktionsparametern kann diese in aller Regel eher kleinvolumige Bestrahlung zeitgleich mit der adjuvanten Chemotherapie erfolgen. Bei größerem Strahlenfeld empfiehlt sich die Durchführung der Radiotherapie erst nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie.

### **7.6.5 Definitive Radiochemotherapie**

Bei Inoperabilität sowie gutem Allgemeinzustand ist eine Radiochemotherapie wie im Stadium IIIA/B/C ebenfalls möglich, sofern die Größe des Strahlenfeldes dies erlaubt.

### **7.6.6 Alleinige palliative Strahlentherapie**

Patienten die inoperabel sind und in einem reduzierten Allgemeinzustand (WHO  $\geq 2$ ) oder einen Gewichtsverlust  $\geq 5\%$  aufweisen und eine platinhaltige Chemotherapie nicht tolerieren, erhalten primär eine Strahlentherapie mit 50 Gy bei konventioneller Dosierung, sofern die Lokalisation des Tumors dies zulässt.

Bei ausreichendem Allgemeinzustand, ausreichender Lungenfunktion, aber Kontraindikation zur Chemotherapie, ist eine Aufdosierung in der Tumorregion bzw. der besiedelten Lymphknoten bis zu einer Gesamtdosis von 70 Gy anzustreben.

## Ausschluss eines Zweitkarzinoms

### **7.6.7 Alleinige palliative Systemtherapie**

Wenn eine Strahlentherapie bei sehr schlechter Lungenfunktion nicht vertretbar ist, empfiehlt sich eine alleinige palliative systemische Therapie (siehe Therapieempfehlungen im Stadium IV)

### **7.7 Stadium IIIA mit T4, N0-1, M0 mit Tumorherd(en) in einem weiteren ipsilateralen Lungenlappen (vormals Stadium IV)**

Im Rahmen der aktuellen TNM Klassifikation wurde diese Tumorausbreitung wegen der besseren Prognose vom Stadium IV in das Stadium IIIA verschoben. Wichtig ist in diesen Fällen der möglichst definitive diagnostische Ausschluss von Zweitkarzinomen (mit unter Umständen abweichender Histologie und/oder Molekularpathologie).

Es sollte in dieser Sondersituation im Rahmen des Tumorboards immer ein potenziell kurativer interdisziplinärer Therapieansatz diskutiert werden. Eine systemische Chemotherapie ist als integraler Bestandteil eines derartigen Konzepts anzusehen (s. Empfehlungen zur (neo-) adjuvanten Chemotherapie). Je höher die Anzahl der pulmonalen Herde, umso eher ist ein neoadjuvantes Vorgehen zu bevorzugen, da die Wahrscheinlichkeit einer hämatogenen Dissemination in diesen Fällen erhöht ist. Hinsichtlich der Lokalthérapien ist zu erwägen, ob die Durchführung einer Pneumonektomie unter Umständen durch den kombinierten Einsatz einer Lobektomie und stereotaktischen RT-Verfahren vermieden werden kann.

Wenn ein kurativer Therapieansatz bei schlechter Lungenfunktion oder wegen der Lokalisation des Tumors nicht vertretbar ist, empfiehlt sich eine alleinige palliative systemische Therapie (s. Empfehlungen zum Stadium IV).

# 8 NSCLC im Stadium IIIB/C

Da Patienten im Stadium IIIB/C in seltenen Fällen eine potentielle Heilungschance durch Einsatz einer multimodalen Therapie besitzen, ist hier eine besonders genaue diagnostische Evaluierung vor Therapiebeginn erforderlich. Die Behandlung dieser Patienten setzt eine sehr enge Zusammenarbeit aller Disziplinen voraus, insbesondere auch, um eine Übertherapie inkurabler Patienten möglichst zu vermeiden.

## 8.1 Stadium IIIB T3/4 N2M0

Es gelten die Behandlungsempfehlungen analog zum Stadium IIIA N2, die Prognose der Patienten ist jedoch als signifikant schlechter einzuschätzen.

## 8.2 Stadium IIIB T1-2N3M0, Stadium IIIC T3-4 N3 M0

### 8.2.1 *Definitive Radio-/Chemotherapie ± Durvalumab-Konsolidierung*

Es wird der möglichst simultane Beginn der Radiochemotherapie angestrebt. Bezüglich der bevorzugten Schemata s. unten stehendes Kapitel 11. Ist der Beginn der Strahlentherapie aus logistischen Gründen nicht innerhalb von 3 Wochen möglich, so wird ein Zyklus einer alleinigen Chemotherapie vorangestellt (s. ebenfalls Kapitel 11).

### 8.2.2 *Sequentielle Chemotherapie/Strahlentherapie*

Bei reduziertem Allgemeinzustand oder eindeutig tumorbedingtem Gewichtsverlust  $\geq 5\%$  empfiehlt sich ein konservatives Vorgehen, beginnend mit einer Standardchemotherapie über 3 - 4 Zyklen, gefolgt von der Strahlentherapie. Auch in dieser Situation sollten, wenn möglich, die initial besiedelten Lymphknoten und der Primärtumor mit 66 bzw. 70,2 Gy bestrahlt werden.

### 8.2.3 *Alleinige palliative Strahlentherapie*

Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (WHO  $\geq 2$ ) oder eindeutig tumorbedingtem Gewichtsverlust  $\geq 5\%$ , die eine platinhaltige Chemotherapie nicht tolerieren, erhalten primär eine Strahlentherapie mit 50 bis 60 Gy in konventioneller Dosierung im Bereich der Tumorregion und der klinisch befallenen Lymphabflusswege.

### 8.2.4 *Alleinige palliative Systemtherapie*

Wenn eine Strahlentherapie bei sehr schlechter Lungenfunktion nicht vertretbar ist, empfiehlt sich eine alleinige palliative systemische Therapie (s. Therapieempfehlungen zum Stadium IV).

interdisziplinäres  
Management

simultane  
Radiochemotherapie

# 9 Pancoast Tumore

multimodales  
Therapiekonzept  
erforderlich

Unter Pancoast Tumoren werden jene NSCLC zusammengefasst, die in den Lungenspitzen lokalisiert sind und umgebende Thoraxwandstrukturen wie z.B. Rippen, Wirbelkörper, Plexus brachialis, Nervus sympathicus und Arteria subclavia infiltrieren.

## 9.1 Besondere Erfordernisse bei Pancoast Tumoren

Die Tumore sind bei tumorfreien, mediastinalen Lymphknoten prinzipiell resektabel. Nachdem die Resultate durch ein multimodales Therapiekonzept vermutlich verbessert werden können, ist auch in dieser Situation eine enge Zusammenarbeit der verschiedenen Disziplinen erforderlich. Entscheidend für das weitere Vorgehen ist die initiale Stellungnahme des Thoraxchirurgen bezüglich Resektabilität des Primärtumors.

## 9.2 Staging bei Pancoast Tumoren

Zur optimalen Darstellung des Lokalbefundes sollte neben dem CT-Thorax noch ein MRI durchgeführt werden. Im Falle der Möglichkeit einer radikalen Operation des Primärtumors, erfolgen Mediastinoskopie und ein PET zur optimalen Beurteilung des Mediastinums. Die weiteren Staginguntersuchungen sollten analog den Empfehlungen zur Initialdiagnostik bei NSCLC erfolgen (s. Kapitel 4)

## 9.3 Pancoast Tumoren mit negativem mediastinalen Lymphknotenstatus

### 9.3.1 Primäre chirurgische Radikaloperation

Die primäre radikale Operation ist selten möglich und sollte nur versucht werden, wenn eine Kontraindikation zur Chemotherapie und/oder Strahlentherapie besteht.

### 9.3.2 Neoadjuvante Radiochemotherapie

Patienten in gutem Allgemeinzustand und negativem mediastinalen LK Befall sollte eine neoadjuvante Radio-/Chemotherapie wie im Stadium IIIA, mit einer Bestrahlung von 45 Gy angeboten werden. Bei klinischem Ansprechen erfolgt dann die Operation in kurativer Absicht. Ist eine Operation nicht möglich, sollte eine Aufsättigung der RT-Dosis sowie ggf. eine anschließende Durvalumab-Konsolidierung erfolgen (s. Kapitel 11 Radiochemotherapie)

primäre radikale  
Operation selten möglich

### **9.3.3 Adjuvante Chemotherapie**

Eine adjuvante Chemotherapie sollten jene Patienten erhalten die präoperativ weniger als 4 Zyklen Chemotherapie erhielten. Anzustreben sind insgesamt 4 Zyklen Chemotherapie.

### **9.3.4 Neoadjuvante Strahlentherapie**

Patienten in reduziertem Allgemeinzustand, die eine Radio-/Chemotherapie nicht tolerieren, erhalten eine neoadjuvante Strahlentherapie mit 45 Gy in Einzeldosen zu 1,8 Gy täglich.

### **9.3.5 Adjuvante Strahlentherapie**

Kommt nur für jene wenigen Patienten in Frage die keine neoadjuvante Strahlentherapie erhielten. Die Gesamtdosis sollte dann bei 50,4 - 59,4 Gy (1,8 Gy 5 x pro Woche) liegen.

### **9.3.6 Alleinige palliative Strahlentherapie**

Patienten die funktionell inoperabel sind und in einem reduzierten Allgemeinzustand (WHO  $\geq$  2) oder einen eindeutig tumorbedingten Gewichtsverlust  $\geq$  5% aufweisen und eine platinhaltige Chemotherapie nicht tolerieren, erhalten primär eine Strahlentherapie mit 50,4 Gy (1,8 Gy 5 x / Woche). Wenn die Lokalisation des Tumors und die Lungenfunktion dies zulassen, ist eine Aufdosierung der Primärtumorregion auf 65,8 Gy anzustreben.

### **9.3.7 Alleinige palliative Systemtherapie**

Wenn eine Strahlentherapie bei sehr schlechter Lungenfunktion nicht vertretbar ist, empfiehlt sich eine alleinige palliative systemische Therapie (s. Kapitel Stadium IV).

## ungünstige Prognose

### 9.4 Pancoast Tumoren mit positivem mediastinalen Lymphknotenstatus

Bei positivem mediastinalen LK-Befall (N2) sollten multimodale Therapiekonzepte unter Einschluß der Chirurgie nur mit großer Zurückhaltung verfolgt werden, denn die Prognose ist in diesem Tumorstadium sehr ungünstig.

#### **9.4.1 Radiochemotherapie**

Bei gutem Allgemeinzustand empfiehlt sich eine simultane Radiochemotherapie wie im Stadium IIIA3/4 bzw. IIIB/C mit ggf. anschließender Durvalumab-Konsolidierung. Patienten, die eine Radiochemotherapie nicht tolerieren, sollten sequentiell eine Chemotherapie mit einem der etablierten Protokolle über vier Zyklen erhalten und anschließend eine Radiotherapie.

#### **9.4.2 Alleinige palliative Strahlentherapie**

Patienten in einem reduzierten Allgemeinzustand (WHO  $\geq$  2) oder einen Gewichtsverlust  $\geq$  5% aufweisen und eine platinhaltige Chemotherapie nicht tolerieren, erhalten primär eine Strahlentherapie mit 50,4 - 59,4 Gy (1,8 Gy 5 x pro Woche)

#### **9.4.3 Alleinige palliative Systemtherapie**

Wenn eine Strahlentherapie bei sehr schlechter Lungenfunktion nicht vertretbar ist, empfiehlt sich eine alleinige palliative systemische Therapie (s. Kapitel Stadium IV).



# 10 Adjuvante Therapie

Für Patienten mit histologisch nachgewiesenem Befall hilärer und/oder mediastinaler Lymphknoten ist nach kurativ intendierter Operation eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Voraussetzung dafür ist ein postoperativ guter AZ und das Fehlen schwerwiegender Komorbiditäten. Nach Pneumektomie ist dabei die Nutzen-Risiko-Abwägung besonders umsichtig vorzunehmen (erhöhtes Komplikationsrisiko).

Bei negativem LK-Status ist die Datenlage derzeit unsicher und die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie sollte zurückhaltend gestellt werden. Sie kann jedoch bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren (Primärtumorgröße > 4 cm, Adenokarzinome vom soliden oder mikropapillären Subtyp) und genauer Risikoabwägung in Betracht gezogen werden. In diesen Fällen ist eine individuelle Therapieentscheidung nach eingehender Erörterung mit dem Patienten zu treffen.

Für ein primär resektables Stadium IIIA, welches sich durch eine T4N0-Situation definiert, ist aufgrund des sehr hohen systemischen Rezidivrisikos eine postoperative systemische Therapie als sinnvoll zu erachten, obgleich für diese Situation keine Daten aus randomisierten Studien vorliegen.

Die Chemotherapie sollte innerhalb von 60 Tagen nach erfolgter Operation begonnen werden.

## **Empfohlene Therapieschemata**

- Cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup> d1) / Vinorelbine (30 mg/m<sup>2</sup> d1+8); WH d22

Alternativen (v.a. bei höherem Alter bzw. reduziertem Performance Status):

Cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup> d1) / Vinorelbine (25 mg/m<sup>2</sup>, d1+8); WH d22 oder

Cisplatin (25 mg/m<sup>2</sup> d1-3) / Vinorelbine (25 mg/m<sup>2</sup>, d1+8); WH d22

Der Stellenwert anderer Platinkombinationen wurde in prospektiv-randomisierten Studien nicht ausreichend untersucht.

Bei Kontraindikation zu Vinorelbine kann für alle Fälle mit Nicht-Plattenepithel-Histologie, basierend auf der 2013 publizierten TREAT Studie, alternativ auch eine Kombinationstherapie mit Pemetrexed/Cisplatin erwogen werden. Die Wirksamkeit von Carboplatin ist nicht durch Studien belegt. Der Einsatz von Carboplatin (AUC6, d1) kann jedoch im Falle einer Cisplatin-Kontraindikation erwogen werden

## **Dauer der Behandlung**

Vier Zyklen

hoher Evidenzgrad

# 11 Empfehlungen zur Radiochemotherapie des NSCLC im Stadium IIIA/B 7C und bei Pancoast Tumoren

## Vorschlag 1

### 11.1 Vorschlag 1

#### **PE-Karzinome:**

Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> d1 + Vinorelbine 25 mg/m<sup>2</sup> d1+8; WH d22 konkomitant zur Radiotherapie ab d1; Gesamt 2 Zyklen

#### **Nicht-PE-Karzinome:**

Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> d1 + Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> d1; WH d22 konkomitant zur Radiotherapie ab d1; Gesamt 2 Zyklen

**Radiotherapie:** In konventioneller Fraktionierung mit 5 x 2 Gy pro Woche. Bei einer definitiven Therapie mit kurativem Ansatz wird eine Dosis von 70 Gy auf die befallenen Lymphknoten und den Primärtumor angestrebt. Dadurch erhalten die subklinisch befallenen LK-Regionen in der Umgebung meistens ca. 60 Gy. Beachtet werden muss die Dosisbelastung in den Risikorganen, eventuell ist eine Dosisanpassung erforderlich, aber es sollten zumindest 60 Gy im Bereich aller Tumormanifestationen erreicht werden.

Kann die kombinierte Radiochemotherapie aus logistischen Gründen nicht innerhalb von 3 Wochen eingeleitet werden oder besteht ein hoher unmittelbarer Symptomdruck, so empfiehlt sich vorweg die Verabreichung eines Zyklus alleiniger Chemotherapie mit dem für die jeweilige Histologie adäquaten Schema.

Nach Abschluss der Radiochemotherapie sollte bei Patienten mit  $\geq 1\%$  PD-L1-positiven Tumorzellen zeitnahe (innerhalb von maximal 14 Tagen) eine Restaging-CT durchgeführt werden. Kann dabei eine Krankheitsprogression ausgeschlossen werden, so ist die Durchführung einer konsolidierenden Therapie mit Durvalumab (10 mg/kg, alle 2 Wochen) für insgesamt 12 Monate empfohlen.

### 11.2 Vorschlag 2

## Vorschlag 2

Wenn der Beginn der Strahlentherapie gleichzeitig mit der Chemotherapie möglich ist, kommt auch eine Therapie mit Cisplatin/Etoposid in Betracht:

#### **Chemotherapie**

4 Zyklen Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> Tag 1+8 – Etoposid 50 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 - 5,  
Wh Tag 29

Nach Abschluss der Radiochemotherapie sollte bei Patienten mit  $\geq 1\%$  PD-L1-positiven Tumorzellen zeitnahe (innerhalb von maximal 14 Tagen) eine Restaging-CT durchgeführt werden. Kann dabei eine Krankheitsprogredienz ausgeschlossen werden, so ist die Durchführung einer konsolidierenden Therapie mit Durvalumab (10 mg/kg, alle 2 Wochen) für insgesamt 12 Monate empfohlen.

### 11.3 Vorschlag 3

Bei Cisplatin-Kontraindikation kann alternativ eine Carboplatin/Paclitaxel-basierte Radiochemotherapie durchgeführt werden.

#### **Chemotherapie**

Carboplatin AUC2 und Paclitaxel 45-50 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich begleitend zur Radiatio

Nach Abschluss der Radiochemotherapie sollte bei Patienten mit  $\geq 1\%$  PD-L1-positiven Tumorzellen zeitnahe (innerhalb von maximal 14 Tagen) eine Restaging-CT durchgeführt werden. Kann dabei eine Krankheitsprogredienz ausgeschlossen werden, so ist die Durchführung einer konsolidierenden Therapie mit Durvalumab (10 mg/kg, alle 2 Wochen) für insgesamt 12 Monate empfohlen.

### 11.4 Vorschlag 4

1. Die Induktionschemotherapie – meist über zwei Zyklen – kann mit jeder der etablierten platinhaltigen Kombinationstherapien erfolgen.
2. Im Rahmen der folgenden synchronen Radiochemotherapie erfolgt aus Gründen der geringsten Toxizität die Umstellung auf Navelbine/Cisplatin entsprechend der randomisierten Studie von E. Vokes et al. (JCO 2002, Vol 20, Nr. 20, p 4191-98).

Konkrete Durchführung der Radiochemotherapie mit Navelbine/Cisplatin nach Vokes et al.

### Vorschlag 3

### Vorschlag 4

**Chemotherapie**

Cisplatin	25 mg/m <sup>2</sup> an den Tagen 1-3, 22-24, 43-45,
Vinorelbine	25 mg/m <sup>2</sup> an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29, dann
Vinorelbine	15 mg/m <sup>2</sup> an den Tagen 43, 50, 64, and 71.

Nach Abschluss der Radiochemotherapie sollte bei Patienten mit  $\geq 1\%$  PD-L1-positiven Tumorzellen zeitnahe (innerhalb von maximal 14 Tagen) eine Restaging-CT durchgeführt werden. Kann dabei eine Krankheitsprogredienz ausgeschlossen werden, so ist die Durchführung einer konsolidierenden Therapie mit Durvalumab (10 mg/kg, alle 2 Wochen) für insgesamt 12 Monate empfohlen.

# 12 NSCLC Stadium IV

Im Stadium IV (gilt sinngemäß auch für alle anderen Stadien, wenn eine kurative Lokaltherapie nicht möglich ist) ist eine Kuration in der Mehrzahl der Fälle nicht mehr möglich. Ziel der palliativen Therapie ist dann der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität und die Verlängerung der Überlebenszeit.

Eine Ausnahme stellen Situationen mit singulären Metastasen (insbesondere in ZNS oder Nebennieren) dar, bei denen in selektionierten Fällen (v.a. bei nur limitierter mediastinaler LK-Metastasierung) durch eine multimodale Therapie (systemische Therapie + Lokaltherapie des Primärtumors und der Metastasierung) ein Langzeitüberleben erreicht werden kann.

Eine Verzögerung des Chemotherapiebeginns bis zur Entwicklung von Symptomen ist nicht zu empfehlen und könnte eine negative Auswirkung auf das Gesamtüberleben haben.

## **Grundlagen der Therapieentscheidung**

- Alter, Komorbiditäten, Performance Status
- Histologischer Subtyp
- Molekularbiologische Analysen zum Nachweis therapierelevanter, genetischer Treiberläsionen
- PD-L1-Immunhistochemie

Bei Performance-Status  $\geq 3$  ist von einer palliativen systemischen Therapie abzuraten und eine Best-Supportive-Care-Betreuung einzuleiten.

## **12.1 Plattenepithelkarzinome**

### **12.1.1 Erstlinientherapie**

#### **PD-L1 Positivität auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen**

##### *1. Option - Pembrolizumab-Monotherapie*

Basierend auf den Resultaten der Keynote 024-Studie stellt Pembrolizumab für diese Patienten einen Standard der Erstlinientherapie dar. Die Therapie sollte derzeit, eine adäquate Verträglichkeit vorausgesetzt, bis zur Progredienz fortgeführt werden.

##### *2. Option – Carboplatin/(Nab-)Paclitaxel/Pembrolizumab (4 Zyklen), gefolgt von einer Pembrolizumab-Erhaltungstherapie*

In Keynote 407 zeigte sich diese Kombination der alleinigen Chemotherapie überlegen.

Ein direkter Studienvergleich zwischen den beiden genannten Optionen liegt derzeit nicht vor und es muss nach klinischen Kriterien zwischen den beiden Schemata ausgewählt werden. Während die geringere Nebenwirkungsrate

## **Therapieziele**

## **Performance Status $\geq 3$**

## **Erstlinientherapie**

für die Pembrolizumab-Monotherapie spricht, kann von einer Kombinationstherapie vermutlich ein etwas besseres und rascheres Ansprechen bei hoher Tumorlast bzw. ausgeprägten tumorassoziierten Symptomen erwartet werden. Auch eine tendenziell geringere PD-L1-Expression (50-75%), eine Nichttraucheranamnese bzw. hohe Inflammationszeichen können Argumente für eine Kombinationstherapie sein.

**PD-L1 Positivität auf < 50% der Tumorzellen bzw. PD-L1-Negativität**

Carboplatin/(Nab-)Paclitaxel/Pembrolizumab (4 Zyklen), gefolgt von einer Pembrolizumab-Erhaltungstherapie

In Keynote 407 zeigte sich diese Kombination der alleinigen Chemotherapie überlegen.

*Bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen Pembrolizumab:*

- a. 4(-6) Zyklen Vinorelbine/Cis- oder Carboplatin
- b. 4(-6) Zyklen Gemcitabine/Cis- oder Carboplatin (+/- Necitumumab)

Die Zugabe des humanen Anti-EGFR-Antikörpers Necitumumab zu einer Cisplatin/Gemcitabine-Basiskombination hat in einer randomisierten Phase-III-Studie zu einer moderaten, jedoch statistisch signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens geführt. Dieser Benefit war auf jene Patienten beschränkt, die eine zumindest geringgradige, immunhistochemisch nachgewiesene, EGFR-Expression im Tumorgewebe aufwiesen (EGFR pos. Tumorzellen > 0%). Im Rahmen des TAKO wird vorgeschlagen, den Einsatz zumindest bei hoher Positivität in der EGFR-Immunhistochemie (> 50% der Tumorzellen) zu erwägen.

**12.1.2 Erstlinientherapie bei Performance Status 2**

**PD-L1-Positivität auf  $\geq$  50% der Tumorzellen**

Patienten mit PS 2 waren in der Keynote 024-Studie nicht zugelassen. Formal kann somit keine evidenzbasierte Empfehlung zur Erstlinientherapie mit Pembrolizumab ausgesprochen werden. Die insgesamt gute Verträglichkeit und Daten aus anderen Studien/Serien mit PS 2-Patienten lassen jedoch einen Vorteil für die Immuntherapie auch in dieser Patientengruppe vermuten und den Einsatz rechtfertigen.

**PD-L1-Positivität auf < 50% der Tumorzellen bzw. PD-L1-Negativität**

Bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand ist oftmals nur eine Monotherapie möglich. Als Substanzen kommen Vinorelbine, Gemcitabine, Docetaxel und Paclitaxel in Betracht. Neuere Daten unterstreichen aber den Wert einer (zumeist Carboplatin-basierten) Kombinationstherapie und belegen bei

selektionierten Patienten einen Überlebensgewinn. Diesbezüglich sollte daher eine kritische Nutzen/Risiko Abwägung durchgeführt werden. Als mögliche Kombinationspartner für Carboplatin sind Vinorelbine, Gemcitabine oder (Nab-) Paclitaxel zu nennen. Die Verabreichung der Kombination eines Platinduplets mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor ist derzeit ausserhalb von Studien in dieser Konstellation nicht empfohlen.

### **12.1.3 Erstlinientherapie älterer Patienten**

#### **PD-L1 Positivität auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen**

Das günstige Nutzen-Risikoverhältnis von Pembrolizumab scheint altersunabhängig. Daher gilt diese Substanz auch bei älteren Patienten und PD-L1-Positivität von  $\geq 50\%$  der Tumorzellen als Standard der Erstlinientherapie.

Ältere Patienten, die keine Komorbiditäten und einen guten Performance Status aufweisen, können, insbesondere bei hoher Tumorlast bzw. dringlichem Response auch mit der Dreifachkombination Carboplatin/(Nab-) Paclitaxel/Pembrolizumab behandelt werden. Eine gegenüber dem Originalprotokoll reduzierte Dosis der Chemotherapie ist dabei jedoch in Erwägung zu ziehen (z. Bsp. Carboplatin AUC4/Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>).

Als Alternative für ältere Patienten mit reduziertem AZ oder ausgeprägten Komorbiditäten kommt eine zytostatische Monotherapie in Betracht (vorzugsweise Vinorelbine).

#### **PD-L1 Positivität auf $< 50\%$ der Tumorzellen bzw. PD-L1-Negativität**

Ältere Patienten, die keine Komorbiditäten und einen guten Performance Status aufweisen, können, insbesondere bei hoher Tumorlast bzw. dringlichem Response auch mit der Dreifachkombination Carboplatin/(Nab-) Paclitaxel/Pembrolizumab behandelt werden. Eine gegenüber dem Originalprotokoll reduzierte Dosis der Chemotherapie ist dabei jedoch in Erwägung zu ziehen (z. Bsp. Carboplatin AUC4/Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>).

Als Alternative für ältere Patienten mit reduziertem AZ oder ausgeprägten Komorbiditäten kommt eine zytostatische Monotherapie in Betracht (vorzugsweise Vinorelbine).

### **12.1.4 Zweitlinientherapie**

Die Wahl der Zweitlinienbehandlung ist naturgemäß von der vorangegangenen Erstbehandlung abhängig.

Jene Patienten, die initial mit einer Pembrolizumab-Monotherapie behandelt wurden, sollten bei Progredienz nach Möglichkeit eine Platinduplet-Chemotherapie erhalten (als Platin-Kombinationspartner finden Vinorelbine, Gemcitabine, (Nab-) Paclitaxel Verwendung)

## Erstlinientherapie älterer Patienten

## Zweitlinientherapie

## Drittlinientherapie

Für Patienten nach Erstlinientherapie mit Carboplatin/(Nab-)Paclitaxel/ Pembrolizumab stellt Docetaxel ± Ramucirumab die Therapie der Wahl dar. Die Kombination von Docetaxel mit dem antiangiogenen, monoklonalen Antikörper Ramucirumab erzielte in einer randomisierten Phase III-Studie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber einer Docetaxel-Monotherapie. In dieser Studie waren auch Patienten mit Plattenepithelkarzinom-Histologie inkludiert. Auf Grund zu geringer Patientenzahlen ist eine abschließende Bewertung von Ramucirumab in der Subgruppe der Plattenepithelkarzinom-Patienten nicht möglich. Subgruppenanalysen lassen jedoch eine etwas geringere Wirksamkeit im Vergleich mit Nicht-Plattenepithel-Karzinom-Patienten vermuten. Die Zulassung von Ramucirumab in dieser Indikation ist erfolgt, die Etablierung eines validen prädiktiven Biomarkers jedoch bisher nicht gelungen, sodass der TAKO den Einsatz dieser Kombination kritisch bewertet.

### **12.1.5 Drittlinientherapie**

Docetaxel ± Ramucirumab (falls noch nicht Second-Line verabreicht) und die EGFR-TKI's Erlotinib und Afatinib stehen, bedingt durch die Etablierung der Immuntherapeutika im Erst- und Zweitliniensetting, nun ab der dritten Therapielinie zur Verfügung. Während Docetaxel den EGFR-TKI's hinsichtlich der Induktion eines Tumor-Shrinkage und in Bezug auf das progressionsfreie Überleben etwas überlegen sein dürfte, haben die EGFR-TKI's Vorteile im Nebenwirkungsprofil. Erlotinib und Afatinib wurden dabei in einer Phase III-Studie direkt miteinander verglichen. Einer quantitativ geringen, jedoch statistisch signifikanten Überlegenheit von Afatinib in den Überlebensendpunkten stand dabei eine vor allem bezüglich Diarrhoe und Stomatitis erhöhte Nebenwirkungsrate gegenüber. Die Wahl der Therapie erfolgt somit in diesem Setting entsprechend dem Performance-Status, den tumorassoziierten Symptomen, dem Toxizitätsprofil und den publizierten Effektivitätsdaten.

## Strahlentherapie

### **12.1.6 Strahlentherapie**

Bei lokaler Beschwerdesymptomatik wie z.B. Schmerzen im Rahmen einer Knochenmetastasierung oder bei symptomatischen ZNS-Metastasen ist eine zusätzliche Strahlentherapie sinnvoll. Knochenmetastasen werden im Allgemeinen mit 40 Gy in Einzeldosen zu 2 Gy bestrahlt. Alternativ ist hier auch eine stereotaktische Bestrahlung möglich. Zur Therapie von sinuglären Hirnmetastasen kommt bevorzugt die Radiochirurgie zum Einsatz (1 x 18 bzw. 20 Gy), bei multiplen ZNS-Filiae nach Möglichkeit die konventionelle stereotaktischen Bestrahlung, Ist dies bei diffuser Hirnmetastasierung nicht möglich so erfolgt eine Ganzhirnbestrahlung mit 40 Gy und ev. lokaler Dosiserhöhung.



## 12.2 Nicht-Plattenepithelkarzinome ohne Nachweis einer therapie-relevanten genetischen Treiberläsion

### 12.2.1 Erstlinientherapie

#### PD-L1 Positivität auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen

##### 1. Option – Pembrolizumab-Monotherapie

Basierend auf den Resultaten der Keynote 024-Studie stellt Pembrolizumab, unter Beachtung der in der Studie definierten Ein-/ Ausschluss-Kriterien, für diese Patienten einen Standard der Erstlinientherapie dar. Die Therapie sollte derzeit, eine adäquate Verträglichkeit vorausgesetzt, bis zur Progredienz fortgeführt werden.

2. Option – Cis- oder Carboplatin/Pemetrexed/Pembrolizumab (4 Zyklen), gefolgt von einer Pemetrexed/Pembrolizumab-Erhaltungstherapie (basierend auf der Studie Keynote 189)

3. Option (bei Fehlen von Bevacizumab-Kontraindikationen) – Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab/Atezolizumab (4 Zyklen), gefolgt von einer Bevacizumab/Atezolizumab-Erhaltungstherapie (basierend auf der Studie IMpower 150)

4. Option – Carboplatin/Nab-Paclitaxel/Atezolizumab (4 Zyklen), gefolgt von einer Atezolizumab-Erhaltungstherapie (basierend auf der Studie IMpower 130)

Ein direkter Studienvergleich zwischen den genannten Optionen liegt derzeit nicht vor und es muss nach klinischen Kriterien zwischen den Schemata ausgewählt werden. Während die geringere Nebenwirkungsrate für die Pembrolizumab-Monotherapie spricht, kann von einer Kombinationstherapie vermutlich ein etwas besseres und rascheres Ansprechen bei hoher Tumorlast bzw. ausgeprägten tumorassozierten Symptomen erwartet werden. Auch eine tendenziell geringere PD-L1-Expression (50-75%), eine Nichtraucheranamnese bzw. hohe Inflammationszeichen können Argumente für eine Kombinationstherapie sein.

Auf Grund der durch die Inklusion von Bevacizumab gegenüber den anderen Regimen etwas erhöhte Toxizität der 4-fach-Kombination Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab/Atezolizumab empfiehlt der TAKO ihren Einsatz auf die Subgruppe der Patienten mit bestehender Lebermetastasierung zu begrenzen. Diese haben in Subgruppenanalysen überdurchschnittlich gut von einer derartigen Therapie profitiert.

Carboplatin/Nab-Paclitaxel/Atezolizumab kommt vor allem für Patienten mit Kontraindikation gegen Pemetrexed (z. Bsp. auf Grund einer eingeschränkten Nierenfunktion) in Betracht.

**PD-L1-Positivität auf < 50% der Tumorzellen bzw. PD-L1-Negativität**

1. *Option – Cis- oder Carboplatin/Pemetrexed/Pembrolizumab (4 Zyklen), gefolgt von einer Pemetrexed/Pembrolizumab-Erhaltungstherapie* (basierend auf der Studie Keynote 189)
2. *Option (bei Fehlen von Bevacizumab-Kontraindikationen) – Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab/Atezolizumab (4 Zyklen), gefolgt von einer Bevacizumab/Atezolizumab-Erhaltungstherapie* (basierend auf der Studie IMpower 150)
3. *Option: – Carboplatin/Nab-Paclitaxel/Atezolizumab (4 Zyklen), gefolgt von einer Atezolizumab-Erhaltungstherapie* (basierend auf der Studie IMpower 130)

Ein direkter Studienvergleich der angeführten Therapieschemata liegt derzeit nicht vor. Somit muss im Einzelfall zwischen den verfügbaren Optionen gewählt werden. Auf Grund der durch die Inklusion einer antiangiogenen Therapie etwas erhöhte Toxizität der 4-fach-Kombination Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab/Atezolizumab empfiehlt der TAKO ihren Einsatz auf die Subgruppe der Patienten mit bestehender Lebermetastasierung zu begrenzen. Diese haben in Subgruppenanalysen überdurchschnittlich gut von einer derartigen Therapie profitiert.

Carboplatin/Nab-Paclitaxel/Atezolizumab kommt vor allem für Patienten mit Kontraindikation gegen Pemetrexed (z. Bsp. auf Grund einer eingeschränkten Nierenfunktion) in Betracht.

***Cisplatin vs. Carboplatin***

In Keynote 189 war sowohl die Verwendung von Cisplatin als auch Carboplatin erlaubt. In exploratorischen Subgruppenanalysen konnten zwischen den verschiedenen Platinderivaten keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Effektivität nachgewiesen werden.

**12.2.2 Erstlinientherapie bei Performance Status 2**

**PD-L1-Positivität auf  $\geq$  50% der Tumorzellen**

Patienten mit PS 2 waren in der Keynote 024-Studie nicht zugelassen. Formal kann somit keine evidenzbasierte Empfehlung zur Erstlinientherapie mit Pembrolizumab ausgesprochen werden. Die insgesamt gute Verträglichkeit und Daten aus anderen Studien/Serien mit PS 2-Patienten lassen jedoch einen Vorteil für die Immuntherapie auch in dieser Patientengruppe vermuten und den Einsatz rechtfertigen.

### **PD-L1-Positivität auf < 50% der Tumorzellen oder PD-L1-Negativität**

Bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand ist oftmals nur eine Monotherapie möglich. Als Substanzen kommen Vinorelbine, Gemcitabine, Docetaxel, Paclitaxel und Pemetrexed in Betracht. Neuere Daten unterstreichen aber den Wert einer Carboplatin-basierten Kombinationstherapie und belegen bei selektionierten Patienten einen Überlebensgewinn. Daher sollte eine kritischer Nutzen/Risiko Abwägung durchgeführt werden. Für die Kombination eines Platinduplets mit Checkpoint-Inhibitoren liegen derzeit keine belastbaren Daten für PS2-Patienten vor.

### **12.2.3 Erstlinientherapie älterer Patienten**

#### **PD-L1 Positivität auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen**

Das günstige Nutzen-Risikoverhältnis von Pembrolizumab scheint altersunabhängig. Daher gilt diese Substanz auch bei älteren Patienten und PD-L1-Positivität von  $\geq 50\%$  der Tumorzellen als Standard der Erstlinientherapie.

Ältere Patienten die keine Komorbiditäten und einen guten Performance Status aufweisen können, insbesondere bei hoher Tumorlast bzw. dringlichem Response, auch mit der Dreifachkombination Carboplatin/Pemetrexed/Pembrolizumab behandelt werden. Eine gegenüber dem Originalprotokoll reduzierte Carboplatin-Dosis (AUC4) kann dabei in Erwägung gezogen werden. Zumal der Nutzen von Bevacizumab bei Patienten über 70 Jahren eingeschränkt sein, sollte die Kombination Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab/Atezolizumab in dieser Patientengruppe nur bei sehr gutem AZ und fehlenden relevanten Komorbiditäten eingesetzt werden.

Als Alternative für ältere Patienten mit reduziertem AZ oder ausgeprägten Komorbiditäten kommt eine zytostatische Monotherapie in Betracht (vorzugsweise Vinorelbine).

#### **PD-L1 Positivität auf < 50% der Tumorzellen bzw. PD-L1-Negativität:**

Ältere Patienten die keine Komorbiditäten und einen guten Performance Status aufweisen können, auch mit der Dreifachkombination Carboplatin/Pemetrexed/Pembrolizumab behandelt werden. Eine gegenüber dem Originalprotokoll reduzierte Carboplatin-Dosis (AUC4) kann dabei in Erwägung gezogen werden.

Zumal der Nutzen von Bevacizumab bei Patienten über 70 Jahren eingeschränkt sein, sollte die Kombination Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab/Atezolizumab in dieser Patientengruppe nur bei sehr gutem AZ und fehlenden relevanten Komorbiditäten eingesetzt werden.

Als Alternative für ältere Patienten mit reduziertem AZ oder ausgeprägten Komorbiditäten kommt eine zytostatische Monotherapie in Betracht (vorzugsweise Vinorelbine).

## Strahlentherapie

### **12.2.4 Strahlentherapie**

Bei lokaler Beschwerdesymptomatik wie z.B. Schmerzen im Rahmen einer Knochenmetastasierung oder bei symptomatischen ZNS-Metastasen ist eine zusätzliche Strahlentherapie sinnvoll. Knochenmetastasen werden im Allgemeinen mit 40 Gy in Einzeldosen zu 2 Gy bestrahlt. Alternativ ist hier auch eine stereotaktische Bestrahlung möglich. Zur Therapie von sinuglären Hirnmetastasen kommt bevorzugt die Radiochirurgie zum Einsatz (1 x 18 bzw. 20 Gy), bei multiplen ZNS-Filiae nach Möglichkeit die konventionelle stereotaktischen Bestrahlung, Ist dies bei diffuser Hirnmetastasierung nicht möglich so erfolgt eine Ganzhirnbestrahlung mit 40 Gy und ev. lokaler Dosiserhöhung.

## Zweitlinientherapie

### **12.2.5 Zweitlinientherapie**

Die Wahl der Zweitlinienbehandlung ist naturgemäß von der vorangegangenen Erstbehandlung abhängig.

Jene Patienten, die initial mit einer Pembrolizumab-Monotherapie behandelt wurden, sollten, bei Alter < 70 und gutem Performance-Status (0-1) bei Progredienz nach Möglichkeit mit einer Platinduplet-Chemotherapie behandelt werden.

In einer randomisierten Phase III-Studie (Scagliotti et al. JCO 2008, Vol 26 Number 21, p 1-10) erwies sich die Kombination Cisplatin/Pemetrexed bei Adenokarzinomen und großzelligen Karzinomen der Kombination Cisplatin/Gemcitabine hinsichtlich Überleben und Toxizität als überlegen. Daher sollte dieser Kombination der Vorzug gegeben werden. Ein Phase-III-Vergleich von Cisplatin/Pemetrexed mit anderen Kombinationstherapien (z. Bsp. Cisplatin/Vinorelbine) liegt nicht vor.

#### **Cisplatin vs. Carboplatin**

Cisplatin zeigt gegenüber Carboplatin (AUC 6) in der Kombinationstherapie eine signifikant höhere Remissionsrate und bei Kombination mit Taxanen oder Vinorelbine einen Überlebensgewinn. Damit sollte Carboplatin nur bei Vorliegen einer Cisplatin-Kontraindikation eingesetzt werden.

#### **Platinkombination + Bevacizumab**

Bevacizumab erbrachte als Zusatz zu einer Chemotherapie mit Paclitaxel/Carboplatin in einer randomisierten Phase-III-Studie eine Verbesserung des Gesamt-Überlebens. Patienten mit Plattenepithel-Histologie, anamnestisch fassbaren Hämoptysen, unbehandelten ZNS-Metastasen, vorbestehender therapeutischer Antikoagulation, kardiovaskulären Komorbiditäten, sowie medikamentös unzureichend kontrollierter arterieller Hypertonie, waren

jedoch auf Grund des Toxizitätsprofils von Bevacizumab von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Auf Basis dieser Daten, kann die Verabreichung von Bevacizumab bei Verwendung von Carboplatin/Paclitaxel und unter besonderer Berücksichtigung der Kontraindikationen empfohlen werden. Entsprechend einer Subgruppenanalyse sind bei Patienten > 70a häufiger Bevacizumab-induzierte Toxizitäten zu erwarten, sodass für diese Patientengruppe der klinische Nutzen schlechter belegt ist. Die empfohlene Dosis von Bevacizumab in Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel ist 15 mg/kg KG alle 3 Wochen.

Nach derzeitiger Datenlage scheint der Effekt von Bevacizumab in Kombination mit Gemcitabine/Cisplatin geringer ausgeprägt zu sein. Auch erwies sich in dieser Kombination Bevacizumab in einer Dosierung von 7,5 mg/kg alle 3 Wochen gleichwertig mit 15 mg/kg alle 3 Wochen.

### **Erhaltungstherapie**

Bei nichtsquamösem NSCLC und Erreichen einer CR, PR oder SD nach 4 Zyklen einer Kombination Platin/Pemetrexed sowie einem Performance-Status von 0 oder 1 eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen) bis zur Progredienz oder inakzeptablen Toxizität empfohlen.

Für Patienten nach Erstlinientherapie mit Cis- oder Carboplatin/Pemetrexed/Pembrolizumab bzw. Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab/Atezolizumab stellt Docetaxel ± Ramucirumab oder Nintedanib die Therapie der Wahl dar. Die Zugabe der antiangiogenen Substanzen war vor allem für Patienten von Vorteil, die nicht oder nur kurz auf die Erstlinien-Chemotherapie angesprochen hatten. Da ein prädiktiver Biomarker für die Auswahl der Nintedanib- bzw. Ramucirumab-Therapie nicht zur Verfügung steht, kann dieses klinische Kriterium (neben der Beachtung der Kontraindikationen für eine antiangiogene Therapie) als Mitentscheidungskriterium für die Therapiewahl herangezogen werden.

Erhielten PS2-Patienten initial eine Carboplatin-basierte CTX-Kombination, so sollte in der zweiten Therapielinie eine Immuntherapie mit einem der dafür zugelassenen Checkpoint-Inhibitoren erfolgen (Nivolumab/Atezolizumab/Pembrolizumab bei PD-L1 >1%).

### **12.2.6 Drittlinientherapie**

Je nach zuvor bereits erhaltenen Therapien können hier entweder Docetaxel ± Ramucirumab oder Nintedanib, Pemetrexed sowie alternativ Erlotinib zum Einsatz kommen.

## Erhaltungstherapie

## Drittlinientherapie

### 12.3 NSCLC mit Nachweis aktivierender EGFR-Mutationen

Als klassische aktivierende EGFR-Mutationen gelten die Deletion 19 und die Punktmutation L858R im Exon 21. Die Datenlage zur Therapie mit EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren ist nur für diese Mutationen auf hohem Evidenzlevel abgesichert. Die folgenden Ausführungen nehmen daher ausschließlich auf diese Mutations-Subtypen Bezug. Seltener Mutationen werden in einem separaten Subkapitel abgehandelt.

#### 12.3.1 Erstlinientherapie

Die Erstlinienbehandlung von Patienten mit EGFR-Mutationen sollte mit EGFR-TKI's erfolgen. Dafür stehen derzeit grundsätzlich Osimertinib, Afatinib, Dacomitinib, Gefitinib und Erlotinib ( $\pm$  Bevacizumab) zur Verfügung.

Osimertinib ist ein EGFR-TKI der 3. Generation. Charakteristisch für die Substanz ist eine hohe inhibitorische Aktivität am EGF-Rezeptor bei Bestehen einer EGFR-Mutation sowie auch bei zusätzlichem Vorliegen der T790M-Mutation, welche Resistenz gegen EGFR-TKI's der 1. und 2. Generation verursacht. Eine geringe Signalhemmung am Wild-Typ-EGFR sorgt gleichzeitig für ein vergleichsweise günstiges Toxizitätsprofil. In FLAURA, einer randomisierten Phase III-Studie, wurde Osimertinib in der Erstlinientherapie von EGFR-mutierten Tumoren mit Gefitinib/Erlotinib (wahlweise) verglichen und konnte eine deutliche Verlängerung des PFS bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit erreichen. Bezüglich des OS zeigte sich in der Erstauswertung ein Trend zugunsten von Osimertinib, der jedoch derzeit das statistische Signifikanzniveau noch nicht erreichte. In FLAURA und einigen weiteren Studien konnte insbesondere eine hohe ZNS-Aktivität von Osimertinib nachgewiesen werden.

In einer randomisierten Phase II-Studie (LUX-Lung 7) wurde die Wirksamkeit von Afatinib und Gefitinib direkt miteinander verglichen. Eine Afatinib-Therapie resultierte dabei in einer zahlenmäßig moderaten jedoch statistisch signifikanten Verbesserung des PFS sowie der Ansprechrate bei allerdings etwas ausgeprägterer Toxizität. Im OS war kein signifikanter Unterschied nachzuweisen, hinsichtlich QoL ergab sich weder ein Benefit noch ein Detriment.

Mit Dacomitinib hat ein weiterer Zweitgenerations-EGFR-TKI in einer randomisierten Phase III-Studie (ARCHER 1050) hinsichtlich PFS und OS Überlegenheit gegenüber Gefitinib zeigen können. Höhere Toxizität und Nachteile in der Lebensqualitäts-Analyse reduzieren jedoch die klinische Wertigkeit dieser Ergebnisse.

Ein direkter Vergleich zwischen Osimertinib und Afatinib bzw. Dacomitinib liegt derzeit nicht vor. Damit ist auch das Konzept einer Upfront Afatinib- oder Dacomitinib-Therapie gefolgt von einer Osimertinib-Zweitlinientherapie bei

Nachweis einer T790M-Mutation formal nicht gegen eine Osimertinib-Erstlinientherapie getestet.

Auf Grund der soliden Phase III-Daten mit hoher Effektivität und moderater Toxizität ist aus der Sicht des TAKO Osimertinib für die Mehrzahl der Patienten als Erstlinientherapie zu bevorzugen. Dies gilt insbesondere, wenn eine ZNS-Metastasierung besteht. Eine Sequenz-Strategie (EGFR-TKI der 1. oder 2. Generation gefolgt von Osimertinib bei T790M-Positivität; s. Kapitel Zweitlinientherapie) stellt jedoch derzeit, bis zum Vorliegen reifer OS-Daten aus FLAURA und AURA 3, eine weiterhin vertretbare Alternative dar. Dies gilt insbesondere dann, wenn Zugang zu einer hochsensitiven T790M-Mutationsdiagnostik (vorzugsweise aus Plasma und Gewebe) besteht.

Die Kombination Erlotinib/Bevacizumab verlängert gegenüber einer alleinigen Erlotinib-Therapie das PFS. Ein OS-Benefit war jedoch in mittlerweile zwei Studien nicht nachweisbar. Auf Grund der durch Bevacizumab zusätzlich verursachten Toxizität und der Tatsache, dass mit einer Osimertinib-Monotherapie idente PFS-Werte erreicht werden können, wird diese Therapie seitens des TAKO nicht empfohlen.

Sollte es unter einer TKI-Therapie zu einer isolierten Progredienz einer einzelnen metastatischen Läsion kommen (Oligoprogridenz), so ist eine Lokaltherapie dieser Läsion unter gleichzeitiger Fortführung der zuvor verabreichten TKI-Therapie zu empfehlen.

Kommt es, bei klinisch gutem Allgemeinzustand, zu einer bildgebend nur langsamen und asymptomatischen Progredienz, so ist eine Fortführung der TKI-Therapie ebenfalls vertretbar (Treatment beyond progression).

### **12.3.2 Zweit- und Spätlinientherapie**

Bei multilokulärer und/oder klinisch relevanter Progredienz unter einer EGFR-TKI-Erstlinientherapie muss eine Therapieumstellung erfolgen.

Es sollte mittels Liquid Biopsy nach resistenzvermittelnden Sekundärmutationen im EGFR-Gen gesucht werden. Gelingt dieser Nachweis aus der Flüssig-Biopsie nicht, so muss, wenn klinisch vertretbar, eine Rebiopsie aus einer der progredienten Tumorkläsionen erfolgen, um die entsprechenden Analysen auf Gewebebasis zu wiederholen.

### **Zustand nach Osimertinib-Erstlinienbehandlung**

Bei Fehlen von Kontraindikationen stellt die Verabreichung von Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab/Atezolizumab basierend auf den Ergebnissen der IMpower 150-Studie eine der Standardoptionen dar. Eine alleingige Platinduplet-Therapie mit Pemetrexed als Partner stellt eine jedoch nach wie vor vertretbare Alternative dar.

## **Zweit- und Spätlinientherapie**

## spätere Therapielinien

Eine Rebiopsie zum Zeitpunkt der Progredienz ist nicht standardmäßig zu fordern, sollte jedoch erwogen werden. In seltenen Fällen kann eine Transformation in ein SCLC nachgewiesen, und eine dieser Histologie entsprechende systemische Therapie eingesetzt werden. Das molekularpathologische Spektrum an Osimertinib-Resistenzmechanismen ist noch nicht abschließend charakterisiert. In Einzelfällen konnte jedoch das sekundäre Auftreten alternativer genetischer Treiber (MET-Mutationen, MET-Amplifikationen, BRAF-Mutationen, RET-Translokationen etc.) nachgewiesen werden, sodass sich daraus Therapieansätze ergeben können. Für eine der häufigsten Resistenzmutationen (C797S), existiert derzeit noch keine etablierte zielgerichtete Therapie.

### **Z.n. Erstlinienbehandlung mit einem EGFR-TKI der 1. oder 2. Generation**

Es sollte mittels Liquid Biopsy nach resistenzvermittelnden Sekundärmutationen im EGFR-Gen gesucht werden. Gelingt dieser Nachweis aus der Flüssig-Biopsie nicht, so muss, wenn klinisch vertretbar, eine Rebiopsie aus einer der progredienten Tumoraläsionen erfolgen, um die entsprechenden Analysen auf Gewebebasis zu wiederholen.

Bei Nachweis einer T790M-Resistenzmutation (in entweder der Liquid-Biopsy oder aus der Tumor-Rebiopsie) sollte Osimertinib in der Zweitlinientherapie zum Einsatz kommen. Kann T790M nicht nachgewiesen werden, so entsprechen die Empfehlungen jenen nach Osimertinib-Erstlinientherapie.

### **12.3.3 Spätere Therapielinien**

Sind alle TKI-Optionen ausgeschöpft und in der Rebiopsie keine alternativen therapierelevanten genetischen Treiberläsionen nachweisbar so sollte entweder Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab/Atezolizumab oder Platin/Pemetrexed zum Einsatz kommen..

In weiterer Folge entsprechen die Empfehlungen dann jenen für nicht-squämöse NSCLC's ohne genetische Treiber.

Der Versuch einer Reinduktions-Therapie mit einem EGFR-TKI ist unter Umständen in später Linie zu erwägen, da ein neuerliches Ansprechen im klinischen Alltag bei einem Teil dieser Patienten zu beobachten ist.

Der Einsatz einer Immun-Checkpoint-Inhibitor-Monotherapie sollte, unabhängig vom Ausmaß der PD-L1-Expression, erst nach Ausschöpfen anderer Optionen erfolgen, da die derzeit publizierten Daten vermuten lassen, dass die Effektivität der Immuntherapie bei Tumoren mit genetischen Treiberläsionen unterdurchschnittlich sein dürfte.



### **Seltene EGFR-Mutationen**

Insertionen im Exon 20 gelten als schlecht responsiv gegenüber den derzeit verfügbaren EGFR-TKI's, sodass diese Patienten nicht upfront mit EGFR-TKI's behandelt werden sollten. In späteren Linien ist der Einsatz jedoch gerechtfertigt. Spezifische Inhibitoren für Exon 20 EGFR-Mutationen sind derzeit in Entwicklung (Poziotinib, TAK-788)

In seltenen Fällen (die Häufigkeit ist von der Sensitivität der verwendeten Methodik abhängig) kann schon vor Beginn der TKI-Therapie eine T790M-Mutation im Tumorgewebe nachgewiesen werden. Diese Patienten sollten Osimertinib als Erstlinientherapie erhalten.

Bei allen anderen detektierbaren EGFR-Mutationen scheinen TKI's über eine gewisse Wirksamkeit zu verfügen. Die solidesten Daten liegen dabei für Afatinib sowie Osimertinib vor. Auf Grund der geringen Patientenzahlen ist jedoch eine eindeutige Einordnung der TKI-Option in die Algorithmen derzeit nicht möglich.

## **12.4 NSCLC mit Nachweis eines ALK-Rearrangements**

### **12.4.1 Erstlinientherapie**

ALK-Inhibitoren sind als Standard in der Erstlinientherapie dieser Patienten etabliert und sollten einer konventionellen Chemotherapie vorgezogen werden. Derzeit stehen dafür Alectinib, Crizotinib und Ceritinib zur Verfügung. Basierend auf den Daten der ALEX-Studie, in der Crizotinib und Alectinib direkt miteinander verglichen wurden, ist Alectinib auf Grund der besseren Wirksamkeit und geringeren Toxizität als bevorzugte Option anzusehen.

Sollte es unter einer ALK-TKI-Therapie zu einer isolierten Progredienz einer einzelnen metastatischen Läsion kommen, so ist eine Lokalthherapie dieser Läsion unter gleichzeitiger Fortführung der zuvor verabreichten TKI-Therapie zu empfehlen.

Auch bei isoliertem ZNS-Progress und gleichzeitig erhaltener Krankheitskontrolle im Körperstamm kann die TKI-Therapie fortgeführt werden, sofern mittels Radiotherapie die ZNS-Metastasierung kontrolliert werden kann.

### **12.4.2 Zweitlinientherapie**

#### **Zustand nach Alectinib-Vorbehandlung**

Eine Rebiopsie (ggf. alternativ Liquid-Biopsy) zur Erfassung von sekundären Resistenzmutationen bzw. nicht ALK-abhängigen Resistenzmechanismen wird angeraten. Sind resistenzvermittelnde ALK-Mutationen nachweisbar, so sollten Zweit- und Drittgenerations ALK-TKI's (Lorlatinib, Brigatinib, Ceritinib, Entrectinib) entsprechend ihrem gegen die jeweilige Mutation gegebenen

## **Erstlinientherapie**

## **Zweitlinientherapie**

## spätere Therapielinien

Wirkungsgrad Einsatz finden. Nach derzeitigem Stand weist Lorlatinib hier das breiteste Wirkspektrum auf (insbesondere mit Effektivität bei Vorliegen einer G1202R-Mutation). Sind keine resistenzvermittelnden Mutationen nachweisbar, so kann alternativ auch eine platinbasierte Chemotherapie (Platin/Pemetrexed) zum Einsatz kommen.

### **Z.n. Crizotinib-Vorbehandlung**

In diesem Setting empfiehlt sich der Einsatz von alternativen ALK-Inhibitoren wie Alectinib, Ceritinib oder Brigatinib. Rezente Daten weisen dabei darauf hin, dass die Einnahme von Ceritinib in reduzierter Dosis von 450 mg tgl. zusammen mit einer fettarmen Mahlzeit der ursprünglich empfohlenen Dosis von 750 mg nüchtern eingenommen überlegen sein dürfte.

### **12.4.3 Spätere Therapielinien**

Neben dem Einsatz von Lorlatinib sollte auch die Gabe einer platinbasierten Kombinationstherapie erwogen werden. In späterer Folge können auch Docetaxel-basierte Schemata zur Anwendung kommen.

Eine Monotherapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren sollte, unabhängig vom Ausmaß der PD-L1-Expression, erst nach Ausschöpfen anderer Optionen erfolgen, da die derzeit publizierten Daten vermuten lassen, dass die Effektivität der Immuntherapie bei Tumoren mit genetischen Treiberläsionen unterdurchschnittlich sein dürfte.

## **12.5 NSCLC mit Nachweis eines ROS1-Rearrangements**

## Erstlinientherapie

### **12.5.1 Erstlinientherapie**

Crizotinib, das neben seiner Aktivität gegen ALK und MET auch ein potenter ROS1-Inhibitor ist, hat in mehreren Phase II-Studien hohe Wirksamkeit und moderate Toxizität gezeigt und scheint im indirekten Vergleich (randomisierte Studien liegen derzeit nicht vor) einer Standard-Chemotherapie überlegen. Auf Basis dieser Daten ist Crizotinib somit als Standardtherapie in der Erstliniensituation anzusehen. Klinisch relevante Wirksamkeit konnte in dieser Situation auch für Ceritinib gezeigt werden. Die insgesamt höhere Toxizität lassen Ceritinib jedoch als Reservepräparat erscheinen.

Sollte es unter einer Crizotinib-Therapie zu einer isolierten Progredienz einer einzelnen metastatischen Läsion kommen, so ist eine Lokalthherapie dieser Läsion unter gleichzeitiger Fortführung der zuvor verabreichten TKI-Therapie zu empfehlen.

Auch bei isoliertem ZNS-Progress und gleichzeitig erhaltener Krankheitskontrolle im Körperstamm kann die Crizotinib-Therapie fortgeführt werden, sofern mittels Radiotherapie die ZNS-Metastasierung kontrolliert werden kann.

### **12.5.2 Zweitlinientherapie**

Wenn immer klinisch vertretbar, sollte zum Zeitpunkt der Progredienz unter Crizotinib eine Tumor-Rebiopsie erfolgen. Diese dient dem potenziellen Nachweis evtl. sekundärer ROS1-Mutationen, welche resistenzvermittelnd sein können, sowie der Detektion alternativer genetischer Treiber. Diese Analytik kann, sofern die Diagnostik qualitätsgesichert etabliert ist, auch an Liquid-Biopsies erfolgen.

Kann in dieser molekularpathologischen Analyse kein Resistenzmechanismus nachgewiesen werden, so ist entweder eine Standard-Chemotherapie für Nicht-PE-Karzinome oder der Einsatz von Lorlatinib (ROS1-Inhibitor der 2. Generation) zu empfehlen.

Bei Nachweis einer sekundären ROS1-Mutation sollte die Gabe von Lorlatinib (vorzugsweise in Studien) erwogen werden. Bei Vorliegen einer G2032R-Mutation, die zu einer Resistenz gegen Lorlatinib führt, suggerieren präklinische Daten alternativ den Einsatz von Cabozantinib. Eine Standard-Chemotherapie ist jedoch ebenfalls als valide Option anzusehen. Die Verfügbarkeit von ROS-Inhibitoren der nächsten Generation (z. Bsp. Repotrectinib) sollte ggf. geprüft werden.

### **12.5.3 Späte Therapielinien**

In dieser Situation stehen sämtliche Optionen die in den Kapiteln zu den späteren Therapielinien Nicht-squamöser NSCLC beschrieben wurden zur Verfügung. Der Einsatz von Immun-Checkpoint-Inhibitoren als Monotherapie sollte, unabhängig vom Ausmaß der PD-L1-Expression, erst nach Ausschöpfen anderer Optionen erfolgen, da die derzeit publizierten Daten vermuten lassen, dass die Effektivität der Immuntherapie bei Tumoren mit genetischen Treiberläsionen unterdurchschnittlich sein dürfte.

## **12.6 NSCLC mit Nachweis anderer, seltener genetischer Treiberläsionen**

### **NSCLC mit BRAFV600E-Mutation**

Phase II-Studien haben, analog zu den Daten BRAF-mutierter Melanome, eine hohe Effektivität einer Kombination von Dabrafenib (BRAF-Inhibitor) mit Trametinib (MEK-Inhibitor) gezeigt. Nach der nun erfolgten Zulassung ist der Einsatz dieser TKI-Kombination in der Erstlinientherapie zu empfehlen.

## **Zweitlinientherapie**

## **späte Therapielinien**

Kommt es unter dieser Therapie zu einer Krankheitsprogredienz so sollten die Standard-Chemotherapieoptionen für Nicht-PE-Karzinome zum Einsatz kommen. Der Stellenwert einer Immun-Checkpoint-Inhibitor Monotherapie ist derzeit unklar. In retrospektiven Serien liegen die Ansprechraten bei BRAF-mutierten Tumoren in ähnlicher Höhe wie bei NSCLC's ohne genetischen Treiber.

### **NSCLC mit anderen genetischen Treiberläsionen**

Für einige genetische Treiberläsionen liegt Evidenz aus kleinen, nicht randomisierten Studien oder Fallserien vor, dass der Einsatz von zielgerichteten Therapien von therapeutischem Wert sein könnte. Im Einzelfall stellt somit, sofern eine standardisierte Diagnostik verfügbar ist, eine solche Therapie eine Option in später Therapielinie dar. Die folgende Auflistung gibt einen Überblick über die verfügbaren Optionen:

#### **verfügbare Optionen**

MET-Amplifikationen:	Crizotinib
MET-Exon 14-Mutationen:	Crizotinib
RET-Rearrangement:	LOXO292, BLU499, Cabozantinib, Vandetanib, Alectinib
Her2-Mutationen:	Afatinib, TDM1
NTRK-Genfusionen:	Larotrectinib, Entrectinib, Repotrectinib

# 13 SCLC

Das kleinzellige neuroendokrine Bronchialkarzinom ist durch ein sehr aggressives biologisches Verhalten und unbehandelt durch ein kurzes medianes Überleben charakterisiert. Nach Diagnosesicherung sollte die Therapie ohne weitere Verzögerungen begonnen werden.

## **Stadieneinteilung**

Neben der sonst üblichen Stadieneinteilung nach TNM wie beim NSCLC ist eine vereinfachte Einteilung in limitierte Erkrankung und fortgeschrittene Erkrankung gebräuchlich (limited disease LD vs. extensive disease ED) und für die Therapieplanung weiterhin von praktischer Bedeutung. Eine Stadienzuordnung entsprechend dem aktuellen UICC-Staging-System (TNM-Version 8) sollte jedoch in jedem Fall erfolgen bzw. in der entsprechenden Diagnosedokumentation angeführt werden.

## **Limited disease (30%)**

Begrenzung des Tumors auf eine Thoraxhälfte mit oder ohne Befall des Mediastinums und der gleichseitigen supraclavikulären Lymphknoten. In therapeutischer Hinsicht ist dabei vor allem auch die Frage zu berücksichtigen, ob die Gesamtheit der Erkrankung in einem Strahlenfeld mit tolerabler Größe behandelt werden kann.

## **Extensive disease (70%)**

Disseminierte Erkrankung, Vena cava-superior-Syndrom oder maligner Pleuraerguß (unabhängig von weiteren Tumormanifestationen).

Die Therapieplanung richtet sich primär nach den Stadien LD vs. ED

## **13.1 Limited disease**

### **13.1.1 Primäre Radiochemotherapie**

Im Stadium der LD erfolgt eine konkomitante oder sequentielle Radiochemotherapie mit Cisplatin/Etoposid. Bei konkomitanter Therapie sollte ein möglichst frühzeitiges Einsetzen der Radiotherapie (vorzugsweise ab dem ersten oder zweiten Zyklus Chemotherapie) angestrebt werden. Eine hyperfraktionierte Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 45 Gy ist, sofern logistisch möglich, im Zuge einer konkomitanten Radiochemotherapie zu bevorzugen.

Für Patienten, denen auf Grund eines reduzierten Performance Status, des Vorliegens von Komorbiditäten oder des Alters eine konkomitante Radiochemotherapie nicht zumutbar ist, ist ein sequentielles Vorgehen (4 Zyklen

**limitierte und  
fortgeschrittene  
Erkrankung**

## very limited disease

Cisplatin/Etoposid gefolgt von Radiotherapie) zu empfehlen. Bei sequentieller Therapie sollte der Abstand zwischen letzter Chemotherapie und Strahlentherapie möglichst kurz gehalten werden. Die Bestrahlungsdosis beträgt 50,4 bis 59,4 Gy (1,8 Gy 5 x / Woche).

Bei Vorliegen einer Kontraindikation zur Platintherapie empfiehlt sich eine sequentielle Therapie (platinfreie Chemotherapie gefolgt von Strahlentherapie), da nur von einer platinhaltigen konkomitanten Radiochemotherapie ein Überlebensgewinn zu erwarten ist.

### **13.1.2 Primäre Operation bei Very Limited Disease**

Eine primäre Operation kommt nur in sehr frühen Tumorstadien mit kleinen peripheren Tumoren (T1-2N0M0) in Betracht, wobei der Stellenwert der Chirurgie gegenüber einer primären Radiochemotherapie schlecht definiert ist. Eine Pneumektomie sollte auf Grund der studienmäßig unzureichend abgesicherten Indikation und des daher ungünstigen Nutzen/Risiko Verhältnisses vermieden werden. Nach erfolgter Operation ist die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie mit Cisplatin/Etoposid (4 Zyklen) empfohlen. Die postoperative mediastinale Strahlentherapie ist bei befallenen N2 Lymphknoten günstig.

### **13.1.3 Primäre SBRT bei Very Limited Disease und funktioneller Inoperabilität**

Bei funktioneller Inoperabilität ist in sehr frühen Tumorstadien mit kleinen peripheren Tumoren (T1-2N0M0) eine stereotaktische Radiotherapie des Primärtumors, gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie mit Cisplatin/Etoposid (4 Zyklen) als Alternative möglich.

### **13.1.4 Alleinige systemische Therapie**

Diese sollte jenen Patienten vorbehalten bleiben, die aufgrund ihrer sehr schlechten Lungenfunktion nicht bestrahlt werden können. Die Empfehlungen sind analog zu jenen der palliativen Therapie im Stadium der Extensive Disease.

### **13.1.5 Prophylaktische Ganzhirnbestrahlung**

Diese sollte allen Patienten, die nach Primärtherapie einen Response aufweisen, im Anschluss an die Radiochemotherapie angeboten werden. Eine Gesamtdosis von 30 Gy in Einzeldosen zu 2 Gy ist ausreichend.

### **Anzahl der Chemotherapiezyklen**

Bei paralleler Chemoradiotherapie 4 Zyklen Chemotherapie.

Bei sequentieller Therapie 4 Zyklen Chemotherapie. Voraussetzung für die

sequentielle Strahlentherapie ist zumindest eine partielle Remission nach Ende der Chemotherapie.

## 13.2 Extensive disease

### 13.2.1 Erstlinientherapie

#### **Systemische Therapie**

Basierend auf den Daten der IMpower 133-Studie stellt die Verabreichung von 4 Zyklen der Kombination Carboplatin/Etoposid/Atezolizumab gefolgt von einer Atezolizumab-Erhaltungstherapie den Therapiestandard dar. Einschränkung ist zu beachten, dass Patienten mit ZNS-Metastasen nur dann in die Studie eingeschlossen werden durften, wenn diese vorbehandelt und asymptomatisch waren. Im Rahmen des TAKO halten wir den Einsatz der oben genannten Therapie jedoch auch im Falle von kleinen asymptomatischen ZNS-Metastasen für gerechtfertigt, die zuvor keiner Strahlentherapie unterzogen wurden.

Zumal die Zulassung von Atezolizumab in dieser Indikation derzeit noch nicht erfolgt ist, kann die alleinige Gabe von Cis- oder Carboplatin/Etoposid noch als akzeptable Option angesehen werden. Alternativen bei reduziertem Performance Status stellen anthrazyklinhaltige Protokolle (ACO, EpiCo) sowie Topotecan dar.

#### **Strahlentherapie**

Die Indikation ist individuell zu stellen und ist primär palliativ und gilt nur für Patienten mit Ansprechen nach systemischer Therapie..

Eine prophylaktische Schädelbestrahlung hat in einer Studie auch bei ED-SCLC-Patienten einen Überlebensvorteil gezeigt und stellt somit eine valide Behandlungsoption dar. Alternativ kann, mit identem Langzeitüberleben jedoch geringerer Radiotoxizität, auch eine Watch-And-Wait-Strategie mit 3-monatiger MRT-Kontrolle erfolgen.

Eine konsolidierende thorakale Radiotherapie kann erwogen werden. Dies gilt insbesondere wenn initial ein ausgedehnter thorakaler Befall bestand und wenig extrathorakale Tumorlast vorliegt. Parallel zu einer laufenden Atezolizumab-Erhaltungstherapie ist die Thorax-Bestrahlung studienmäßig nicht untersucht und daher zurückhaltend einzusetzen.

Darüber hinaus sollte eine Radiatio individuell auch in speziellen palliativen bzw. symptomorientierten Situationen diskutiert werden.

systemische Therapie

Strahlentherapie

## Zweitlinientherapie

### **13.2.2 Zweitlinientherapie**

Progredienz unter laufender Therapie Chemotherapie bzw. innerhalb von 90 Tagen nach Abschluss der Chemotherapie (Platinresistenz): Bei Performance-Status 0-1 sollte mit dem Patienten der Einsatz einer Zweitlinientherapie mit entweder Topotecan oder ACO/EpiCo diskutiert werden.

Progredienz nach einem chemotherapiefreien Intervall > 90 Tage: In dieser Situation ist eine Reinduktion mit Platin/Etoposid zu empfehlen. Tritt die Progredienz unter laufender Atezolizumab-Erhaltungstherapie auf, so sollte diese abgesetzt werden, da derzeit nicht geklärt ist ob eine Fortführung der Immuntherapie parallel zur Chemotherapie-Reinduktion zielführend ist.

## Drittlinientherapie

### **13.2.3 Drittlinientherapie**

Bei Progredienz nach platinbasierter Reinduktionstherapie und weiterhin gutem Performance-Status (ECOG 0-1) sollte mit dem Patienten der Einsatz einer Chemotherapie mit Topotecan oder ACO/EpiCo diskutiert werden.

In Phase I/II Studien konnte gezeigt werden, dass der Einsatz einer Immuntherapie im Sinne von PD1/PD-L1-Inhibitoren bzw. der Kombination Nivolumab/Ipilimumab bei einem Teil der SCLC-Patienten zu tiefen und lang anhaltenden Remissionen führen kann. In der bisher einzigen in Abstract-Form publizierten randomisierten Phase III-Studie (Checkmate 331) hat sich Nivolumab in der Zweitlinientherapie in einem gemischten Kollektiv von Platin-sensitiven bzw. -resistenten SCLC-Patienten als gegenüber Topotecan nicht überlegen gezeigt. In der Subgruppe der Platin-resistenten Tumore, war jedoch ein größerer Nutzen von Nivolumab nachweisbar. Dies und die Tatsache, dass andere Analysen ein besseres Ansprechen von Checkpoint-Inhibitoren bei PD-L1-Positivität und/oder hoher Tumor-Mutationslast suggerieren, positioniert Immuntherapeutika trotz bisher fehlender formaler Zulassung in der späten Therapielinie im Einzelfall als Alternative zur klassischen Chemotherapie.

Bei hoher DLL3-Expression auf den Tumorzellen kann auch der Einsatz von Rovalpituzumab-Tesirine im Rahmen eines Named Patient Use-Programms erwogen werden.



# 14 Tumornachsorge und Verlaufskontrollen

## 14.1 Nachsorge des kurativ behandelten Patienten

Sie dient der möglichst frühzeitigen Erfassung und Behandlung von therapiebedingten Nebenwirkungen, sowie der frühzeitigen Diagnose eines Rezidives oder Zweittumors.

Rauchern muss eine Nikotinkarenz empfohlen werden (ggf. mit pharmakologischer und psychologischer Unterstützung). Den Patienten sollte die Teilnahme an spezifischen Trainingsprogrammen sowie Maßnahmen angeboten werden, die eine medizinische, berufliche und psychosoziale Rehabilitation ermöglichen.

## 14.2 Nachsorgeintervall

In den beiden ersten Jahren nach Abschluss der Behandlung erfolgen Nachsorgeuntersuchungen im Abstand von 3 Monaten, dann alle 6 Monate bis zum 5. Jahr nach Abschluss der Behandlung, anschließend jährlich.

anfangs 3-Monatsintervall

## 14.3 Umfang der Nachsorgeuntersuchungen

- a. Anamneseerhebung, Allgemeinzustand nach WHO, Allgemeinbefinden, Gewichtsverlauf, Schluckbeschwerden, Hustencharakteristik, Hustenintensität, Auswurf, Hämoptysen, Atemnot, Schmerzen
- b. Komplette klinische Untersuchung
- c. Laboruntersuchungen:  
BB, Elektrolyte, Kreatinin, GPT, alk.Phosphatase, Bilirubin gesamt, LDH, CRP
- d. Bildgebende Untersuchungen:  
Erstes CT-Körperstamm mit KM nach 6 Monaten, dann 1x jährlich bis zum 5. Jahr, ansonsten Thorax-Röntgen und abdominelle Sonographie.  
Ab dem 5. Jahr: Low Dose CT-Thorax jährlich
- e. Der weitere Untersuchungsumfang erfolgt symptomorientiert bzw. aufgrund anamnestischer Hinweise.

Intensiviertes Nachsorgeschema nach stereotaktischer Radiotherapie: (lokaler Standard, Radioonkologie Innsbruck)

Klinische Kontrolle ca. 10 bis 14 d nach SBRT zur Erfassung akuter NW. In der Folge Körperstamm-CT mit KM + klinische Kontrolle alle 3 Monate für die ersten 2 Jahre, dann Körperstamm-CT mit KM + klinische Kontrolle alle

6 Monate im 3. Jahr, anschließend jährlich bis zum Jahr 5. Ab dem 5. Jahr Low-Dose-CT-Thorax jährlich.

#### 14.4 Verlaufskontrollen beim Patienten ohne kurative Option

In diesem Stadium stehen Symptomkontrolle und der Erhalt der bestmöglichen Lebensqualität, sowie das Erfassen von Nebenwirkungen oder Komplikationen der Therapie im Vordergrund. Der Untersuchungsumfang und die Nachsorgeintervalle sollten sich an der klinischen Symptomatik orientieren mit Kontrollen mindestens alle 3 Monate.

Bei Patienten mit weiteren Therapieoptionen ist ein Nachsorgeintervall von 6 bis 8 Wochen empfohlen.

#### 14.5 Umfang der Nachsorgeuntersuchungen

- a. Allgemeinzustand nach WHO, Allgemeinbefinden, Gewichtsverlauf, Schluckbeschwerden, Hustencharakteristik, Hustenintensität, Auswurf, Hämoptysen, Atemnot, Schmerzen
- b. Komplette klinische Untersuchung
- c. Laboruntersuchungen:  
BB, Elektrolyte, Kreatinin, GPT, alk. Phosphatase, Bilirubin, LDH, CRP
- d. CT-Thorax/Gesamtabdomen inkl. KM-Gabe
- e. Der weitere Untersuchungsumfang erfolgt symptomorientiert bzw. aufgrund anamnestischer Hinweise.



