

Manual

Lungenkarzinom



Thoraxzentrum Ruhrgebiet

Lungenkarzinom

- allgemeine Prinzipien -

Kapitel I

1. Diagnostik

Prinzipien der Diagnostik:

- 1) Eine histologische Klärung ist prinzipiell anzustreben. Eine zytologische Diagnostik reicht aus, sofern eine histologische Diagnose ein zu hohes Risiko darstellt bzw. mit der klinischen Situation vereinbar ist.
- 2) Dem Patienten wird nur die Diagnostik zugemutet, die für eine sichere Therapieplanung erforderlich ist. Im Falle einer M1-Situation bei histologisch gesichertem Bronchialkarzinom ist in der Regel ein weiteres (mediastinales oder extrathorakales) Staging nicht erforderlich (Ausnahmen: singuläre Metastasen z.B. ZNS, Nebenniere).

Diagnostisches Basisprogramm:

- Anamnese
- Körperliche Untersuchung
- Labor (BB, Elektrolyte [Na, K, Ca], Nierenwerte, Albumin, Quick, PTT, LDH, GOT, AP, Bilirubin)
- EKG
- Bodyplethysmographie, BGA, Transferfaktor
- Röntgen-Thorax in 2 Ebenen
- CT-Thorax mit KM, einschl. Nebennierenregion (Standardverfahren zur prätherapeutischen Diagnostik der N-Situation)
- Bronchoskopie
 - flexibel: Bürste, Lavage, endo- und transbronchiale Biopsie, Endosonographie mit Lymphknotenpunktion (EBUS bei V.a. mediastinalen Lymphknotenbefall der Stationen 2, 4, 7, 8, 9, 10)
 - starr in Vollnarkose: je nach Tumorlokalisierung und individueller Disposition bzw. Risikoeinschätzung

falls bis dahin keine histologische Diagnose: individuelle Entscheidung über primäre Operation oder transthorakale Punktion (sonographisch oder CT-gesteuert) oder Punktion eines extrathorakalen

Erweitertes Staging-Programm nach histologischer Sicherung:

Nichtinvasiv

- Sonographie des Abdomens
- ggf. Pleurasonographie
- MRT-Schädel (Ausnahme: Patienten NSCLC im Stadium IV ohne entsprechende Klinik, wenn sich daraus keine therapeutischen Konsequenzen ergeben)
- PET-CT (immer bei Patienten mit NSCLC und kurativer operativer Option bzw. kurativ intendierter Radio-Chemotherapie)

Invasiv

- EBUS und EUS
- Mediastinoskopie/VAMLA
 - bei möglicher OP in kurativer Intention:
 - mediastinal in der CT N2 oder N3-Status, Zytologie Endosonographie negativ
(CT: LK > 1cm im minimalen Querdiameter bzw. mehrere betonte LK bei Adenocarcinom)
 - Pancoast-Situation
 - histologisch gesichertes NSCLC links
 - histologisch gesichertes Adenokarzinom
 - hochgradiger Tumorverdacht links und Tumor >2cm
 - Oligometastasierung (Nebenniere, Hirn) bei kurativem Ansatz durch Resektion Metastase und Primarius
 - weiterer Herd im selben Lappen/gleiche Lunge (cT3/4)
 - vor Pneumonektomie
- Videoassistierte Thorakoskopie (VATS) (vermuteter mediastinaler Lymphknotenbefall der Stationen 3, 5, 6, 8, 9 oder V.a. Pleurakarzinose)

Funktionsdiagnostik zur Operabilität

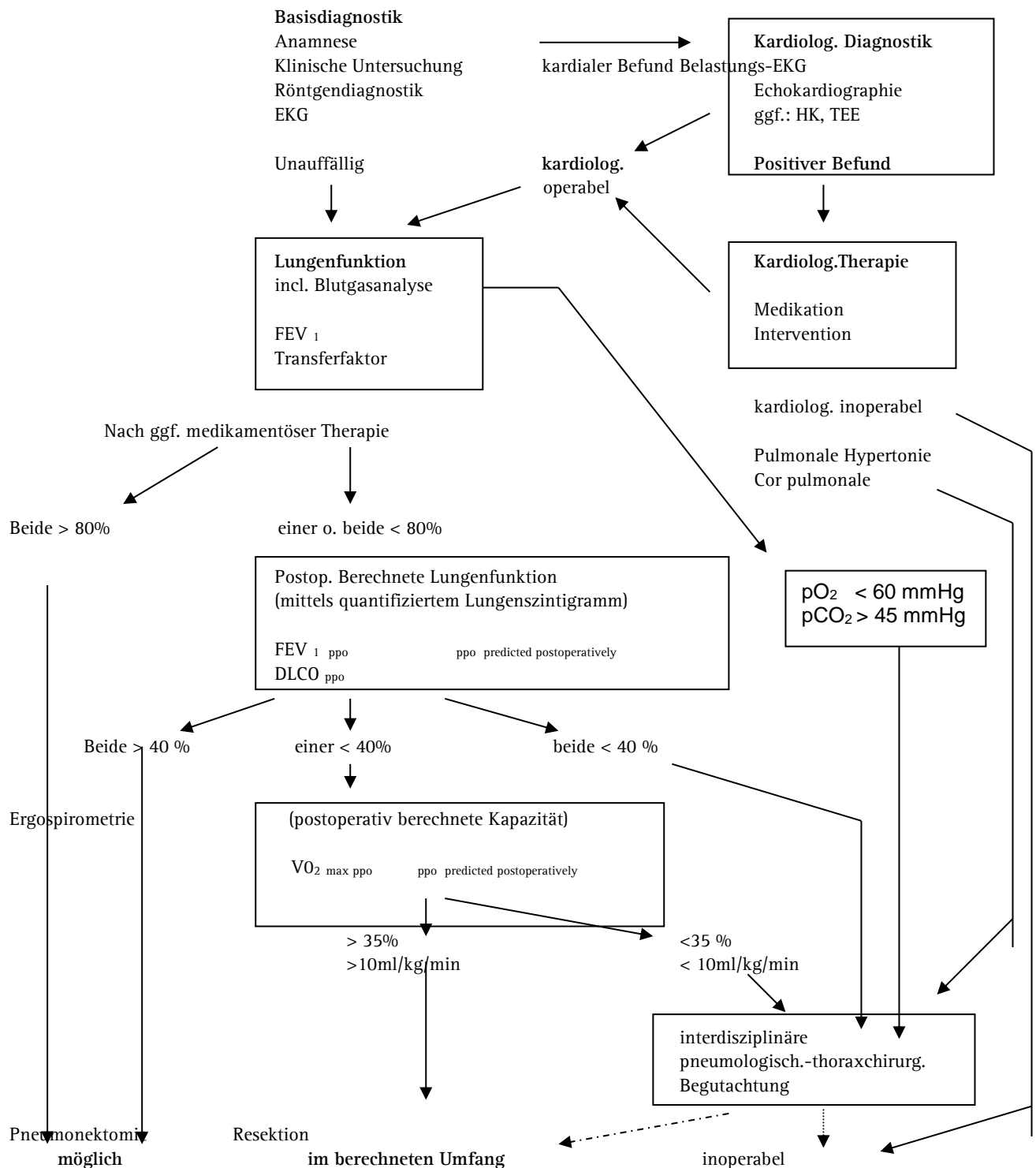
- Spiroergometrie
- Transthorakale Echokardiographie
- ggf. weitere kardiologische Abklärung (Stressechokardiographie, Links-/Rechtsherzkatether)
- ggf. seitenquantifizierte Lungenperfusionsszintigrafie

Sonstiges

- Tumormarker (NSE bei SCLC)

MRT Brustwand (bei Pancoast), Wirbelsäule (bei fraglicher WS-Metastasierung),
Nebenniere (DD Adenom)

Präoperative Funktionsdiagnostik bei lungenresezierenden Eingriffen.



2. Beurteilung des Allgemeinzustandes

Der Allgemeinzustand des Patienten wird nach Karnofsky und nach ECOG beurteilt und dokumentiert.

Punkte (%)	Karnofsky-Index	WHO-/ECOG-Einteilung	Grad
100	Normales Befinden, keine Beschwerden, kein Hinweis auf eine Erkrankung	Uneingeschränkte normale Aktivität	0
90	Normale Aktivität, geringe Krankheitssymptome	Ambulant mit Beschwerden, kann sich selbst versorgen	1
80	Normale Aktivität nur mit Anstrengung möglich, mäßige Krankheitssymptome		
70	Selbstversorgung, aber unfähig zu normaler Aktivität oder Arbeit	Versorgt sich selbst, arbeitsunfähig, tagsüber weniger als die Hälfte der Zeit im Bett	2
60	Gelegentliche Hilfe, aber noch weitgehende Selbstversorgung		
50	Häufige Unterstützung und medizinische Versorgung erforderlich	Tagsüber mehr als die Hälfte der Zeit im Bett, pflegebedürftig	3
40	Überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe und Pflege erforderlich		
30	Dauernd bettlägerig, evtl. Krankenhauseinweisung, jedoch keine akute Lebensgefahr	Völlig pflegebedürftig und bettlägerig	4
20	Schwer krank, aktive unterstützende Therapie, evtl. Krankenhauseinweisung		
10	Moribund, rasches Fortschreiten der Erkrankung		
0	Tod		

Kriterium	ECOG				
	0	1	2	3	4
Verlust Autonomie	-	-	-	+	+
Beschwerden	-	+	+	+	+
Arbeitsunfähigkeit	-	+	+	+	+
Bettlägerigkeit	-	-	< 50%	>50%	+
Pflegebedürftigkeit	-	-	-	+	+

Kriterien

1 vs. 0 Beschwerden, Arbeitsunfähigkeit

2 vs. 1 Bettlägerigkeit < 50%

3 vs. 2 Verlust Autonomie, > 50 % Bettlägerigkeit, Pflegebedürftigkeit

3 vs. 4 100% Bettlägerigkeit

3. Stadieneinteilung

Ab 2010 ist die neue Stadieneinteilung nach ISLAC zu verwenden. Die alte Stadieneinteilung wird hier nur zur besseren Orientierung eingeführt.

UICC-Klassifikation

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
T (Tumor)	Tis	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma in situ
	T1	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser <3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
	<ul style="list-style-type: none"> • T1a(mi) 	<ul style="list-style-type: none"> • Minimal invasives Adenokarzinom (solitäres Adenokarzinom mit überwiegend lepidischem Wachstumsmuster, <3 cm in der größten Gesamtausdehnung mit einem invasivem (in der CT solidem) Anteil <5 mm
	<ul style="list-style-type: none"> • T1a 	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser ≤1cm
	<ul style="list-style-type: none"> • T1b 	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser >1 und ≤ 2 cm
	<ul style="list-style-type: none"> • T1c 	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser >2 und ≤ 3 cm
	T2 <ul style="list-style-type: none"> • T2a • T2b 	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser >3 und ≤4 cm <u>oder</u> • Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Karina, aber ohne direkte Invasion der Karina • Infiltration der viszeralen Pleura <u>oder</u> • tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen und Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen • größter Durchmesser >4 und ≤5 cm
	T3	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser >5 aber ≤7 cm <u>oder</u> • Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus, parietales Perikard <u>oder</u>

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
		<ul style="list-style-type: none"> zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
	T4	<ul style="list-style-type: none"> größter Durchmesser >7cm <u>oder</u> mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen (V. cava, Aorta, Pulmonalarterie, Pulmonalvene intraperikardial), Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Karina <u>oder</u> zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
	N0	<ul style="list-style-type: none"> keine Lymphknotenmetastasen
	N1	<ul style="list-style-type: none"> Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und / oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und / oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
	N2	<ul style="list-style-type: none"> Metastase in ipsilateralen mediastinalen und / oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	<ul style="list-style-type: none"> Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten
	M0	<ul style="list-style-type: none"> keine Fernmetastasen
	M1 <ul style="list-style-type: none"> M1a M1b M1c 	<ul style="list-style-type: none"> Fernmetastasen <ul style="list-style-type: none"> separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen Pleura mit knotigem Befall maligner Pleuraerguss maligner Perikarderguss isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ mehrere Fernmetastasen (>1) in einem oder mehreren Organen

Stadiengruppierung der UICC

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

Klassifikation neuroendokrine Tumore

Die alte WHO-Klassifikation ist noch gültig. Behandlung erfolgt aber nach diesen neuen Kriterien.

Typisches Karzinoid (5-10 Jahresüberleben 100 und 85%)

<2 Mitosen / 10HPF, keine Nekrosen

Therapie: OP, Nachsorge

Atypisches Karzinoid (5-10 Jahresüberleben 60 und 45%)

2-10 Mitosen / 10HPF oder Nekrosen

Therapie: OP, Nachsorge

Large cell neuroendocrine Karzinome (LCNEC) (5-Jahresüberleben 25%)

>10 Mitosen / 10HPF, Nekrosen

Therapie: OP nach NSCLC-Kriterien, Chemotherapie analog zu SCLC

Small cell neuroendokrine Karzinome (SCLC)

Therapie: siehe SCLC

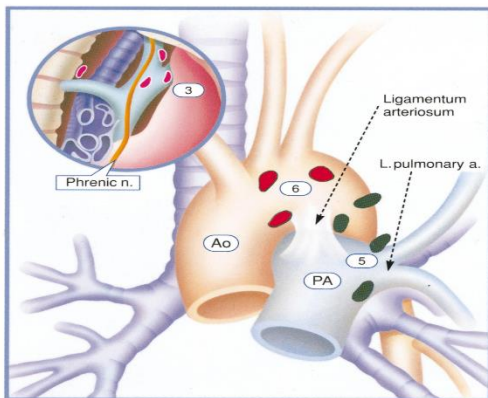
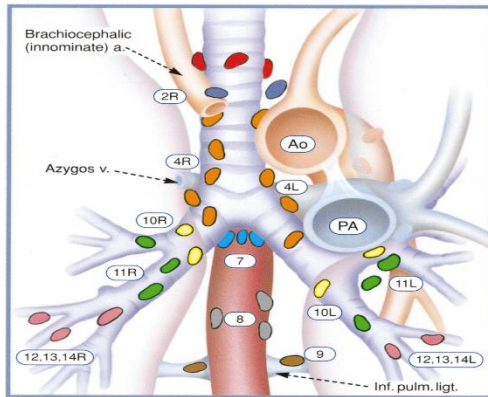
Das SCLC wird stets nach VALG, Marburger Klassifikation und TNM stadiert

Stadieneinteilung des SCLC nach der VALG

Limited Disease (LD)	Auf einen Hemithorax begrenzt, mit und ohne ipsi- oder kontralaterale mediastinale oder supraclaviculäre Lymphknoten, mit und ohne Pleuraerguss
Extensive Disease (ED)	Jede Erkrankungsausdehnung über das Stadium Limited Disease hinaus

Marburger Klassifikation des SCLC

Very Limited Disease (VLD)	Primärtumor von Lungengewebe oder viszeraler Pleura umgeben mit maximal partieller Atelektase; Kleiner Winkelerguss ohne maligne Zellen; Lymphknotenbefall hilär ipsilateral
Limited Disease (LD)	Primärtumor mit Thoraxwand-, mediastinaler Pleura-, oder Zwerchfellinfiltration; Lymphknotenbefall mediastinal ipsi- oder kontralateral sowie kontralateral hilär
Extensive Disease I (ED I)	Primärtumor mit Herz-, Speiseröhren- oder Wirbelsäuleninfiltration; Maligner Perikarderguss; Maligner Pleuraerguss; Recurrens-, Phrenicusparese; Vena-Cava-Superior-Syndrom; Lymphknotenbefall supraclaviculär, ipsi- oder kontralateral
Extensive Disease II a (ED II a)	Hämatogene Fernmetastasen in einem Organ, einschließlich kontralateraler Lungenbefall
Extensive Disease II b (ED II b)	Hämatogene Fernmetastasierung in mehr als einem Organ



N- Nomenklatur

1-9 Mediastinal (außerhalb der Pleura viszeralis, N2 bzw. N3)

1 Hochmediastinal

2 Paratracheal apikal

3 Retrotracheal

4 Paratracheal distal

5 subaortal bzw. A-P-Fenster

6 paraaortal

7 Infrakarinal

8 Ösophageal, distal der Karina

9 Lig. Pulmonale

10 - 15 Hilär (innerhalb der Pleura viszeralis, N1)

Dateiname: WE-TZ-LL-Lungenkarzinom (4.0)
Erstellt: Behringer, Hecker, Ewig (Chefärzte)
Freigabe: Behringer, Hecker, Ewig (Chefärzte)

Seite: 13 von 28
Erstelldatum: 05.09.2022
Freigabedatum: 05.09.2022

- Ausdruck unterliegt nicht dem Änderungsdienst -

10 Hilär

11 interlobär

12 Lobär

13 Segmental

14 Subsegmental

4. Stadienadaptierte Therapieempfehlungen

Grundsätzlich wird vor jeder Therapieentscheidung die Möglichkeit auf Eignung für eine Studienteilnahme überprüft und entsprechend dokumentiert.

NSCLC

Stadium I

Funktionell operabel:

Operation

- bis zu 2 cm und mediastinal negativ: (VATS)-
Segmentresektion
- bis zu 5 cm und mediastinal negativ: (VATS)-Lobektomie
- alle anderen: anatomische, parenchymerhaltende
Resektion mit systematischer mediastinaler
Lymphknotendissektion

Stadium T2 bei gutem AZ und <70 Jahre:

- adjuvante Chemotherapie – möglichst in einem
Studienprotokoll; andernfalls individualisiert vor allem
bei Tumorgröße 4 – 5 cm

Funktionell nicht operabel oder OP-Ablehnung:

Radiotherapie in kurativer Intention: stereotaktische Bestrahlung oder definitive Radio-
(Chemotherapie) mit einer Dosis von mindestens 66Gy (72Gy kumulativ anstreben).

Stadium II

Funktionell operabel: Operation (anatomische, möglichst parenchymerhaltende Resektion mit systematischer mediastinaler Lymphknotendissektion)
bei gutem AZ: adjuvante Chemotherapie (4 Zyklen Cisplatin/Vinorelbin)

Funktionell nicht operabel oder OP-Ablehnung:

Definitive Radio- Chemotherapie in kurativer Intention

Simultane Radio-Chemotherapie mit 50/2Gy + Boost auf Primärtumor und pathologische Lymphknoten mit 16-22/2Gy, ggf. Dosisreduktion schrittweise um 2Gy nach Risikoorganbelastung.

- ggf. endoluminale Brachytherapie des Primarius als alternative Boost-Technik für den Primarius
- simultane Chemotherapie:
 - Cisplatin 80mg/m² zwei Mal jeweils ein Tag während der Strahlentherapiesserie, z.B. Woche 1 und 4 oder 2 und 5
 - Vinorelbin 12,5mg/m² ein Tag wöchentlich während der Strahlentherapiesserie

Stadium II (T3 N0) und Stadium III (T3 N1)

Zu unterscheiden ist nach

1) T3 (laterale Brustwand, diaphragmal): Operation (anatomische parenchym-
erhaltende Resektion mit En-bloc
Resektion der Thoraxwand / Zwerchfell
und systematischer mediastinaler
Lymphknotendissektion)

2) T3 (intra-bronchial/mediastinal): Operation

bei gutem AZ jeweils: adjuvante Chemotherapie (4 Zyklen
Cisplatin / Vinorelbin)

3) T3 (Sulcus superior/Pancoast-Tumor):

Präoperative Radio-Chemotherapie mit einer Dosis von 50,4Gy, Einzeldosis 2Gy + Boost
10-16Gy; falls dann inoperabel mindestens 72Gy kumulativ anstreben, wenn dies
strahlenbiologisch noch sinnvoll erscheint (in Abhängigkeit der Dauer der
Unterbrechung)

Operation (en bloc Resektion Lungenlappen, Brustwand, begleitende Strukturen)

Postoperative Radio-Chemotherapie, falls inkomplette Resektion (R1 oder R2):

Individualprüfung, ob Dosisinkrement auf 72 Gy sinnvoll erscheint

Nach Erreichen einer R0-Resektion kann individualisiert die Komplettierung der Chemotherapie auf vier Zyklen (analog Zatloukal) diskutiert werden und eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung

Funktionell nicht operabel oder OP-Ablehnung: Radio-Chemotherapie in kurativer Intention

Jeweils:

simultane Radio-Chemotherapie

50/2Gy + Boost auf Primärtumor und pathologische Lymphknoten mit 16-22/2Gy, ggf. Dosisreduktion schrittweise um 2Gy nach Risikoorganbelastung. ggf. endoluminale Brachytherapie des Primarius als alternative Boost-Technik für den Primarius

simultane Chemotherapie

Cisplatin 80 mg/m² zwei mal jeweils ein Tag während der Strahlentherapieserie, z.B. Woche 1 und 4 oder 2 und 5, Vinorelbin 12,5 mg/m² ein Tag wöchentlich während der Strahlentherapieserie

Stadium III N2:

Bei N2-Befall

Untergruppe	Beschreibung
III A ₁	Inzidenteller Nachweis von mediastinalen Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation bei der postoperativen histologischen Untersuchung des Resektats
III A ₂	Intraoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation
III A ₃	Präoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer oder mehreren Lymphknotenstationen durch Staging mittels Mediastinoskopie, Feinnadelbiopsie oder PET
III A ₄	Bulky (ausgedehnte) oder fixierte N2-Metastasen oder Metastasen in mehreren Lymphknotenstationen (mediastinale Lymphknoten >2-3 cm mit extrakapsulärer Infiltration; Befall mehrerer N2-Lymphknotenpositionen; Gruppen multipler befallener kleinerer (1-2 cm) Lymphknoten

Grundprinzip: Vermeidung einer Pneumonektomie

1) Single-Level Befall (nur 1 LK-Station befallen):

Operation (anatomische, parenchymerhaltende Resektion mit systematischer mediastinaler Lymphknotendissektion)

Adjuvante sequentielle Chemotherapie möglichst innerhalb von 60 Tagen postoperativ und danach mediastinale Bestrahlung (50 Gy) mit Beginn innerhalb von vier Wochen nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie

(ECOG 0-1, keine Komorbidität: simultan; ECOG 0-2, mäßige Komorbidität: sequentiell; ECOG >2, höhere Komorbidität: Radiotherapie)

2) Multilevel bzw. bulky disease

a) bei technischer Operabilität: neoadjuvante Chemotherapie (3 Zyklen platinbasiert, möglichst kombiniert mit Gemcitabin), danach Restaging mittels CT Thorax (bei fehlender Progression und gegebener funktioneller Operabilität: Operation (anatomische, parenchymerhaltende Resektion mit systematischer mediastinaler Lymphknotendissektion),

Bei Progress (Tumor oder nodal oder funktioneller Operabilität):

Radio-Chemotherapie 50Gy

R2= 50Gy plus Boost mindestens 66Gy, 72Gy anstreben)

(ECOG 0-1, keine Komorbidität: simultan; ECOG 0-2, mäßige Komorbidität: sequentiell; ECOG 2, höhere Komorbidität: Radiotherapie)

b) funktionell nicht operabel oder OP-Ablehnung:

Radio-Chemotherapie mit einer Dosis von mindestens 66Gy (72 Gy kumulativ anstreben), Einzeldosis 2 Gy

(ECOG 0-1, keine Komorbidität: simultan; ECOG 0-2, mäßige Komorbidität: sequentiell; ECOG 2, höhere Komorbidität: Radiotherapie)

3) R1

Radio-Chemotherapie mit 50/2Gy + Boost R1 16/2Gy.

Jeweils:

simultane Radio-Chemotherapie

50/2Gy + Boost auf Primärtumor und pathologische Lymphknoten mit 16-22/2Gy, ggf.

Dosisreduktion schrittweise um 2Gy nach Risikoorganbelastung. ggf. endoluminale

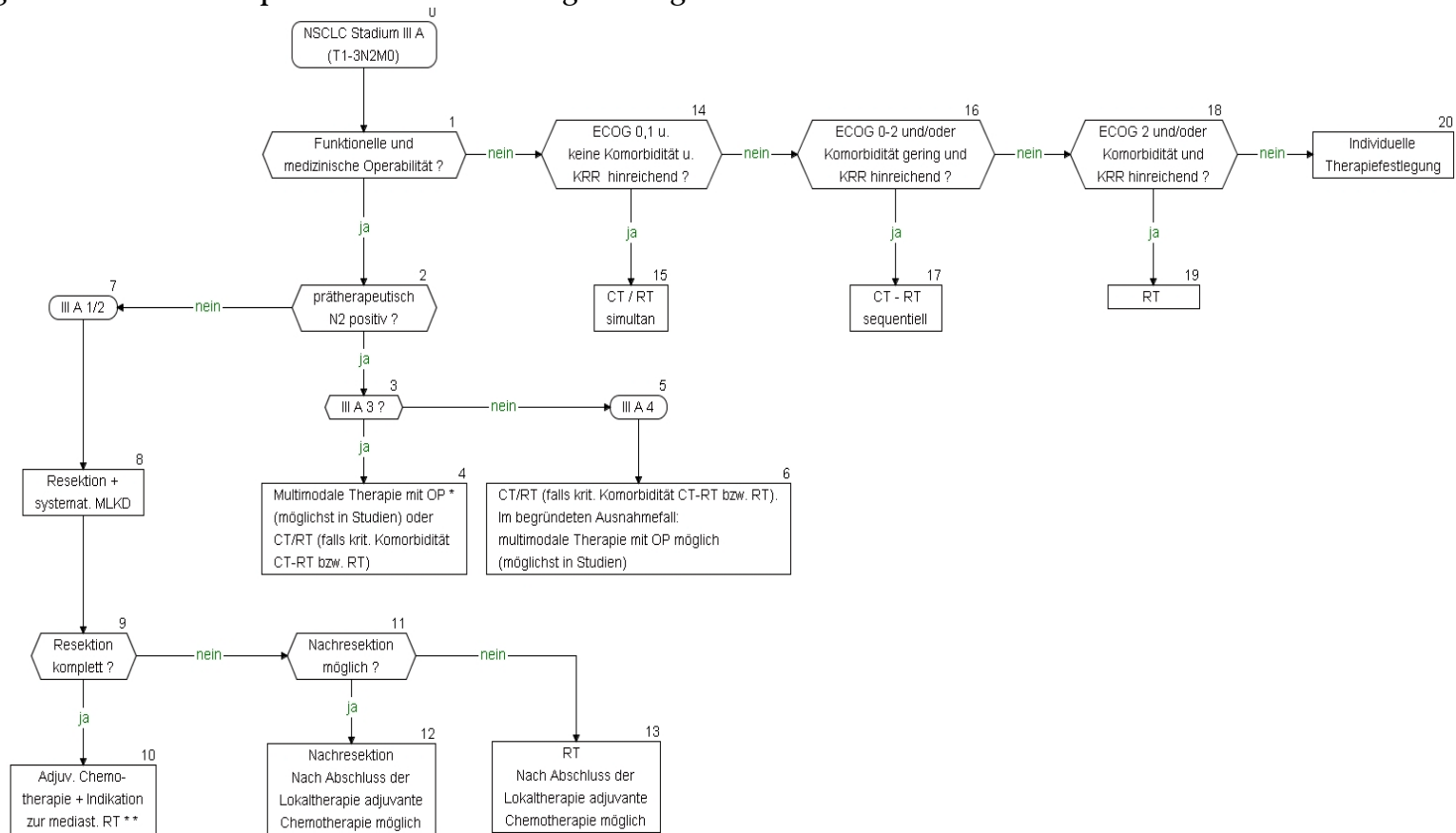
Brachytherapie des Primarius als alternative Boost-Technik für den Primarius

simultane Chemotherapie

Cisplatin 80mg/m² (ggf. alternativ Carboplatin AUC 5) zweimal jeweils ein Tag während der Strahlentherapieserie

Vinorelbin 12,5mg/m² ein Tag wöchentlich während der Strahlentherapieserie

Algorithmus zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium IIIA



Stadium III B/C:

In der Regel keine kurative chirurgische Therapie möglich. In ausgewählten Fällen (T4 mit kleiner Infiltrationsfläche in Nachbarorgane, isolierter, limitierter V.-cava-Befall, umschriebener Befall der Bifurkation; N 3: nur mediastinal paratracheal, single-level-Befall, lokal resektabel) und allgemeiner und guter kardiopulmonaler Operabilität sowie vorhandenem Therapiewunsch, sollte ein primär chirurgisches Vorgehen nach interdisziplinärer Begutachtung erwogen werden.

postoperativ: bei Bestätigung des Status N2 oder N3 oder R1/2 Situation: adjuvante kurativ intendierte Radio-Chemotherapie mit einer Dosis von 50Gy, Einzeldosis 2Gy + boost (R1: 16Gy, R2: mindestens 16Gy, 72Gy kumulativ anstreben)

In den übrigen Fällen:

Definitive Radiochemotherapie mit einer Dosis von mindestens 66Gy (72Gy kumulativ anstreben)

(ECOG 0-1, keine Komorbidität: simultan; ECOG 0-2, mäßige Komorbidität: sequentiell; ECOG 2, höhere Komorbidität: Radiotherapie)

Individualisiert kann im Anschluss an die kombinierte Radiochemotherapie eine Komplettierung auf vier Zyklen Chemotherapie mit Cisplatin, Vinorelbin durchgeführt werden (guter AZ); andere Sequenztherapien sind nicht etabliert.

Jeweils:

simultane Radio-Chemotherapie

50/2Gy + Boost auf Primärtumor und pathologische Lymphknoten mit 16-22/2Gy, ggf. Dosisreduktion schrittweise um 2Gy nach Risikoorganbelastung. ggf. endoluminale Brachytherapie des Primarius als alternative Boost-Technik für den Primarius

simultane Chemotherapie

Cisplatin 80mg/m² (ggf. alternativ Carboplatin AUC 5) zweimal jeweils ein Tag während der Strahlentherapieserie

Vinorelbin 12,5mg/m² ein Tag wöchentlich während der Strahlentherapieserie

Falls keine Möglichkeit der definitiven Radiotherapie: siehe Algorithmus

Sonderfall: Simultanes Doppelcarcinom (üblicherweise als T3: 2 Herde im gleichen Lungenlappen, oder als T4: 2 Herde in verschiedenen Lungenlappen, klassifiziert) Bei guter allgemeiner und kardiopulmonaler Operabilität, fehlenden Hinweisen auf N2/3 Situation bzw. zentrale T3 Situation, sollte nach interdisziplinärer Begutachtung ein primär chirurgisches Vorgehen (anatomische, möglichst parenchymsparende Resektion mit systematischer mediastinaler Lymphknotendissektion) erwogen werden.

Falls inoperabel: definitive Radiochemotherapie, ggf. zusätzlich stereotaktische Bestrahlung der solitären Befunde

Jeweils:

simultane Radio-Chemotherapie

50/2Gy + Boost auf Primärtumor und pathologische Lymphknoten mit 16-22/2Gy, ggf. Dosisreduktion schrittweise um 2Gy nach Risikoorganbelastung. ggf. endoluminale Brachytherapie des Primarius als alternative Boost-Technik für den Primarius

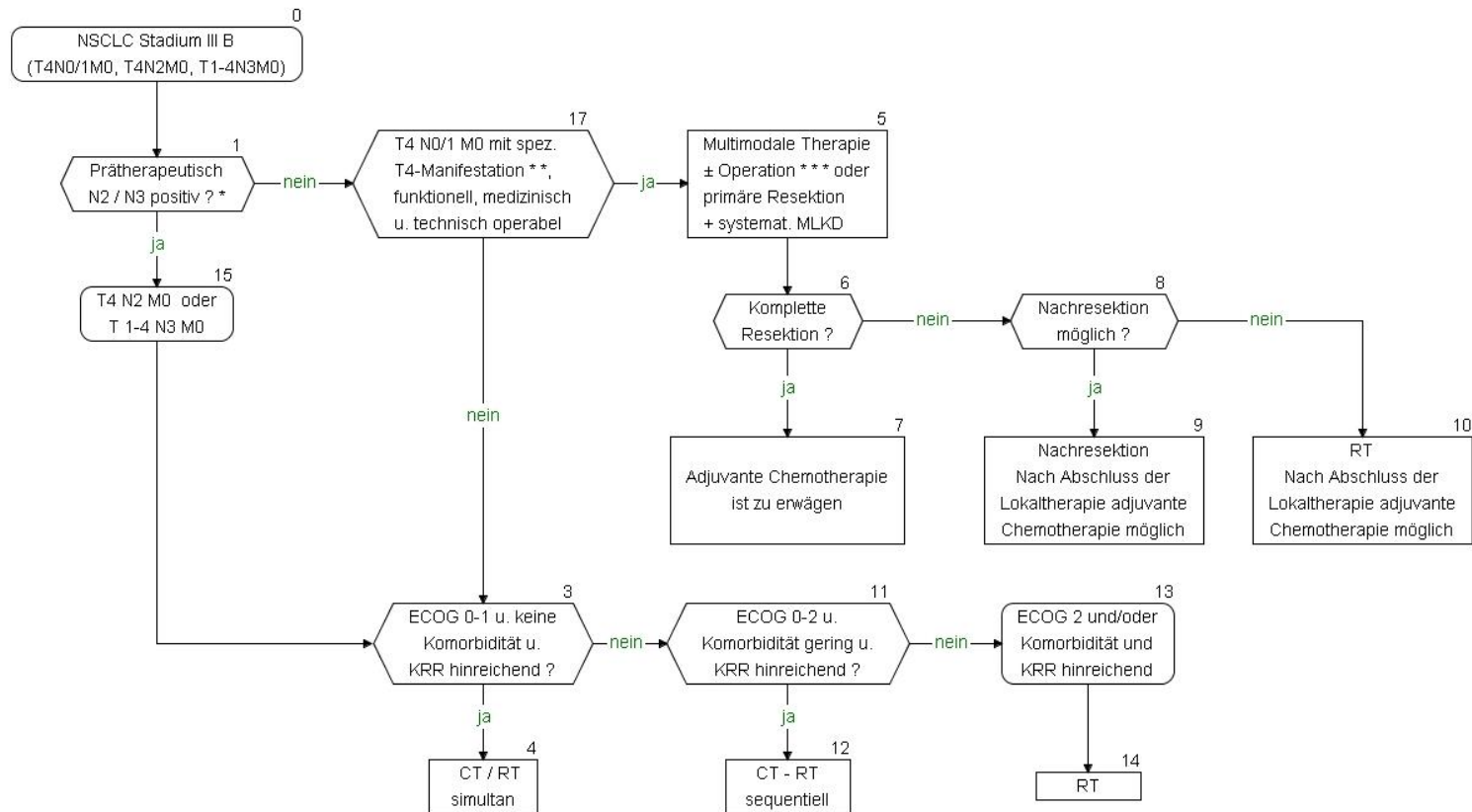
simultane Chemotherapie

Cisplatin 80mg/m² (ggf. alternativ Carboplatin AUC 5) zweimal jeweils ein Tag während der Strahlentherapieserie

Vinorelbin 12,5mg/m² ein Tag wöchentlich während der Strahlentherapieserie

Nach erfolgreicher lokaler Therapie mit Anspruch einer längerfristigen Lokalkontrolle bei unkompliziertem Verlauf und Patient in gutem AZ soll eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung diskutiert werden

Algorithmus zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium IIIB



Stadium IV / IIIC ohne Möglichkeit der definitiven Radiotherapie:

Die Therapieziele müssen mit dem Patienten individuell festgelegt werden. Die Lebenszeit von Patienten im Stadium IIIC/IV ist begrenzt (Median 8-12 Monate). Von vornherein sollte in dieser Situation ein stabiler und zuverlässiger Betreuungskontext hergestellt werden.

Die therapeutischen Behandlungskonzepte im Stadium IV zielen auf eine optimale Symptomkontrolle, Verbesserung oder Erhalt der Lebensqualität für eine möglichst lange Zeit. Hierfür müssen die möglichen unerwünschten Wirkungen der Therapie gegen den erwarteten Nutzen der Therapie individuell abgewogen werden.

Der Zugang zu den Techniken und Verfahren muss für alle Patienten zeitnah gewährleistet sein.

Als spezifische palliative Behandlungsmöglichkeiten stehen zur Verfügung:

- Palliative Chemotherapie
- Palliative Chemotherapie plus targeted therapy
- Palliative targeted therapy
- Palliative Radiotherapie (Primarius, Mediastinum oder Metastasen)
- Brachytherapie oder Stereotaxie
- Bronchologische Interventionen
- Schmerztherapie
- Pleurodeseverfahren
- Schmerztherapie
- Palliative Resektion (bei eingeschmolzenem Tumor, Blutung)

Die Indikation zur Chemotherapie und Strahlentherapie ist in der Symptomkontrolle (Lebensqualität) begründet, nicht im Ziel einer Lebensverlängerung.

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

Standardtherapie ist eine Platin-haltige Kombinationstherapie mit einer der neuen Substanzen (Vinorelbin, Gemcitabine, Taxane, Pemetrexed). Bei älteren Patienten oder Patienten im schlechten AZ wird eine Monotherapie (Platin-frei) bevorzugt.

Palliative Strahlentherapie:

1) Lunge und Mediastinum bei lokalem Handlungsbedarf: Dosisreduktion und ggf.

Modifikation der Einzeldosis, ggf. mit simultaner Chemotherapie.

In Abhängigkeit von Allgemeinzustand und Symptomenausmaß werden hypofraktionierte Schemata bis hin zu konventionell fraktionierten Behandlungsschemata mit höherer Gesamtdosis eingesetzt. Hypofraktionierung mit 1-2 Fraktionen in einem Intervall von einer Woche: 1×10Gy, 2×8Gy, 2×8,5Gy. Hypofraktionierung mit einer Behandlungsdauer von 1-3 Wochen: 10×3Gy/Tag(5×/Woche), 10×3,5Gy, 12-15×3Gy, 5×4Gy. Konventionelle Fraktionierung mit 30×2Gy/Tag

2) Knochenmetastasen: 40/2Gy,

3) Hirnmetastasen: Hirnmetastasen: Ganzhirnbestrahlung mit 37,5/2,5Gy + Boost 14,4/1,8Gy (wenn ≤ 3 Metastasen), ggf. stereotaktischer Boost (Einzeitbestrahlung nach Ganzhirnbestrahlung); keine simultane Chemotherapie zur Hirnbestrahlung; wenn Handlungsbedarf zur Chemotherapie: an den Tagen der Chemotherapie die Hirnbestrahlung pausieren

Alle Patienten erhalten eine optimale Supportivtherapie.

Lungenkarzinom

- NSCLC Systemtherapie -

Kapitel II

Inhaltsverzeichnis

(Neo) Adjuvante Therapie (IB bis IIIA)5

 Gewebliche Voraussetzungen 5

 Gewebliche Grundlagen..... 5

 Neoadjuvante Therapie 5

 Adjuvante Systemtherapie..... 7

 Chemotherapie..... 7

 Zielgerichtete Therapie 7

 Immuntherapie 7

 Sondersituationen..... 8

 Adjuvante Therapie bei N0/1 resektablen Tumoren und (solitärer) Hirnmetastasierung8

Stadium III.....9

 Zahl der Chemotherapiezyklen 9

 Einsatz von Durvalumab nach kombinierter definitiver Radiochemotherapie im Stadium III 9

Behandlungsgrundlage NSCLC vor systemischer Therapie10

 Grundsätze..... 10

 Klinische Grundlagen..... 10

 Gewebliche Grundlagen..... 10

NSCLC Erstlinie12

 Nicht molekular stratifizierte Therapie 12

 Pembrolizumab ± Chemotherapie..... 12

 Adenokarzinom..... 12

 Cis- / Carboplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab 4-6 Zyklen, Erhaltung mit Pemetrexed / Pembrolizumab..... 12

 Atezolizumab, Bevacizumab, Carboplatin, Paclitaxel..... 12

 Zentrumsverfahren bei ausgeprägter Lebermetastasierung 12

 Plattenepithelkarzinom 12

 Cis-/Carboplatin + (nab) Paclitaxel + Pembrolizumab 12

 Monotherapie mit Pembrolizumab bei PD-L1 Expression von $\geq 50\%$ 12

 Zentrumsverfahren bei PD-L1 $\geq 50\%$ 14

Adenokarzinom Erstlinie (mut⁻) bei Kontraindikation gegen eine Immuntherapie.. 14

 Carboplatin, Paclitaxel ± Bevacizumab 14

 Pemetrexed (+ Platin) 14

 Carboplatin, Vinorelbin..... 14

Plattenepithel Erstlinie (bei Kontraindikation gegenüber der kombinierten
 Immunchemotherapie) 14

 Carboplatin, (nab)-Paclitaxel..... 14

 Cis-, Carboplatin, Gemcitabin ± Necitumumab..... 14

 Carboplatin, Vinorelbin..... 15

Molekular stratifizierte Therapie 16

 NSCLC EGFRmut⁺ 16

 Osimertinib 16

 Erlotinib + Bevacizumab 16

 Erlotinib + Ramucirumab 16

 Dacomitinib 16

 Amivantanab..... 17

 Afatinib 17

 Gefitinib 17

 Eml4-alk Erstlinie..... 17

 Brigatinib 17

 Alectinib..... 18

 Crizotinib 18

 Zweitlinie bei eml4-alk 18

 Lorlatinib 18

 Brigatinib 18

 BRAF V600 19

 MET (EXON14 Mutation) 19

 RET Alterationen 19

 NTRK-Genfusion (neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase – Genfusion)..... 19

 KRAS Mutationen 20

 Ros Mutationen..... 20

 Her2-Amplifikationen und -Mutationen 20

Hirnmetastasen bei Erstdiagnose (aktivierende Mutationen)	22
EGFRmut ⁺ Tumoren.....	22
Andere Tumoren mit aktivierenden Mutationen.....	22
Zweitlinientherapie	23
Grundsätze für die Wahl des Antikörpers / der Chemotherapie	23
Stellung der drei verfügbaren 2L Antikörper Nivolumab (anti PD-1), Pembrolizumab (anti PD-1), Atezolizumab (anti PD-L1).....	23
Dauer und Steuerung der Antikörpertherapie	23
Antikörpertherapie	23
Antikörper unstratifiziert	23
Nivolumab (anti PD-1).....	23
Atezolizumab (anti PD-L1).....	23
Antikörper (PD-L1 stratifiziert)	24
Pembrolizumab	24
Nach Biomarkern stratifizierte Zweitlinie	24
NSCLC Zweitlinie (EGFR stratifiziert).....	24
Erlotinib	24
NSCLC Zweitlinie (Histologie stratifiziert)	24
Plattenepithelkarzinom Zweitlinie.....	24
Afatinib	24
Adenokarzinom Zweitlinie.....	24
Pemetrexed	24
Docetaxel ± Nintedanib	24
NSCLC Zweitlinie (nicht stratifiziert).....	25
Docetaxel ± Ramucirumab	25
Nachsorge	26
Hirnmetastasierung	26
Abbildungen	27
Literatur.....	32

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Algorithmus für die medikamentöse Therapie in fortgeschrittenen Stadien – Übersicht	10
Abbildung 1 Algorithmus für die nicht-molekular stratifizierte medikamentöse Therapie in fortgeschrittenen Stadien [7]; download 2020/02/16, beh)	28
Abbildung 2 Algorithmus für die molekular stratifizierte Therapie in fortgeschrittenen Stadien	28
Abbildung 5: Adjuvante Chemotherapie nach resezierender Therapie von N0/1 Tumoren und Hirnmetastasierung.....	29
Abbildung 5: Risikofaktoren für ZNS Rezidiv bei NSCLC nach adjuvanter Therapie	30
Abbildung 6: Überleben in Abhängigkeit des Zeitpunkts der Bestrahlung bei EGFRmut+ NSCLC	31

(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
- Therapie mit Osimertinib“
- Die Untersuchung sollte sobald möglich nach Vorliegen des Konferenzbeschlusses eingeleitet werden und bedarf in der Regel einer ambulanten Beauftragung.

Neoadjuvante Therapie

Mit der CM 816 wurde die Überlegenheit einer platinhaltigen präoperativen Duplette (3 Zyklen) 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 geführt und wird im Zentrum als begründet für den klinischen Einsatz eingeschätzt.

Vorgehen:

- Indikationsstellung in der Thoraxkonferenz (idealerweise mit Vorliegen von PD-L1, EGFR- und eml-4 alk Status, insbesondere bei Adenokarzinom, grundsätzlich bei allen NSCLC) **MEMO (22-08-03)** – Schärfung der Wahl einer neoadjuvanten gegenüber einer adjuvanten Therapie im Verlauf; dies betrifft insbesondere die (früheren) Stadien, die früher adjuvante (und nicht neoadjuvante) therapiert wurden.
- Protokoll: Cisplatin 80 mg/m² d1q3wx3; Vinorelbin 30 mg/m² d1,8 q3w 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

gültig für: Ev. Krankenhausgemeinschaft Herne | Castrop-Rauxel

- Zeitplan

Cisplatin Nivolumab Vinorelbin q3w*3 OP				
			Z>Z	Diagnostik
1	1	1	Di 04.01.22	
	8	8	Di 11.01.22	7
2	1	22	Di 25.01.22	14
	8	29	Di 01.02.22	7
3	1	43	Di 15.02.22	14
	8	50	Di 22.02.22	7
				Mo 14.02. Bildgebung
				Mo 21.02. Thoraxkonf.
Op	ist	81	Fr 18.03.22	Di 08.03. min (+3 Wochen)
				Di 19.04. max (+6 Wochen)

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 $80 \text{ mg/m}^2 \text{ d1q3wx4}$; Vinorelbin $30 \text{ mg/m}^2 \text{ d1,8 q3w x 4}$).

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)
- 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

- 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

- Zeitplan



Sondersituationen

Adjuvante Therapie bei N0/1 resektablen Tumoren und (solitärer) Hirnmetastasierung

Kann individuell diskutiert werden auf der Grundlage der von Shin beim ASCO 2017 vorgetragenen Daten (Abbildung 4: Adjuvante Chemotherapie nach resezierender Therapie von N0/1 Tumoren und Hirnmetastasierung)

Stadium III

Definitive Radiochemotherapie im Stadium III

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

Zahl der Chemotherapiezyklen

Die zusätzliche Chemotherapie (auf insgesamt vier Zyklen) nach Abschluss der Therapie ist heute nicht mehr üblich, da sie sich nicht als vorteilhaft im Hinblick auf ein besseres Ansprechen oder eine Verbesserung von PFD oder OS erwiesen haben. An unserem Zentrum kann sie bei exzellenter Verträglichkeit individuell durchgeführt werden. Ein wesentlicher therapeutischer Zugewinn ergibt sich nach diesem Verfahren durch die Hinzunahme einer Immuntherapie (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 [2] 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))

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.

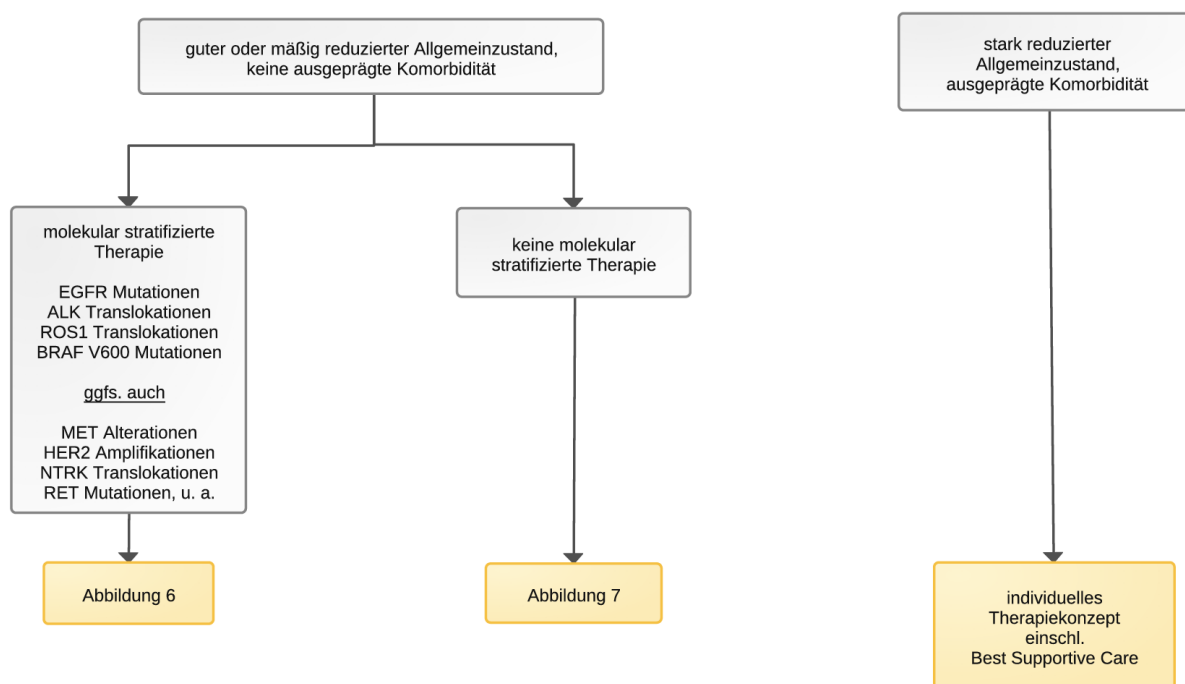


Abbildung 1 Algorithmus für die medikamentöse Therapie in fortgeschrittenen Stadien – Übersicht

Gewebliche Grundlagen

- Histologie
- Immunhistologie: (NSCLC, Adeno, Plattenepithel; andere)
- Prädiktive Marker (Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome von Nichtrauchern/Leichtrauchern, im Zweifel immer testen)
- PD-L1 (Testverfahren?) PD-L1 $\geq 50\%$ (Pembrolizumab: Dako, Klon 22C3)
- EGFR (mit Angabe der Mutation, insbesondere 18-21)
- *eml4-alk*

- ros
- BRAF V600
- met Exon 14 Mutation
- NTRK
- Ret
- kras mit Aufschlüsselung (G12C)
- her-2-neu
- Testverfahren: aktuell kein Standard vorgegeben; wann immer möglich, sollte das „Next Generation Sequencing“ eingesetzt werden (Stand 2020/02: lokale Pathologie wird das System im Laufe des Jahres etablieren)
- Sprachregelung für die Anforderung der og. Diagnostik (dritter Punkt) für die Thoraxkonferenz: „Mutations- und PD-L1-Expressionsanalysen, Systemtherapie“

NSCLC Erstlinie

Nicht molekular stratifizierte Therapie

Pembrolizumab ± Chemotherapie

(Fachinformation Stand Mai 2019);

Adenokarzinom

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

(Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.)

(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

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 ≥50%

(Tumor Proportion Score [TPS] ≥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] ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.[3], zwei- oder vierwöchentlich Gabe bei Monotherapie möglich

Zentrumsverfahren bei PD-L1 $\geq 50\%$ Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.)

- 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

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.

Cis-, Carboplatin, Gemcitabin \pm Necitumumab

(Stand 2017/01: Necitumumab vom Markt genommen; Fachinformation Stand Februar 2016: Portrazza ist in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie indiziert zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben)

Zentrumsverfahren bei EGFR+ Plattenepithelkarzinom 1L

Kein Zusatznutzen

Dateiname:	WE-TZ-LL-Lungenkarzinom (4.0)	Seite:	14 von 32
Erstellt:	Behringer, Hecker, Ewig (Chefärzte)	Erstelldatum:	05.09.2022
Freigabe:	Behringer, Hecker, Ewig (Chefärzte)	Freigabedatum:	05.09.2022

Carboplatin, Vinorelbin

Hervorragende Verträglichkeit, wöchentliche Dosierung bei fragilen Patienten

Molekular stratifizierte Therapie

NSCLC EGFRmut⁺

Osimertinib

(Fachinformation Stand August 2018) TAGRISSO[®] 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.

Erlotinib + Bevacizumab

(Fachinformation Stand Februar 2016) Tarceva[®] ist zur First-Line-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem 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-Plattenepithel-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-kleinzelligem 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).

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).

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-kleinzelligem 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.

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.

Eml4-alk Erstlinie

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; [4])

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-alk

Lorlatinib

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

fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen 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

(Fachinformation Stand Mai 2017; Dabrafenib (Tavinlar[®]) in Kombination mit Trametinib (Mekinist[®]) ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen 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 [5]

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

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 Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion angewendet,

Dateiname:	WE-TZ-LL-Lungenkarzinom (4.0)	Seite:	19 von 32
Erstellt:	Behringer, Hecker, Ewig (Chefärzte)	Erstelldatum:	05.09.2022
Freigabe:	Behringer, Hecker, Ewig (Chefärzte)	Freigabedatum:	05.09.2022

- 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)

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

Sotorasib (LUMYKRAS) wird als Monotherapie angewendet für die Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem 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

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)

Her2-Amplifikationen und -Mutationen

HER2 (Humaner Epidermaler Rezeptor 2) ist bei 1-4% der NSCLC mutiert und bei 30% überexprimiert. Zugrunde liegen genetische Aberrationen wie Mutationen und Amplifikationen, oder eine Überexpression des Proteins. Die Strategien zur gezielten Therapie umfassen die Monotherapie mit Trastuzumab, die Kombination von Chemotherapie mit Trastuzumab, die doppelte Antikörperblockade mit Trastuzumab/Pertuzumab und den Einsatz

der Antikörperkonjugate Trastuzumab Emtansin und Trastuzumab Deruxtecan [95].
Remissionsraten reichen von 14 – 73%, das mediane PFÜ von 2 – 14 Monaten. Direkte
Vergleiche gegenüber Immunchemotherapie liegen nicht vor. Die Daten mit der höchsten
Effektivität betreffs Ansprechens und Dauer des Ansprechens wurden für Trastuzumab-
Deruxtecan bei HER2 mutierten Patienten generiert.

(<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nslc/@@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

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 [6] Abbildung 6: Überleben in Abhängigkeit des Zeitpunkts der Bestrahlung bei EGFRmut+ NSCLC: „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 [7] 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.

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 (Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.)
- 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 (Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.)

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 (Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.)

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.

Atezolizumab (anti PD-L1)

(Fachinformation Stand April 2018): Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-

Dateiname:	WE-TZ-LL-Lungenkarzinom (4.0)	Seite:	23 von 32
Erstellt:	Behringer, Hecker, Ewig (Chefärzte)	Erstelldatum:	05.09.2022
Freigabe:	Behringer, Hecker, Ewig (Chefärzte)	Freigabedatum:	05.09.2022

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.

Adenokarzinom Zweitlinie

Pemetrexed

(Fachinformation Stand November 2015) ALIMTA® in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen 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-kleinzelligen 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-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie.)

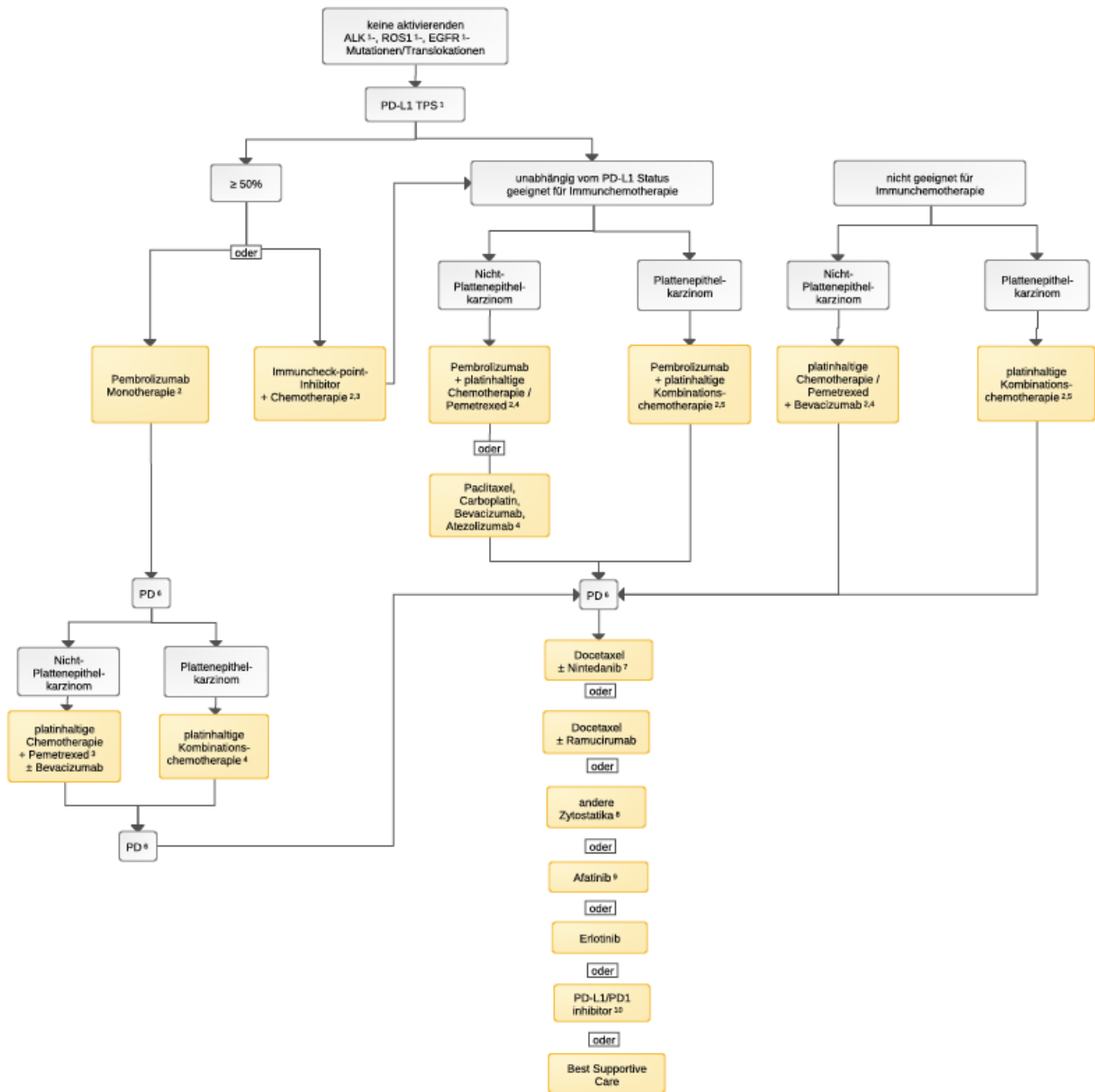
Nachsorge

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. (Abbildung 5: Risikofaktoren für ZNS Rezidiv bei NSCLC nach adjuvanter Therapie)

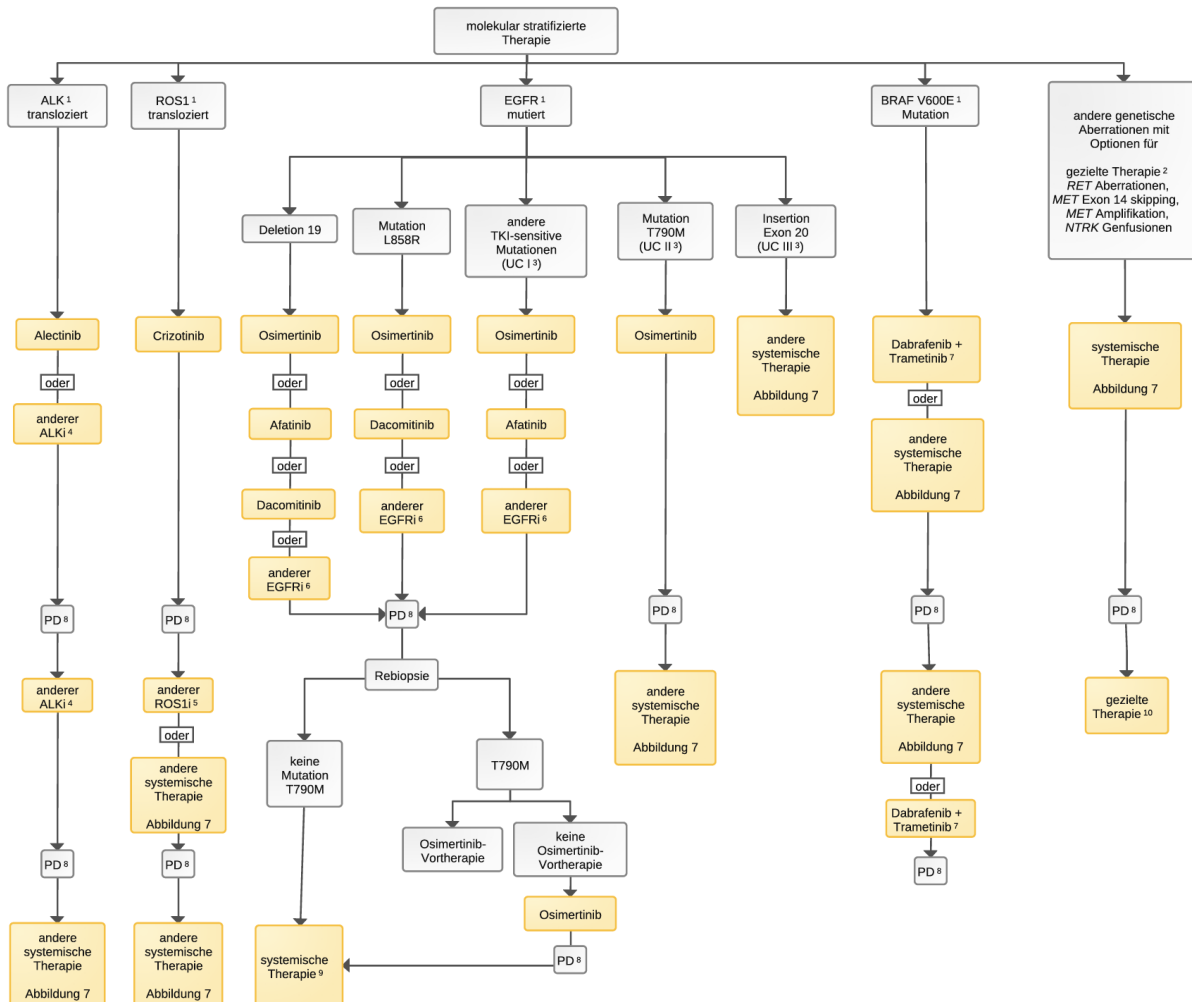
Abbildungen



Legende:

¹PD-L1 TPS - Expression von PD-L1 auf Tumorzellen, quantifiziert nach dem Tumor Progression Score (TPS); ² wenn für Immuntherapie geeignet und keine relevanten Kontraindikationen bestehen; siehe auch [Onkopedia Lungenkarzinom Zulassung](#); ³ Kombination aus einem Anti-PD1 Antikörper und Chemotherapie, differenziert nach der Histologie; ⁴ Kombination aus Cis- oder Carboplatin mit Pemetrexed; ⁵ Kombination von Carboplatin mit Paclitaxel oder nabPaclitaxel; ⁶ CR - komplette Remission, PR - partielle Remission, SD - stabile Erkrankung, PD - progrediente Erkrankung; ⁷ Nintedanib nur bei Adenokarzinom; ⁸ Zytostatikum der 3. Generation: Gemcitabin, Pemetrexed, Vinorelbin; Pemetrexed nur bei Nicht-Plattenepithelkarzinom; ⁹ Afatinib nur bei Plattenepithelkarzinom; ¹⁰ PD-1/PD-L1 Inhibitor: Atezolizumab (unabhängig von PD-L1 Expression), Nivolumab (unabhängig von PD-L1 Expression), Pembrolizumab (nur bei TPS ≥1%); der Nachweis der Wirksamkeit ist nicht geführt bei Patienten, die in der Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorbehandelt sind;

Abbildung 2 Algorithmus für die nicht-molekular stratifizierte medikamentöse Therapie in fortgeschrittenen Stadien [7]; download 2020/02/16, beh)



Legende:

¹ALK - Anaplastic Lymphoma Kinase; ROS1 - Tyrosinproteinkinase ROS; EGFR - Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; BRAFV600E - Punktmutation im BRAF-Gen; ² andere genetische Aberrationen: RET Aberrationen, MET Exon 14 Skipping Mutation oder MET Amplifikation ; NTRK Fusionen; ³ UC - uncommon mutations, UC I - Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21, UCII - Mutation T790M im Exon 20 allein oder in Kombination mit anderen Mutationen, UC III - Exon 20 Insertionen; ⁴ ALKi - ALK-Inhibitor: Alecetinib, Brigatinib, Ceritinib, Crizotinib, Lorlatinib, siehe [Lungenkarzinom Zulassungsstatus](#); ⁵ ROSi - ROS1-Inhibitor: Ceritinib, Crizotinib, Cabozantinib, Lorlatinib siehe [Lungenkarzinom Zulassungsstatus](#); ⁶ EGFR-TKI - Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib; ⁷ Dabrafenib/Trametinib kann in der Erst- oder der Zweitlinientherapie eingesetzt werden, siehe [Lungenkarzinom Zulassungsstatus](#); ⁸ CR - komplette Remission, PR - partielle Remission, SD - stabile Erkrankung, PD - progrediente Erkrankung; ⁹ andere systemische Therapie, z. B. Carboplatin/Paclitaxel/Atezolizumab/Bevacizumab; ¹⁰ jeweils in Abhängigkeit von der Zulassung; Larotrectinib ist von der EMA zugelassen bei NTRK-Genfusionen, wenn keine anderen, zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen, siehe [Lungenkarzinom Zulassungsstatus](#);

Abbildung 3 Algorithmus für die molekular stratifizierte Therapie in fortgeschrittenen Stadien

Adjuvante Chemotherapie nach Resektion von N0/1 NSCLC mit synchronen Hirnmetastasen


Hintergrund

- Verbessertes Überleben nach resezierender Therapie bei N0/1 resektablen Tumoren und (solitärer) Hirnmetastasierung
- Stellenwert einer „adjuvanten“ Therapie ist nicht geklärt

Methodik

- 90518 Patienten nach Resektion eines NSCLC (2010-14; NCDB)
- Davon Patienten mit synchroner Hirnmetastasierung (807)
- Davon Stadium N0 (419) oder N1 (101)

	Mit ACT	Ohne ACT
Mittleres Alter (Jahre)	58	64
Überleben 1 Jahr (%) (95% CI)	83 (78-87)	57 (48-65)
Überleben 5 Jahre	33 (25-40)	18 (11-26)
Hazard ratio 0,5 (0,39-0,66)		

 Shin S. et al., ASCO 2017, #8525

www.onkologie-klinik.de



Abbildung 4: Adjuvante Chemotherapie nach resezierender Therapie von N0/1 Tumoren und Hirnmetastasierung

Risikofaktoren für ZNS Rezidiv bei NSCLC nach adjuvanter Therapie

Hintergrund

- 10% Risiko für Hirnmetastasierung nach Behandlung in kurativer Absicht


Methodik

- Phase III Studie Stadium IB (≥ 4 cm) – IIIA mit adj. Therapie \pm Bevacizumab (ECOG-ACRIN E1505)
- 1501 Patienten mit Pneumonektomie (192) oder (Bi-) Lobektomie

Nachbeobachtung (Monate)	50,3
ZNS als Primärort des Rezidivs	121
ZNS-Rezidiv 1 Jahr (%) (95% CI)	3,7 (2,8-4,7)
ZNS-Rezidiv 3 Jahre (%) (95% CI)	8,5 (7,0-10,9)
ZNS-Rezidiv 6 Jahre (%) (95% CI)	9,9 (8,0-11,7)

Risikofaktoren

- Pneumektomie (HR 1,8; $p=0,01$)
- Nicht squamöse Histologie (2,04; $p=0,003$)
- Einsatz von Bevacizumab senkte Risiko (0,64; $p=0,02$)

 Shin S. et al., ASCO 2017, #8525

www.onkologie-klinik.de



Abbildung 5: Risikofaktoren für ZNS Rezidiv bei NSCLC nach adjuvanter Therapie

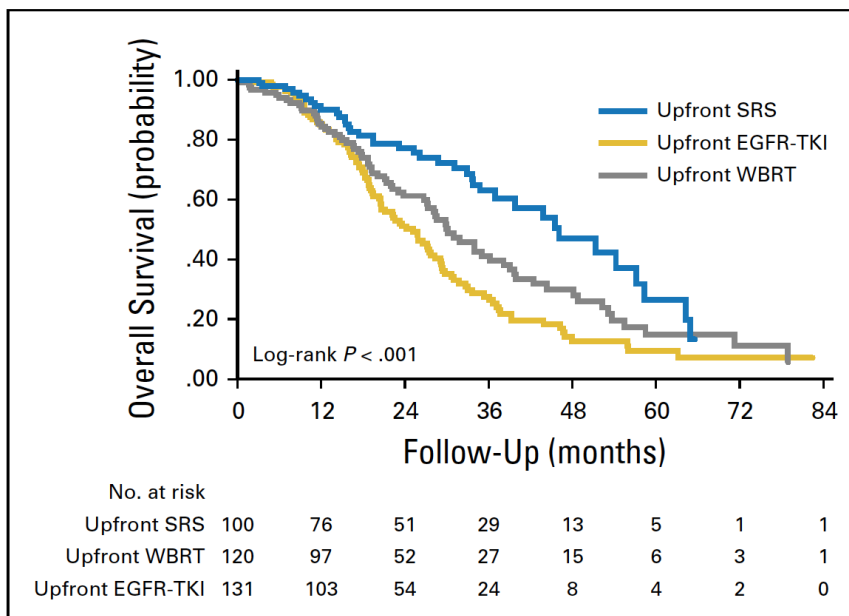


Fig 1. Kaplan-Meier analysis comparing overall survival in patients treated with upfront stereotactic radiosurgery (SRS), upfront whole-brain radiotherapy (WBRT), and upfront epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI).

Abbildung 6: Überleben in Abhängigkeit des Zeitpunkts der Bestrahlung bei EGFRmut+ NSCLC

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, Fumihito 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. Antonia, S.J., et al., *Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer*. N Engl J Med, 2017.
3. 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.
4. Peters, S., et al., *Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer*. New England Journal of Medicine, 2017.
5. 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.
6. 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.
7. Soon, Y.Y., et al., *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.

Lungenkarzinom

- SCLC Systemtherapie -

Kapitel III

Inhaltsverzeichnis

BEHANDLUNGSGRUNDLAGE SCLC VOR SYSTEMISCHER THERAPIE	1
Grundsätze.....	1
Klinische Grundlagen.....	2
Gewebliche Grundlagen	2
LOKALE STADIEN	2
Limited Disease	2
Sondersituation des Stadiums "very limited disease"	3
METASTASIERTES STADIUM (EXTENSIVE DISEASE).....	4
SCLC Erstlinie	4
„Alter“ Standard (≤2019).....	4
„Neuer Standard“ (ab 2020).....	5
Durchführung der Therapie und Therapiedauer	5
Strahlentherapeutische Behandlung im Rahmen der Erstlinientherapie	5
Prophylaktische Hirnbestrahlung	5
Limited disease	5
Extensive disease	5
Thorakale Bestrahlung.....	6
SCLC Zweitlinie.....	6
SCLC >Zweitlinie	7
Literatur	8
Abbildungsverzeichnis.....	8

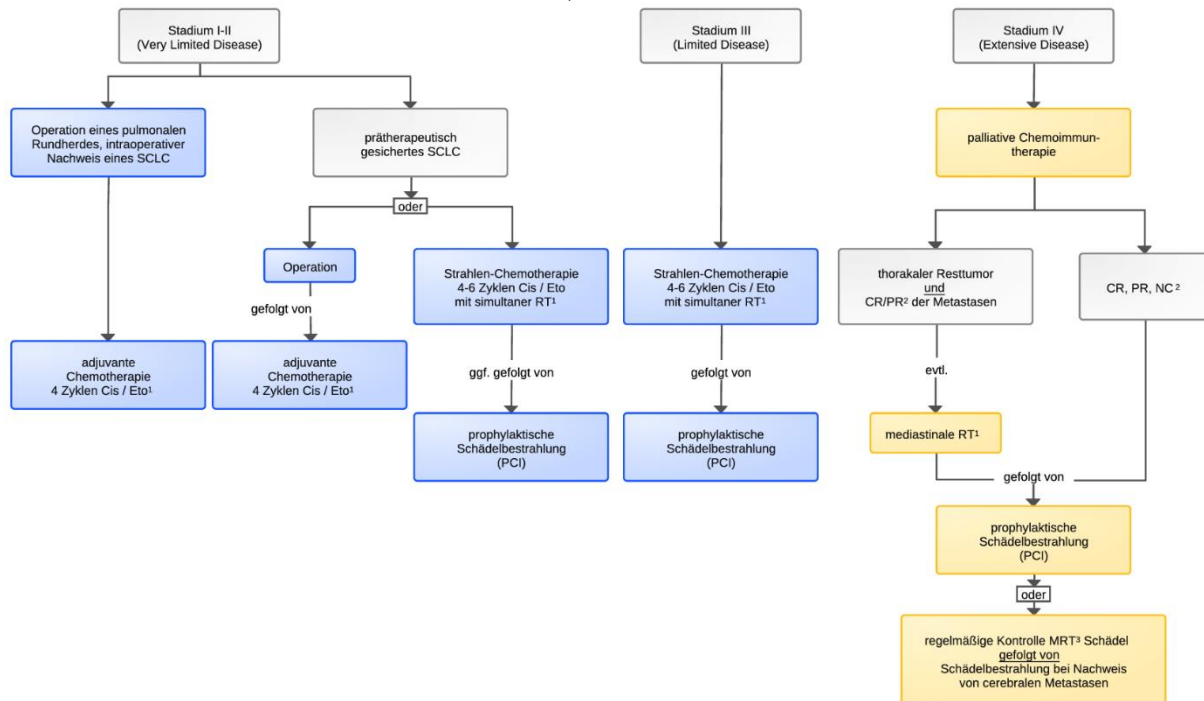
Behandlungsgrundlage SCLC vor systemischer Therapie

Grundsätze

- Die Behandlungsstrategien des SCLC sind geprägt von einem stetigen 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 [1] dar (Abbildungen und Text sind – wenn nicht anders vermerkt, aus diesen Leitlinien). 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.



Legende:

— kurative Intention; — palliative Intention;

¹ Therapieoptionen: BSC – Best Supportive Care, Cis – Cisplatin, Eto – Etoposid, PCI – Prophylactic Cranial Irradiation; RT – Bestrahlung (Radiotherapie);

² CR – komplette Remission, NC – keine Änderung, PR – partielle Remission

³ Magnetresonanztomographie

Abbildung 1 Therapiestruktur für das kleinzellige Bronchialkarzinom

Gewebliche Grundlagen

- **Histologie:** trabekulärer Aufbau, organoides Wachstum, nestartige Gruppierung, Palisadierung „Rosettenbildung“, Große Zellen / Kleine Zellen (</> 3 ruhende Lymphozyten), Grading, Anzahl der Mitosen per HPF oder Ki-67
- **Immunhistologie:** Neuroendokrine Marker Chromogranin A, NCAM/CD56, NSE und Synaptophysin (Abgrenzung gegenüber nicht kleinzelligen Karzinomen, Karzinosarkomen, Differenzierte Beschreibung von Mischtumoren); Ki-67 (50-100%) [2]

Lokale Stadien

Limited Disease

- Für Patienten mit limited disease (genauer: $\leq T3/4$, $\leq N3$, $\leq M0$) gilt die kombinierte simultane Radio-Chemotherapie als Therapie der Wahl.
- Die Chemotherapie sollte, wenn immer möglich, aus Cisplatin und Etoposid bestehen. Carboplatin ist im Rahmen einer Chemostrahlentherapie weniger wirksam bzw. ungenügend geprüft.
- Die simultane Durchführung von Chemo- und Strahlentherapie führt zu 5-Jahresüberlebensraten von 20-30% und stellt somit eine potenziell kurative Therapie dar. Gegenüber der konsekutiven Therapie wird die 5-Jahresüberlebensrate um ca. 5%-10%

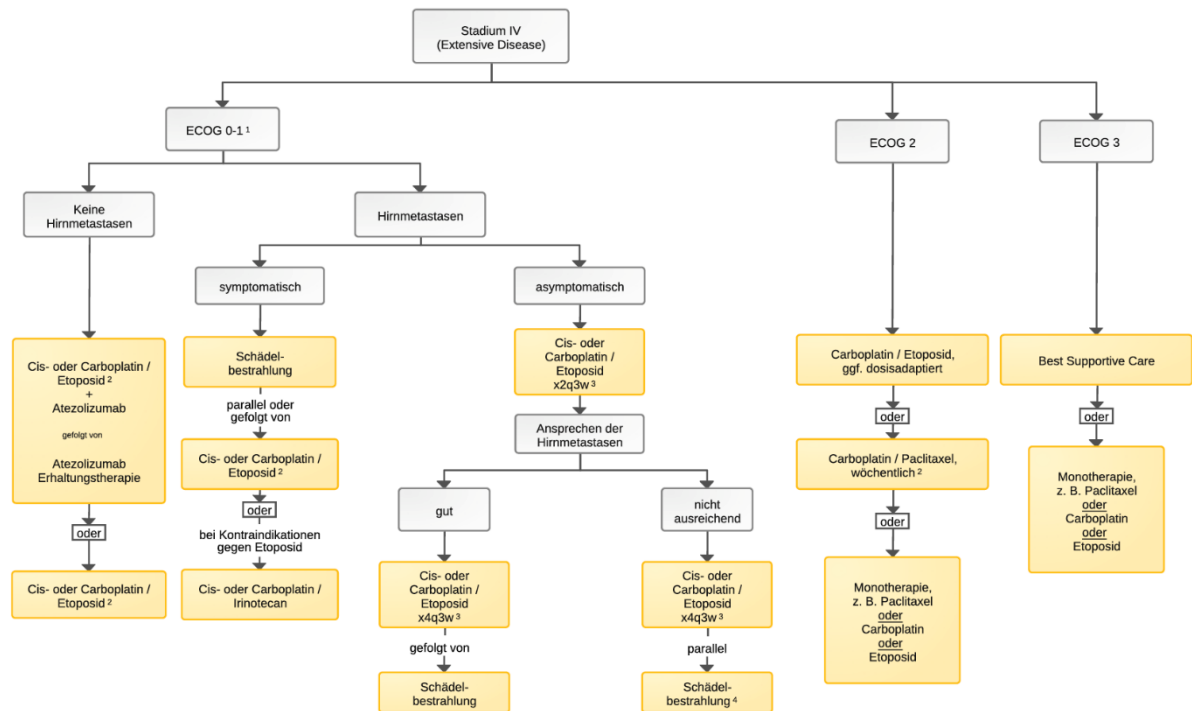
erhöht. Bei simultaner Gabe ist ein frühzeitiger Start der Bestrahlung anzustreben, wobei die Bestrahlung spätestens mit Beginn des 3. Zyklus starten sollte. Damit wird sichergestellt, dass zwei komplette Zyklen Cisplatin/Etoposid parallel zur Strahlentherapie appliziert werden, siehe Lungenkarzinom Studienergebnisse.

- Der frühe Beginn der Strahlentherapie ist mit einer höheren Neutropenie-Rate assoziiert. Es ist unbedingt darauf zu achten, dass bei frühem Einsatz der simultanen Chemostrahlentherapie keine Dosisreduktionen oder gar Therapieabbrüche durchgeführt werden. Eine nicht protokollgemäße Therapiedurchführung verschlechtert die Ergebnisse. Daher kommt einer optimalen supportiven Therapie im Rahmen simultaner Chemostrahlentherapieprotokolle eine große Bedeutung zu.
- Bei konventioneller Fraktionierung mit täglichen Einzeldosen von 1,8-2,0 Gy wird eine Gesamtdosis der Strahlentherapie von 60-66 Gy empfohlen. Eine Hyperfraktionierung mit 2x täglicher Gabe von 1,5 Gy war in einer randomisierten Studie einer konventionellen Fraktionierung bei gleicher Gesamtdosis von 45 Gy überlegen. Die biologisch effektive Dosis ist bei den beiden Therapieansätzen jedoch deutlich unterschiedlich. Der Vergleich einer akzeleriert-hyperfraktionierten Strahlentherapie (AHF) mit 2 x täglich 1,5 Gy bis zu einer Gesamtdosis (GD) von 45 Gy versus konventionell fraktionierte Strahlentherapie mit täglichen Einzeldosen von 1,8-2,0 Gy bis 66 Gy zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Beide Therapieverfahren sind angemessen, wobei die Normalgewebebelastung gelegentlich einen Vorteil für das AHF-Schema nahelegen kann.

Sondersituation des Stadiums "very limited disease"

- Jüngere Patienten (<70 Jahre) mit very limited disease (genauer: T1/2, N0/1, M0) in gutem Allgemeinzustand und geringer Komorbidität sollten einer Resektion unterzogen werden, wenn diese nicht mit dem Risiko einer Pneumonektomie einhergeht. Auch wenn dieses Vorgehen nicht in prospektiven Studien gegenüber einer kombinierten Radiochemotherapie geprüft ist, zeigen die stadienabhängigen Überlebensdaten aus monozentrischen Beobachtungen vorteilhafte Ergebnisse. Zum operativen Therapiekonzept gehört zwingend eine Kombinations-Chemotherapie über 4 Zyklen mit Cisplatin und Etoposid, die idealerweise innerhalb von sechs Wochen postoperativ begonnen wird, alternativ auch vor der Operation verabreicht werden kann (neoadjuvant).
- Im Falle einer postoperativen (unerwarteten) R1/2-Resektions-Situation oder eines N2-Befalls sollte eine zusätzlich mediastinale Bestrahlung unter Erfassung des R1/2 Resektionsareals erfolgen. Bei N1 muss individuell über eine zusätzliche Bestrahlung entschieden werden. Diese postoperative Behandlung sollte als simultane Radiochemotherapie durchgeführt werden, insbesondere bei einer R1/2 Resektion ist eine frühzeitige Hinzunahme der Strahlentherapie als effiziente Lokalthherapie zu diskutieren.
- Patienten, die nicht einer Resektion unterzogen werden können, sollten die Standard-Therapie des Stadiums limited disease in Form einer kombinierten möglichst simultanen Radiochemotherapie erhalten

Metastasiertes Stadium (Extensive Disease)



Legende:

— kurative Intention; — palliative Intention;

¹ ECOG - Klassifikation des Allgemeinzustandes

² siehe [SCLC - Chemotherapie-Protokolle](#)

³ 2 Kurse im Abstand von 3 Wochen, siehe [SCLC - Chemotherapie-Protokolle](#)

⁴ Die Hirnschädelbestrahlung sollte möglichst im Chemotherapie-freien Intervall erfolgen, um die Toxizität zu begrenzen.

Abbildung 2 Therapiestruktur für das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC) in der Extensive disease Situation

SCLC Erstlinie

„Alter“ Standard (≤2019)

- Der Standard besteht aus einer platinhaltigen Duplette, typischerweise mit Etoposid.
- Platinhaltige Therapieschemata erreichen signifikant höhere komplette Remissionsraten als nicht-platinhaltige Kombinationstherapien. Da Carboplatin in Metaanalysen bzgl. des Gesamtüberleben äquivalent zu Cisplatin ist und das Nebenwirkungsprofil günstiger, wird bei uns in erster Linie Carboplatin eingesetzt (AUC5). Das Erreichen der vollen Platin-Zieldosis ist ein wichtiger prognostischer Faktor. Die Kombination von Cisplatin / Etoposid erreicht Remissionsraten von 60-70% bei Patienten mit Extensive Disease.
- Die hier typischerweise eingesetzte zweite Substanz ist Etoposid. In einer platinhaltigen Kombinationstherapie sind Irinotecan und Etoposid wie auch Topotecan und Etoposid äquieffektiv. Topotecan kann dabei sowohl intravenös als auch oral eingesetzt werden. Die Kombination von Carboplatin mit Topotecan geht mit einer deutlich erhöhten Toxizität einher und wird deshalb im Zentrum als Kombination vermieden.
- Eine Alternative zur platinhaltigen Kombination ist eine anthrazyklinhaltige Therapie, z. B. mit Doxorubicin oder Epirubicin plus Cyclophosphamid / Vincristin oder Etoposid. Aufgrund der Anthrazyklin-assoziierten Kardiotoxizität, evtl. verstärkt durch eine

zusätzliche Strahlentherapie, werden diese Protokolle heute jedoch deutlich seltener in der Primärtherapie eingesetzt.

- Weitere Ansätze wie Dosisintensivierung, Hinzunahme weiterer Substanzen haben sich nicht durchgesetzt in der Abwägung von Toxizität und erreichtem (geringen) Überlebensnutzen.

„Neuer Standard“ (ab 2020)

Eine Kombination aus Chemotherapie und Immuntherapie hat in einer Phase-III- Studie einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber einer alleinigen Chemotherapie erreicht: Carboplatin / Etoposid ± Atezolizumab. Die Remissionsraten waren nicht unterschiedlich (60% vs. 64%), die 12 Monate PFS-Rate aber im Atezolizumab-Arm mit 12,6% vs. 5,4% deutlich höher. Die mediane Überlebenszeit war signifikant um 2 Monate von 10,3 auf 12,3 Monate verlängert (Hazard Ratio 0,70). Daten zum 2-Jahresüberleben liegen noch nicht vor.

Der Anti-PD-L1 Antikörper Durvalumab in Kombination mit Platin/Etoposid führt gegenüber Platin/Etoposid ebenfalls zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit von 10,3 auf 13,0 Monate (Hazard Ratio 0,73; Median 2,7 Monate). Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit wurde nicht verlängert

Chemotherapie plus Immuntherapie ist somit eine neue Therapieoption für ED SCLC Patienten mit zumindest initial höherer Wirksamkeit als alleinige Chemotherapie und gilt als neue Standardtherapie betrachtet werden.

Durchführung der Therapie und Therapiedauer

- Das Ansprechen auf die Chemotherapie kann nach 2 Therapiezyklen beurteilt werden. Bei Ansprechen sollte die Therapie über insgesamt 4-6 Zyklen durchgeführt werden. Eine Verlängerung über 6 Zyklen hinaus hat sich nicht als hilfreich in Bezug auf das Gesamtüberleben herausgestellt.
- Bei fehlendem Ansprechen auf die Erstlinientherapie ist die Prognose sehr ungünstig. Es kann ein frühzeitiger Wechsel auf eine Zweitlinientherapie erfolgen. Empfohlen wird der Einschluss in klinische Studien zu innovativen Therapiekonzepten.
- Bei älteren Patienten in gutem Allgemeinzustand sind die Ergebnisse einer Kombinationstherapie denen jüngerer Patienten gleich. Bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand aufgrund signifikanter Komorbidität wird eine rein symptomorientierte Therapie oder eine Monotherapie empfohlen.
- Wichtiger negativer prognostischer Faktor ist die Erhöhung der LDH
- Zu Beginn der Chemotherapie kann ein Tumorlyse-Syndrom auftreten oder verstärkt werden.

Strahlentherapeutische Behandlung im Rahmen der Erstlinientherapie

Prophylaktische Hirnbestrahlung

Limited disease

Darüber hinaus besteht bei allen limitierten Stadien die Indikation zur prophylaktischen Schädelbestrahlung (30 Gy, mit 1,8 bis 2 Gy Einzeldosis, ca. 3 Wochen). Durch diese wird das ausgeprägte Risiko einer kranialen Metastasierung reduziert. Dieser Effekt führt auch zu einem verbesserten Überleben von bis zu 5% innerhalb von 3 Jahren. Das Risiko, eine Hirnmetastasierung zu entwickeln, lag im LD bei etwa 40% und konnte durch die prophylaktische Hirnbestrahlung auf 10% gesenkt werden.

Extensive disease

- Bei Patienten mit Extensive Disease, die auf eine Induktionschemotherapie angesprochen hatten, liegen divergierende Studienergebnisse zur PCI vor.
- Die prophylaktische Bestrahlung bei Ansprechen auf die Systemtherapie sollte individualisiert werden. Bei Patienten mit hoher Sorge vor einem cerebralen Befall liegt eine Option vor.

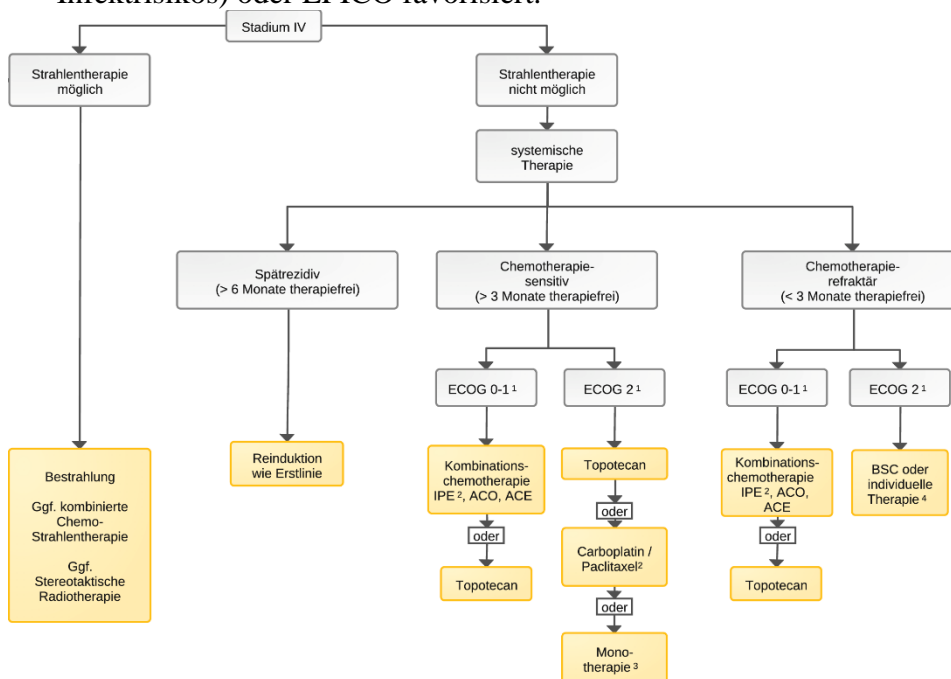
- Eine prophylaktische Hirnbestrahlung bei Erstdiagnose kann eine Option zu sein, wenn keine regelmäßigen MRT Schädel Kontrollen durchgeführt werden.

Thorakale Bestrahlung

- Bei Patienten mit ED kann nach Abschluss der Chemotherapie bei Remission bzw. fehlender Progression der Fernmetastasierung eine Primärtumorbestrahlung erwogen werden. Sie trägt zur besseren Lokalkontrolle bei und war in einer randomisierten Studie auch mit einer höheren
- 2-Jahresüberlebensrate vergesellschaftet. Profitiert von der Thoraxbestrahlung haben insbesondere Patienten mit einem thorakalen Resttumor sowie Patienten im Alter unter 70 Jahren. Zudem war der Vorteil auf Frauen begrenzt.
- Die Indikation zur Primärtumorbestrahlung bei Extensive Disease ist daher individuell zu stellen und kann besonders sinnvoll sein, wenn die Hauptumorlast thorakal lag. Die empfohlene Dosierung beträgt 10 x 3 Gy.

SCLC Zweitlinie

- Der Zeitraum der Therapiefreiheit (<3 [chemotherapierefraktär], 3-6 [chemotherapiesensibel], >6 Monate [Spätrezidiv]) ist für die Therapie bedeutsam.
- Für die Rezidivtherapie in der therapiesensiblen Situation wird in unserem Zentrum die Therapie mit Topotecan (idR. mit Granulozytenwachstumsfaktor wegen des erhöhten Infektrisikos) oder EPICO favorisiert.



Legende:

— kurative Intention; — palliative Intention;

¹ ECOG - Klassifikation des Allgemeinzustandes

² Therapieschemata: ACO - Doxorubicin/Epirubicin, Cyclophosphamid, Vincristin; ACE - Doxorubicin/Epirubicin, Cyclophosphamid, Etoposid; AIO - Doxorubicin/Epirubicin, Ifosfamid, Vincristin; Carboplatin / Paclitaxel, z. B. wöchentlich; IPE: Ifosfamid, Cisplatin, Etoposid; siehe [SCLC - Chemotherapie-Protokolle](#)

³ Monotherapie - Einzeltherapie mit wirksamen Zytostatika;

⁴ individuelle Therapieoptionen bei refraktären Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (ECOG 2): BSC - Best Supportive Care,

Topotecan Monotherapie, Carbo/Pac - Carboplatin / Paclitaxel wöchentlich

Abbildung 3 Algorithmus für die Rezidivtherapie des SCLC

SCLC >Zweitlinie

Die Wahl der Drittlinie richtet sich nach der Auswahl der vorherigen Therapien und orientiert sich an der klinischen Situation. Grundsätzlich gilt es hier die Toxizität gegen den erwarteten und sicher als gering einzustufenden Nutzen abzuwägen. Favorisierung einer Monotherapie.

Als Einzelsubstanzen sind Topotecan, Irinotecan, Paclitaxel, Ifosfamid und Anthrazykline denkbar.

Literatur

1. DGHO. *Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC)*. Onkopedia.com 2020 [16. Februar 2020].
2. Ploenes, T. and C. Aigner, [*Resection concepts for early stage neuroendocrine tumors of the lungs and bronchi*]. Chirurg, 2017.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Therapiestruktur für das kleinzellige Bronchialkarzinom.....	2
Abbildung 2 Therapiestruktur für das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC) in der Extensive disease Situation	4
Abbildung 3 Algorithmus für die Rezidivtherapie des SCLC	6