

	ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie Interne Leitlinie NSCLC systemisch	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 05.08.2024 Vers: 2 Seite: 1 von 42
		Internes Dokument	

Interne Leitlinie NSCLS systemisch

Inhaltsverzeichnis

STADIENEINTEILUNG.....	5
(NEO) ADJUVANTE THERAPIE (IB BIS IIIA)	6
Gewebliche Voraussetzungen	6
Gewebliche Grundlagen	6
PERIOPERATIVE THERAPIEVERFAHREN.....	7
Gewebliche Untersuchungen	7
Neoadjuvante (perioperative) Therapie	7
Unabhängig vom PDL1 Status - Pembrolizumab (KN671)	8
PDL1 \geq 1% - Nivolumab (CM816)	9
Adjuvante Systemtherapie	11
Chemotherapie.....	11
Komplettierung der adjuvanten Therapie stratifiziert nach Tumoreigenschaften	12
Zielgerichtete Therapie.....	12
Immuntherapie.....	12
Zeitlicher Ablauf	13
STADIUM III (NICHT RESEZIERBAR)	14
Gewebliche Grundlagen	14
Definitive Radiochemotherapie \pm additive Therapie von Durvalumab	14
Zahl der Chemotherapiezyklen	14
Einsatz von Durvalumab nach kombinierter definitiver Radiochemotherapie im Stadium III	14
Sondersituation alleinige Immuntherapie	15
BEHANDLUNGSGRUNDLAGE NSCLC VOR SYSTEMISCHER THERAPIE	16
Grundsätze.....	16
Klinische Grundlagen.....	16
Gewebliche Grundlagen	16
NSCLC ERSTLINIE	17
Nicht molekular stratifizierte Therapie.....	17

 ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie Interne Leitlinie NSCLC systemisch	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 05.08.2024 Vers: 2 Seite: 2 von 42
	Internes Dokument	

Carboplatin + Ipilimumab + Nivolumab + Paclitaxel 2 Zyklen, Erhaltung mit Ipilimumab (q6w) und Nivolumab (q3w)	17
Pembrolizumab ± Chemotherapie	17
Nicht Plattenepithelkarzinom.....	17
Plattenepithelkarzinom	18
Adenokarzinom Erstlinie (mut ⁻) bei Kontraindikation gegen eine Immuntherapie.....	18
Plattenepithel Erstlinie (bei Kontraindikation gegenüber der kombinierten Immunchemotherapie)	19

Molekular stratifizierte Therapie..... 19

NSCLC EGFRmut ⁺ Erstlinie	19
Leitlinientext (2024/07/15)	19
Osimertinib	19
Amivantanab, Carboplatin, Pemetrexed	20
Amivantanab	20
Rybrevant® als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie (15.12.2021: Empfehlung der europäischen Kommission). Afatinib	20
Erlotinib + Bevacizumab	20
Erlotinib + Ramucirumab	20
Dacomitinib	21
Gefitinib	21
EGFR Zweitlinie.....	21
"Nach Versagen einer Therapie mit Osimertinib kann bei Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC Stadium IV und ECOG 0-1 insbesondere eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel, Carboplatin, Bevacizumab und Atezolizumab angeboten werden. Alternativ kann eine Chemotherapie Kombination (ohne Immuncheckpoint-Inhibitor) oder eine Chemotherapie-Kombination mit Amivantamab angeboten werden (Cave: keine Zulassung)Eml4-alk Erstlinie.....	21
Lorlatinib.....	21
Brigatinib	22
Alectinib.....	22
Crizotinib.....	22
Zweitlinie bei eml4-alkLL (stand 2024/07/15).....	22
Lorlatinib.....	22
Brigatinib	23
BRAF V600	23
S3 (Stand 2024/07/15)	23
MET (EXON14 Mutation).....	23
Tepotinib	24
Capmatinib	24
RET Alterationen	24
S3 (2024/07/15).....	24
Selpercatinib.....	24
Pralsetinib.....	24
NTRK-Genfusion (neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase – Genfusion)	24
KRAS Mutationen	25
S3 (Stand 2024/07/15)	25
Sotorasib (LUMYKRAS).....	25
Ros Mutationen.....	25
S3 (Stand 2024/07/15)	25
Crizotinib.....	25
Entrectinib	25
Her2-Amplifikationen und -Mutationen	26

 ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 05.08.2024 Vers: 2 Seite: 3 von 42
	Interne Leitlinie NSCLC systemisch	
	Internes Dokument	

S3 Stand 2024/07/15).....	26
HIRNMETASTASEN BEI ERSTDIAGNOSE (AKTIVIERENDE MUTATIONEN)	27
EGFRmut ⁺ Tumoren.....	27
Andere Tumoren mit aktivierenden Mutationen.....	27
ZWEITLINIENTHERAPIE.....	28
Grundsätze für die Wahl des Antikörpers / der Chemotherapie	28
Stellung der drei verfügbaren 2L Antikörper Nivolumab (anti PD-1), Pembrolizumab (anti PD-1), Atezolizumab (anti PD-L1).....	28
Dauer und Steuerung der Antikörpertherapie	28
Antikörpertherapie	28
Antikörper unstratifiziert.....	28
Nivolumab (anti PD-1)	28
Atezolizumab (anti PD-L1)	29
Antikörper (PD-L1 stratifiziert)	29
Pembrolizumab.....	29
Nach Biomarkern stratifizierte Zweitlinie	29
NSCLC Zweitlinie (EGFR stratifiziert)	29
Erlotinib	29
NSCLC Zweitlinie (Histologie stratifiziert)	29
Plattenepithelkarzinom Zweitlinie	29
Afatinib	29
Adenokarzinom Zweitlinie.....	30
Pemetrexed	30
Docetaxel ± Nintedanib	30
NSCLC Zweitlinie (nicht stratifiziert).....	30
Docetaxel ± Ramucirumab.....	30
Sondersituation Oligometastasierung (OMD).....	30
Definition.....	30
Erfahrungen.....	31
Diagnostische Hinweise.....	32
Therapiekonzepte.....	32
Sondersituationen	33
NACHSORGE	34
Hirnmetastasierung.....	34
ABBILDUNGEN	35
LITERATUR.....	41

 ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie Interne Leitlinie NSCLC systemisch	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 05.08.2024 Vers: 2 Seite: 4 von 42
	Internes Dokument	

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Algorithmus für die medikamentöse Therapie in fortgeschrittenen Stadien – Übersicht	35
Abbildung 2: OMD Flowchart	35
Abbildung 3 Zentrumsverfahren Erstlinie metastasiertes NSCLC ohne Treibermutationen ...	36
Abbildung 5 Algorithmus für die molekular stratifizierte Therapie in fortgeschrittenen Stadien	40
Abbildung 6: Adjuvante Chemotherapie nach resezierender Therapie von NO/1 Tumoren und Hirnmetastasierung.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Abbildung 7: Risikofaktoren für ZNS Rezidiv bei NSCLC nach adjuvanter Therapie	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Abbildung 8: Überleben in Abhängigkeit des Zeitpunkts der Bestrahlung bei EGFRmut+ NSCLC	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Stadieneinteilung

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
T (Tumor)	Tis	• Carcinoma in situ
	T1	• größter Durchmesser <3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
	• T1a(mi)	• Minimal invasives Adenokarzinom
	• T1a	• größter Durchmesser ≤1 cm
	• T1b	• größter Durchmesser >1 und ≤2 cm
	• T1c	• größter Durchmesser >2 und ≤3 cm
	T2	• größter Durchmesser >3 und ≤4 cm <u>oder</u>
	• T2a	• Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Karina, aber ohne direkte Invasion der Karina • Infiltration der viszeralen Pleura <u>oder</u> • tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen und Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
	• T2b	• größter Durchmesser >4 und ≤5 cm
	T3	• größter Durchmesser >5 aber ≤7 cm <u>oder</u> • Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Sulcus superior), N. phrenicus, parietales Perikard <u>oder</u> • zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
T4	• größter Durchmesser >7 cm <u>oder</u> mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen (V. cava, Aorta, Pulmonalarterie, Pulmonalvene intraperikardial), Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Karina <u>oder</u> • zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen	
N (Lymphknoten)	N0	• keine Lymphknotenmetastasen
	N1	• Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und / oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und / oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
	N2	• Metastase in ipsilateralen mediastinalen und / oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	• Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten
M (Metastase)	M0	• keine Fernmetastasen
	M1	• Fernmetastasen
	• M1a	• separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen • Pleura mit knotigem Befall • maligner Pleuraerguss • maligner Perikarderguss
	• M1b	• isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ
• M1c	• mehrere Fernmetastasen (>1) in einem oder mehreren Organen	

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen	IIIA	T1 a-c	N2	M0
0	Tis	N0	M0		T2a, b	N2	M0
					T3	N1	M0
IA1	T1 a(mi)	N0	M0		T4	N0	M0
	T1 a	N0	M0		T4	N1	M0
IA2	T1 b	N0	M0	IIIB	T1 a-c	N3	M0
					T2 a,b	N3	M0
IA3	T1 c	N0	M0		T3	N2	M0
IB	T2a	N0	M0		T4	N2	M0
IIA	T2b	N0	M0	IIIC	T3	N3	M0
					T4	N3	M0
IIB	T1 a-c	N1	M0	IVA	jedes T	jedes N	M1a
	T2a,b	N1	M0		jedes T	jedes N	M1b
	T3	N0	M0				
IVB	jedes T	jedes N	M1c				

nach [344]

 ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie Interne Leitlinie NSCLC systemisch	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 05.08.2024 Vers: 2 Seite: 6 von 42
	Internes Dokument	

(Neo) Adjuvante Therapie (IB bis IIIA)

Gewebliche Voraussetzungen

Gewebliche Grundlagen

- Histologie
- Immunhistologie: (NSCLC, Adeno, Plattenepithel; andere)
- Prädiktive Marker (Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome von Nie-Rauchern/Leichtrauchern, im Zweifel immer testen)
- Präoperativ: PD-L1, EGFR (mit Angabe der Mutation, insbesondere 18-21); eml-4 alk
- Testverfahren: aktuell kein Standard vorgegeben; wann immer möglich, sollte das „Next Generation Sequencing“ eingesetzt werden (Stand 2021/07: lokale Pathologie bietet dies an)
- Sprachregelung für die Anforderung der og. Diagnostik in der Thoraxkonferenz: „EGFR Mutationsanalyse zur Prüfung einer adjuvanten Therapie mit Osimertinib“
- Die Untersuchung sollte sobald möglich nach Vorliegen des Konferenzbeschlusses eingeleitet werden und bedarf in der Regel einer ambulanten Beauftragung.

 ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie Interne Leitlinie NSCLC systemisch	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 05.08.2024 Vers: 2 Seite: 7 von 42
	Internes Dokument	

Perioperative Therapieverfahren

Gewebliche Untersuchungen

Molekulare Diagnostik ((IB – IIIA, hinsichtlich ALK bei Tumoren ≥ 4 cm))

- Eine Testung auf EGFR-Mutationen in den Exonen 19 und 21 und ALK-Fusionen soll anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes bei NSCLC in frühen Tumorstadien (IB – IIIA, hinsichtlich ALK bei Tumoren ≥ 4 cm) vorgenommen werden. (LL Stand 2024/07, Konsensfassung)
- PDL1 Bestimmung; das Ergebnis ist als Prozentsatz membranpositiver Tumorzellen (Tumour Proportion Score, TPS) anzugeben.

Neoadjuvante (perioperative) Therapie

Die neoadjuvante Immuntherapie vermag die histopathologische (Komplett) Remission gegenüber einer alleinigen Chemotherapie von $\leq 10\%$ auf 25-35% zu erhöhen. Dies korreliert mit einer verbesserten Prognose. Insofern wird angestrebt, möglichst vielen Patienten in der lokal fortgeschrittenen Situation eine Immuntherapie anzubieten.

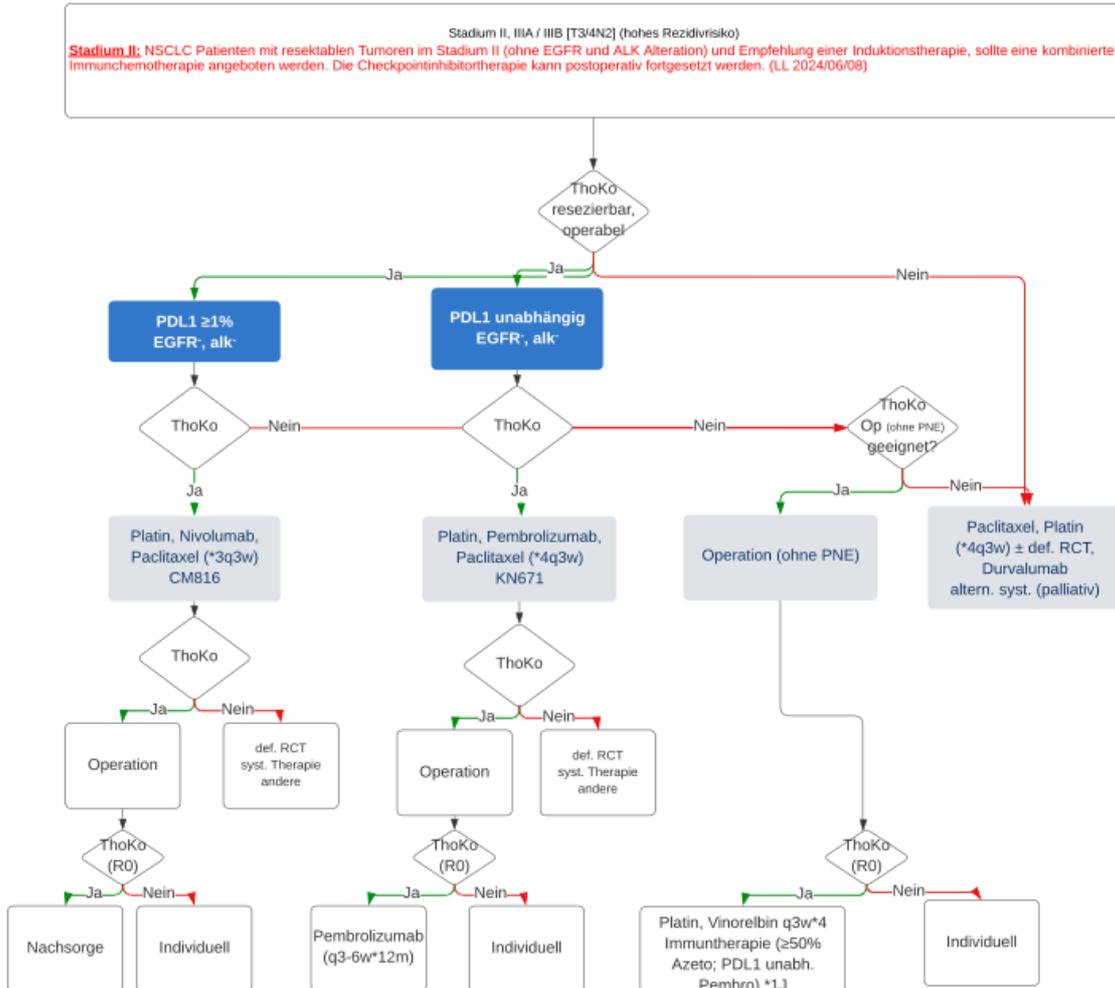


Abbildung 1: Zentrumsalgorithmus für die neoadjuvante Therapie des NSCLC

Unabhängig vom PDL1 Status - Pembrolizumab (KN671)

KEYTRUDA ist in Kombination mit Platin- basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt (Fachinformation Keytruda, Stand Mai 2024);

Definition „hohes Rezidivrisiko“ (KN671, Fachinfo): Erkrankung des Stadiums II – IIIB (N2) gemäß der 8. Auflage der Stagingkriterien:

- Tumorgöße >4 cm; oder Tumoren jeglicher Größe, mit entweder N1- oder N2-Status
- oder Tumoren, die in thorakale Strukturen eindringen (direkt in die Pleura parietalis, die Brustwand, das Zwerchfell, den Nervus phrenicus, die Pleura media- stinalis, das Perikard parietalis, das Mediastinum, das Herz, die großen Gefäße, die Luftröhre, den Nervus laryngeus recurrens, die Speiseröhre, die Wirbelkörper, die Carina)

- oder Tumoren, die einen Hauptbronchus mit einem Tumor >4 cm einbeziehen; oder Tumoren >4 cm, die eine sich bis zum Hilus erstreckende obstruktive Atelektase verursachen
- oder Tumoren mit separaten Knoten im selben Lappen oder einem anderen ipsi- lateralen Lappen als dem Primärlappen

Merkmale: 4 Zyklen neoadjuvant (entspricht der Zahl an adjuvanten Zyklen); die adjuvante Therapie mit Pembrolizumab

Chemoimmuntherapie				Z>Z	weitere Termine	
1	1	1	Di 02.01.24			
2	1	22	Di 23.01.24	21	PBM	
3	1	43	Di 13.02.24	21	Mo 12.02.	Bildgebung
			spätestens		Di 20.02.	Thoraxkonferenz
4	1	64	Di 05.03.24	21	Termin TA	
Operation		74	Fr 05.04.24	31	Di 26.03.	min (+3 Wochen)
					#WERT!	max (+6 Wochen)
			Spätestens		Fr 12.04.	Thoraxkonferenz

Adjuvante Therapie

EGFR (del19; L858R) Osimertinib (3 Jahre)	Ende	Mo 19.04.27
PDL1 unabhängig	Ende	Sa 19.04.25

PDL1 ≥1% - Nivolumab (CM816)

Mit der CM 816 wurde die Überlegenheit einer platinhaltigen präoperativen Duplette (3 Zyklen dreiwöchentlich) plus Nivolumab gegenüber einer alleinigen Duplette eindrucksvoll gezeigt.[1] U.a. betrug die histopathologische Komplettremission 24.0% im experimentellen Arm gegenüber 2.2% im Standard und das EFS (disease progression, disease recurrence or death) 31,6 Monate gegenüber 20,8 Monaten (HR 0.63). Auch wenn noch keine Überlebensdaten vorliegen, hat diese Studie zur Zulassung in den USA und seit Juni 2023 auch in Deutschland (Fachinformation Opdivo/Nivolumab, Stand Juni 2023; [2]) geführt und wird im Zentrum als begründet für den klinischen Einsatz eingeschätzt. Der Zulassungstext lautet: „OPDIVO ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren, nicht-klein- zelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD- L1-Expression ≥1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko indiziert“

Vorgehen: Indikationsstellung in der Thoraxkonferenz

- PDL1 Expression von ≥1% voraussetzend

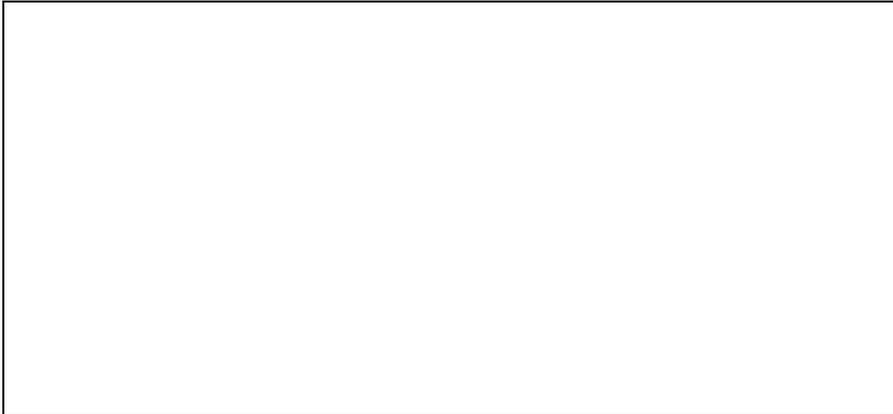
- o Laut Fachinfo zugelassene Stadien (übertragen auf 8. Edt.):

Descriptor in seventh edition	Proposed T/M	N0	N1	N2	N3
		Overall stage	Overall stage	Overall stage	Overall stage
T1 ≤ 1 cm	T1a	IA ≥ IA1	IIA ≥ IIB	IIIA	IIIB
T1 > 1-2 cm	T1b	IA ≥ IA2	IIA ≥ IIB	IIIA	IIIB
T1 > 2-3 cm	T1c	IA ≥ IA3	IIA ≥ IIB	IIIA	IIIB
T2 > 3-4 cm	T2a	IB	IIA ≥ IIB	IIIA	IIIB
T2 > 4-5 cm	T2b	IB ≥ IIA	IIA ≥ IIB	IIIA	IIIB
T2 > 5-7 cm	T3	IIA ≥ IIB	IIB ≥ IIIA	IIIA ≥ IIIB	IIIB ≥ IIIC
T3 structures	T3	IIB	IIIA	IIIA ≥ IIIB	IIIB ≥ IIIC
T3 > 7 cm	T4	IIB ≥ IIIA	IIIA	IIIA ≥ IIIB	IIIB ≥ IIIC
T3 diaphragm	T4	IIB ≥ IIIA	IIIA	IIIA ≥ IIIB	IIIB ≥ IIIC
T3 endobronchial location/atelectasis					
>3-4 cm	T2a	IIB ≥ IB	IIIA ≥ IIB	IIIA	IIIB
>4-5 cm	T2b	IIB ≥ IIA	IIIA ≥ IIB	IIIA	IIIB
T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB ≥ IIIC
M1a	M1a	IV ≥ IVA	IV ≥ IVA	IV ≥ IVA	IV ≥ IVA
M1b single lesion	M1b	IV ≥ IVA	IV ≥ IVA	IV ≥ IVA	IV ≥ IVA
M1b multiple lesions	M1c	IV ≥ IVB	IV ≥ IVB	IV ≥ IVB	IV ≥ IVB
TNM, tumor, node, metastasis.					

- o Grundsätzlich sind bei PDL1 ≥1% diese Situationen vorgesehen und müssen mit bisherigen erfolgreichen Strategien wie der kombinierten Radiochemotherapie bei Thoraxwandinfiltration (inkl. Pancoast), die ebenfalls zu pCR führen können, konkurrierend (ohne Immuntherapie) oder inkludierend (komb. RCT + Nivolumab) diskutiert werden (in der Fachinformation wird der Einsatz einer Strahlentherapie nicht explizit ausgeschlossen)
- o alle Patienten mit einer Tumorgröße ≥5 cm
- o alle Patienten mit N1- oder N2-Erkrankung unabhängig von der Größe des Primärtumors (N1: diagnostische Grundlage klären, EBUS oder alle PET positiven; Vorschlag)
- o Patienten mit multiplen Tumorknoten entweder im selben Lungenlappen oder in verschiedenen ipsilateralen Lungenlappen
- o Patienten mit Tumoren, die invasiv in thorakale Strukturen eindringen (direkte Invasion in viszerale Pleura, parietale Pleura, Brustwand (inkl. Pancoast; hier kombinierte RCT + Nivolumab favorisiert), Diaphragma, Nervus phrenicus, mediastinale Pleura, parietales Perikard, Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Nervus laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina)
- o Tumoren, die den Hauptbronchus befallen
- o Tumoren, die mit Atektase oder obstruktiver Pneumonitis verbunden sind, die sich bis in die Hilusregion ausdehnt oder die gesamte Lunge betrifft

 ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 05.08.2024 Vers: 2 Seite: 11 von 42
	Interne Leitlinie NSCLC systemisch	
Internes Dokument		

- EGFR- und emi-4 alk Status bestimmen (Vorgehen wie bei adjuvanter Therapie bei EGFR Mutation)
- Protokollmöglichkeiten:
- Cisplatin 80 mg/m² (alternativ Carboplatin AUC5), Paclitaxel 200 mg/m² d1q3wx3; x 3 und Nivolumab 360 mg d1q3wx3



- Staging direkt vor Zyklus 3, Vorstellung Thoraxkonferenz,
- Operation innerhalb von 6 Wochen nach Beendigung der neoadjuvanten Therapie
- Postoperative systemische und Strahlentherapie – Diskussion postoperativ in der Thoraxkonferenz – Diskussionspunkte
- wenn PDL1 ≥50%, Erwägen einer adjuvanten Therapie mit Atezolizumab lt. Zulassungstext)
- wenn EGFR L858R oder del 19: 3 Jahre Osimertinib
- wenn pCR: Nachsorge
- andere Fälle: keine Systemtherapie, Strahlentherapie nach bisherigen Maßgaben erwägen

Merke: Ab Stadium II kann eine perioperative Chemoimmuntherapie angewandt werden
 Je höher das N Staging, desto eher neoadjuvante Therapie
 Als Neoadjuvanz favorisieren wir vier Zyklen Chemoimmuntherapie (Pembrolizumab).
 Bei fehlenden klinischen Voraussetzungen und PDL1 ≥1% präferentiell 3 Zyklen (Nivolumab)
 und postoperativ keine weitere Therapie vorgesehen.
 In der Konferenz wird das komplette Therapiekonzept konkretisiert

Adjuvante Systemtherapie

Chemotherapie

- Die adjuvante Therapie soll nach kompletter Resektion in den Stadien IB (Tumor ≥4 cm) bis IIIA angeboten werden (CAVE: ECOG 0/1).
- Die Therapie sollte innerhalb von 60 Tagen postoperativ begonnen werden.
- Die Therapie besteht aus Cisplatin, Vinorelbin (Cisplatin 80 mg/m² d1q3wx4; Vinorelbin 30 mg/m² d1,8 q3w x 4).

 ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 05.08.2024 Vers: 2 Seite: 12 von 42
	Interne Leitlinie NSCLC systemisch	
Internes Dokument		

Komplettierung der adjuvanten Therapie stratifiziert nach Tumoreigenschaften

Zielgerichtete Therapie

- „**Osimertinib** ist als Monotherapie angezeigt zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-III A, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen“ (Fachinformation Tagrisso® Stand Mai 2021)
- "Patienten mit NSCLC im Stadium II und einer aktivierenden EGFR-Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21" "L858R), bei denen nach kompletter Resektion keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden kann, sollte eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden." (LL, Stand 2024/07/15)
- Beginn der Therapie (Protokoll Adaura Studie): Complete recovery from surgery and standard post-operative therapy (if applicable) at the time of randomization. Treatment cannot commence within 4 weeks following surgery. No more than 10 weeks may have elapsed between surgery and randomization for patients who have not received adjuvant chemotherapy; no more than 26 weeks may have elapsed between surgery and randomization for patients who received adjuvant chemotherapy. Complete post-operative wound healing must have occurred following any surgery. For patients who received post-operative adjuvant platinum-based chemotherapy, a minimum of 2 weeks must have elapsed (but no more than 10 weeks) from the last administered dose of chemotherapy to the date of randomization (refer to section 7.7.1 for additional guidance). Patients must have recovered from all toxicities of prior therapy greater than CTCAE grade 1 at the time of starting study treatment with the exception of alopecia and grade 2 prior platinum therapy related neuropathy.
- Dauer: „Patienten, die adjuvant behandelt werden, sollten die Therapie bis zum Auftreten eines Rezidivs oder inakzeptabler Toxizität erhalten. Eine Behandlungsdauer von mehr als 3 Jahren wurde nicht untersucht.“

Immuntherapie

Unabhängig vom PDL1 Status

- Pembrolizumab (Keytruda) ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt (Fachinfo Stand Oktober 2023)
- Grundlage für die Zulassung ist die Keynote-091 Studie [3, 4]: Einschluss (≥4 cm IB bis IIIA, 7th edt.); adj. Chemotherapie „Adjuvant chemotherapy was not mandatory but was to be considered for patients with stage IB disease and strongly recommended for those with stage II and IIIA disease, according to national and local guidelines.“; Beginn der Immuntherapie: Participants without previous adjuvant chemotherapy were to receive their first study treatment administration within 12 weeks of surgery. Participants who received adjuvant chemotherapy were to receive no more than four chemotherapy cycles

 ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie Interne Leitlinie NSCLC systemisch	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 05.08.2024 Vers: 2 Seite: 13 von 42
	Internes Dokument	

initiated within 12 weeks of surgery and receive their first study treatment administration at least 3 weeks but no more than 12 weeks from the last chemotherapy dose.”

- Dauer, Dosierung: bis zum Auftreten eines Rezidivs, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von bis zu einem Jahr; 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten
- Beginn: nicht festgelegt: idealerweise 2 bis 4 Wochen nach letzter Chemotherapieverabreichung

Bei PDL1 ≥50%

- Atezolizumab (Tecentriq) als Monotherapie wird angewendet zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf ≥50 % der Tumorzellen (tumour cells, TC) aufweisen und kein EGFR(epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-mutiertes oder ALK (anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben (Fachinfo Stand Juli 2022).
- Dauer, Dosierung: 840 mg q2w*26 oder 1200 mg q3w*17 oder 1680 mg q4w*13
- Beginn: nicht festgelegt: idealerweise 2 bis 4 Wochen nach letzter Chemotherapieverabreichung

Zeitlicher Ablauf

OP > Cisplatin Vinorelbin q3w*4 > Osimertinib qd*3y oder Pembrolizumab o. Atezolizumab *1y						
		Tag	Datum	Z>Z	Maßnahme	Ist
		0	So 01.01.23		Operation	
	min		So 22.01.23	max	Do 02.03.23	
1	1	1	Mi 15.02.23			
	8	8	Mi 22.02.23	7		
2	1	22	Mi 08.03.23	14		
	8	29	Mi 15.03.23	7		
3	1	43	Mi 29.03.23	14		
	8	50	Mi 05.04.23	7		
4	1	64	Mi 19.04.23	14		
	8	71	Mi 26.04.23	7		
wenn EGFR (del19 o. L858R)*						
von			Mi 10.05.23		Osimertinib (tgl. 80 mg über drei Jahre)	
bis			So 10.05.26			
unabhängig vom PDL1 Status						
-CTX	min		-	max	Do 25.05.23	
+CTX	min		Mi 17.05.23	max	Mi 19.07.23	

 ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie Interne Leitlinie NSCLC systemisch	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 05.08.2024
	Internes Dokument	Vers: 2 Seite: 14 von 42

Stadium III (nicht resezierbar)

Gewebliche Grundlagen

-
- Bei allen nicht resezierbaren NSCLC im Stadium III sollen anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes/der Tumorzellen molekularpathologische Untersuchungen hinsichtlich der EGFR-Mutationen in den Exonen 19 und 21, ALK- und ROS1-Alterationen durchgeführt werden. (LL Konsens Stand 2024/07) PDL1 Bestimmung; das Ergebnis ist als Prozentsatz membranös positiver Tumorzellen (Tumour Proportion Score, TPS) anzugeben.

Definitive Radiochemotherapie ± additive Therapie von Durvalumab

Wird die Entscheidung zu einer definitiven Radiotherapie gestellt, besteht diese aus einer konventionell fraktionierten Radiotherapie (2 Gy / Tag) mit 60 – 66 Gy und zwei Zyklen simultaner Chemotherapie aus Cisplatin und Vinorelbin.

Zahl der Chemotherapiezyklen

Die zusätzliche Chemotherapie (auf insgesamt vier Zyklen) im Sinne einer Konsolidierung nach Verabreichung zweier simultaner Chemotherapiezyklen zur Bestrahlung wird nicht (mehr) empfohlen, da sie sich nicht als vorteilhaft im Hinblick auf ein besseres Ansprechen oder eine Verbesserung von PFD oder OS erwiesen haben.

Ein wesentlicher therapeutischer Zugewinn ergibt sich nach diesem Verfahren durch die Hinzunahme einer Immuntherapie bei PDL1 Positivität (s. unter Einsatz von Durvalumab nach kombinierter definitiver Radiochemotherapie im Stadium III).

Einsatz von Durvalumab nach kombinierter definitiver Radiochemotherapie im Stadium III

In der Pacific Studie [5] wird der Vorteil des Einsatz von Durvalumab im Anschluss an eine definitive Radiochemotherapie mit einem PFS von 16,8 Monaten gegenüber 5,6 Monaten gegenüber dem Placeboarm eindrucksvoll dokumentiert bei einem vergleichbaren Nebenwirkungsprofil. Hieraus ergibt sich für uns folgendes Vorgehen:

In der Thoraxkonferenz werden Patienten

- mit abgeschlossener kurativer simultaner Radiochemotherapie in der Thoraxkonferenz vorgestellt für folgendes Vorgehen:
- 3 Wochen nach Abschluss der Therapie Staging (CT Thorax) und EGFR Test; wenn kein Progress (CT, PR oder no change); ECOG 0-1
- Angebot für Durvalumab innerhalb von 42 Tagen (6 Wochen) nach Abschluss dieser Therapie
- CAVE: Patienten ≥ 65 Jahre sollten individuell entschieden werden, da Effekt knapp nicht signifikant (in der Subgruppenanalyse)
- Fachinfo Durvalumab (INfinzi (Stand November 2019))

 ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie Interne Leitlinie NSCLC systemisch	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 05.08.2024 Vers: 2 Seite: 15 von 42
	Internes Dokument	

Sondersituation alleinige Immuntherapie

Patienten im Stadium III, die nach Entscheidung im Thorax-Onkologischen Tumorboard, nicht für eine Operation oder Radio-Chemotherapie geeignet sind und eine PD-L1 Expression $\geq 50\%$ aufweisen, kann eine Therapie mit dem PD-1- Antikörper Cemiplimab angeboten werden

 ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie Interne Leitlinie NSCLC systemisch	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 05.08.2024
	Internes Dokument	Vers: 2 Seite: 16 von 42

Behandlungsgrundlage NSCLC vor systemischer Therapie

Grundsätze

- Die Behandlungsstrategien des NSCLC sind geprägt von einem intensiven Wandel. Vor diesem Hintergrund wird die Zentrumsleitlinie kontinuierlich gepflegt und aktualisiert, um den aktuellen Stand wiederzugeben.
- Die für alle Zentrumsmitglieder belastbare Datengrundlage stellt die jeweils aktuellste Ausgabe der Leitlinie Lungenkrebs wie auch die aktuellsten Empfehlungen der DGHO dar. An dieser müssen sich unsere Empfehlungen immer messen. Im Zweifel ist hier immer ein kritisches Hinterfragen notwendig und erwünscht.

Klinische Grundlagen

Die Voraussetzungen für therapeutische und damit auch die Intensität der diagnostischen Maßnahmen orientiert sich immer am Patienten, den wir vor uns sehen.

Gewebliche Grundlagen

- Histologie
- Immunhistologie: (NSCLC, Adeno, Plattenepithel; andere)
- Molekulare Testung (idR NGS basiert): Anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes / der Tumorzellen von allen NSCLC im Stadium IV sollen molekularpathologische Untersuchungen hinsichtlich aller therapeutisch relevanten molekularen Veränderungen (nach derzeitigem Stand vor Erstlinientherapie als Mindestanforderung EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21, BRAF V600 Mutationen, ALK-Fusionen, ROS1-Fusionen, RET-Fusionen, NTRK 1-3-Fusionen, KRAS-Mutationen (insbesondere KRAS-G12C-Mutation), MET-Exon 14-Skipping-Mutationen, NRG1-Fusionen und HER2 (ERBB 2)-Mutationen in den Exonen 8, 18, 19, 20 und 21) eingeleitet werden. (S3 Konsens 2024/07/15)
- PDL1 Bestimmung unabhängig von der Histologie; das Ergebnis ist als Prozentsatz membranpositiver Tumorzellen (Tumour Proportion Score, TPS) anzugeben.
-
- EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21
- BRAF V600 Mutationen
- ALK-Fusionen
- ROS1-Fusionen
- RET-Fusionen
- NTRK 1-3-Fusionen
- KRAS-Mutationen (insbesondere KRAS-G12C-Mutation)
- MET-Exon 14-Skipping-Mutationen
- NRG1-Fusionen und HER2 (ERBB 2)-Mutationen in den Exonen 8,18, 19, 20 und 21
- Sprachregelung für die Anforderung der og. Diagnostik (dritter Punkt) für die Thoraxkonferenz: „Mutations- und PD-L1-Expressionsanalysen, Systemtherapie“

 ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie Interne Leitlinie NSCLC systemisch	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 05.08.2024 Vers: 2 Seite: 17 von 42
	Internes Dokument	

NSCLC Erstlinie

Nicht molekular stratifizierte Therapie

(Abbildung 4 Zentrumsverfahren Erstlinie metastasiertes NSCLC ohne Treibermutationen)

Carboplatin + Ipilimumab + Nivolumab + Paclitaxel 2 Zyklen, Erhaltung mit Ipilimumab (q6w) und Nivolumab (q3w)

Die CheckMate 9LA (NCT03215706) zeigte, dass 1L N + I + C einen dauerhaften Überlebensvorteil bei Patienten mit mNSCLC gegenüber C allein hat.

Der Effekt war höher bei PDL1 <1% oder Plattenepithelhistologie

Der Vorteil blieb auch bei TRAE (therapiebedingtem) Abbruch der Immuntherapie bestehen

In unseren Händen verfügt die Kombination über den Vorteil nur zweier Chemotherapiezyklen, diese sind typischerweise gut zu begleiten. Probleme treten in aller Regel in diesen zwei Zyklen auf, auch die immunassoziierten. Die

Pembrolizumab ± Chemotherapie

(Fachinformation Stand Mai 2019) hat unabhängig von der Histologie einen Überlebensvorteil gezeigt; die einzelnen Kombinationen werden im Folgenden näher beschrieben

Nicht Plattenepithelkarzinom

Cis- / Carboplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab 4-6 Zyklen, Erhaltung mit Pemetrexed / Pembrolizumab

Unabhängig vom PD-L1 Status führt in der Erstlinie bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen die Kombination von Pembrolizumab mit einer platinhaltigen Chemotherapie und Pemetrexed gegenüber Kombinationschemotherapie zur Verbesserung der Überlebensrate nach 12 Monaten (HR 0,49; ÜLR +19,8%) und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,52; Median 3,9 Monate), siehe Studienergebnisse Lungenkarzinom. Der relative Gewinn durch Pembrolizumab steigt mit dem Grad der PD-L1-Expression, ist aber auch in der Gruppe der PD-L1 negativen Patienten signifikant (HR 0,59).

Atezolizumab, Bevacizumab, Carboplatin, Paclitaxel

(Atezolizumab / Bevacizumab / Carboplatin / Paclitaxel – M1 (hep) IM150 #9012; ASCO 2019)

- Ergebnisse: Die untersuchte, vordefinierte Gruppe hatte klinisch relevante Lebermetastasen (median ≈10 cm und median 3 Herde)
- ABCP reduzierte das Todesfallrisiko bei Patienten mit Lebermetastasen gegenüber BCP um 48%
- Schlussfolgerungen: Lebermetastasen – Environment ist besonders empfänglich für Antiangiogenese; Stärkt die Datenlage für die Quadrupel Therapie bei Lebermetastasen

 ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie Interne Leitlinie NSCLC systemisch	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 05.08.2024 Vers: 2 Seite: 18 von 42
	Internes Dokument	

Zentrumsverfahren bei ausgeprägter Lebermetastasierung

Atezolizumab, Bevacizumab, Carboplatin, Paclitaxel vorzuziehen gegenüber anderen Kombinationen nach klinischer Maßgabe

Plattenepithelkarzinom

Cis-/Carboplatin + (nab) Paclitaxel + Pembrolizumab

Bei Plattenepithelkarzinomen wird durch die Kombination von Pembrolizumab mit einer platinhaltigen Chemotherapie und Paclitaxel gegenüber Kombinationschemotherapie eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,64; Median 4,6 Monate) und des progressionsfreien Überlebens (HR 0,56; Median 1,6 Monate) erreicht, siehe Studienergebnisse Lungenkarzinom.

Monotherapie mit Pembrolizumab bei PD-L1 Expression von $\geq 50\%$

(Tumor Proportion Score [TPS] $\geq 50\%$) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen (Fachinformation April 2019); KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] $\geq 50\%$) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.[6], zwei- oder vierwöchentlich Gabe bei Monotherapie möglich

Zentrumsverfahren bei PD-L1 $\geq 50\%$

PD-L1 $\geq 50\%$ ermöglicht die Wahl zwischen alleiniger oder kombinierter Immunchemotherapie – eine alleinige Chemotherapie ist schlechter

- Aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils für Pembrolizumab alleine individuelle Beratung in dieser Gruppe möglich; aufgrund des bislang unerreichten mittleren Überlebens von 26,3 Monaten in der KN024 Studie (3 Jahres Followup; Reck et al., 2019 IASLC) gegenüber 14,2 Monaten in der Standardgruppe (Chemo alleine) ist eine alleinige Immuntherapie vorzuziehen.
- Bei hohem Remissionsdruck hat die Kombination höhere Ansprechraten

Adenokarzinom Erstlinie (mut) bei Kontraindikation gegen eine Immuntherapie

Carboplatin, Paclitaxel \pm Bevacizumab

Vorteil: Erhaltung mit Beva mono möglich

Pemetrexed (+ Platin)

(Fachinformation Stand November 2015: ALIMTA[®] ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.)

Memo: Carboplatinkombination nicht überprüft

 ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie Interne Leitlinie NSCLC systemisch	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 05.08.2024 Vers: 2 Seite: 19 von 42
	Internes Dokument	

Carboplatin, Vinorelbin

Plattenepithel Erstlinie (bei Kontraindikation gegenüber der kombinierten Immunchemotherapie)

Carboplatin, (nab)-Paclitaxel

Vorteil: möglicherweise höheres Ansprechen als Carboplatin, Paclitaxel, weniger Neuropathie, weniger Akuttoxizität durch das klassische Taxan (bzw. Cremophor); Nachteil: wöchentliche Applikation

Möglicher Einsatz: wenn wöchentliche Applikation mit günstigem Nebenwirkungsprofil und hohem Ansprechen gewünscht ist.

Carboplatin, Vinorelbin

Hervorragende Verträglichkeit, wöchentliche Dosierung bei fragilen Patienten

Molekular stratifizierte Therapie

NSCLC EGFRmut⁺ Erstlinie

Leitlinientext (2024/07/15)

- "Bei NSCLC Stadium IV sollte bei EGFR Exon 19 Deletion bevorzugt Osimertinib in der Erstlinientherapie angeboten werden. Bei NSCLC Stadium IV mit EGFR Exon 19 Deletion, insbesondere in der Gruppe mit ZNS Metastasen, kann eine Kombination von Osimertinib und Chemotherapie (Pemetrexed und Platin mit Pemetrexed Erhaltungstherapie) angeboten werden. Bei NSCLC Stadium IV mit EGFR Exon 19 Deletion kann eine Kombinationstherapie mit Lazertinib und Amivantamab angeboten werden ***Cave: keine Zulassung")
- Patienten mit NSCLC Stadium IV und uncommon mutations im EGFR der Gruppe 1 sollte die Behandlung mit den EGFR-TKI Afatinib oder alternativ Osimertinib angeboten werden.
- NSCLC Stadium IV mit Exon-20-Insertionsmutationen sollten in einem molekularen Tumorboard besprochen werden. In der Erstlinientherapie sollte eine Chemotherapie in Kombination mit Amivantamab angeboten werden. Bei Versagen einer platinhaltigen Erstlinienkombinationstherapie (ohne Amivantamab) sollte eine zielgerichtete Behandlung mit Amivantamab angeboten werden.

Osimertinib

(Fachinformation Stand Oktober 2022) TAGRISSO® metastasierte Situation: Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR). Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-T790M mutationspositivem NSCLC.

 ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie Interne Leitlinie NSCLC systemisch	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 05.08.2024 Vers: 2 Seite: 20 von 42
	Internes Dokument	

Amivantanab, Carboplatin, Pemetrexed

ist indiziert zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelliges Lungenkarzinom mit aktivierender Exon -20 - Insertionsmutationen – des EGFR (Mitteilung Johnson & Johnson, Janssen-Cilag vom 1.7.2024)

Amivantanab

Rybrevant® als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie (15.12.2021: Empfehlung der europäischen Kommission). Afatinib

(Fachinformation Stand Februar 2017) GIOTRIF® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, epidermal growth factor receptor)- Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC, non- small cell lung cancer) mit aktivierenden EGFR-Mutationen; NSCLC-Tumore mit häufigen aktivierenden EGFR-Mutationen (Del 19, L858R) und mit verschiedenen weniger häufigen EGFR-Mutationen in Exon 18 (G719X) und Exon 21 (L861Q) sprechen im nicht-klinischen und klinischen Bereich besonders sensitiv auf eine Behandlung mit Afatinib an. Bei NSCLC-Tumoren mit Insertions- Mutationen in Exon 20 wurde eine begrenzte nicht-klinische und/oder klinische Wirksamkeit beobachtet.

Die Akquisition einer sekundären T790M- Mutation ist ein wesentlicher Mechanismus der erworbenen Resistenz gegen Afatinib.

Erlotinib + Bevacizumab

(Fachinformation Stand Februar 2016) Tarceva® ist zur First-Line-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR- Mutationen angezeigt; „NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen“

(Fachinformation Stand Juni 2017) Avastin® Bevacizumab wird in Kombination mit Erlotinib zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Nicht-Platten- epithel- Bronchialkarzinom mit Mutationen, die den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) aktivieren, angewendet (siehe Abschnitt 5.1).

Erlotinib + Ramucirumab

(Fachinformation Stand Januar 2020) Cyramza® Cyramza ist in Kombination mit Erlotinib indiziert zur Erstlinien-Therapie von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor- (epidermal growth factor receptor = EGFR-) Mutationen.

Langes PFS von 19,4 Monaten gegenüber 12,3 Monaten im Kontrollarm mit Erlotinib alleine (Flaura PFS vergleichbar: Osimertinib vs Erlotinib o. Gefitinib: 18,9 vs 10,2).

 ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 05.08.2024 Vers: 2 Seite: 21 von 42
	Interne Leitlinie NSCLC systemisch	
Internes Dokument		

Gesamtüberlebensdaten stehen aus. Ansprechen auf T790M als häufigste Resistenzmutation erlaubt 2L mit Osimertinib.

Diese Kombination könnte zukünftig sinnvoll als Alternative zu Osimertinib sein, allerdings fehlen Daten zum Gesamtüberleben. In der FLAURA Studie war dies mit 38,6 vs 31,8 Monaten bei hohem Crossover im Standardarm für beide Arme sehr hoch.

Dacomitinib

(Fachinformation Stand April 2019) Vizimpro[®] als Monotherapie wird angewendet für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor, epidermal growth factor receptor, EGFR).

Gefitinib

(Fachinformation Stand März 2017) IRESSA[®] ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK; Die häufigen EGFR-aktivierenden Mutationen (Exon 19 Deletionen; L858R) zeigen zuverlässige Daten für ein Ansprechen, die eine Empfindlichkeit gegenüber Gefitinib unterstützen. Für Patienten, deren Tumoren weniger häufige Mutationen tragen, sind weniger Daten für ein Ansprechen auf Gefitinib verfügbar. Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass G719X, L861Q und S7681 sensibilisierende Mutationen, und T790M allein oder Exon 20 Insertionen allein Resistenzmechanismen sind.

EGFR Zweitlinie

"Nach Versagen einer Therapie mit Osimertinib kann bei Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC Stadium IV und ECOG 0-1 insbesondere eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel, Carboplatin, Bevacizumab und Atezolizumab angeboten werden. Alternativ kann eine Chemotherapie Kombination (ohne Immuncheckpoint-Inhibitor) oder eine Chemotherapie-Kombination mit Amivantamab angeboten werden (Cave: keine Zulassung)Eml4-alk Erstlinie

Lorlatinib

Lorviqua als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden. (Fachinformation Lorviqua vom Dezember 2023)

Beste ZNS Wirksamkeit, längstes PFS (2024/07)

 ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie Interne Leitlinie NSCLC systemisch	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 05.08.2024 Vers: 2 Seite: 22 von 42
	Internes Dokument	

Brigatinib

(Fachinformation Stand Mai 2022) Alunbrig ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) angezeigt, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.

Alunbrig ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC angezeigt, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.

Alectinib

(Fachinformation Stand Dezember 2017) Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten. Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.

Anmerkung (2017/06/19: ASCO Review, Griesinger schlägt Alectinib als Standard für die Erstlinientherapie vor; ASCO-direkt, s. Vortrag AKK Nachlese Behringer; [7])

Crizotinib

(Fachinformation Stand April 2017) XALKORI® wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).

XALKORI® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).

XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).

Zweitlinie bei *eml4-alkLL* (stand 2024/07/15)

- Bei akquirierter Resistenz auf einen ALK-Inhibitor sollte eine umfassende Resistenztestung erfolgen. Das Ergebnis der Resistenztestung sollte bei der Auswahl der Folgetherapie berücksichtigt werden.
- Bei systemischem Progress (mit und ohne ZNS-Metastasen) unter Therapie mit Crizotinib sollte, sofern keine G2032R-Resistenzmutation vorliegt, primär eine Therapie mit Lorlatinib (Cave: Off-Label-Use) angeboten werden. Bei G2032R- Resistenzmutation sollte die Behandlung mit Platin-basierter Chemotherapie angeboten werden. Alternativ sollte die Vorstellung im molekularen Tumorboard erfolgen, um einen Nächstgenerations-ROS1-Inhibitor (z. B. Repotrectinib, Zidesamtinib oder Tlectrinib) oder die off-label Behandlung mit dem Multikinase-Inhibitor Cabozantinib anzubieten.

Lorlatinib

(Lorviqua, Pfizer, Zulassungsempfehlung Februar 2019 durch CHMP) Die Empfehlung des CHMP betrifft die bedingte Zulassung von LORVIQUA als Monotherapie für die Behandlung

 ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 05.08.2024 Vers: 2 Seite: 23 von 42
	Interne Leitlinie NSCLC systemisch	
Internes Dokument		

von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC), deren Erkrankung nach Alectinib oder Ceritinib als erster ALK-Tyrosinkinase-Inhibitor (ALK-TKI)-Therapie fortgeschritten ist oder deren Behandlung mit Crizotinib und mindestens einem weiteres ALK TKI. Die Umstellung auf die normale Genehmigung setzt voraus, dass umfassende Daten vorliegen, die bestätigen, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist. Die Stellungnahme des CHMP wird nun von der Europäischen Kommission (EC) überprüft, wobei in den kommenden Monaten eine Entscheidung erwartet wird. Lorviqua wird als 25 mg und 100 mg Filmtabletten erhältlich sein. (<https://www.gelbe-liste.de/onkologie/lorlatinib-pfizer-zulassungsempfehlung>; download 2019/05/05)

Kommentar: Lorlatinib (Zulassung kommt) hat ein etwas höheres und breiteres Bindungspotential und hervorragende Daten bei offensichtlich tolerablem Nebenwirkungsspektrum; Einsatz als 1L wird aktuell untersucht (ideal wäre gegen Alectinib, Vgl. läuft gegen Crizotinib)

Brigatinib

(Fachinformation Alunbrig, Takeda Stand 18. Dez. 2018) Alunbrig ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit anaplastischer - Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) angezeigt, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.

Kommentar: Auch bei G1202R (häufige Sekundärmutation) wirksam, s. Gainor Affinitätsübersicht; auch bei EGFR^{mut+} wirksam

BRAF V600

S3 (Stand 2024/07/15)

- "Patienten mit NSCLC Stadium IV mit nachgewiesener BRAF-V600-Mutation sollte eine Kombination aus Dabrafenib und Trametinib oder Encorafenib und Binimetinib* angeboten werden. Alternativ kann eine kombinierte Immunchemotherapie angeboten werden. Bei Versagen dieser, sollte eine Kombination aus Dabrafenib und Trametinib oder Encorafenib und Binimetinib* angeboten werden.
- Nicht-V600 Mutations+ NSCLC Patienten sollten in einem molekularen Tumorboard besprochen werden (Cave: keine Zulassung)

(Fachinformation Stand Mai 2017; Dabrafenib (Tavinlar®) in Kombination mit Trametinib (Mekinist®) ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation.

MET (EXON14 Mutation)

Bei Vorliegen dieser Mutation (etwa 3% von NSCLC) zeigt der frühe Einsatz von MET Inhibitoren (zB Crizotinib) einen erheblichen Überlebensvorteil in einer retrospektiven Analyse gegenüber Patienten ohne TKI Therapie [8]

 ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie Interne Leitlinie NSCLC systemisch	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 05.08.2024 Vers: 2 Seite: 24 von 42
	Internes Dokument	

Tepotinib

(TEPMETKO) als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping (Exon-14-Skipping im mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gen) führen, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen. (Fachinfo Tepmetko Stand Februar 2022)

Capmatinib

(Tabrecta) als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping (Exon-14-Skipping im mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gen) führen, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Immuntherapie und/oder Platin-basierter Chemotherapie benötigen. (Fachinfo Tepmetko Stand Juli 2022)

RET Alterationen

S3 (2024/07/15)

Patienten mit NSCLC Stadium IV und nachgewiesener RET-Fusion sollte eine Erstlinientherapie mit einem spezifischen RET Inhibitor (Selpercatinib) angeboten werden.

Selpercatinib (Retsevmo) als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET- Inhibitor behandelt wurden. (Fachinformation Stand Juni 2022)

Pralsetinib (Gavreto) wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten, mit Rearranged-during-Transfection (RET)- Fusions-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden (Fachinformation Stand Juni 2022)

NTRK-Genfusion (neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase – Genfusion)

Entrectinib (Rozlytrek) als Monotherapie wird zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptor- kinase (NTRK)-Genfusion angewendet,

- bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und
- die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben
- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen (Fachinformation Stand Juni 2022)

 ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie Interne Leitlinie NSCLC systemisch	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 05.08.2024
	Internes Dokument	Vers: 2 Seite: 25 von 42

Larotrectinib (VITRAKVI) als Monotherapie wird zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion angewendet,

- bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und
- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen (Fachinformation Stand Juni 2022)

KRAS Mutationen

S3 (Stand 2024/07/15)

Patienten mit NSCLC Stadium IV und einer KRAS-G12C-Mutation sollte nach Versagen einer Kombinations-Chemotherapie und Immuncheckpoint-Inhibitor Therapie eine zielgerichtete Therapie mit einem KRAS Inhibitor (Adagrasib oder Sotorasib) angeboten werden.

Sotorasib (LUMYKRAS)

wird als Monotherapie angewendet für die Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC, non-small cell lung cancer) mit KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde. (Fachinformation Stand Januar 2022)

Ros Mutationen

S3 (Stand 2024/07/15)

- NSCLC Patienten mit ROS1+ Fusion sollen auf ein erhöhtes Risiko für venöse und arterielle thromboembolische Ereignisse hingewiesen werden. Bei Fehlen von Kontraindikationen kann Ihnen eine prophylaktische Antikoagulation mit einem niedermolekularen Heparin oder einem direkten oralen Antikoagulans angeboten werden.

Crizotinib (XALKORI) als Monotherapie wird angewendet bei: Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht- kleinzelligen Lungenkarzinoms (non- small cell lung cancer, NSCLC) (Fachinformation Stand Juni 2022)

Entrectinib (Rozlytrek) als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit ROS1- positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben (Fachinformation Stand Juni 2022) .

Weitere wirksame, in der Indikation aber nicht zugelassene Substanzen sind **Ceritinib**, **Cabozantinib** und **Lorlatinib**. Nach Versagen von zielgerichteten Therapien ist eine Platin- und Pemetrexed-haltige Chemotherapie oder ein Regime wie bei nicht zielgerichtet behandelbaren NSCLC zu empfehlen (Onkopedia Download 21.8.22)

 ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie Interne Leitlinie NSCLC systemisch	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 05.08.2024 Vers: 2 Seite: 26 von 42
	Internes Dokument	

Her2-Amplifikationen und -Mutationen

S3 Stand 2024/07/15)

Patienten mit NSCLC Stadium IV mit einer HER2 Mutation sollte nach Versagen mindestens einer Systemtherapie eine"

"zielgerichtete Therapie mit dem Antikörper-Drug Konjugat Trastuzumab deruxtecan angeboten werden."

HER2 (Humaner Epidermaler Rezeptor 2) ist bei 1-4% der NSCLC mutiert und bei 30% überexprimiert. Zugrunde liegen genetische Aberrationen wie Mutationen und Amplifikationen, oder eine Überexpression des Proteins. Die Strategien zur gezielten Therapie umfassen die Monotherapie mit Trastuzumab, die Kombination von Chemotherapie mit Trastuzumab, die doppelte Antikörperblockade mit Trastuzumab/Pertuzumab und den Einsatz der Antikörperkonjugate Trastuzumab Emtansin und Trastuzumab Deruxtecan [95]. Remissionsraten reichen von 14 – 73%, das mediane PFÜ von 2 – 14 Monaten. Direkte Vergleiche gegenüber Immunchemotherapie liegen nicht vor. Die Daten mit der höchsten Effektivität betreffs Ansprechens und Dauer des Ansprechens wurden für Trastuzumab-Deruxtecan bei HER2 mutierten Patienten generiert. (<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html#ID0EW6AG>; download 21/8/22)

Fazit für unser Zentrum – bei HER2 Veränderungen im molekularen Tumorboard Verfügbarkeit von Substanzen oder Studien prüfen

Bei weiteren potentiell therapierbaren Mutationen Diskussion im molekularen Tumorboard

 ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie Interne Leitlinie NSCLC systemisch	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 05.08.2024 Vers: 2 Seite: 27 von 42
	Internes Dokument	

Hirnmetastasen bei Erstdiagnose (aktivierende Mutationen)

EGFRmut⁺ Tumoren

Patienten mit Hirnmetastasierung und ohne vorherige Behandlung mit TKI sollen eine stereotaktische Bestrahlung der Hirnmetastasierung erhalten, gefolgt von einer TKI Therapie. Dieser Algorithmus bezieht sich auf TKI der ersten und zweiten Generation (Gefitinib, Erlotinib, Afatinib). Daten für die Therapie mit wesentlich stärker ZNS gängigen Drittgenerations TKI, die seit 2017 verfügbar sind, sind bzgl. dieser Fragestellung bisher nicht systematisch untersucht.

In einer retrospektiven Studie von 2017 wurde gezeigt, dass das Gesamtüberleben sich in Abhängigkeit von der initialen Behandlungsstrategie unterschied [9] **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**: „The median OS for the SRS (n = 100), WBRT (n = 120), and EGFR-TKI (n = 131) cohorts was 46, 30, and 25 months, respectively (P, .001). (SRS: stereotactic radiational surgery; WBRT: whole brain radiation therapy).

In einer Metaanalyse [10] wurde 2015 ebenfalls ein Vorteil für das Gesamtüberleben mit initialer Bestrahlung gezeigt: „We observed an improvement in the two-year overall survival rate with the use of upfront cranial radiotherapy plus systemic therapy compared to TKIs alone (WBRT: 60%, SRS: 93%, TKI alone: 45%), even though the intracranial disease response rate was similar.“

Andere Tumoren mit aktivierenden Mutationen

Hier liegt aktuell keine ausreichende Datenlage vor. Bei eml-4-alk Tumoren stehen mit der Verfügbarkeit von Alectinib (und Ceritinib) ZNS gängige und ZNS wirksame Medikamente zur Verfügung, so dass hier bei asymptomatischer und wenig ausgedehnter Hirnmetastasierung ein individuelles Vorgehen möglich erscheint.

 ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie Interne Leitlinie NSCLC systemisch	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 05.08.2024
	Internes Dokument	Vers: 2 Seite: 28 von 42

Zweitlinientherapie

Grundsätze für die Wahl des Antikörpers / der Chemotherapie

Immuntherapie in der Zweitlinie sollte für jeden Patienten erwogen werden, unabhängig vom PD-L1 Status; bei Kontraindikationen oder anderen individuellen Gründen sollte eine Chemotherapie erwogen werden (z.B. Autoimmunerkrankungen). Insofern werden die verfügbaren Antikörper zuerst erwähnt.

Stellung der drei verfügbaren 2L Antikörper Nivolumab (anti PD-1), Pembrolizumab (anti PD-1), Atezolizumab (anti PD-L1)

- Nivolumab und Atezolizumab können unabhängig vom PD-L1 Status eingesetzt werden, bei Pembrolizumab muss eine PD-L1 Expression von ≥ 1 nachgewiesen sein.
- Eine positive Korrelation zwischen PD-L1 (oder TC/IC) Expression und Therapieeffizienz ist für alle Antikörper gegeben
- Nivolumab wird zweiwöchentlich verabreicht; Pembrolizumab und Atezolizumab werden dreiwöchentlich verabreicht
- Im Nebenwirkungsprofil zeigt Atezolizumab im Vergleich zu den PD-1 Antikörpern ein etwas günstigeres Nebenwirkungsprofil, insbesondere bzgl. des Auftretens von Pneumonitiden

Dauer und Steuerung der Antikörpertherapie

- Kontrollen sollten nach ≥ 3 Gaben erfolgen und ganz eng am klinischen Verlauf orientiert werden.
- Aufgrund des Phänomens, dass vorübergehend auch bildgebend Vergrößerungen auftreten können, sollte die Bildgebung immer in Zusammenschau mit der klinischen Situation zur Therapieempfehlung herangezogen werden. In den Studien zeigte sich häufig ein Gesamtüberlebensvorteil, nicht aber ein Vorteil des progressionsfreien Überlebens gegenüber Docetaxel.
- Bei Ansprechen sollte die Immuntherapie über ein Jahr hinaus fortgeführt werden. Dieses Vorgehen wurde durch die Untersuchungen von Spigel et al, ESMO 2017 mit Nivolumab gezeigt

Antikörpertherapie

Antikörper unstratifiziert

Nivolumab (anti PD-1)

(Fachinformation Stand Februar 2017) OPDIVO® ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht- kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.

 ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie Interne Leitlinie NSCLC systemisch	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 05.08.2024 Vers: 2 Seite: 29 von 42
	Internes Dokument	

Azetolizumab (anti PD-L1)

(Fachinformation Stand April 2018): Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Tecentriq bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben)

Antikörper (PD-L1 stratifiziert)

Pembrolizumab

(Fachinformation Stand Mai 2017, download 2017/07/16): KEYTRUDA®
 KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.

Nach Biomarkern stratifizierte Zweitlinie

NSCLC Zweitlinie (EGFR stratifiziert)

Erlotinib

(Fachinformation Stand November 2016, download 2017/01/28 : Tarceva ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat. Beim Verschreiben von Tarceva sollten Faktoren, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen, berücksichtigt werden. Bei Patienten mit epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-(EGFR)-IHC-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden.)

NSCLC Zweitlinie (Histologie stratifiziert)

Plattenepithelkarzinom Zweitlinie

Afatinib

Fachinformation Stand November 2016, download 2017/01/29: GIOTRIF als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platinbasierter Chemotherapie fortschreitet.

 ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 05.08.2024 Vers: 2 Seite: 30 von 42
	Interne Leitlinie NSCLC systemisch	
Internes Dokument		

Adenokarzinom Zweitlinie

Pemetrexed

(Fachinformation Stand November 2015) ALIMTA® in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie)

Docetaxel ± Nintedanib

(Fachinformation Stand März 2015: Vargatef® wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie)

Vorteil: Erhaltung mit Nintedanib mono möglich (oral)

NSCLC Zweitlinie (nicht stratifiziert)

Docetaxel ± Ramucirumab

(Fachinformation Stand Januar 2016: Cyramza ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie.)

Sondersituation Oligometastasierung (OMD)

Definition

Das Stadium der OMD ist charakterisiert durch eine begrenzte Metastasierung, bei der eine lokal ablative Therapie aller Tumorherde zusätzlich zur Systemtherapie ein kuratives Therapieziel verfolgt.

Die Definitionen des oligometastasierten NSCLC variieren zwischen einer solitären Fernmetastase gemäß Stadium M1b nach UICC-Klassifikation (8. Ed) und maximal 3-5 Fernmetastasen als Einschlusskriterium der prospektiven Studien. Die Evidenz beruht mehrheitlich auf Patienten mit maximal zwei Fernmetastasen, was die Basis zur Indikationsstellung einer lokal ablativen Therapie in Kombination mit einer adäquaten Systemtherapie des oligometastasierten NSCLC bilden sollte.

Definition und diagnostische Kriterien für das synchron oligometastasierte nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (sOM-NSCLC): ≤5 Metastasen in ≤3 Organen.

Ein Behandlungsvorteil im Oligometastasenkonzept für Patienten mit mehr als zwei Metastasen lässt sich durch das Fehlen entsprechender Studien nicht belegen. Dennoch wird die umfassende Definition mit Erweiterung der Metastasenanzahl auf bis zu 5 Metastasen in bis zu drei Organlokalisationen, sowohl im Hinblick auf zukünftige Studienplanungen als auch bei potentiell kurativen Strahlentherapieoptionen bei Patienten mit bis zu vier Hirnmetastasen, als sinnvoll erachtet.

Erfahrungen

- Während im Stadium M1c war in einer Publikation 2015 kein Langzeitüberleben >5 Jahre beobachtet werden konnte, so scheint im Stadium M1b ein Plateau bei etwa 10% Langzeitüberlebenden nach 5 Jahren zu existieren [11]
- Neuere Studien (bis hin zu randomisierten Phase 2 Studien) zeigen einen Überlebensvorteil für das zusätzliche lokal ablative Verfahren.

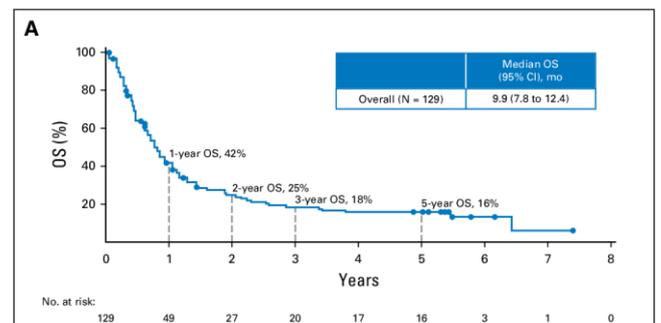
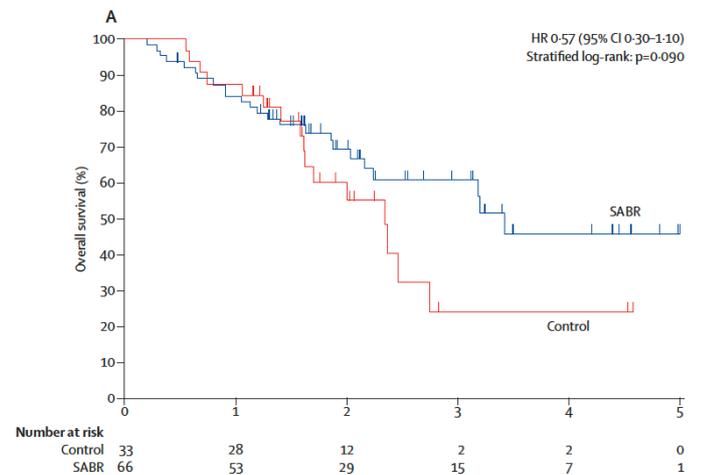
Randomisierte Phase II Studien				
Iyengar 2018 [804]	N=29	100% Bestrahlung: SBRT in 1Fx (21-27Gy), 3Fx (26.5-33Gy), 5Fx (30-37.5Gy) RT 45Gy in 15Fx	3.5 vs 9.7 Mo	12-17 Mo vs. Median OS nicht erreicht
Gomez 2019 [1200]	N=49	48% RT & SBRT; 24% RT & Op; 8% RCT; 12% RT & RCT; 4% Op	4.4 vs 14.2 Mo	17.0 vs 41.2 Mo
Palma 2019 [1201]	N=99	100% SBRT: 16-24Gy in 1Fx; 30- 60Gy in 3-8 Fx	6 vs 12 Mo	28 vs 41 Mo

-
- Beispielhaft wird auf die Studie von Palma verwiesen [12], in der ein OS Gewinn von 13 Monaten (28 versus 41 Monate) erzielt wurde durch die Hinzunahme der lokalen Verfahren bei Patienten mit maximal 5 Metastasen (ausschließlich Strahlentherapie)

	Control group (n=33)	SABR group (n=66)
Age	69 (64-75)	67 (59-74)
Sex		
Men	19 (58%)	40 (61%)
Women	14 (42%)	26 (39%)
Site of original primary tumour		
Breast	5 (15%)	13 (20%)
Colorectal	9 (27%)	9 (14%)
Lung	6 (18%)	12 (18%)
Prostate	2 (6%)	14 (21%)
Other	11 (33%)	18 (27%)
Time from diagnosis of primary tumour to randomisation (years)	2.3 (1.3-4.5)	2.4 (1.6-5.3)
Number of metastases		
1	12 (36%)	30 (46%)
2	13 (40%)	19 (29%)
3	6 (18%)	12 (18%)
4	2 (6%)	2 (3%)
5	0 (0%)	3 (5%)
Location of metastases		
Adrenal	2/64 (3%)	7/127 (6%)
Bone	20/64 (31%)	45/127 (35%)
Liver	3/64 (5%)	16/127 (13%)
Lung	34/64 (53%)	55/127 (43%)
Other*	5/64 (8%)	4/127 (3%)

Data are n (%), n/N (%), or median (IQR). SABR=stereotactic ablative radiotherapy. *Other comprises brain (n=3 lesions in control group; n=1 lesion in SABR group), lymph nodes (n=1 lesion in control group; n=3 lesions in SABR group), and para-renal (n=1 lesion in control group).

Table 1: Baseline characteristics



Diagnostische Hinweise

- Ganzkörper FDG-PET CT Untersuchung sowie eine kraniale MRT
- Bei Verdacht auf das Vorliegen einer solitären Lebermetastase sollte zusätzlich eine MRT und ggf. KM-Sonographie der Leber durchgeführt werden
- Bei möglichen isolierten Pleura-Metastasen in der Bildgebung sollte die Thorakoskopie mit Biopsie durchgeführt werden.
- Das lokoregionäre Staging soll wie bei nicht metastasierten Patienten erfolgen.

Therapiekonzepte

- Bei OMD soll eine Systemtherapie angeboten werden. Die Indikation zur Systemtherapie und die Kriterien zur Wahl der Systemtherapie sollten sich nach der aktuellen Zulassung und Leitlinien im metastasierten Stadium IV des NSCLC richten.
- **Multimodales Vorgehen:** Bei synchroner Oligometastasierung sollte eine lokal ablativ Therapie aller Oligometastasen sowie des lokoregionären Primärtumors zusätzlich zu einer Systemtherapie durchgeführt werden.

 ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie Interne Leitlinie NSCLC systemisch	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 05.08.2024 Vers: 2 Seite: 33 von 42
	Internes Dokument	

- Die lokal ablativ Therapie soll mit einer systemischen Therapie in ein multimodales Behandlungskonzept integriert werden, welches im Thorax-Onkologischen Tumorboard festgelegt wird.
- **Therapiesequenz:** Eine optimale Sequenz aus Systemtherapie und lokal ablativer Therapie ist nicht etabliert. Eine Induktionstherapie über 3-4 Monate sollte vor einer lokal ablativen Therapie des lokoregionären Primarius sowie der Oligometastasen bei fehlendem Progress durchgeführt werden. In Abhängigkeit der Tumorlast, Vorliegen von Hirnmetastasen oder lokalen tumorbedingten Komplikationen kann nach interdisziplinärer Diskussion die lokal ablativ Therapie vor der Systemtherapie erfolgen.
- **Lokale Verfahren:** zwischen Chirurgie und Strahlentherapie pragmatisch im Tumorboard entscheiden (für keines der beiden Verfahren gibt es in dieser Situation einen generellen Vorteil)

Abbildung 3: OMD Flowchart

Sondersituationen

- Die **induzierte oligometastasierte Erkrankungssituation** definiert den Folgezustand nach systemtherapeutischer Eradikation bestehender Metastasen von einer polymetastasierten Tumorerkrankung hin auf eine mit wenigen verbliebenen Metastasen vorliegende Oligometastasierung. In dieser Situation ist die Möglichkeit der konsolidierenden Lokalthherapie verbliebener Metastasenlokalisationen im Tumorboard zu entscheiden.
- Für Patienten mit Progression einzelner Metastasen unter Systemtherapie ist der Begriff der **Oligoprogression** geprägt worden. Hier können diese in Progress befindlichen Metastasen mittels einer lokal ablativen Therapie behandelt werden, sofern die weiteren Metastasen unter Systemtherapie kontrolliert/stabil verbleiben.

 ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie Interne Leitlinie NSCLC systemisch	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 05.08.2024 Vers: 2 Seite: 34 von 42
	Internes Dokument	

Nachsorge

Hirnmetastasierung

Das Risiko für eine Hirnmetastasierung nach kurativer Therapie liegt beim NSCLC bei 10% (nach 6 Jahren); Risikofaktoren sind Pneumonektomie (HR 1,8) und nicht squamöse Histologie (HR 2,0);

Fazit: In die Nachsorge beim kurativ behandelten NSCLC sollte bei unabhängig von der klinischen Symptomatik einmal jährlich ein Kernspin des Kopfes durchgeführt werden.

(Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.)

Abbildungen

Abbildung 2 Algorithmus für die medikamentöse Therapie in fortgeschrittenen Stadien – Übersicht

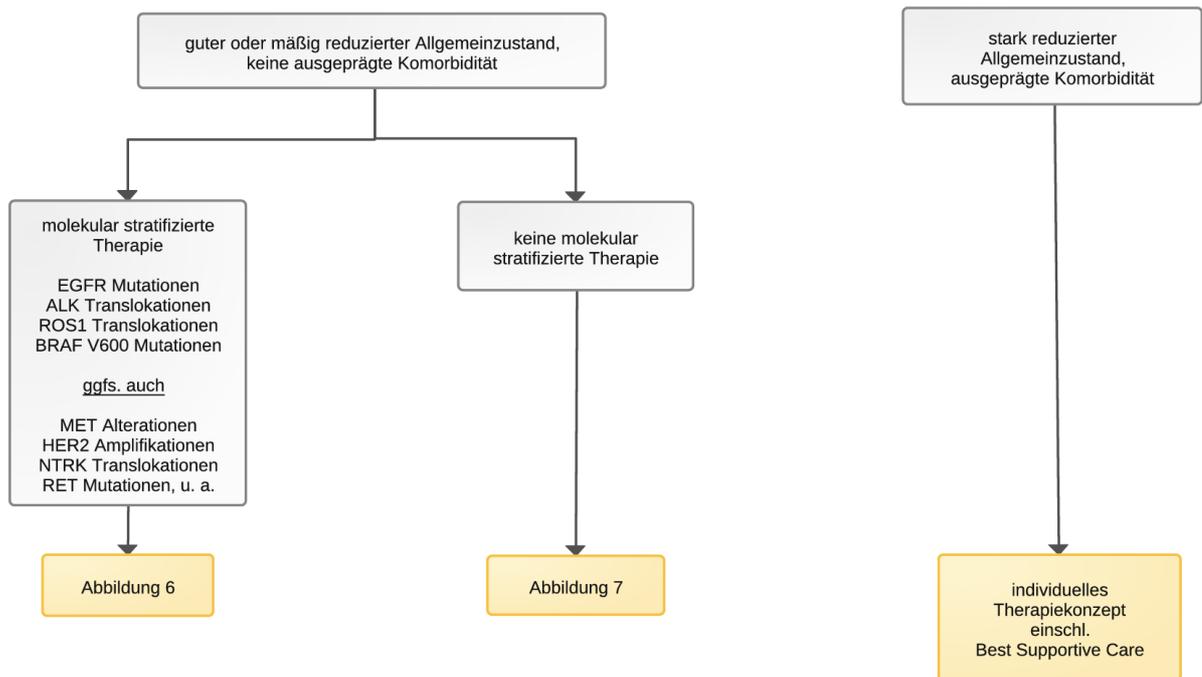


Abbildung 3: OMD Flowchart

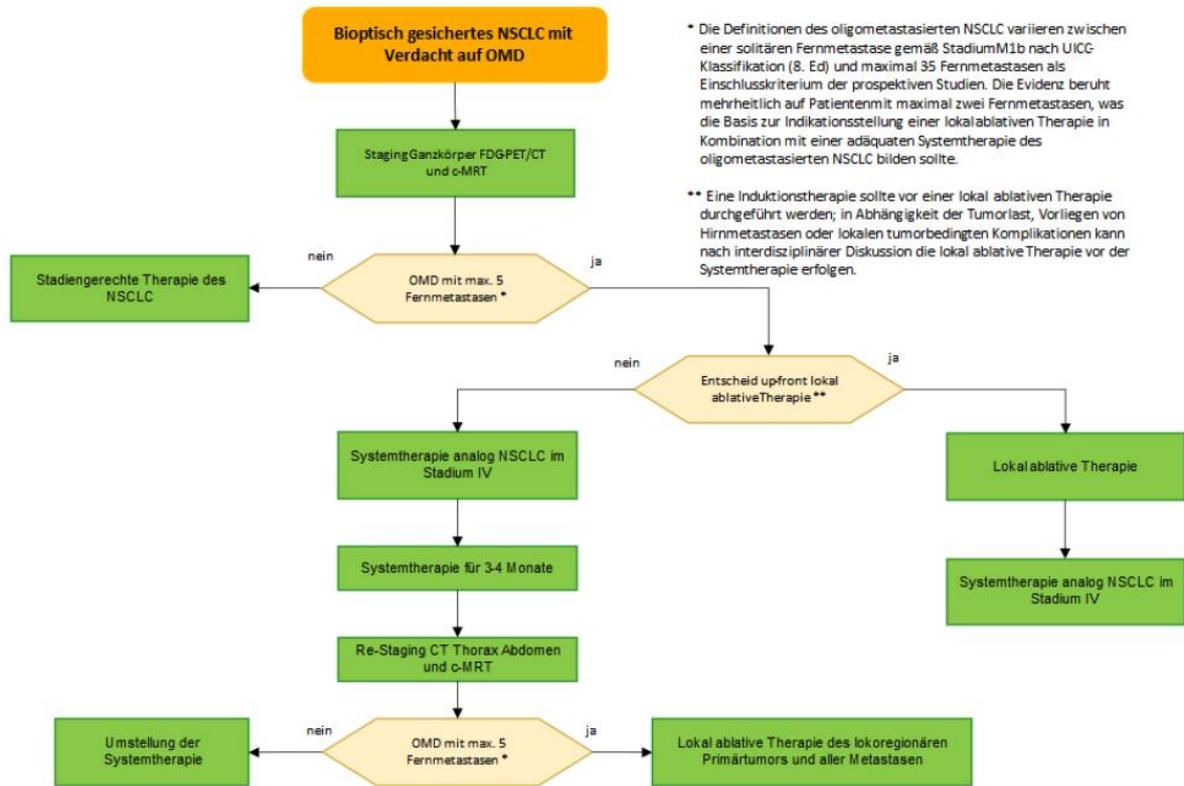
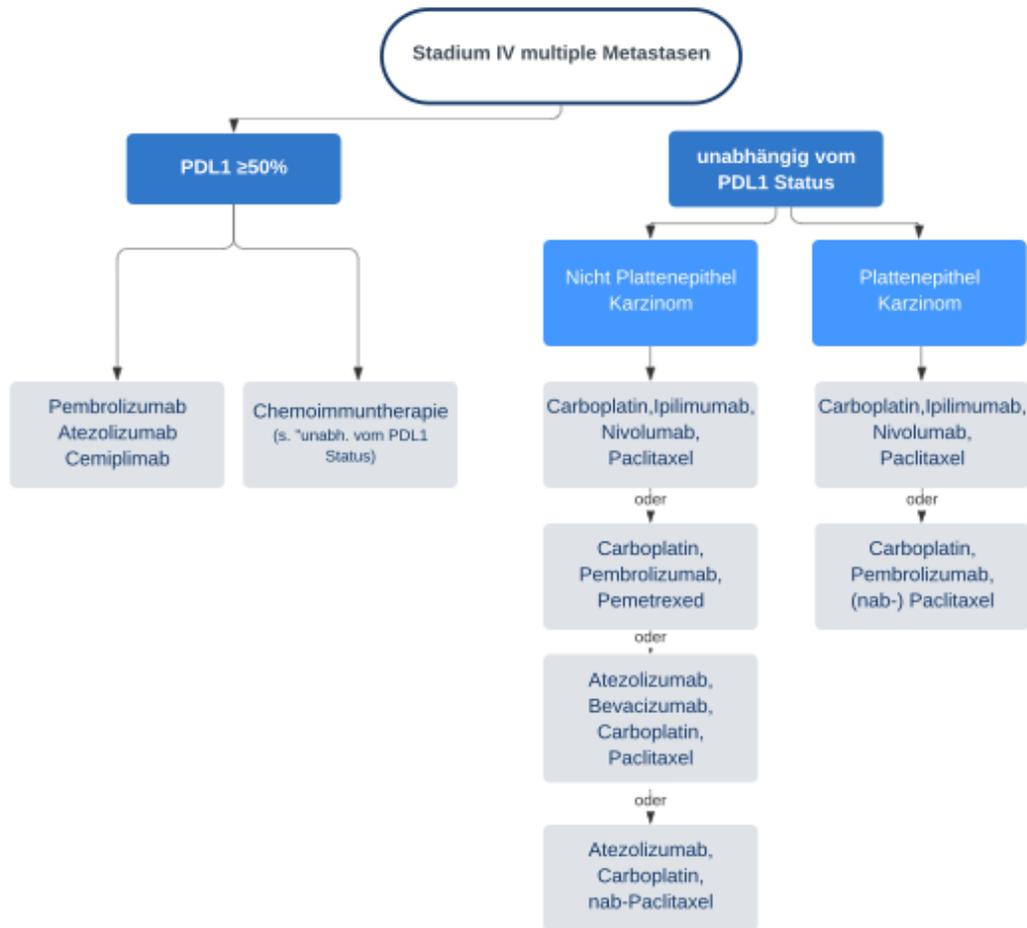
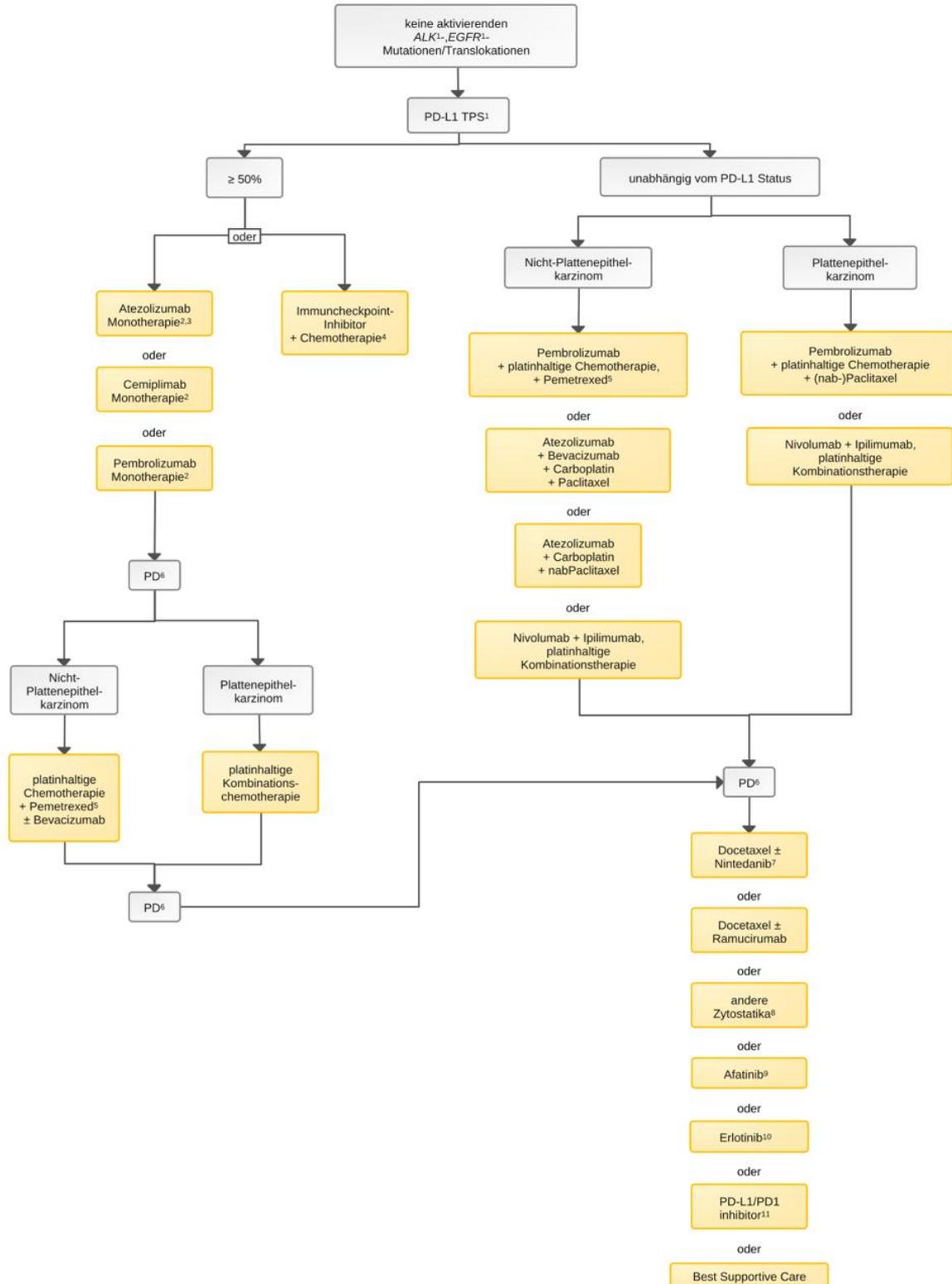


Abbildung 4 Zentrumsverfahren Erstlinie metastasiertes NSCLC ohne Treiber Mutationen





 ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie Interne Leitlinie NSCLC systemisch	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 05.08.2024
	Internes Dokument	Vers: 2 Seite: 39 von 42

Legende:

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

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

³ alternativ IC \geq 10%;

⁴ aus einem Anti-PD1-/PD-L1-Antikörper und Chemotherapie, differenziert nach der Histologie;

⁵ TTF1 Negativität ist ein negativer Prädiktor für die Wirksamkeit von Pemetrexed;

⁶ PD - progrediente Erkrankung;

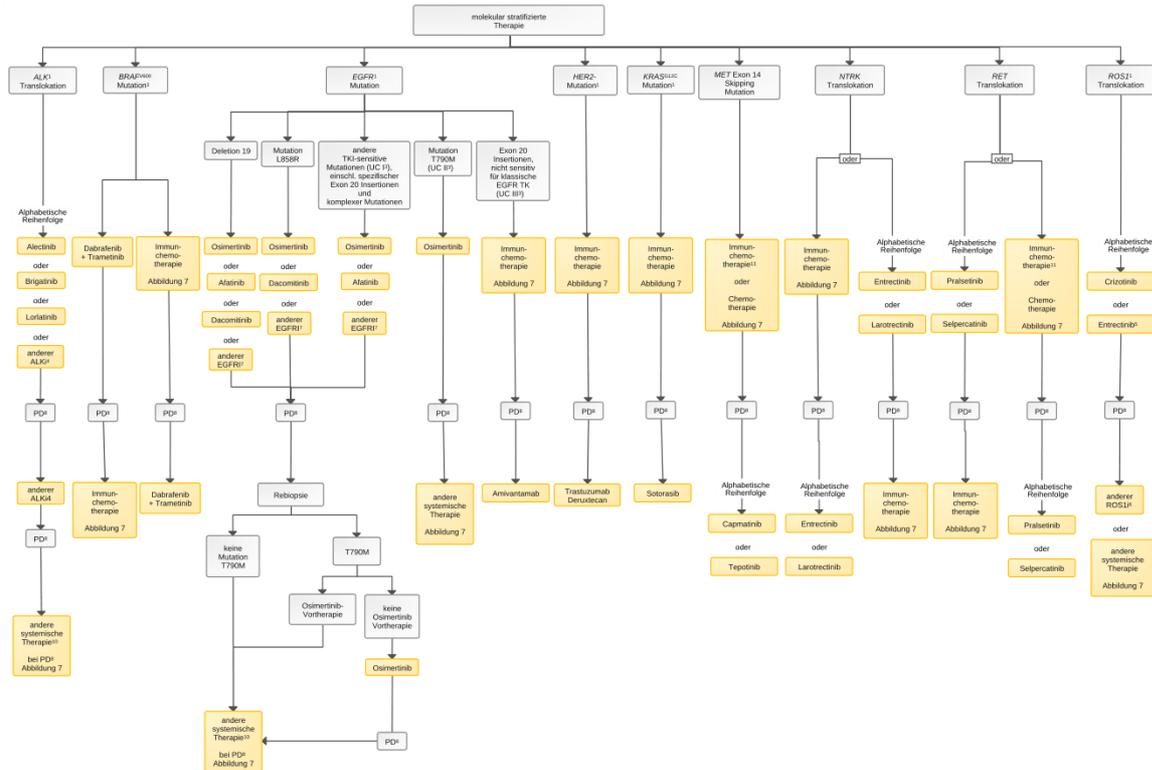
⁷ Nintedanib nur bei Adenokarzinom;

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

⁹ Afatinib nur bei Plattenepithelkarzinom;

¹¹ PD-1-/PD-L1-Inhibitor: Atezolizumab (unabhängig von PD-L1-Expression), Nivolumab (unabhängig von PD-L1-Expression), Pembrolizumab (nur bei TPS \geq 1%); der Nachweis der Wirksamkeit ist nicht geführt bei Pat., die in der Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorbehandelt sind;

Abbildung 4 Onkopedialeitlinie Erstlinie metastasiertes NSCLC ohne Treibermutationen



Legende:

- ¹ ALK – Anaplastic Lymphoma Kinase; ROS1 – Tyrosinproteinkinase ROS; EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; BRAF V600 – in der Mehrzahl V600E, aber auch andere aktivierende V600 Mutationen; NTRK Alterationen – Genfusionen unter Beteiligung der NTRK-Gene (NTRK1, NTRK2, NTRK3); RET Alterationen – Genfusionen unter Beteiligung von RET; weitere Alterationen: z. B. HER2 Mutationen, KRAS G12C Mutationen, c-MET Exon Alterationen – c-MET 14 Skipping Mutation oder MET Amplifikation;
- ² siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen;
- ³ UC – uncommon mutations, UC I – EGFR TKI-sensitiven Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21, spezifische EGFR TKI-sensitiven Exon 20-Insertionen, und Doppelmutationen mit typischen EGFR Mutationen oder TKI-sensitiven uncommon Mutationen ; UC II – Mutation T790M im Exon 20 allein oder in Kombination mit anderen Mutationen; UC III – nicht EGFR TKI-sensitiven Exon 20 Insertionen;
- ⁴ ALKi – ALK-Inhibitor: Alectinib, Brigatinib, Ceritinib, Crizotinib, Lorlatinib, siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen;
- ⁵ vor allem bei ZNS-Metastasen;
- ⁶ ROSi – ROS1-Inhibitor: Crizotinib, Entrectinib, siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen;
- ⁷ EGFR-TKI – Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib in Kombination mit Bevacizumab bzw. Ramucirumab, Osimertinib;
- ⁸ CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung;
- ⁹ BRAFi – BRAF Inhibitor, NTRKi – NTRK Inhibitor, RETi – RET Inhibitor;
- ¹⁰ in der Zulassungsstudie IMpower 150 zu Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab/Atezolizumab waren Pat. mit ALK und EGFR Mutationen eingeschlossen;
- ¹¹ es ist nicht gesichert, ob eine Chemotherapie oder eine Immunchemotherapie die bessere Option in der Erstlinientherapie ist, siehe Kapitel 6.1.6.2.6
- ¹² es ist nicht gesichert, ob eine Chemotherapie oder eine Immunchemotherapie die bessere Option in der Erstlinientherapie ist, siehe Kapitel 6.1.6.2.8

Abbildung 5 Algorithmus für die molekular stratifizierte Therapie in fortgeschrittenen Stadien (download 2024/07/14)

 ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie Interne Leitlinie NSCLC systemisch	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 05.08.2024 Vers: 2 Seite: 41 von 42
	Internes Dokument	

Literatur

1. Patrick M. Forde, J.S., Shun Lu, Mariano Provencio, Tetsuya Mitsudomi, Mark M. Awad, Enriqueta Felip, Stephen R. Broderick, Julie R. Brahmer, Scott J. Swanson, Keith Kerr, Changli Wang, Tudor-Eliade Ciuleanu, Gene B. Saylor, Fumihiro Tanaka, Hiroyuki Ito, Ke-Neng Chen, Moishe Liberman, Everett E. Vokes, Janis M. Taube, Cecile Dorange, Junliang Cai, Joseph Fiore, Anthony Jarkowski, David Balli, Mark Sausen, Dimple Pandya, Christophe Y. Calvet, Nicolas Girard, *Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer*. *New England Journal of Medicine*, 2022.
2. BMS OPDIVO 10 mg_ml (neoadjuvant NSCLC). Fachinformation, 2023.
3. O'Brien, M., et al., Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2022. 23(10): p. 1274-1286.
4. Ganguly, S. and A. Gogia, *Pembrolizumab as adjuvant therapy in non-small-cell lung cancer*. *Lancet Oncol*, 2022. 23(12): p. e528.
5. Antonia, S.J., et al., Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2017.
6. Reck, M., et al., *Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer*. *New England Journal of Medicine*, 2016. 375(19): p. 1823-1833.
7. Peters, S., et al., Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2017.
8. Awad, M.M., et al., Impact of MET inhibitors on survival among patients (pts) with MET exon 14 mutant (METdel14) non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*, 2017. 35(15_suppl): p. 8511-8511.
9. Magnuson, W.J., et al., Management of Brain Metastases in Tyrosine Kinase Inhibitor-Naive Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Multi-Institutional Analysis. *J Clin Oncol*, 2017. 35(10): p. 1070-1077.
10. Soon, Y.Y., C.N. Leong, W.Y. Koh, and I.W. Tham, EGFR tyrosine kinase inhibitors versus cranial radiation therapy for EGFR mutant non-small cell lung cancer with brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*, 2015. 114(2): p. 167-72.
11. Eberhardt, W.E., et al., The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 2015. 10(11): p. 1515-22.

 ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie Interne Leitlinie NSCLC systemisch	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 05.08.2024 Vers: 2 Seite: 42 von 42
	Internes Dokument	

12. Palma, D.A., et al., Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. Lancet (London, England), 2019. 393(10185): p. 2051-2058.