

Dieser Behandlungspfad stellt die diagnostische und Therapiestrategie im LKZ Hemer dar. Er ist nicht als alleinige Entscheidungsgrundlage geeignet. Im Detail wird auf die S3-Leitlinie Lungenkarzinom (AWMF Langversion 2.1, Dezember 2022) und die aktuellen ASCO, ESMO, DGHO und NCCN-Guidelines verwiesen.

1. Diagnostik

Dem Patienten wird nur die Diagnostik zugemutet, die für eine sichere Therapieplanung erforderlich ist. Eine histologische Klärung ist prinzipiell anzustreben!

Basis	Fakultativ
<ul style="list-style-type: none"> • Anamnese • Körperliche Untersuchung • Labor • EKG • BGA, DLCO, Body • Röntgen-Thorax in 2 Ebenen • CT-Thorax und Oberbauch mit KM, einschl. Leber und Nebennierenregion (Standardverfahren zur prätherapeutischen Diagnostik der N-Situation) • Oberbauchsonographie, • NMR-Schädel (bei neurologischen Beschwerden oder im Stadium II und III, Stad. I (Adeno-Ca) bei geplanter operativer Therapie oder Radiochemotherapie in kurativer Intention) • Im Stadium IB – IIIB bei kurativer Behandlungsintention PET (mediast. LK-Staging und Metastasenausschluss) (vor EBUS) • Bronchoskopie flexibel (Histologie-/Zytologie-Gewinnung) 	<ul style="list-style-type: none"> • ggf. starre Bronchoskopie in Allgemeinanästhesie: transbronchiale Biopsie, Nadelbiopsie, EBUS-TBNA mit med. LK-Staging (LK 4 re. + li., LK 7 und LK10). • MRT-Thorax (bei Pancoast-Situation, wenn therapeutische Konsequenzen zu erwarten) • Bei Verdacht auf Mediastinalinvasion Thorax-Sono oder MRT, ev. VATS • Mediastinoskopie/VAMLA <ul style="list-style-type: none"> - nach Bedarf zum mediastinalen Staging (z.B. pos. PET / neg. EBUS bei gegebener OP-Option in kurativer Intention, - V. a. mediastinalen N2 oder N3-Status - als Teil der kurativen Operation linksseitiger Primärtumoren • Thorakoskopie oder VATS (beim Pleuraerguss, wenn zytologisch negativ und Klärung von klinischer Bedeutung) • Erweiterte präoperative Funktionsdiagnostik: Ergospirometrie, ggf. 6 Min-Gehtest, Lungenperfusionsszintigraphie • Transthorakale Echokardiographie (bei V.a. HI, HRS, Vitien, vor jeder Pneumonektomie) • Pleurasonographie • Bronchoskopie mit AF/NBI • ggf. MRT/CT-Abdomen • ggf. transthorakale Punktion (sonographisch oder CT-gesteuert) <ul style="list-style-type: none"> • Molekularpathologie bei NSCLC: EGFR, ALK-, ROS-1, BRAF-Testung • Knochenszintigraphie, falls kein PET und kein Stadium IA

Abbildung 1: Diagnostische Abklärung bei V.a. Lungenkarzinom

2. Präoperative Funktionsdiagnostik bei lungenresezierenden Eingriffen

Interdisziplinäres Pneumologisch-thoraxchirurgisches Konzept Lungenklinik Hemer

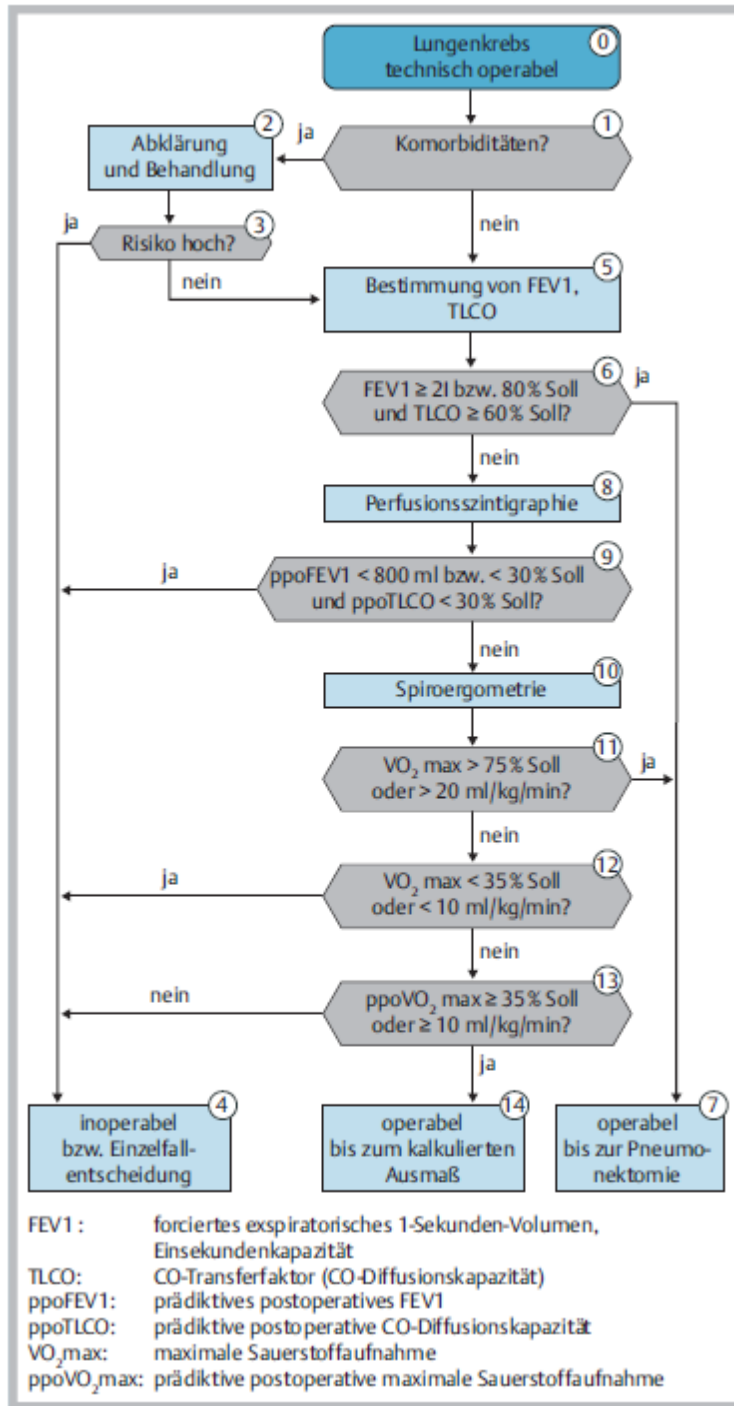


Abbildung 1
Entscheidungsalgorithmus zur funktionellen Operabilität

Siehe auch: SOP Präoperative Funktionsdiagnostik bei Tumorerkrankungen der Lunge [In-House-Standard der Lungenklinik Hemer]

3. Stadieneinteilung nach TNM (8. Edition von 2017) und UICC-Klassifikation wird für jeden Patient definiert:

prätherapeutisch, präoperativ, post-OP incl. histologische Tumorregression (nach Junker): Grad I: keine oder nur geringe Tumorregression, Grad II: Morpholog. Zeichen der therapieinduzierten Tumorregression: IIA: > 10% vitales Tumorgewebe (Non Response), Grad IIB: < 10% vitales Tumorgewebe (Response), Grad III: komplette Tumorregression, kein vitales Tumorgewebe (Response)]

4. Stadienadaptierte Therapieempfehlungen

Alle Patienten werden in der **interdisziplinären Tumorkonferenz** besprochen mit Tumorstadium und Therapieempfehlung.

Stadiengruppierung nach der 8. Revision der TNM-Stadiierung

Occult carcinoma	TX	N0	M0
Stage 0	Tis	N0	M0
<u>Stage IA1</u>	<u>T1a(mi)</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>
	<u>T1a</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>
<u>Stage IA2</u>	<u>T1b</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>
<u>Stage IA3</u>	<u>T1c</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0
<u>Stage IIB</u>	<u>T1a-c</u>	<u>N1</u>	<u>M0</u>
	<u>T2a</u>	<u>N1</u>	<u>M0</u>
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
<u>Stage IIIA</u>	<u>T1a-c</u>	<u>N2</u>	<u>M0</u>
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
<u>Stage IIIB</u>	<u>T1a-c</u>	<u>N3</u>	<u>M0</u>
	T2a-b	N3	M0
	<u>T3</u>	<u>N2</u>	<u>M0</u>
	T4	N2	M0
<u>Stage IIIC</u>	<u>T3</u>	<u>N3</u>	<u>M0</u>
	<u>T4</u>	<u>N3</u>	<u>M0</u>
<u>Stage IVA</u>	<u>Any T</u>	<u>Any N</u>	<u>M1a</u>
	<u>Any T</u>	<u>Any N</u>	<u>M1b</u>
<u>Stage IVB</u>	<u>Any T</u>	<u>Any N</u>	<u>M1c</u>

Note: Changes to the seventh edition are highlighted in bold and underlined.

TNM, tumor, node, metastasis; Tis, carcinoma in situ; T1a(mi), minimally invasive adenocarcinoma.

4.1 NSCLC (inkl. Neuroendokrine Karzinome, Karzinoid)

4.1.1 Stadium IA1-3 und IB

Funktionell operabel	Operation (anatomische Resektion mit systematischer mediastinaler Lymphadenektomie, ggf. broncho- und angioplastische Resektion), im Stadium IB T2aNO bei Tumorgröße > 4cm und prognostisch ungünstigen Tumorcharakteristika (L1, V1, G3) ist bei gutem AZ eine adjuvante Chemotherapie zu diskutieren. Bei funktioneller Einschränkung oder bei peripheren Tumoren ≤ 2cm ist die Möglichkeit einer anatomischen Segmentresektion zu prüfen.
Funktionell operabel	Bei Karzinoiden sollen bevorzugt parenchymsparende Verfahren angewendet werden (möglichst keine Pneumonektomie).
Funktionell nicht operabel oder OP-Ablehnung	Definitive lungenparenchymsparende Radiotherapie in kurativer Intention, nach Möglichkeit stereotaktisch, wenn cNO. Bei fehlender Histologie: Stereotaxie bei CT-morphologisch malignitätstyp. Kriterien, FDG-PET/CT malignomtypisch und mind. Persistenz (≥ 1 Mo.) nach Diskussion im interdisz. Tumorboard.

4.1.2 Stadium II A (T2bN0) und II B (T1a-T2bN1)

Funktionell Operabel	Operation (anatomische Resektion mit systematischer mediastinaler Lymphadenektomie, ggf. broncho- und angioplastische Resektion) Bei gutem AZ (normale Organfunktion): Adjuvante Chemotherapie (4 Zyklen cisplatinhaltig); bei common-EGFR.Mutation adjvante TKI-Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre; bei hoher PD-L1- Expression (TPS ≥50%) und Ausschluß einer EGFR-Mutation und ALK-Fusion adjuvante Immuntherapie mit Atezolizimab über 1 Jahr
Funktionell nicht operabel oder OP-Ablehnung	Lungenparenchymsparende Radiotherapie in kurativer Intention (Lungenfunktion beachten!)

4.1.3 Stadium II B (T3 N0) und Stadium III A (T3 N1)

Funktionell Operabel	Operation (anatomische Resektion mit En-bloc Resektion der Thoraxwand/Zwerchfell, mit systematischer mediastinaler Lymphadenektomie) Bei gutem AZ (normale Organfunktion): Adjuvante Chemotherapie (4 Zyklen cisplatinhaltig); bei common-EGFR.Mutation adjvante TKI-Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre; bei hoher PD-L1- Expression (TPS ≥50%) und Ausschluß einer EGFR-Mutation und ALK-Fusion adjuvante Immuntherapie mit Atezolizimab über 1 Jahr
----------------------	---

T3 (laterale Brustwand, diaphragmal)	Operation (anatomische Resektion mit En-bloc Resektion der Thoraxwand/Zwerchfell, mit systematischer mediastinaler Lymphadenektomie)
T3 (zentral)	Primäre OP, wenn max. Single-level N2 oder neoadjuvante (R)-CTx (3 Zyklen) + OP wenn das zu erwartende Resektionsausmaß reduzierbar erscheint
T3 (Sulcus superior, PANCOAST-Tumor)	Neoadjuvante Radiochemotherapie und OP
T4 Satellit in anderem Lappen	Primäre anatomische Resektion des Haupttumors + atypische Resektion des Satellitenherdes mit radikaler LAD
Postoperative Radiotherapie nur bei	R1 oder R2-Resektionen (sofern Option einer Nachresektion ausgeschlossen ist) ausgewählten N2-Situationen (kapselüberschreitendes Wachstum oder multilevel-Status (unter Berücksichtigung der Lungenfunktion))
Funktionell nicht operabel oder OP-Ablehnung	Radiochemotherapie in kurativer Intention, gefolgt von der Durvalumab-Erhaltungstherapie bei PD- L1 Expression >1%

4.1.4 Stadium III A (T1-3) N2

In allen anderen Fällen cN2	Sicherung der N2-Metastasierung (EBUS, EUS, jeweils mit Stanze, Video-Mediastinoskopie/VAMLA oder VATS). Einteilung der N2 Subklassifikation nach Robinson in A1-4 mit anschließender Entscheidung über die Reihenfolge der multimodalen Therapieverfahren in der Tumorkonferenz (Einzelfallentscheidung) postoperativ: Fortführung der Radiochemotherapie
Funktionell nicht operabel oder OP-Ablehnung	Definitive Radiochemotherapie in kurativer Intention; bei PD-L1-Positivität (TPS \geq 1%) Konsolidierende Immuntherapie mit Durvalumab über 1 Jahr

Primär operabel: OP+CTX+RTX (III A1-2)
T3 N1M0 primär operabel / inoperabel: neoadj. CTX+OP+RTX
T1-2N2M0 o. komb.CTX-RTX+OP (III A3-4)

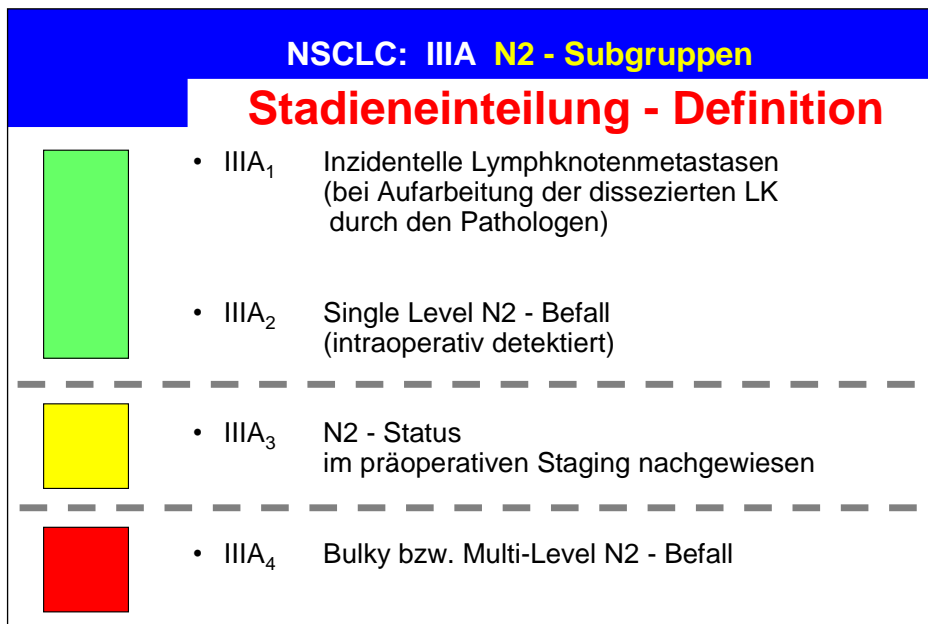


Abbildung 2

Postoperativ:

Bei Bestätigung eines N2-Status:

- Chemotherapie, Regime-Auswahl in Abhängigkeit vom Response
- Radiotherapie (PORT) bei:
 - hoher mediastinaler Tumorlast (multilevel N2)
 - und/oder bei extranodaler Expansion (ENE)
 - abh. von einer evtl. Vorbestrahlung
 wenn PORT, dann so schonend wie möglich (IMRT-Technik)

Bei R1/R2-Status:

- wenn möglich Nachresektion, Radiotherapie, ggf. CCTx

4.1.5 Stadium III B

Definitive Chemo-Strahlentherapie

In Einzelfällen (potentiell operables T4, yN2) kann eine Resektion durchgeführt werden. In diesen Fällen soll die Strahlentherapie auf max. 54Gy beschränkt werden.

(T4: V. cava, Aorta, umschriebener Befall der Bifurkation;

N3: Mediastinal besonders mit Response auf neoadjuvante Therapie)

Postoperativ:

Bei Bestätigung von N3: Chemotherapie in Abhängigkeit vom Response,
Radiotherapie in Abhängigkeit von einer Vorbestrahlung

Bei R1/R2-Status: Radiotherapie (in Abh. einer evtl. Vorbestrahlung),
ggf. Chemotherapie

In der Regel: Definitive Radiochemotherapie, gefolgt von der Durvalumab-Erhaltungstherapie bei PD- L1 Expression $\geq 1\%$

4.1.6 Stadium IV

Behandlungsziele sind im Stadium IV eine optimale Symptomkontrolle, Überlebensverlängerung und Verbesserung oder Erhalt der Lebensqualität.

In Einzelfällen kommt (bei OMD: oligometastasierter Erkrankung), z.B. bei solitären Hirn- oder Nebennierenmetastasen ein multimodales Konzept incl. OP in Frage.

Als palliative Behandlungsmöglichkeiten stehen z.B. zur Verfügung:

- Palliative „zielgerichtete Thyrosinkinaseinhibitortherapie“ bei Nachweis eines therapeutisch adressierbaren Targets:
 - Erstlinie: Bei EGFR- oder BRAF-Mutation oder ALK- oder ROS-Translokationen oder NTRK- oder RET-Fusionen
 - Ab zweiter Linie: Bei K-RAS G12C, c-MET-Exon14-Skipping-Mutation oder EGFR-Exon20-Insertion.
- Bei fehlendem Nachweis einer für die Erstlinie relevanten Treibermutation:
 - Palliative Immun-Monotherapie:
 - Erstlinie: bei hoher PD-L1-Expression (TPS $\geq 50\%$ oder IC-Score 3)
 - Ab zweiter Linie: nach palliativer Chemotherapie ohne Checkpoint-Inhibitor
 - Palliative Immun-Chemotherapie für alle PD-L1-Expressionslevel:
 - Dabei muß bei Patienten mit hoher PD-L1-Expression (TPS $\geq 50\%$ oder IC-Score 3) zwischen einer Immun-Mono-Therapie oder einer kombinierten Immun-Chemotherapie abgewogen werden. Bei Patienten in gutem AZ mit hohem Remissionsdruck, bei Nie-Rauchern in gutem AZ und bei Patienten mit OMD-Konzept sollte bevorzugt eine kombinierte Immun-Chemotherapie eingesetzt werden. Bei Patienten >75 Jahre, mit relevanten Komorbiditäten oder reduziertem AZ sollte primär eine Immun-Monotherapie erfolgen.
- Palliative Chemotherapie bei Kontra-Indikationen gegen eine Immuntherapie
 - Bronchologische Interventionen
 - Palliative Radiotherapie (inkl. Afterloading und Stereotaxie)
 - Palliative Resektion (bei eingeschmolzenem Tumor, Blutung)
 - Pleurodeseverfahren (thorakoskopisch, Talkum)
 - Schmerztherapie
 - Ggf. V. Cava-Stent bei oberer Einflusstauung

Die möglichen Nebenwirkungen der Therapie müssen gegen den erwarteten Nutzen der Therapie individuell abgewogen werden.

Alle Patienten mit NSCLC im Stadium IV erhalten neben der histologischen und immunhistochemischen Diagnostik eine molekulare Diagnostik auf EGFR, ALK, ROS, BRAF, NTRK, RET, c-Met, KRAS, HER-2 und PD-L1 (Kooperation Pathologie der RUCCC Bochum) aus dem Tumormaterial.

Als Standardtherapien stehen zur Verfügung:

Bei Patienten ohne für die Erstlinie relevanten Treibermutationsnachweis (EGFR, ALK, ROS, BRAF, RET, NTRK):

- Bei hoher PD-L1-Expression (TPS \geq 50%):
 - Pembrolizumab 200 mg q3w (KEYNOTE-024) oder 400 mg 6qw
 - Atezolizumab 1200 mg q3w oder 1680 q4w (auch bei IC-Score 3 einsetzbar)
 - Cemiplimab 350 mg q3w

Die Zulassungsstudien haben die Behandlung über 2 Jahre durchgeführt. Eine Beschränkung der Therapiedauer auf 2 Jahre ist in der Fachinformation der Medikamente nicht explizit formuliert. Patienten in gutem AZ (ECOG0-1) und hoher PD-L1-Expression sollten bei hohem Remissionsdruck, OMD-Konzept, Nie-Rauchern und/oder therapierelevanten Co-Mutationen (z.B. K-RAS, C-MET, HER2, KEAP1, STK11, TP53) eher eine kombinierte Immun-Chemotherapie erhalten, sofern keine Kontraindikationen gegen eine Chemotherapie bestehen (s.u.)

- PD-L1-Expression 0-49%:
 - Plattenepithelkarzinom (und adenosquamöse Karzinome):
 - Pembrolizumab, Carboplatin und Paclitaxel/NAB-Paclitaxel (KN-407); 4 Zyklen; q3w; nachfolgend Pembrolizumab-Erhaltung
 - Nivolumab, Ipilimumab und Platin-basierte Chemotherapie (9-LA); 2 Zyklen Chemotherapie; q3w; nachfolgende Nivolumab/ Ipilimumab-Erhaltung
 - Tremelimumab, Durvalumab und Platin-basierte Chemotherapie (POSEIDON); 4 Zyklen; nachfolgende Durvalumab-Erhaltung mit einer zusätzlichen Gabe Tremelimumab

Für PD-L1- negative Plattenepithelkarzinome sollte bevorzugt das 9-LA-Protokoll eingesetzt werden. Bei Co-Mutationen in K-RAS, KEAP-1 und STK-11 sollte bevorzugt das POSEIDON eingesetzt werden.

- Nicht-Plattenepithelkarzinom:
 - Pembrolizumab, Carbo-/Cisplatin und Pemetrexed (KN-189); 4 Zyklen; q3w; nachfolgend Pembrolizumab/Pemetrexed-Erhaltung
 - Nivolumab, Ipilimumab und Platin-basierte Chemotherapie (9-LA); 2 Zyklen Chemotherapie; q3w; nachfolgend Nivolumab/ Ipilimumab-Erhaltung

- Tremelimumab, Durvalumab und Platin-basierte Chemotherapie (POSEIDON); 4 Zyklen; q3w nachfolgend Durvalumab-Erhaltung mit einer zusätzlichen Gabe Tremelimumab
- Atezolizumab, Bevacizumab, Carboplatin, Paclitaxel (IMpower150); 4-6 Zyklen; q3w, nachfolgend Atezolizumab/Bevacizumab-Erhaltung
- Atezolizumab, Carboplatin, NAB-Paclitaxel (IMpower130); 4-6 Zyklen; q3w, nachfolgend Atezolizumab-Erhaltung

Das Protokoll mit der besten Hazard Ratio gegenüber alleiniger Chemotherapie ist das KN-189-Protokoll, das daher für die meisten Patienten in Frage kommt.

Bei TTF-1-negativen Adenokarzinomen gibt es Hinweise, dass eine Therapie mit Pemetrexed eine geringere Wirksamkeit als mit Taxanen hat, so dass hier ein Taxan-haltiges Protokoll zu erwägen ist.

Bei Nachweis einer Treibermutation in EGFR oder ALK sollte nach Fortschreiten/Abbruch unter einer zielgerichteten Therapie und fehlendem Nachweis eines gezielt therapierbaren Resistenzmechanismus bevorzugt das IMPower150-Protokoll eingesetzt werden.

Bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen mit Co-Mutationen in K-RAS, KEAP-1 und STK-11 sollte bevorzugt das POSEIDON-Protokoll eingesetzt werden.

Bei ähnlicher Wirksamkeit in der metastasierten Situation sollte eher Carboplatin als Cisplatin eingesetzt werden. Als Kombinationspartner von Platin stehen Drittgenerationszytostatika zur Verfügung (Taxan, Gemcitabine, Vinorelbin, Pemetrexed). Pemetrexed darf nur bei Adenokarzinomen eingesetzt werden.

Bei Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie kann eine platinhaltige Kombinations-Chemotherapie mit einer Drittgenerationssubstanz (Taxan, Gemcitabine, Vinorelbin, Pemetrexed) eingesetzt werden. Vorzugsweise sollte Carboplatin eingesetzt werden, unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und Verträglichkeit auch Cisplatin. Bei älteren Patienten oder Patienten im schlechten AZ (ECOG 2) ist eine carboplatinhaltige Kombination („split-dose“) möglich oder es wird eine Monotherapie gegeben. Die Therapie erfolgt über 4-6 Zyklen.

Nachweis einer Treibermutation:

Veränderungen in den Genen EGFR, ALK, ROS und RET sind assoziiert mit Adenokarzinomen, jüngerem Alter und Nicht-Raucher-Anamnese. Hirnmetastasen sind häufiger als bei Patienten mit anderen Treibermutationen oder ohne Treibermutationsnachweis. Bei entsprechenden Patienten sollte daher möglichst das Ergebnis der Mutationsdiagnostik abgewartet werden. Bei hohem Therapiedruck kann eine Fast-Track-Analyse von EGFR und ALK durchgeführt werden. Hier liegt das Ergebnis nach 72h vor. Veränderungen in ROS-1 und RET sind selten.

EGFR:

Bei Nachweis einer häufigen (Common)EGFR-Mutation (Exon 19 und Exon 21) soll primär eine Therapie mit einem EGFR-TKI erfolgen. Zugelassen sind Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Dacomitinib und Osimertinib als Monotherapie. Erlotinib und Gefitinib haben als Erstgenerations-TKI eine geringere Wirksamkeit. Osimertinib ist aufgrund der Wirksamkeit und des Nebenwirkungsprofil als Standard anzusehen. Zugelassen ist auch die Kombination von Erlotinib und Bevacizumab

Bei Uncommon-EGFR-Mutationen Typ I werden Afatinib, Dacomitinib und Osimertinib als Monotherapie empfohlen. Bei der T790M-Mutation (Uncommon-Mutation Typ II) ist nur Osimertinib wirksam. Bei Uncommon-EGFR-Mutationen Typ III sind orale TKI's nicht wirksam. Hier soll primär eine Immun-Chemotherapie erfolgen. Bei Exon20-Insertionen ist als Zweitlinie nach Immun-Chemotherapie Amivantanab zugelassen.

Bei Progress unter EGFR-TKI erfolgt eine Re-Biopsie (EBUS, ggf. „liquid biopsy“) am progredienten Tumor zur Resistenztestung. Bei Oligoprogreß kann eine lokale Therapie des Progresses erfolgen (Resektion, Bestrahlung) und die zielgerichtete System Therapie fortgesetzt werden. Bei Progreß mit Indikation zur Therapieumstellung soll bei therapierbarem Resistenzmechanismus bevorzugt eine entsprechende zielgerichtete Therapie erfolgen. Bei nicht-therapierbarem oder nicht identifizierbarem Resistenzmechanismus soll eine Immunchemotherapie bevorzugt mit dem IMpower-150-Protokoll oder eine Kombinationschemotherapie mit Platin und Pemetrexed erfolgen.

ALK:

Bei Nachweis einer ALK-Translokation soll primär eine Therapie mit einem ALK-TKI erfolgen. Zugelassen sind Crizotinib, Ceritinib, Alectinib, Brigatinib und Lorlatinib als Monotherapie. Crizotinib und Ceritinib haben als Erst- und Zweitgenerations-TKI eine geringere Wirksamkeit.

Bei Progress unter ALK-TKI erfolgt eine Re-Biopsie (EBUS, ggf. „liquid biopsy“) am progredienten Tumor zur Resistenztestung. Bei Oligoprogreß kann eine lokale Therapie des Progresses erfolgen (Resektion, Bestrahlung) und die zielgerichtete System Therapie fortgesetzt werden. Bei Progreß mit Indikation zur Therapieumstellung soll bei therapierbarem Resistenzmechanismus bevorzugt eine entsprechende zielgerichtete Therapie erfolgen. Bei nicht-therapierbarem oder nicht identifizierbarem Resistenzmechanismus soll eine Immunchemotherapie bevorzugt mit dem IMpower-150-Protokoll oder eine Kombinationschemotherapie mit Platin und Pemetrexed erfolgen.

ROS-1:

Bei Nachweis einer ROS1-Translokation soll primär eine Therapie mit einem TKI erfolgen. Zugelassen sind Crizotinib und Entrectinib als Monotherapie. Crizotinib zeigt eine bessere Verträglichkeit, für Entrectinib spricht die bessere ZNS-Wirksamkeit, insbesondere bei bereits bestehenden ZNS-Metastasen.

Bei Progress unter TKI erfolgt eine Re-Biopsie (EBUS, ggf. „liquid biopsy“) am progredienten Tumor zur Resistenztestung. Bei Oligoprogreß kann eine lokale Therapie des Progresses erfolgen (Resektion, Bestrahlung) und die zielgerichtete System Therapie fortgesetzt werden.

Bei Progreß mit Indikation zur Therapieumstellung soll bei therapierbarem Resistenzmechanismus bevorzugt eine entsprechende zielgerichtete Therapie erfolgen. Findet sich keine G2032R Mutation im *ROS1*-Gen oder ist eine Rebiopsie nicht möglich, ist Lorlatinib die Therapie der Wahl, insbesondere beim Vorliegen von ZNS-Metastasen. Lorlatinib ist in dieser Indikation nicht zugelassen. Weitere wirksame, in der Indikation aber nicht zugelassene Substanzen sind Ceritinib und Cabozantinib, letztere Substanz auch bei der G2032R Mutation wirksam. In der klinischen Entwicklung befindet sich Repotrectinib, ein ebenfalls bei der G2032R wirksamer TKI mit guter ZNS-Wirksamkeit.

Bei nicht-therapierbarem oder nicht identifizierbarem Resistenzmechanismus soll eine Immunchemotherapie bevorzugt mit dem IMpower-150-Protokoll oder eine Kombinationschemotherapie mit Platin und Pemetrexed erfolgen.

BRAF:

Bei etwa der Hälfte handelt es sich um V600-Mutationen, davon in der großen Mehrzahl V600E, selten V600G. Zugelassen ist eine Kombinations-TKI-Therapie Dabrafenib/Trametinib. Dabrafenib/Trametinib kann in der Erst- oder Zweitlinientherapie bei BRAFV600 Mutationen eingesetzt werden. Direkte Vergleiche gegenüber Immunchemotherapie liegen nicht vor. Im indirekten Vergleich ist die Rate schwerer Nebenwirkungen niedriger als unter Chemotherapie. Daten randomisierter Studien liegen nicht vor. Tumoren mit BRAF V600E können auf Immuntherapie ansprechen, weshalb die Chemo-Immuntherapie ebenfalls eine sinnvolle Option ist.

Bei anderen Punktmutationen außerhalb der Position V600 ist die Situation komplex, hier sollte das molekulare Tumorboard konsultiert werden.

NTRK-Mutationen

Genfusionen unter Beteiligung der *NTRK*-Gene (*NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*) sind sehr selten (0,1 bis 0,3% aller NSCLC). Zielgerichtete Arzneimittel sind Larotrectinib und Entrectinib. Chemotherapie ist ebenfalls eine Option, die Rolle der Immuntherapie ist unklar (nicht systematisch untersucht), kann aber zulassungskonform erfolgen.

RET-Translokationen

Bei Nachweis einer RET-Translokation sind die RET-Inhibitoren Pralsetinib und Selpercatinib ab der ersten Therapielinie zugelassen. Alternativ kann in der ersten Therapielinie auch eine Immunchemotherapie und die zielgerichtete Therapie ab der zweiten Therapielinie erfolgen. Einige der für andere Tumorentitäten zugelassenen Multikinase-Inhibitoren sind auch bei Pat. mit *RET*-Genalterationen wirksam. Ihr Einsatz kann

nach Versagen von Pralsetinib oder Selpercatinib in Betracht gezogen werden. Dazu gehören Cabozantinib, Vandetanib, Lenvatinib und Sunitinib.

K-RAS-Mutationen:

KRAS-Mutationen sind die häufigste Treibermutation (ca. 30%). Die häufigsten *KRAS*-Mutationen beim NSCLC sind: G12C ~53%, G12V ~27%, G12D~6%, G12A ~6%, G12S ~4%, andere ~4%. Sotorasib ist für *KRAS*G12C-mutierte NSCLC Patienten nach Versagen der Erstlinientherapie zugelassen. Für andere K-RAS-Mutationen existiert aktuell keine zugelassene Therapie.

c-MET-Alterationen:

c-MET-Alterationen sind beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom ein häufiges Phänomen. Ursachen können MET-Amplifikation (Häufigkeit 1-6%), die MET-Exon14-Skipping-Mutation (Häufigkeit 3-4%) und sehr selten, MET-Fusionen sein. Diese Aberrationen finden sich sowohl bei Adeno- als auch bei Plattenepithelkarzinomen. Zugelassen sind die beiden spezifischen MET-Inhibitoren Capmatinib und Tepotinib ab der zweiten Therapielinie für Patienten mit MET-Exon 14 Skipping Mutation. Daten zum direkten Vergleich gegenüber Immunchemotherapie liegen noch nicht vor. Capmatinib und Tepotinib sind bei c-MET-amplifizierten Patienten nicht zugelassen.

Folgetherapien:

Bei Versagen der First-line-Therapie oder bei refraktärer Tumorkrankheit sollte bei gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-2) eine Second-line-Therapie gegeben werden. Bei Patienten nach einer Immun-Monotherapie in der Erstlinie, sollte eine platin-basierte Kombinationschemotherapie erfolgen

Für alle anderen Patienten sollte sofern keine zielgerichtete Therapieoption zu Verfügung steht eine Zweitlinie-Monochemotherapie erfolgen. Standard ist eine Docetaxel-basierte Therapie. Unabhängig vom histologischen Subtyp kann Docetaxel mit Ramucirumab kombiniert werden. Bei Adenokarzinomen ist die Kombination von Docetaxel mit Nintedanib möglich.

Alternativen sind:

- Monochemotherapien mit anderen nicht zuvor eingesetzten Drittgenerationszytostatika (Gemcitabine, Vinorelbine oder Pemetrexed (letzteres nur für Adenokarzinome),
- Immuncheckpoint-Inhibitoren Atezolizumab, Nivolumab und Pembrolizumab (letzterer nur bei PD-L1 TPS ≥ 1). Unklar ist die Wirksamkeit, wenn ein Checkpoint-Inhibitor schon in einer früheren Therapiephase eingesetzt wurde. Nach Immun(chemo-) Therapie in der Erstlinie wird daher eine Zweitlinientherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor derzeit nicht empfohlen.

- Afatinib und Erlotinib sind unabhängig vom EGFR-Mutationsstatus zugelassen für Plattenepithelkarzinome nach Versagen einer Platin-haltigen Chemotherapie. Dabei ist Afatinib im direkten Vergleich wirksamer.
- Bei einer Oligoprogression unter einer laufenden Erhaltungstherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor kann eine Fortsetzung der Immuntherapie und eine Bestrahlung der oligoproredienten Metastase angeboten werden.

Alle Patienten mit NSCLC und SCLC sollten eine optimale Supportivtherapie und das Angebot der psychosozialen Betreuung erhalten. Beim NSCLC im Stadium IV soll eine frühe palliativmedizinische Betreuung in die Behandlung integriert werden. Jeder der Pat. soll über wohnortnahe palliativmedizinische Angebote informiert werden.

4.2. SCLC

4.2.1 First Line-Therapie

4.2.1.1 TNM Stadium T1/2N0/1M0

Funktionell Operabel	Operation (anatomische Resektion mit systematischer mediastinaler Lymphadenektomie, ggf. broncho- und angioplastische Resektion), gefolgt von adjuvanter Chemotherapie und Prophylaktische" Schädelbestrahlung (PCI) (nach aktuellem MRT – max. 3 Wo. alt) im multimodalen Konzept
Funktionell nicht operabel oder OP-Ablehnung	Radio-Chemotherapie in kurativer Intention

4.2.1.2 TNM Stadium T1-4 N2-3 M0

Guter Allgemeinzustand	Kombinierte simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin / Etoposid. In Einzelfällen (max. N2) OP nach 3 Zyklen neoadjuvanter Therapie (Resektion der Primärtumorlokalisation, eine Pneumonektomie sollte vermieden werden) PCI nach abgeschlossener Chemotherapie und Remission
Eingeschränkter Allgemeinzustand	Kombinierte sequentielle Radiochemotherapie mit einer Kombination aus Platin und Etoposid Chemotherapie mit Cis- oder Carboplatin kombiniert mit Etoposid Alternativen z.B. bei Kontraindikationen gegen Cisplatin sind platinfreie Therapien, z.B. Adriamycin, Cyclophosphamid, Etoposid (ACE Schema) oder Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin (ACO Schema) PCI nach abgeschlossener Chemotherapie und Remission, sofern keine zerebrovaskulären Vorschäden mit kognitiver Einbuße beim Pat. bekannt.

4.2.1.3 TNM Stadium T1-4 N1-3 M1

Palliative Chemotherapie	<p>Standardtherapie ist eine Platin-haltige Immunchemotherapie. Zur Verfügung stehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kombination aus Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid (4 Zyklen; q3w) gefolgt von einer Atezolizumab-Erhaltungstherapie (1200 mg q3w oder 1680 q4w) • Kombination aus Durvalumab, Cis- oder Carboplatin und Etoposid (4-6 Zyklen; q3w) gefolgt von einer Durvalumab-Erhaltungstherapie (1500 mg q4w) <p>Alternativen sind platinfreie Therapien, z.B. Adriamycin, Cyclophosphamid, Etoposid (ACE Schema) oder Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin (ACO Schema).</p> <p>Bei Remission extrapulmonal und mindestens partieller Remission pulmonal kann eine konsolidierende Strahlentherapie erwogen werden.</p> <p>Nach Remission wird eine "Prophylaktische" Schädelbestrahlung geprüft. Alternativ werden regelmäßige (mindestens alle drei Monate) MRT-Kontrollen des Neurokraniums empfohlen.</p>
--------------------------	--

4.2.2 Second Line-Therapie

Bei Rezidiv nach erfolgreicher First-Line-Therapie oder bei refraktärer Tumorkrankheit sollte die Indikation zu einer Second-Line-Therapie geprüft werden. Zugelassen in dieser Situation ist derzeit nur Topotecan als Monotherapie.

Oligoprogeß (z.B. ossär, zerebral, pulmonal)	Bestrahlung der Oligoprogeß-Region und Fortsetzung der Immuntherapie-Erhaltung
Bei einem Rezidiv nach mehr als 6 Monaten nach abgeschlossener First line Therapie	Wiederholung der First Line-Therapie, in der Regel mit Carboplatin/Etoposid und ohne Checkpoint-Inhibitor
Rezidiv nach 3-6 Monaten chemotherapiefreier Zeit	Platin-haltige Kombinationen (z.B Carboplatin/Paclitaxel, Carboplatin/Irinotecan) oder Topotecan
Rezidiv kleiner 3 Monate chemotherapiefreie Zeit	Topotecan als Monotherapie oder EPI/IFO, Amrubicin oder Paclitaxel oder Bendamustin in Einzelfällen. Bei fitten Patienten (ECOG 0-1) kommt auch eine Kombinationstherapie mit ACO (Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin) in Betracht

Als palliative Behandlungsmöglichkeiten stehen z. B. zur Verfügung:

- Palliative Chemotherapie
- Bronchologische Interventionen
- Palliative Radiotherapie
- Palliative Resektion (bei eingeschmolzenem Tumor, Blutung)
- Pleurodeseverfahren (thorakoskopisch, Talkum)
- Schmerztherapie
- Ggf. V. Cava-Stent bei ob. Einflusstauung