

S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms

Version 5.0 - Juni 2026

AWMF-Registernummer: 020-007OL

Leitlinie (Langversion)

Federführende Fachgesellschaft(en):

- Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)
- Deutsche Krebsgesellschaft vertreten durch Ihre Arbeitsgemeinschaften (DKG)



Deutsche Krebshilfe

HELLEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.

Diese Leitlinie wurde von der Stiftung Deutsche Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie (OL) finanziert.

Helfen auch Sie: www.krebshilfe.de/spenden

HELLEN AUCH SIE

JETZT SPENDEN



Digitale Leitlinienformate

Die onkologischen Leitlinien sind auch in einer App und einer Webansicht (Leitlinien-Hub) mit zahlreichen Such- und Filterfunktionen verfügbar.



iOS App



Android App



Leitlinien
Onkologie hub

PatientInnenLeitlinien

Zu den onkologischen Leitlinien gibt es auch laienverständliche Versionen – sogenannte PatientInnenLeitlinien. Diese stehen als PDFs zur Verfügung, können aber auch kostenfrei als Broschüre bestellt werden.

www.krebshilfe.de/infomaterial



Federführende Fachgesellschaft(en)



Deutsche Gesellschaft für Pneumologie
und Beatmungsmedizin e.V.



Weitere beteiligte Organisationen

- Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)
- Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der DKG (PSO)
- Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der DKG (AIO)
- Arbeitsgemeinschaft onkologische Pathologie in der DKG (AOP)
- Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pharmazie (OPH)
- Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin in der DKG (AGORS)
- Arbeitsgemeinschaft Onkologische Thoraxchirurgie in der Deutschen Krebsgesellschaft (AOT) und Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)
- Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie in der DKG (PRiO)
- Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie in der DKG (ARO)
- Arbeitsgemeinschaft Soziale Arbeit in der Onkologie (ASO) in DKG
- Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie in der DKG (AGSMO)
- Arbeitsgemeinschaft Tumorklassifikation in der Onkologie der DKG (ATO)
- Assoziation Chirurgische Onkologie (ACO) in der DGAV und der DKG
- Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten (BVDST)
- BSL Bundesverband Selbsthilfe Lungenkrebs
- Der Bundesverband der Pneumologen, Schlaf- und Beatmungsmediziner
- Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
- Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR)
- Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS)
- Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)
- Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie/Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen (DGP/BDP)
- Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
- Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)
- Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ)
- Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
- Österreichische Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP)
- Pneumologisch-onkologische Arbeitsgemeinschaft in der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)

**Das ist neu!
Das hat sich geändert!**

Wesentliche Neuerungen

Alle Statements und Empfehlungen der Leitlinie sowie sämtliche Hintergrundtexte wurden geprüft. Sie wurden entweder bestätigt oder modifiziert. Soweit erforderlich, wurden neue Statements und Empfehlungen hinzugenommen.

Zu den aktualisierten Kapiteln gehören:

Kapitel 3.7 und Kapitel 4.2

- komplette Überarbeitung des Kapitels

Kapitel 6.5

- Aktualisierung TNM 9. Klassifikation

Kapitel 7

- Aktualisierung Kommunikation

Kapitel 8.2

- Aktualisierung der Hintergrundtexte

Kapitel 8.3

- Aktualisierung hinsichtlich neuer Kapitelstruktur

Kapitel 8.5

- komplette Aktualisierung hinsichtlich neuer Kapitelstruktur und des therapeutischen Spektrums

Kapitel 8.6.2

- Aktualisierung des therapeutischen Spektrums

Kapitel 8.6.3

- Aktualisierung des therapeutischen Spektrums

Kapitel 9.4.5 und Kapitel 9.5.3

- Aktualisierung des therapeutischen Spektrums

Kapitel 10

- komplette Überarbeitung des Kapitels

Eine detaillierte Übersicht der Änderungen in Version 5 bietet Kapitel 19.3

Inhalt

Wesentliche Neuerungen	2
1 Informationen zu dieser Leitlinie	11
1.1 Herausgeber.....	11
1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)	11
1.3 Finanzierung der Leitlinie	11
1.4 Kontakt	11
1.5 Zitierweise.....	11
1.6 Besonderer Hinweis	12
1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	12
1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	13
1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe	14
1.9.1 Koordination.....	14
1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	14
1.9.3 Arbeitsgruppen.....	18
1.9.4 Patientenbeteiligung	19
1.9.5 Methodische Begleitung	20
1.10 Abkürzungsverzeichnis	20
2 Einführung.....	28
2.1 Geltungsbereich und Zweck.....	28
2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung	28
2.1.2 Adressaten	28
2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	29
2.2 Grundlagen der Methodik	29
2.2.1 Schema der Evidenzgraduierung	29
2.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung	30
2.2.3 Statements	31
2.2.4 Expertenkonsens (EK).....	31
2.2.5 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte.....	32
3 Epidemiologie	33

3.1	Inzidenz.....	33
3.2	Mortalität	34
3.3	Trend.....	35
3.4	Sozioökonomischer Status.....	35
3.5	Geographische Verteilung.....	36
3.6	Überlebenszeit	38
3.7	Risikofaktoren	42
3.7.1	Rauchen	43
3.7.2	E-Zigarette	43
3.7.3	Passivrauchen	44
3.7.4	Allgemeine Luftverunreinigung / Feinstaub	45
3.7.5	Radon, radioaktive Strahlenquellen und Röntgenstrahlung.....	45
3.7.6	Dieselmotoremissionen (DME).....	46
3.7.7	Asbest	47
3.7.8	Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK)	48
3.7.9	Chromate	49
3.7.10	Siliziumdioxid, kristallin.....	49
3.7.11	Arsen.....	50
3.7.12	Nickel, metallisch und Nickelverbindungen.....	50
3.7.13	Dichlordimethylether, Monochlordimethylether	50
3.7.14	Beryllium	51
3.7.15	Cadmium.....	51
3.7.16	Wolfram- und kobalthaltige Hartmetallstäube	51
3.7.17	Familienanamnese	60
4	Prävention	61
4.1	Definition, Einführung	61
4.2	Tabakrauchen und Lungenkarzinom	61
4.2.1	Umsetzung der Tabakentwöhnung bei Patienten mit Lungenkarzinom	63
4.2.2	Tabakentwöhnung im Rahmen von Lungenkarzinom- Screeningprogrammen	65
4.2.3	Positive Effekte der Tabakentwöhnung bei Patienten mit Lungenkarzinom	65
4.3	Berufliche Exposition und Lungenkrebs	68
4.4	Private Lebensführung und Ernährung	69
4.5	Medikamentöse Primär- und Sekundärprävention (Chemoprävention)	71

5	Früherkennung des Lungenkarzinoms	72
5.1	Bildgebende Verfahren	72
5.1.1	Einleitung	72
5.1.2	Röntgen Thorax-Übersicht, allein oder in Kombination mit zytologischen Sputumuntersuchungen	73
5.1.3	Niedrigdosis-Computertomographie des Thorax.....	73
5.1.4	Optimierung von Nutzen, Risiken und Kosteneffektivität durch die Etablierung eines organisierten Lungenkrebsfrüherkennungsprogramms	81
5.1.5	Kernelemente im Aufbau und Ablauf eines nationalen organisierten Programms zur Lungenkrebs-Früherkennung in Deutschland	94
5.2	Sputumzytologie/ Endoskopische Verfahren/ Tumormarker	108
6	Diagnostik	110
6.1	Klinische Präsentation	110
6.1.1	Symptome	110
6.1.2	Symptome des Primärtumors	111
6.1.3	Symptome und klinische Zeichen der intrathorakalen Tumorausbreitung	111
6.1.4	Symptome der extrathorakalen Tumorausbreitung	111
6.2	Anamnese, klinische Untersuchung, Laboruntersuchungen	112
6.3	Bildgebung und Diagnosesicherung	117
6.3.1	Bildgebende Verfahren	117
6.3.2	Bildgebende Staging-Untersuchungen.....	121
6.3.3	Diagnosesicherung und invasive Staging-Untersuchungen	128
6.4	Inzidenteller Lungenrundherd (außerhalb eines Programms zur Lungenkrebs- Früherkennung).....	136
6.5	Stadieneinteilung (Staging)	147
6.5.1	TNM-Klassifikation in der 9. Ausgabe	147
6.6	Pathologisch-anatomische Diagnostik	162
6.6.1	Einleitung	162
6.6.2	Bearbeitung von Lungenresektionspräparaten	162
6.6.3	Bearbeitung von Lymphknoten	164
6.6.4	Histopathologische Typisierung	165
6.6.5	Immunphänotyp	169
6.6.6	Tumorausdehnung am Resektionspräparat (Staging)	170
6.6.7	Resektionsränder – R-Klassifikation	171
6.6.8	Differenzierungsgrad (Grading).....	172

6.6.9	Regressionsgrading	173
6.6.10	Untersuchungen auf molekulare Zielstrukturen	174
6.7	Abschätzung der klinischen und funktionellen Operabilität (Kapitel derzeit wegen laufender Überarbeitung ausgesetzt)	180
6.7.1	Alter über 70 Jahre.....	180
6.7.2	Lungenfunktion	180
6.7.3	Blutgase und Sauerstoffsättigung in Ruhe.....	184
6.7.4	Risikoabschätzung mittels Spiroergometrie	184
6.7.5	Zerebro- und kardiovaskuläres Risiko	185
6.7.6	Ernährungs- und Leistungsstatus.....	188
6.7.7	Präoperative Bewertung sonstiger Risiken.....	189
7	Patientenaufklärung.....	190
7.1	Einleitung.....	190
7.2	Patientenzentrierte Kommunikation	191
7.3	Spezielle Aufklärungssituationen	193
7.3.1	Diagnosemitteilung.....	193
7.3.2	Aufklärung über Behandlungsmaßnahmen	196
7.3.3	Gespräche über schwerwiegende Änderungen im Krankheitsverlauf.....	196
7.3.4	Vorrausschauende Versorgungsplanung (Advance Care Planning, ACP)	197
7.3.5	Thematisieren von Tod und Sterben	199
8	Therapie des nicht–kleinzelligen Lungenkarzinoms.....	200
8.1	Bedeutung von Alter, Komorbidität, prognostischer Einschätzung und Symptomlast als Selektionskriterium für Therapiemaßnahmen	200
8.2	Konzept der frühzeitigen Integration palliativmedizinischer Versorgung.....	201
8.2.1	Einleitung	201
8.3	Stadium I.....	209
8.3.1	Therapie bei funktionell grenzwertig operablen und inoperablen Patienten	209
8.3.2	Therapie bei funktionell operablen Patienten	215
8.3.3	Präoperative Systemtherapie	222
8.3.4	Postoperative Systemtherapie.....	223
8.3.5	Postoperative Radiotherapie.....	225
8.3.6	Flowchart Stadium I	227
8.4	Pancoast–Tumor.....	228
8.5	Stadium II/III	233

8.5.1	Therapiewahl NSCLC Stadium II–III – Klinische Diagnose, Stadieneinteilung und relevante prognostische Faktoren unter klinisch–therapeutischen Gesichtspunkten	233
8.5.2	NSCLC Stadium II/III – primäre Operation	246
8.5.3	NSCLC Stadium II und Stadium IIIA/IIIB – Multimodale Therapiekonzepte inklusive Operation	264
8.5.4	NSCLC Stadium II/III – Multimodale Therapiekonzepte bei klarer Inoperabilität.....	272
8.5.5	Flowcharts Stadium III	284
8.6	Stadium IV (ohne Indikation zur definitiven Lokaltherapie)	287
8.6.1	Allgemeine Prinzipien (inkl. molekul. Testung und Erhebung des Performance Status)	287
8.6.2	Systemtherapie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen	291
8.6.3	Systemtherapie bei Patienten mit Nicht–Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen	311
8.6.4	Systemtherapie bei Patienten mit aktivierender Mutation des EGF–Rezeptors (ECOG 0–4)	344
8.6.5	Systemtherapie bei Patienten mit ALK–Translokation (ECOG 0–4).....	360
8.6.6	Systemtherapie bei Patienten mit ROS1 –Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC)	372
8.6.7	Systemtherapie bei Patienten mit BRAF–V600–Mutation	377
8.6.8	Systemtherapie bei Patienten mit NTRK–Fusion	379
8.6.9	Systemtherapie bei Patienten mit RET–Fusion	381
8.6.10	Systemtherapie bei Patienten mit MET Exon14 skipping Mutation	382
8.6.11	Systemtherapie bei Patienten mit KRAS–G12C–Mutation	384
8.6.12	Systemtherapie bei Patienten mit HER2–Mutation	386
8.6.13	Therapie bei sonstigen Treibermutationen beim NSCLC	387
8.6.14	Diagnostik und Therapie des oligometastasierten nicht–kleinzelligen Lungenkarzinoms	389
8.6.15	Flowcharts zum NSCLC Stadium IV	406
9	Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms.....	410
9.1	Einleitung.....	410
9.2	Prognoseparameter	410
9.3	Behandlungsstrategie in der Übersicht.....	412
9.3.1	Stellenwert der Therapieoptionen	412
9.3.2	Allgemeine Empfehlungen zur Durchführung der Chemotherapie	412
9.4	Behandlung im Stadium I und II (T1–2N0–1M0, Very Limited Disease)	413
9.4.1	Operative Therapieoption.....	414
9.4.2	Postoperative Chemotherapie.....	416
9.4.3	Postoperative Strahlentherapie.....	416

9.4.4	Vorgehen bei Rundherd mit präoperativ nicht gesichertem kleinzelligen Lungenkarzinom	417
9.4.5	Option der primären definitiven Chemo-Strahlentherapie	418
9.4.6	Zusammenfassung und Empfehlungen für zukünftige Entwicklungen	419
9.5	Behandlung Stadium III (T3–4 und/oder N2–3, M0, Limited Disease)	421
9.5.1	Wahl der Chemotherapie	421
9.5.2	Integration der Strahlentherapie	423
9.5.3	Erhaltungstherapie	428
9.5.4	Zusammenfassung und Wertung	428
9.6	Behandlung des Stadium IV (M1, Extensive Disease)	431
9.6.1	Wahl der Chemo- und Immuntherapiemedikamente	431
9.6.2	Rezidivtherapie	436
9.6.3	Strahlentherapeutische Indikation bei fernmetastasierten Patienten	443
9.7	Therapie der älteren Patienten	447
9.7.1	Aspekte der Chemotherapie	447
9.7.2	Aspekte der Bestrahlung	449
9.7.3	Operation bei älteren Patienten	451
10	Behandlung des Lungenkarzinoms mit Interventionellen Verfahren	453
10.1	Maligner Pleuraerguss	453
10.2	Hämoptysen	455
10.2.1	Diagnostik	456
10.2.2	Therapie	456
10.3	Vena-cava-superior-Syndrom	458
10.4	Tracheobronchiale Tumorobstruktion	460
10.4.1	Mechanische Verfahren, Abtragung	461
10.4.2	Lasertherapie	461
10.4.3	Elektroverfahren	463
10.4.4	Kryotherapie	464
10.4.5	Photodynamische Therapie	465
10.4.6	Bronchiale und tracheale Stents	466
10.4.7	Endobronchiale Brachytherapie und perkutane Bestrahlung	467
11	Psychoonkologische Versorgung von Patienten mit Lungenkarzinomen	469

12	Supportive Behandlung beim Lungenkarzinom	471
13	Komplementärmedizin	472
14	Palliativmedizinische Behandlung beim Lungenkarzinom	474
14.1	Definition palliative Behandlung.....	474
14.2	Dyspnoe.....	474
14.2.1	Einleitung	474
14.2.2	Medikamentöse Therapie	477
14.2.3	Nichtpharmakologische Maßnahmen	480
14.3	Schmerzen	481
14.3.1	Definition	481
14.3.2	Schmerzerfassung	481
14.3.3	Medikamentöse Schmerztherapie	482
14.4	Betreuung im Terminalstadium.....	482
14.4.1	Einleitung	482
14.4.2	Rasselatmung	485
14.4.3	Kommunikation im terminalen Krankheitsstadium und in der Sterbephase.....	485
15	Rehabilitation (Kapitel derzeit wegen laufender Überarbeitung ausgesetzt).....	487
16	Nachsorge/Verlauf/Follow-Up	491
16.1	Allgemeines	491
16.2	Aufgabe des Tabakrauchens.....	492
16.3	Nachsorge im Anschluss an eine lokal ablativ Therapie	493
16.3.1	Erfassung posttherapeutischer Komplikationen	493
16.3.2	Symptomorientierte Nachsorge versus Nachsorge nach festem Zeitplan.....	494
16.3.3	Kosten-Nutzen-Analysen.....	494
16.3.4	Nachsorge mit weniger intensiven Untersuchungsmethoden versus Nachsorgen mit intensiven Untersuchungsmethoden.....	495
16.4	Verlaufsuntersuchungen/Follow-up Untersuchungen unter laufender Systemtherapie bei Patienten mit NSCLC, SCLC ohne durchgeführte lokal-ablativ Therapien.....	498
16.5	Pflege assoziiertes Follow-up	500

16.6	Forschungsbedarf.....	500
17	Grundsätze des Therapiemanagements	501
18	Qualitätsindikatoren	504
19	Anlagen.....	514
19.1	Template Pathologiebefund–Biopsie	514
19.2	Template Pathologiebefund–Resektionspräparat	515
19.3	Übersicht der Änderungen in Version 5.....	518
20	Tabellenverzeichnis	542
21	Abbildungsverzeichnis	545
22	Literaturverzeichnis	547

1 Informationen zu dieser Leitlinie

1.1 Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH).

1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie
und Beatmungsmedizin (DGP)



Deutsche Gesellschaft für Pneumologie
und Beatmungsmedizin e.V.

Deutsche Krebsgesellschaft vertreten
durch Ihre Arbeitsgemeinschaften (DKG)



1.3 Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.4 Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5 Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 5.0, 2026, AWMF-Registernummer: 020-007OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>; Zugriff am [tt.mm.jjj]

1.6 Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., die Deutsche Krebsgesellschaft e. V. und die Stiftung Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte

Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease-Management-Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organtumorzentren.

1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Langversion der S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom. Neben der Langversion wird es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie geben:

- Kurzversion der Leitlinie
- Laienversionen (Patientenleitlinien zu NSCLC und SCLC)
- Leitlinienreport zum Aktualisierungsprozess der Leitlinie für Version 5

Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich.

- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>)
- AWMF (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-007OL>)
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

Frühere Versionen der Leitlinie sowie Zusatzdokumente (Leitlinienreport, Evidenztabelle, ggf. Evidenzberichte) sind im Leitlinienarchiv unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/> aufgeführt.

Die Leitlinie ist außerdem in der App und im Leitlinien-Hub des Leitlinienprogramms Onkologie in einem digitalen Format verfügbar.

Weitere Informationen unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app> bzw. <https://hub.leitlinienprogramm-onkologie.de/>

1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.9.1 Koordination

Koordination:

Prof. Dr. Wolfgang Schütte (Halle)
Dr. Sylvia Gütz (Leipzig)
Dr. Wiebke Nehls (Berlin)

Leitliniensekretariat:

Katja Maertins (Halle)

1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In Tabelle 1 sind die an der Aktualisierung beteiligten Fachgesellschaften und anderen Organisationen sowie die jeweils benannten Fachexperten/Fachexpertinnen aufgelistet. In Tabelle 2 sind die Mitglieder der Arbeitsgruppen für die Aktualisierung der Leitlinie (Version 5) aufgelistet.

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)	Prof. Dr. med. Torsten Gerriet Blum
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der DKG (PSO)	PD Dr. Andreas Dinkel
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der DKG (AIO)	PD Dr. Akin Atmaca Prof. Dr. Annalen Bleckmann PD Dr. Wilfried Eberhardt Dr. Nikolaj Frost Dr. Tobias Overbeck Prof. Dr. Martin Reck Dr. Martin Sebastian PD Dr. Amanda Tufman Prof. Dr. Jürgen Wolf
Arbeitsgemeinschaft onkologische Pathologie in der DKG (AOP)	Prof. Dr. Reinhard Büttner Prof. Dr. Klaus Junker
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pharmazie (OPH)	Stephan Liersch
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin in der DKG (AGORS)	Prof. Dr. Oliver Rick

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Thoraxchirurgie in der Deutschen Krebsgesellschaft (AOT) und Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)	Dr. Stephan Eggeling Prof. Dr. med. Martin Eichhorn Dr. Dipl.-Oec. Erich Hecker Prof. Dr. Hans Hoffmann - bis 09/2025 Dr. med. Laura Klotz PD Dr. med. Aris Korryllos Dr. Christian Kugler Prof. Dr. Michael Ried PD Dr. Robert Scheubel Prof. Dr. Erich Stoelben Dr. med. Sönke von Weihe
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie in der DKG (PRiO)	Prof. Dr. Ralph Mücke
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie in der DKG (ARO)	Prof. Dr. Eleni Gkika Prof. Dr. Ursula Nestle
Arbeitsgemeinschaft Soziale Arbeit in der Onkologie (ASO) in DKG	Dipl. Soz. Päd. Marie Rösler
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie in der DKG (AGSMO)	Dr. Timo Behlendorf
Arbeitsgemeinschaft Tumorklassifikation in der Onkologie der DKG (ATO)	Prof. Dr. Andrea Tannapfel
Assoziation Chirurgische Onkologie (ACO) in der DGAV und der DKG	Prof. Dr. Jens-C. Rückert
Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten (BVDST)	PD Dr. med. Denise Bernhardt Prof. Dr. Stefan Rieken
BSL Bundesverband Selbsthilfe Lungenkrebs	Christian Schmitt-Plank
Der Bundesverband der Pneumologen, Schlaf- und Beatmungsmediziner	PD Dr. Christian Geßner
Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)	Prof. Dr. Thomas Kraus Prof. Dr. Dennis Nowak
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Frank Griesinger

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR)	PD Dr. med. Jonathan Nadjiri
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS)	Prof. Dr. Tim Friede Prof. Dr. Peter Schlattmann
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Prof. Dr. Dipl. Phys. Dirk Hellwig
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Dr. Sandra Delis Dr. Wiebke Nehls
Deutsche Gesellschaft für Pathologie/Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen (DGP/BDP)	Prof. Dr. Reinhard Büttner Prof. Dr. Klaus Junker
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)	PD Dr. Armin Frille Dr. Andreas Gröschel Dr. Sylvia Gütz Dr. Jens Kollmeier PD Dr. med. Matthias Raspe Prof. Dr. Niels Reinmuth Prof. Dr. Christian Schumann Prof. Dr. Wolfgang Schütte
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. Matthias Guckenberger Prof. Dr. Martin Stuschke Prof. Dr. Dirk Vordermark
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	PD Dr. med. Stephan Eisenmann PD Dr. med. André Ignee
Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ)	Dr. Ralf Heine PD Dr. Lutz Welker
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Prof. Dr. med. Jens Vogel-Claussen Prof. Dr. med. Mark Oliver Wielpütz
Eingeladene Fachexperten (ohne Stimmrecht)	Prof. Dr. med. Stefan Andreas PD Dr. med. Maximilian Christopeit PD Dr. Petros Christopoulos Prof. Dr. med. Rami El Shafie PD Dr. Jochen Fleckenstein PD Dr. med. Klaas Franzen Prof. Dr. med. Stefan Hammerschmidt Prof. Dr. Felix Herth Prof. Dr. Rudolf Kaaks

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
	Prof. Dr. med. Marcus Krüger Prof. Dr. med. Jens Neudecker Dr. med. Andreas Rimner Prof. Dr. med. Natascha Sommer
Österreichische Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP)	Dr. Maximilian Hochmair
Pneumologisch-onkologische Arbeitsgemeinschaft in der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)	Prof. Dr. Wolfgang Brückl Prof. Dr. Christian Grohé Dr. Cornelia Kropf-Sanchen Prof. Dr. Bernd Schmidt Prof. Dr. Michael Thomas

An der Erarbeitung dieser S3-Leitlinie waren zu einzelnen Aspekten mit sozialmedizinischer Relevanz Ärztinnen und Ärzte des Kompetenz-Centrums Onkologie der Medizinischen Dienste beratend beteiligt.

Die folgenden Fachgesellschaften haben keine Vertreter/in benannt:

- Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi)
- Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)

1.9.3 Arbeitsgruppen

Tabelle 2: Arbeitsgruppe

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
Epidemiologie	Prof. Dr. med. Torsten Gerriet Blum Prof. Dr. med. Torsten Gerriet Blum
Früherkennung	Prof. Dr. Hans Hoffmann Prof. Dr. med. Torsten Gerriet Blum, Prof. Dr. Hans Hoffmann, Prof. Dr. Rudolf Kaaks, Prof. Dr. Hans-Ulrich Kauczor, Prof. Dr. med. Jens Vogel-Claussen
Diagnostik	Prof. Dr. med. Jens Vogel-Claussen Prof. Dr. med. Torsten Gerriet Blum, PD Dr. med. Stephan Eisen- mann, Prof. Dr. Hans Hoffmann, Dr. Christian Kugler, Prof. Dr. Erich Stoelben, Prof. Dr. med. Jens Vogel-Claussen, Prof. Dr. med. Mark Oliver Wielpütz
Pathologie	Prof. Dr. Klaus Junker Prof. Dr. Reinhard Büttner, Prof. Dr. Klaus Junker
Therapie NSCLC Stadium I	Prof. Dr. Niels Reinmuth Prof. Dr. med. Rami El Shafie, Prof. Dr. Niels Reinmuth, PD Dr. Ro- bert Scheubel
Pancoast Tumoren	Prof. Dr. Dirk Vordermark Dr. Stephan Eggeling, Prof. Dr. Dirk Vordermark
Therapie NSCLC Stadium II und III	Prof. Dr. Dirk Vordermark PD Dr. Wilfried Eberhardt, Prof. Dr. med. Martin Eichhorn, Prof. Dr. Eleni Gkika, Prof. Dr. med. Stefan Hammerschmidt, Dr. Dipl.- Oec. Erich Hecker, Prof. Dr. Hans Hoffmann, Prof. Dr. med. Mar- cus Krüger, Prof. Dr. Ursula Nestle, Prof. Dr. Martin Stuschke, Prof. Dr. Dirk Vordermark
Therapie NSCLC Stadium IV mit Treibermutationen	Prof. Dr. Frank Griesinger PD Dr. Petros Christopoulos, Prof. Dr. Frank Griesinger, Prof. Dr. Michael Thomas, Prof. Dr. Jürgen Wolf
Therapie NSCLC Stadium IV Plattenepithel	Prof. Dr. Annalen Bleckmann Prof. Dr. Annalen Bleckmann, Prof. Dr. Christian Grohé, Dr. Tobias Overbeck, PD Dr. Amanda Tufman
Therapie NSCLC Stadium IV Nicht-Plattenepithel	Prof. Dr. Wolfgang Brückl Prof. Dr. Wolfgang Brückl, Dr. Nikolaj Frost, Dr. Jens Kollmeier, Prof. Dr. Martin Reck

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
Therapie NSCLC Stadium IV oligometastasiert	Prof. Dr. Christian Schumann Prof. Dr. Matthias Guckenberger, Dr. med. Laura Klotz, Prof. Dr. Christian Schumann
Therapie SCLC Stadium I und II	Dr. Andreas Gröschel PD Dr. Jochen Fleckenstein, Dr. Andreas Gröschel, Dr. med. Sönke von Weihe
Therapie SCLC Stadium III	Prof. Dr. Stefan Rieken Prof. Dr. Stefan Rieken, Dr. Martin Sebastian
Therapie SCLC Stadium IV	Dr. Cornelia Kropf-Sanchen PD Dr. med. Denise Bernhardt, Prof. Dr. Eleni Gkika, Dr. Cornelia Kropf-Sanchen, Prof. Dr. Bernd Schmidt
Patientenaufklärung/Palliativmedizin	Dr. Wiebke Nehls Dr. Sandra Delis, Dr. Wiebke Nehls
Steuergruppe	Prof. Dr. med. Torsten Gerriet Blum, PD Dr. Wilfried Eberhardt, Prof. Dr. Frank Griesinger, Dr. Dipl.-Oec. Erich Hecker, Prof. Dr. Hans Hoffmann, Prof. Dr. Klaus Junker, Prof. Dr. Ursula Nestle, Prof. Dr. Martin Reck, Prof. Dr. Michael Thomas, Prof. Dr. Dirk Vordermark
Risikofaktoren und Berufliche Exposition	Prof. Dr. Dennis Nowak Prof. Dr. Thomas Kraus, Prof. Dr. Dennis Nowak
Risikofaktor Rauchen und Prävention, Rauchentwöhnung	PD Dr. med. Matthias Raspe Prof. Dr. med. Stefan Andreas, Prof. Dr. med. Rami El Shafie, PD Dr. med. Klaas Franzen, PD Dr. Armin Frille, Prof. Dr. med. Jens Neudecker, PD Dr. med. Matthias Raspe, Prof. Dr. med. Natascha Sommer
Interventionelle Verfahren	Prof. Dr. Felix Herth Prof. Dr. Felix Herth, PD Dr. med. Jonathan Nadjiri, Prof. Dr. Ursula Nestle, Prof. Dr. Michael Ried, Dr. med. Andreas Rimner
Arbeitsgruppenleiter sind fett markiert.	

1.9.4 Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung eines Patientenvertreters erstellt. Herr Christian Schmitt-Plank war an der Aktualisierung der Leitlinie beteiligt und nahm mit eigenem Stimmrecht an den Konsensprozessen teil.

1.9.5 Methodische Begleitung

Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

- Dipl.-Soz.Wiss. Thomas Langer (OL-Office)
- Dr. med. Markus Follmann MPH MSc (OL-Office)
- Dr. rer. medic. Anja Jacobs, MPH (OL-Office)
- Dr. med. Monika Nothacker MPH (AWMF-IMWi)

Durch externe Auftragnehmer:

- CGS Clinical Guideline Services GmbH (Literaturrecherche und Qualitätsbewertung)
- Dr. Martin Utzig - Aktualisierung der Qualitätsindikatoren

1.10 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 3: Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
13cRA	13-cis-retinoic-acid
4-HPR	N-(4-hydrophenyl)-retinamide
ACCP	American College of Chest Physicians
ACP	Advance Care Planning
AE	Adverse Events
AG	Arbeitsgruppe
AIS	Adenokarzinom in situ
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALARA	As low as reasonable achievable
APC	Argon-Plasma-Laser-Koagulation
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATS	American Thoracic Society
AUC	Area under the curve

Abkürzung	Erläuterung
AWMF-IMWi	AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement
BAE	Bronchialarterienembolisation
BAR	Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation
BED	Biologisch Effektive Dosis
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
BK	Berufskrankheit
BRSK	Bronchoskopie
BSC	Best Supportive Care
BTS	British Thoracic Society
CG	Control Group
CGA	Comprehensive geriatric assessment
CI	Konfidenzintervall
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CR	Komplette Remission
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DFS	Krankheitsfreies Überleben (engl. disease-free survival)
DLP	Dosislängenprodukt
DME	Dieselmotoremissionen
DNA	Desoxyribonucleinsäure

Abkürzung	Erläuterung
DRW	diagnostischen Referenzwerte
EBUS	Endobronchialer Ultraschall
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Extensive disease
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor (engl. Epidermal Growth Factor Receptor)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur / European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
ERS	European Respiratory Society
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie / European Society of Medical Oncology
EUS	Endoskopischer Ultraschall
FDG-PET	18F-Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomographie
FEV	Forciertes expiratorisches Volumen
FGFR	Fibroblast growth factor receptor
FM	Fernmetastasen
HCV	Hepatitis-C-Virus
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor Typ 2
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLM	Herz-Lungenmaschine

Abkürzung	Erläuterung
HPV	Humanes Papillomavirus
HR	Hazard ratio
HRQoL	Health-related quality of life
IARC	International Agency for Research on Cancer, internationales Institut für Krebsforschung
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IC	Immunzellen
ICD	International Classification of Diseases
ICD	Implantierte Kardioverter-Defibrillatoren
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
IO	Immun-Checkpoint-Inhibitoren
IP	Intraperitoneal
IPD	individual patient data
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention To Treat
KHK	Koronare Herzkrankheit
LD	Limited Disease
LDCT	Low-dosis computer chromatography
LDH	Laktatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence

Abkürzung	Erläuterung
LR	Lokalrezidiv
LUSI	Lung tumor screening and intervention trial
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MIA	melanoma inhibitory activity
MRT	Magnetresonanztomographie
Nab	nanoparticle albumin bound
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCCTG	North Central Cancer Treatment Group
NELSON	Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial
NGS	Next generation sequencing
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIH	National Institutes of Health
NPV	Negative Predictive Value
NSCLC	Non-Small-Cell Lung Cancer
NSE	Neuron-specific enolase
NSLT	National Lung Screening Trial
NTRK	neurotropher Tyrosinkinaserzeptor
OMD	Oligometastasierte Erkrankung
OP	Operation
OR	Odds ratio
ORR	Objective Response Rate

Abkürzung	Erläuterung
OS	Gesamtüberleben (engl.: overall survival)
p.a.	posterior anterior
PAK	Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe
PCI	Prophylactic cranial irradiation (Prophylaktische Schädelbestrahlung)
pCR	pathologische Komplettremissionen
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PDT	Photodynamische Therapie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	progressionsfreies Überleben (engl.: progression-free survival)
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening
PPV	positiver prädiktiver Wert / positive predictive value
PS	Performance Status
pTNM	pathologische Klassifikation von Tumor, Lymphknoten und Metastasen
QI	Qualitätsindikator
QLQ	Quality of Life Questionnaire
QoL	Lebensqualität / Quality of Life
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (engl. randomized controlled trial)
REACH	risk estimate for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RG	Regressionsgrading
RKI	Robert Koch-Institut

Abkürzung	Erläuterung
RöV	Röntgenverordnung
RR	Relatives Risiko
RT	Radiotherapie (engl.: radiotherapy)
SBRT	stereotaktische Bestrahlung
SCLC	Small Cell Lung Cancer
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results (USA)
SRS	Slow-reacting substance
SSK	Strahlenschutzkommission
ST	Statement
SUV	Standardized uptake value
SWOG	Southwest Oncology Group (amerikanische Studienorganisation https://www.swog.org/)
TC	Tumorzellen
TIA	Transitorische ischämische Anämie
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TLCO	Kohlenmonoxid-Transferfaktor
TMB	Tumormutationslast (Engl.: Tumor mutational burden)
TNM	Tumor-Nodes-Metastases
TPS	Tumor proportion score
TTLB	transthorakale Lungenbiopsie
TTNA	Transthoracic needle aspiration
TTUS	Transthoracic ultrasound

Abkürzung	Erläuterung
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UICC	Union international contre le cancer
VAMLA	Videoassistierte mediastinale Lymphadenektomie
VATS	Video-Assisted Thoracoscopy
VDT	Volumen-Verdoppelungszeit
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VLD	Very limited disease
VO2max	maximale Sauerstoffaufnahme
VRB	Vinorelbine
WHO	World Health Organization / Welt-Gesundheitsorganisation
WT	Wildtyp
ZNS	Zentralnervensystem
EK	Expertenkonsens (EK)

2 Einführung

2.1 Geltungsbereich und Zweck

2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Ziele der vorliegenden S3-Leitlinie sind:

- Unterstützung von Ärzten, betroffenen Patienten und Bürgern mit einem erhöhten Risiko für ein Lungenkarzinom bei medizinischen Entscheidungen durch evidenzbasierte und formal konsenterte Empfehlungen
- Schaffung einer Grundlage für inhaltlich gezielte ärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen
- flächendeckende Umsetzung einer multidisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorübergreifenden Versorgung des Lungenkarzinoms
- Optimierung der Diagnosekette und der stadiengerechten Therapie sowohl bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv bzw. bei einer Metastasierung

Durch die Umsetzung dieser Ziele soll mittel- und langfristig die Mortalität der Patienten mit Lungenkarzinomen gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden.

2.1.2 Adressaten

Die Empfehlungen der Leitlinie richten sich an alle Ärzte und Angehörige von Berufsgruppen, die mit der Versorgung von Patienten mit Lungenkarzinomen befasst sind (Pneumologie, Radiologie, Nuklearmedizin, Pathologie, Thoraxchirurgie, Radioonkologie, Hämatookologie, Psychoonkologie, Arbeits- und Umweltmedizin, Epidemiologie, Medizinische Informatik, Palliativmedizin, Zytologie) und an alle an Lungenkrebs erkrankte Patienten und deren Angehörige.

Weiterhin kann die Leitlinie von der (Fach)Öffentlichkeit und den folgenden Institutionen/Personen zur Information über die gute medizinische Praxis genutzt werden:

- medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften und Berufsverbände
- Pflegekräfte
- Internist*innen
- Interessenvertretungen der Patienten (Patienten- und Selbsthilfeorganisationen)
- Qualitätssicherungseinrichtungen und Projekte sowie gesundheitspolitische Einrichtungen und Entscheidungsträger auf Bundes- und Länderebene: Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI), Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA), Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), das Robert-Koch-Institut (RKI) Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG), Arbeitsgemeinschaft Deutsche Tumorzentren (ADT), Deutsche Krebsregister (DKR) etc.
- Kostenträger

Der Anwendungsbereich der Leitlinie umfasst den ambulanten und stationären Versorgungssektor.

2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Diese Version der S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig maximal jedoch 5 Jahre (Mai 2031). Vorgesehen sind zukünftig jedoch jährliche Überprüfungen der Aktualität und Anpassungen bei dringendem Änderungsbedarf.

Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an folgende Adresse gesendet werden: lungenkarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de

2.2 Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung und Aktualisierung der Leitlinie ist in den Leitlinienreports dargelegt. Diese sind auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>) einsehbar - frühere Versionen befinden sich im Leitlinienarchiv auf dieser Seite.

2.2.1 Schema der Evidenzgraduierung

Bei den Aktualisierungen der Leitlinie (2013-2023) wurde das System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2009 verwendet. In den folgenden Aktualisierungen wurde das System des [Oxford Centre for Evidence-based Medicine](#) in der Version von 2011 (siehe komplette Übersicht [hier](#)) sowie seit 2025 bevorzugt das [GRADE-Systems](#) (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) genutzt.

Tabelle 4: Übersicht der verwendeten Evidenzgraduierungssysteme

Bezeichnung	Erläuterung
1a (Oxford 2009)	Therapy/Prevention, Aetiology, Harm: Systematic Review (with homogeneity) of RCTs
1b (Oxford 2009)	Therapy/Prevention, Aetiology, Harm: Individual RCT (with narrow Confidence Interval)
2a (Oxford 2009)	Therapy/Prevention, Aetiology, Harm: Systematic Review (with homogeneity) of cohort studies
2b (Oxford 2009)	Therapy/Prevention, Aetiology, Harm: Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80 % follow-up)
3a (Oxford 2009)	Therapy/Prevention, Aetiology, Harm: Systematic Review (with homogeneity) of case-control studies
3b (Oxford 2009)	Therapy/Prevention, Aetiology, Harm: Individual Case-Control Study
4 (Oxford 2009)	Therapy/Prevention, Aetiology, Harm: Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)

Bezeichnung	Erläuterung
5 (Oxford 2009)	Therapy/Prevention, Aetiology, Harm: Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”
⊕⊕⊕⊕ (GRADE)	Hohe Qualität der Evidenz nach GRADE = Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.
⊕⊕⊕⊖ (GRADE)	Moderate Qualität nach GRADE = Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.
⊕⊕⊖⊖ (GRADE)	Geringe Qualität nach GRADE = Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.
⊕⊖⊖⊖ (GRADE)	Sehr geringe Qualität nach GRADE = Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.
1-5 (Oxford 2011)	siehe Übersicht der Evidenzlevel

2.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurde ein durch die AWMF und DKG moderierter, nominaler Gruppenprozess bzw. strukturierte Konsensuskonferenz durchgeführt. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern formal abgestimmt.

Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in der Tabelle zur Konsensstärke den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel der zugrunde liegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen.

Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle Schema der Empfehlungsgraduierung), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln

Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung

Bezeichnung	Erläuterung
A	Starke Empfehlung für oder gegen ein Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = soll/soll nicht
B	Empfehlung für oder gegen eine Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = sollte/sollte nicht
0	offene Empfehlung (Option) bzgl. einer Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = kann

Tabelle 6: Kategorien der Konsensstärke

Bezeichnung	Erläuterung
Konsens	> 75-95% Zustimmung der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75% Zustimmung der Stimmberechtigten
Starker Konsens	> 95% Zustimmung der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50% Zustimmung der Stimmberechtigten

2.2.3 Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

2.2.4 Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde und für die daher keine systematische Literaturrecherche erfolgte, sind als Expertenkonsens (EK) ausgewiesen. Für die Graduierung dieser Empfehlungen werden keine Buchstaben (A,B,0 etc.) verwendet, die Empfehlungsstärke ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in der Tabelle zur Empfehlungsgraduierung.

2.2.5 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Moderatorenhonorare). Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Alle Mitglieder legten während des Leitlinienprozesses eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor. Die offengelegten Interessenkonflikte sind im Leitlinienreport (dort Kapitel 11.2) aufgeführt.

Der Umgang mit Interessenkonflikten wurde bei der Erstellung der Version 2 festgelegt und bei Version 5 beibehalten und sieht die folgenden Maßnahmen vor:

Hohe thematische Interessenkonflikte

- Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)

Konsequenz: Stimmenthaltung/keine Beteiligung an Diskussionen

Moderate thematische Interessenkonflikte bei Verbindungen zur Industrie in Form von:

- Berater-/Gutachtertätigkeit
- Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)
- Durchführung klinischer Studien

Konsequenz: Stimmenthaltung, beschränkt auf die Themen mit Interessenkonflikt in Form einer Doppelabstimmung (verblindete Abstimmung mit und ohne Personen mit Interessenkonflikt)

Geringe thematische Interessenkonflikte bei Verbindungen zur Industrie in Form von:

- Vortrags-/oder Schulungstätigkeit
- Autoren-/oder Co-Autorenschaft

Konsequenz: Ggf. Einschränkung der Leitungsfunktion – in dieser Leitlinie aufgrund der Schutzfaktoren systematische Recherche, Review der Kapitel und neutrale Moderation nicht erfolgt.

Darüber hinaus gehende Regeln zu Stimmenthaltungen wurden nicht festgelegt. Es wurde jedoch angeregt, dass sich Personen, die für sich bei Einzelfragen einen Interessenkonflikt sehen, diesen anzeigen und sich nicht an der Abstimmung beteiligen.

Die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und die Konsequenzen sind der Tabelle im Leitlinienreport (dort Kapitel 11.2) zu entnehmen.

An dieser Stelle möchten wir allen Mitarbeitern für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

3 Epidemiologie

3.1 Inzidenz

Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (<http://www.gekid.de>) ermittelt zusammen mit dem Zentrum für Krebsregisterdaten (<http://www.krebsdaten.de>) des Robert Koch-Instituts die Zahl aller Krebsneuerkrankungen, insbesondere auch die altersspezifische Inzidenz für Lungenkrebs bei Männern und Frauen. In 2018 erkrankten in Deutschland 35.290 Männer und 21.930 Frauen an Lungenkrebs. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 69 (Frauen) bzw. 70 (Männer) Jahren.

In Österreich veröffentlicht Statistik Austria Ergebnisse aus der Krebsregistrierung (<http://www.statistik.at>). 2018 lag die Zahl der jährlichen Lungenkrebsneuerkrankungen in Österreich bei 4.923 (2.869 Männer und 2.027 Frauen).

In der Schweiz gibt die Nationale Krebsregistrierungsstelle am Nationalen Institut für Krebs epidemiologie und Registrierung (NICER) aktuelle Zahlen zu Krebsneuerkrankungen heraus (<https://www.nkrs.ch>). Im Zeitraum 2014-2018 wurden insgesamt 13.788 Krebsneuerkrankungen der Lunge bei Männern diagnostiziert, im gleichen Zeitraum erkrankten 9.468 Frauen.

Wie in Deutschland und in Österreich ist Lungenkrebs in der Schweiz nach dem Prostatakarzinom der zweithäufigste Tumor beim Mann. In Österreich ist Lungenkrebs auch bereits der zweithäufigste bei der Frau, hingegen in Deutschland und der Schweiz weiterhin der dritthäufigste nach Brust- und Darmkrebs. Insgesamt macht Lungenkrebs in allen drei Ländern jeweils 11 % bis 12 % aller Krebsdiagnosen aus.

Die folgende [Tabelle 7](#) zeigt die altersstandardisierten Inzidenzraten für die drei genannten Länder, die bei den Männern durchweg in Deutschland etwas höher liegen als in Österreich und der Schweiz, die Ergebnisse bei den Frauen sind dagegen vergleichbar.

Tabelle 7: Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten nach Geschlecht im internationalen Vergleich, ICD-10 C33 – C34, 2017 – 2018 oder letztes verfügbares Jahr je 100.000 (alter Europastandard)

Altersstandardisierte Neuerkrankungsrate 2017-2018		
Land	Frauen	Männer
Schweiz ¹	31,4	48,3
Österreich	30,4	49,1
Deutschland	31,6	56,7
¹ Schweiz: Angaben zur Inzidenz nur für 2017Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch Institut		

Im Hinblick auf die histologischen Subtypen, wird in Deutschland das Adenokarzinom in rund vier von zehn Fällen diagnostiziert. Rund ein Viertel entfällt auf das Plattenepithelkarzinom, knapp ein Fünftel auf das kleinzellige Lungenkarzinom. Die folgende Abbildung gibt die Verteilung der Lungentumoren nach Geschlecht und histologischem Typ wider.

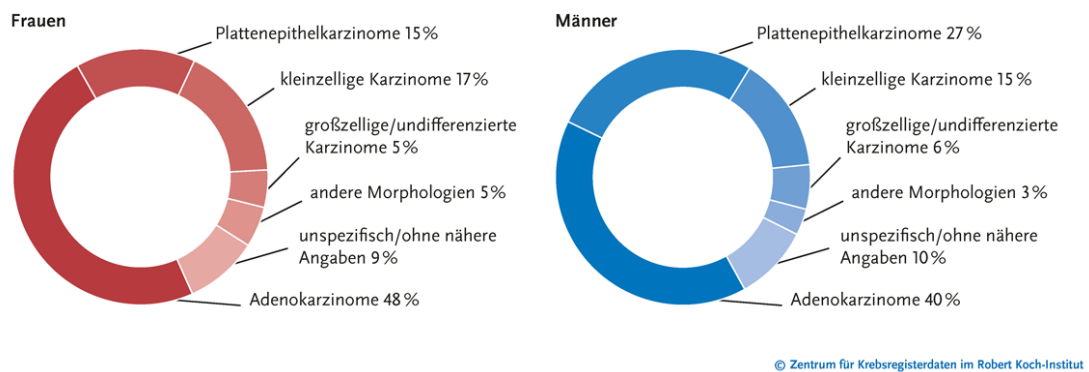


Abbildung 1: Verteilung der bösartigen Neubildungen der Lunge nach histologischem Typ und Geschlecht (In Prozent), ICD-10 C33-C34, Deutschland 2017-2018, Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch Institut

3.2 Mortalität

In 2019 verstarben in Deutschland 27.882 Männer und 16.999 Frauen an Lungenkrebs. In Österreich waren es im Jahr 2018 2.483 Männer und 1.567 Frauen, in der Schweiz waren es im 5-Jahreszeitraum 2014-2018 insgesamt 10.024 Männer und 6.302 Frauen. Damit ist Lungenkrebs in den drei Ländern weiterhin die mit Abstand häufigste Krebstodesursache bei den Männern und die zweithäufigste bei den Frauen. Entsprechend der Inzidenz sind auch die Mortalitätsraten in Deutschland höher als in der Schweiz und in Österreich (siehe [Tabelle 8](#)).

Tabelle 8: Altersstandardisierte Sterberaten nach Geschlecht im internationalen Vergleich, ICD-10 C33 – C34, 2017 – 2018 (alter Europastandard)

Altersstandardisierte Sterberate 2017-2018		
	Frauen	Männer
Schweiz	19,0	33,3
Österreich	21,2	40,1
Deutschland	22,1	43,4
Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch Institut		

3.3 Trend

Die Erkrankungshäufigkeit erreichte in Deutschland bei Männern Ende der 1980er Jahre ihren Gipfel. Seitdem ist die Inzidenzrate rückläufig. Demgegenüber nimmt bei Frauen die Häufigkeit der Erkrankung weiterhin kontinuierlich zu (Quelle: Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland, 2016).

Ganz ähnlich ist die Entwicklung in Österreich und der Schweiz, in beiden Ländern scheinen sich die Raten bei den Frauen jedoch in den letzten Jahren zu stabilisieren.

Trotz der rückläufigen Inzidenzzahlen bei den Männern rechnet das RKI für Deutschland angesichts der zunehmenden Inzidenz bei den Frauen und der demografischen Entwicklung bis 2022 noch mit einem Anstieg der absoluten Erkrankungsfälle auf insgesamt 59.700.

Der in Deutschland und weiteren Ländern bei beiden Geschlechtern zu beobachtende Anstieg des Anteils von Adenokarzinomen ist nicht völlig geklärt, wahrscheinlich spielen verschiedene Faktoren eine Rolle. Diskutiert werden Veränderungen im Rauchverhalten (einschl. Einstiegsalter und Rauchdauer) und der Tabakprodukte, aber auch in der Diagnostik, sowie Umwelteinflüsse, die möglicherweise eher Adenokarzinome verursachen [1]. Das Adenokarzinom ist der häufigste Tumortyp unter Nichtrauchern [2], [3].

3.4 Sozioökonomischer Status

Das Lungenkrebsrisiko ist nicht nur innerhalb Deutschlands invers korreliert mit dem sozioökonomischen Status [4], [5], [6], [7], [8]. Die Inzidenz des Lungenkrebses ist in Bevölkerungsgruppen mit niedrigem Einkommen, niedrigem Berufsstatus und geringem Bildungsgrad höher als in Gruppen mit hohem sozioökonomischem Status [5]. Zu großen Teilen trägt die höhere Prävalenz des Rauchens bei Personen mit niedrigem sozioökonomischem Status zu ihrem höheren Lungenkrebsrisiko bei. Darüber hinaus besteht aber oft zusätzlich eine ungünstige Konstellation interagierender Determinanten wie z.B. Ernährung und Exposition gegenüber Kanzerogenen in der Umwelt [9] bzw. am Arbeitsplatz, deren Einfluss sich nur schwer quantifizieren lässt [10]. Auf regionaler Ebene in Deutschland ist die Inzidenz des Lungenkrebses nur bei Männern in Gegenden mit niedrigem sozioökonomischen Status erhöht [4]. Bei Frauen lässt sich mit kleinräumigen Daten keine signifikante Beziehung zwischen regionalem sozioökonomischem Status und Lungenkrebs nachweisen. Eine Erklärung wäre, dass sich sozio-ökonomische Unterschiede im Rauchverhalten bei Frauen erst später, gegen Ende des 20. Jahrhunderts, entwickelt haben [4]. Letztlich korreliert der sozio-ökonomische Status mit dem Überleben nach Diagnose. Das individuelle Einkommen ist invers mit der Letalität assoziiert [6]. Ein niedriger regionaler sozioökonomischer Status geht in Deutschland außerdem mit einer geringeren 5-Jahres Überlebensrate einher [11], [12].

Im internationalen Vergleich wird ein gegenteiliger Zusammenhang beobachtet: Neuerkrankungs- und Sterberaten sind in Ländern mit höherer Lebenserwartung, höherer Bildung, höherem Bruttosozialprodukt (HDI human development index) höher als in Ländern mit geringerem HDI (siehe [Abbildung 2](#)) [13].

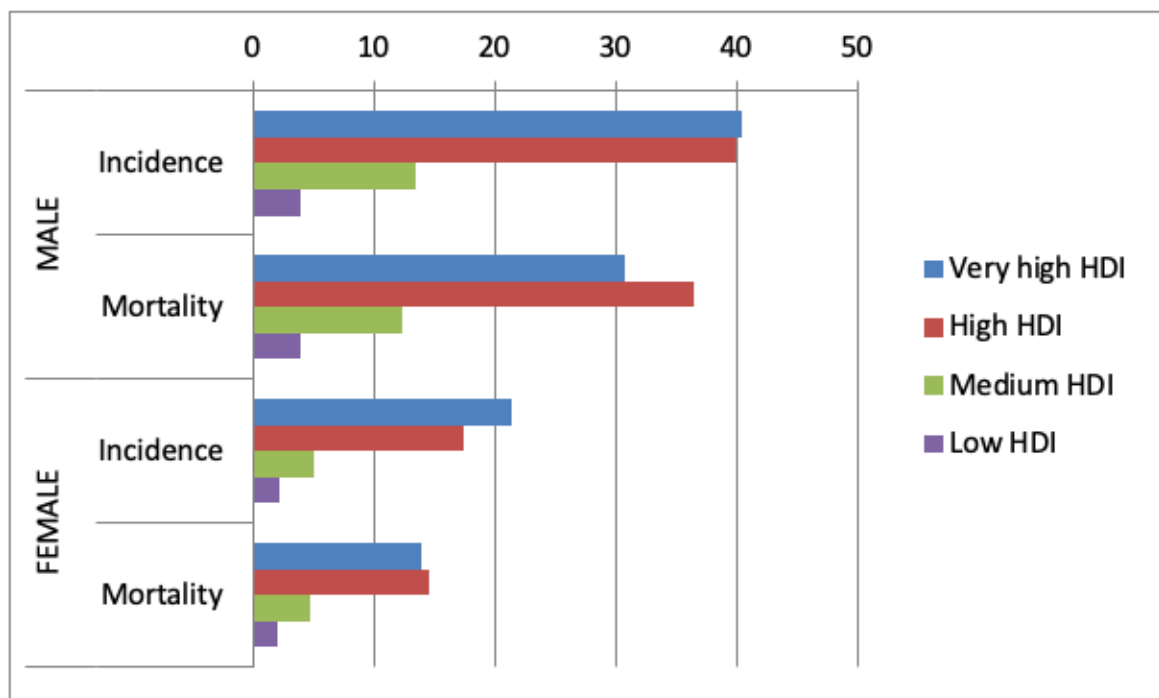


Abbildung 2: Geschätzte altersstandardisierte Lungenkrebs-Inzidenz- und Mortalitätsraten pro 100.000 Einwohner (Weltstandardpopulation) in 2018, unterteilt nach Geschlecht und Human Development Index (HDI)

3.5 Geographische Verteilung

Lungenkrebs ist weltweit die häufigste Krebsform, aber die geographische Verteilung zeigt große regionale Unterschiede. Lungenkrebs tritt am häufigsten in entwickelten Ländern in Europa und Nordamerika auf und ist seltener in Entwicklungsländern, speziell in Teilen Afrikas und Zentralamerikas. Während die Erkrankungshäufigkeit in den entwickelten Ländern abnimmt, nimmt sie in den Entwicklungsländern zu (siehe [Abbildung 3](#)).

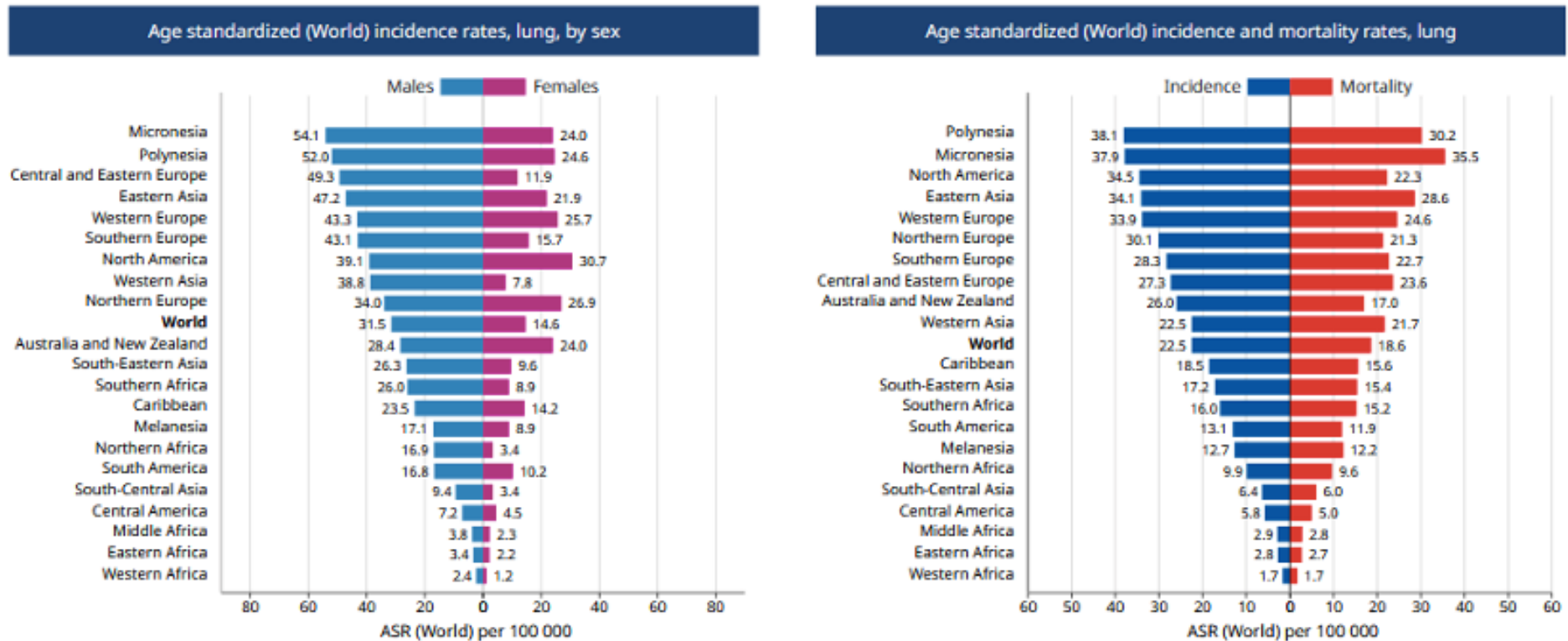


Abbildung 3: a) Alterstandardisierte Lungenkrebs-Inzidenzraten unterteilt nach Geschlecht und Regionen; b) alterstandardisierte Lungenkrebs-Inzidenz- und Mortalitätsraten unterteilt Regionen (Quelle Globocan 2018)

Auch innerhalb der Länder schwankt die Lungenkrebshäufigkeit stark. Sie war in der Vergangenheit in großen Städten und in Industrieregionen besonders hoch, was zu der Annahme führte, dass die Luftverschmutzung hierfür verantwortlich sei. Die genauere Erforschung der Ursachen ergab, dass hierfür primär das regional stärkere Rauchen und die häufigere berufliche Exposition gegenüber Kanzerogenen verantwortlich waren und die Luftverschmutzung wohl nur einen kleineren Beitrag leistete. Das gilt auch für Deutschland [\[14\]](#), [\[15\]](#).

3.6 Überlebenszeit

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate mit Lungenkrebs wird in Deutschland für 2017-2018 mit etwa 17 % bei Männern und 22 % für Frauen angegeben [\[16\]](#), auch in Österreich liegt diese für 2014 bei etwa 19,3% für Männer und bei etwa 26,5% für Frauen ([Krebserkrankungen in Österreich 2020](#)). Die 5-Jahres-Überlebenszeit variiert u.a. in Abhängigkeit vom Stadium der Tumorerkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose, und dem Alter ([Abbildung 4](#) und [Abbildung 5](#), sowie dem histologischen Typ des Tumors ([Abbildung 6](#)).

Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose, nach Geschlecht, ICD-10 C33–C34, Deutschland 2017–2018

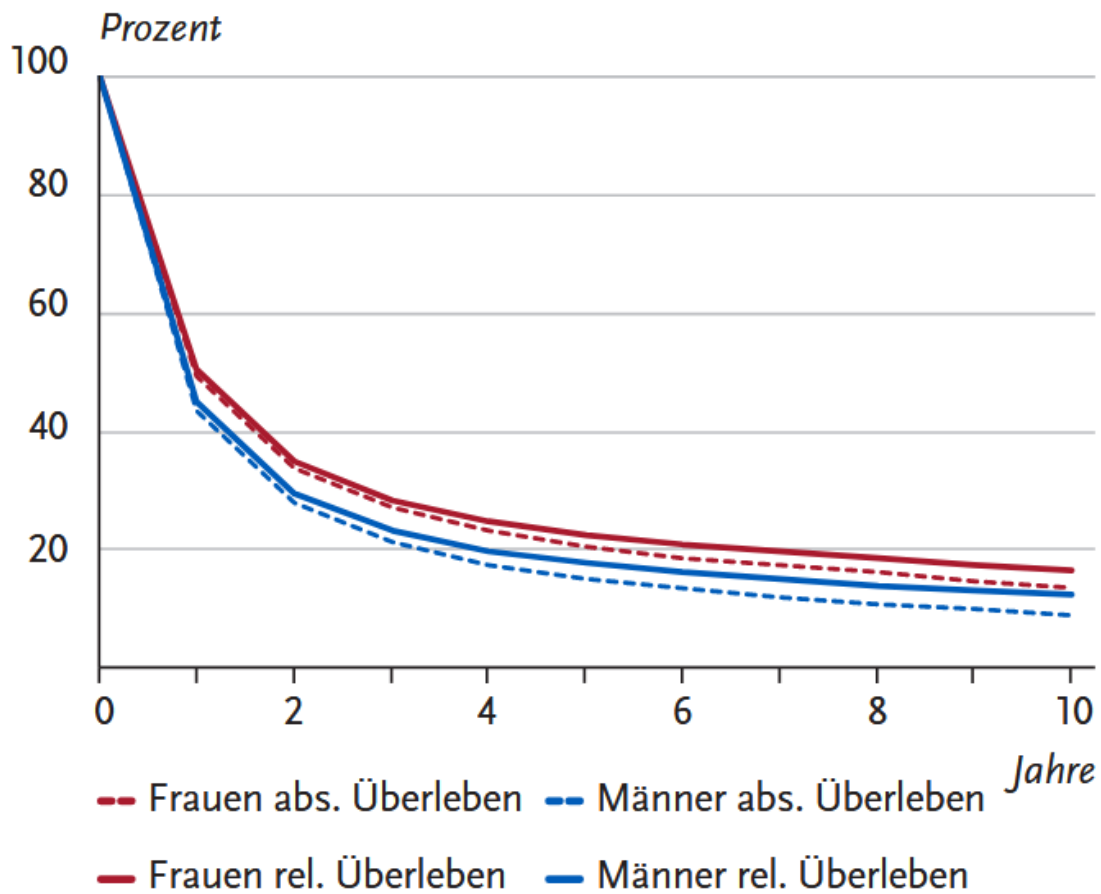


Abbildung 4: Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose, nach Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 2017 – 2018

Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (7. Auflage TNM) und Geschlecht, ICD-10 C33–C34, Deutschland 2016–2018

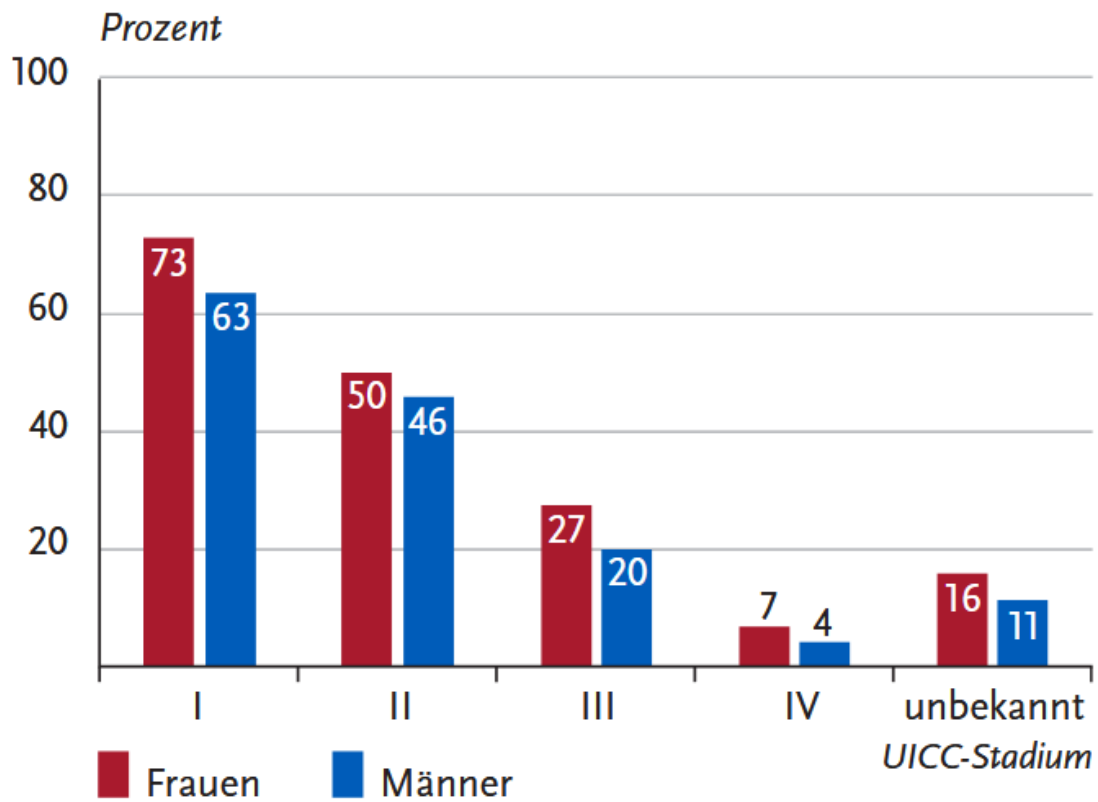


Abbildung 5: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (7. Auflage TNM) und Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 2016 – 2018

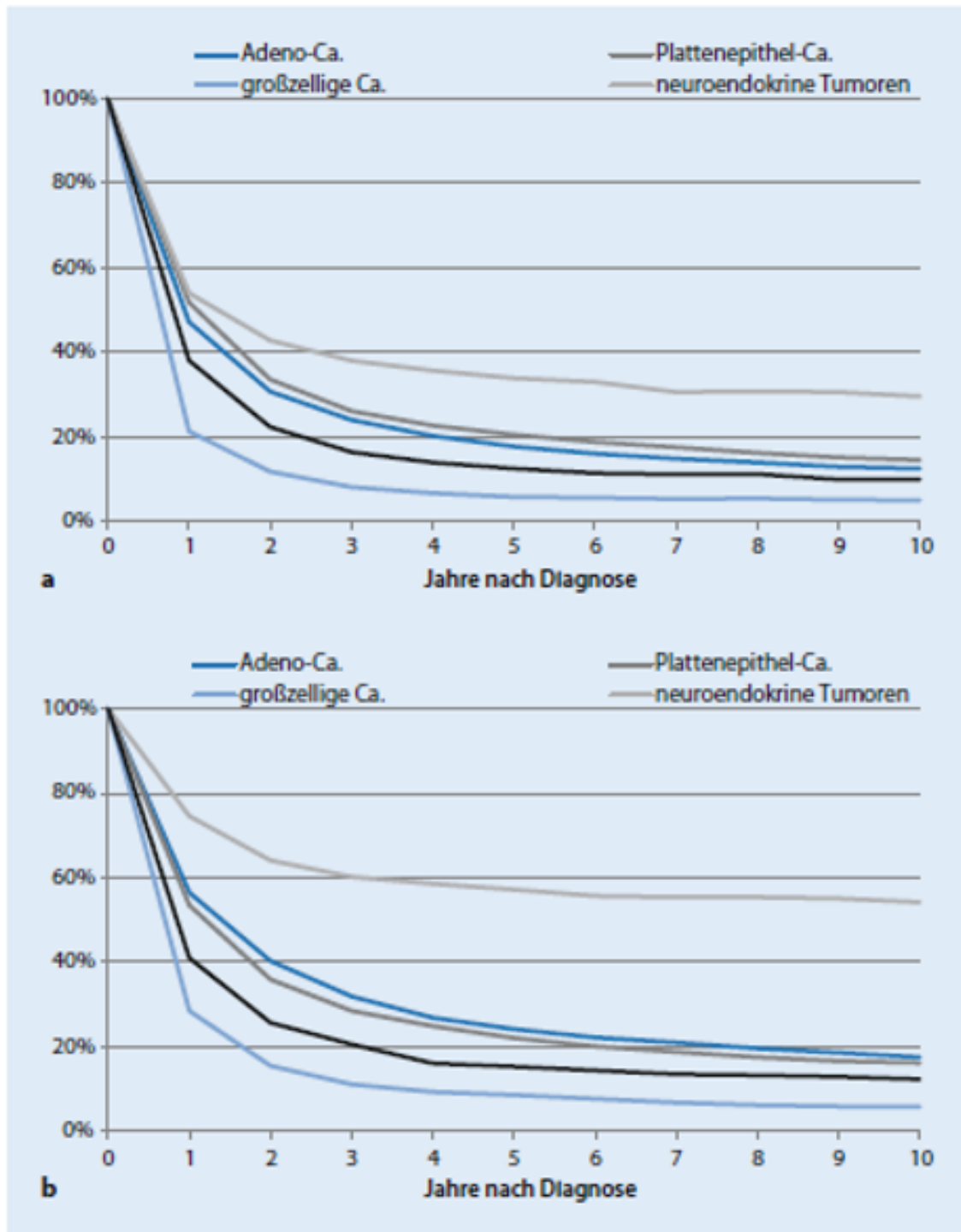


Abb. 4 ▲ a Relative 10-Jahres-Überlebensraten nach Histologie, Deutschland 2012 bis 2014, Männer.
b Relative 10-Jahres-Überlebensraten nach Histologie, Deutschland 2012 bis 2014, Frauen

Abbildung 6: Relatives 5-Jahres-Überleben 2012-2014 nach histologischem Typ und Geschlecht, Quelle: in Anlehnung an Der Onkologe 12 2018

3.7 Risikofaktoren

3.1	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Bei jedem Patienten mit Lungenkarzinom sollen anamnestisch die Risikofaktoren (Rauchen, berufliche Noxen und Familienanamnese bezüglich maligner Erkrankungen) erfragt werden. Die Erhebung einer umfassenden Arbeitsanamnese ist erforderlich.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In den folgenden Abschnitten werden verschiedene Expositionen, die als Risikofaktoren zur Entstehung von Lungenkrebs beitragen können, dargestellt. Als erstes werden die wissenschaftlich nachgewiesenen Risikofaktoren thematisiert: Rauchen, Passivrauchen, Radon und ionisierende Strahlung sowie partikuläre Luftverschmutzung und Dieselmotoremissionen beschrieben. Anschließend folgt eine Kurzdarstellung der beruflichen Lungenkarzinogene, deren Kausalzusammenhang zum Lungenkrebs als gesichert gilt. Die berufliche Exposition gegenüber Kanzerogenen wird für ca. 9-15 % aller Lungenkrebsfälle verantwortlich gemacht. Die Latenzzeit liegt bei 30 bis 40 Jahren [17]. Demzufolge ist es notwendig, bei jedem Lungenkarzinompatienten eine umfassende Arbeitsanamnese zu erheben. Die Anamnese sollte chronologisch-tabellarisch erfolgen und kann sich an folgendem Muster orientieren (aus [17]).

Tabelle 9: Muster für die chronologisch-tabellarische Arbeitsanamnese

	Jahr-Jahr	Tätigkeitsbezeichnung	Art der Tätigkeit	Umgang mit bestimmten Arbeitsstoffen	Bemerkungen/Besonderheiten
Beispiel	1978	(Schulabgang)	-	-	-
	1978-1981	Schlosserlehrling HDW-Werft-Hamburg	Schlosserarbeiten, Montage	Eisen, Spritzguss	öfters wurden Asbestplatten in der Nachbarschaft geflext
	1981-1982	Schlossergeselle	wie oben, plus Schweißarbeiten	Eisen, Hitzeisolierung aus Asbest verwendet	-

3.7.1 Rauchen

Zigarettenrauch als Ursache von Lungenkrebs ist der alles überragende Risikofaktor, der bereits in den 1950er Jahren beschrieben wurde und dessen nachteiliger Einfluss in einer Vielzahl von Untersuchungen immer wieder belegt wurde. Die „leichten“ Zigaretten und Filter haben entgegen den Behauptungen der Industrie daran keine Änderung erbracht.

Mehr als 100 epidemiologische Studien zum Lungenkrebsrisiko durch Aktivrauchen wurden durch die International Agency for Research on Cancer (IARC), die zur Welt-Gesundheitsorganisation gehört, bewertet [18]. Die Ergebnisse der Risikobewertung lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Die Dauer des Rauchens ist der wichtigste Einflussfaktor
- Je früher man mit dem Rauchen beginnt und je länger man raucht, umso höher ist das Risiko
- Das Risiko steigt proportional zur Anzahl gerauchter Zigaretten
- Mit dem Rauchen aufzuhören, senkt das Risiko
- Je früher man mit dem Rauchen aufhört, umso größer ist der Nutzen
- Der karzinogene Effekt des Rauchens ist für Männer und Frauen vergleichbar
- Rauchen erhöht das Risiko für alle histologischen Varianten des Lungenkarzinoms

Das Lungenkrebsrisiko von Männern und Frauen, welche rauchen, ist 20- bis 25-mal so hoch wie bei Nichtrauchern. Entsprechend hat eine wirksame Tabakprävention erhebliche Auswirkungen auf die Krebsbelastung und die Gesundheit der Bevölkerung [19]. Investitionen in die Tabakprävention sind eine der effektivsten Maßnahmen, um die Kosten zu senken und die Zukunftsfähigkeit unseres Gesundheitssystems zu sichern [20]. Deutschland ist aufgrund des erheblichen Einflusses der Industrie allerdings unter den Schlusslichtern der Tabakkontrollpolitik <https://tobaccocontrolscales.org/>.

Rauchen ist auch nach einer Krebsdiagnose schädlich [21], [22]. Der US Surgeon General schätzt, dass die Krebsmortalität um 30–40 % gesenkt werden kann, wenn Patient:innen nach einer Krebsdiagnose den Tabakkonsum beenden. Dieser Effekt ist bei tabakassoziierten Malignomen besonders ausgeprägt [23]. Im Jahr 2022 wurde ein systematischer Review mit 21 Artikel und über 10.000 Lungenkarzinom-Patienten publiziert. Die Raucherentwöhnung bei Diagnose war mit einem 29% verbesserten Gesamtüberleben verbunden [24]. Dies ist besser als viele etablierte Therapien des Lungenkrebses.

3.7.2 E-Zigarette

E-Zigaretten werden definiert als Verdampfer von Trägerflüssigkeit (hauptsächlich bestehend aus Propylenglykol und Glycerin) mit unterschiedlichen Inhaltsstoffen, die meistens Nikotin (dann „Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS)“ genannt) und/oder verschiedenen Aromastoffen (z.B. Erdbeere, Apfel etc.) entsprechen. In Deutschland konsumieren ca. 2% der Bevölkerung E-Zigaretten mit zuletzt steigender Prävalenz und einem sehr hohen Anteil von gleichzeitigem Tabakkonsum (sog. Dual Use) [25]. Für einige Aromastoffe in E-Zigaretten wurde direkt karzinogenes Potential nachgewiesen, z.B. Menthol, Maltol und Aldehyd-Verbindungen. Zusätzlich können

bei dem Verdampfungsprozess weitere krebserzeugende Substanzen freigesetzt werden, z.B. Formaldehyde (aus Glycerin), Acrolein, Schwermetalle und Nitrosamine [26]. Außerdem hat Nikotin, das in relativ hohen Konzentrationen freigesetzt werden kann, möglicherweise direkte pro-onkogenetische Effekte [27]. Entsprechend zeigte eine Vielzahl von Zell-/In-vitro- und Tierstudien, dass die Exposition gegenüber E-Zigarettenrauch zu oxidativem Stress, Zellapoptose, DNA-Schäden, Genotoxizität und Tumorstadium führen kann [28]. Biomarkerstudien in E-Zigarettenkonsumenten weisen ebenfalls auf eine Gefährdung hin, auch wenn die Belastung niedriger als bei Tabakrauchern zu sein scheint [29], https://register.awmf.org/assets/guidelines/076-006I_S3_Rauchen_Tabakabhaengigkeit-Screening-Diagnostik-Behandlung_2021-03.pdf. Auch wenn aufgrund dessen eine hohe Plausibilität für ein erhöhtes Tumorrisiko bei langjährigem E-Zigarettenkonsum besteht, gibt es dafür aktuell keine langfristigen tierexperimentellen oder humane Studien, die das beweisen [28], [26]; wobei extrapoliert aus Tabakrauchdaten Auswirkungen möglicherweise erst nach 20 Jahren Konsum zu erwarten sind [30]. In einer Längsschnitt-Beobachtungsstudie, die das Lungenkrebsrisiko in einer Kohorte von fast 200 000 Teilnehmern bewertete, war der Konsum von ENDS zwar mit einem erhöhten Auftreten von Lungenkrebs in der Vorgeschichte verbunden, allerdings nicht mit einer erhöhten Inzidenz im prospektiven Verlauf [31]. Eine neuere Studie zeigt, dass der Umstieg von Tabakrauchen auf E-Zigarettenkonsum zu einem höheren Lungenkrebsrisiko führen kann als die komplette Abstinenz https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm-conference.2024.209.1_Mee-tingAbstracts.A3051. In einer weiteren 2024 publizierten Fall-Kontroll-Studie [32] war das Risiko an einem Lungenkarzinom erkrankt zu sein bei Personen, die gleichzeitig E- und Tabakzigarette rauchen, um das Vierfache gegenüber Tabakrauchen erhöht (OR 59 (KI 47-71) vs. 14 (KI 13-15)).

3.7.3 Passivrauchen

Nach Daten des Robert Koch Instituts sind 11,3 % der nichtrauchenden Erwachsenen, davon besonders junge Erwachsene, einer regelmäßigen Passivrauchbelastung in geschlossenen Räumen ausgesetzt [33]. Personen aus der oberen Bildungsgruppe sind weitaus seltener exponiert als diejenigen der mittleren und unteren Bildungsgruppe. Die erheblichen Effekte einer Passivrauchbelastung auf die Sterblichkeit sind in Reviews gut belegt [34]. Auch eine geringe Passivrauchbelastung kann fatale kardiovaskuläre Ereignisse auslösen [35]. Relevant ist auch, dass eine Passivrauchbelastung mit einer geringeren Lebensqualität verbunden ist [36]. Dies trifft insbesondere für Frauen zu.

In zwei aktuellen Metaanalysen wurde ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Passivrauchexposition und Lungenkrebs bestätigt. Possenti und Kollegen [37] haben 2024 insgesamt 97 Arbeiten untersucht. Das relative Risiko für Lungenkrebs war 1,24 (KI 1,16-1,32). Bei Exposition am Arbeitsplatz betrug das relative Risiko 1,38 (KI 1,28-1,62, n=30). Das Risiko für Lungenkrebs stieg signifikant mit Dauer und Intensität der Exposition an [37].

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2025 zeigte ebenfalls eine konsistente Assoziation zwischen Passivrauchbelastung und Lungenkrebs [38]. Die Effektgrößen lagen zwischen 1,1 und 3,1. Auch Passivrauchbelastung in der Kindheit stellt ein messbares Risiko dar. Bei Nichtrauchern, die mit rauchenden Ehepartnern zusammenleben, ist das Risiko um 41 % erhöht. Ein höheres Risiko trat bei stärkerer und längerer Exposition auf. Die Belastung am Arbeitsplatz korreliert ebenfalls mit dem Lungenkrebsrisiko [38].

Relevant ist, dass die Passivrauchbelastung durch eine Vielzahl von verhältnispräventiven Maßnahmen erfolgreich reduziert wird. Ein aktualisierter Cochrane Review hat

77 Studien aus 21 Ländern untersucht [39]. Es zeigten sich konsistente Befunde für positive Effekte nationaler Rauchverbote auf die Verbesserung der kardiovaskulären Gesundheit und der Sterblichkeit bei Tabakrauch assoziierter Krankheiten [39].

3.7.4 Allgemeine Luftverunreinigung / Feinstaub

Ältere epidemiologische Studien aus den USA, Polen und Deutschland zeigen eine bis zu 1,5 fache Erhöhung des relativen Risikos für Lungenkrebs in Regionen mit erhöhten Luftschadstoffkonzentrationen [40]. Mittlerweile ist klar, dass diese Erhöhung im Wesentlichen auf partikuläre Luftverunreinigungen zurückzuführen ist [41], [42].

In der Luft schwebende Partikel sind sehr heterogen, sowohl im Hinblick auf ihre Entstehung als auch ihre chemische Zusammensetzung und Größe. Die wichtigste Quelle für Feinstaub mit einem aerodynamischen Durchmesser bis 2.5 µm (PM_{2.5}) bzw. 10 µm (PM₁₀) sind Verbrennungsprozesse in der Industrie, in Kohlekraftwerken und der Heizung von Haushalten und im Verkehr. PM_{2.5} ist an straßennahen Messstationen fast doppelt so hoch wie im städtisch-ländlichen Hintergrund. Insbesondere Dieselfahrzeuge verursachen hohe Emissionen aus feinen und ultrafeinen (<0.1 µm) Rußpartikeln. An ihre große Oberfläche sind organische Stoffe adsorbiert wie z.B. polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe.

Die Internationale Krebsforschungsagentur (IARC, International Agency for Research on Cancer) der Weltgesundheitsorganisation hat in ihrer Monographie 109 im Jahre 2013 die Exposition mit Feinstaub und Luftschadstoffen zum erwiesenen Humankanzergenoten erklärt. Nach dem Rauchen steht die Außenluftbelastung auf Platz 2 der Risikofaktoren für das Lungenkarzinom [43].

3.7.5 Radon, radioaktive Strahlenquellen und Röntgenstrahlung

Radon-222 ist ein natürlich vorkommendes radioaktives Edelgas, das innerhalb der Zerfallsreihen langlebiger, in Gesteinen und Böden enthaltener Uran- und Thoriumnuklide entsteht. Der Hauptbeitrag zur natürlichen Strahlenexposition der Bevölkerung erfolgt durch die Inhalation des radioaktiven Radons, insbesondere in geologischen Regionen Deutschlands wie z. B. im Bayerischen Wald und im Erzgebirge oder auf Grund von beruflichen Tätigkeiten (Bergbau, Wasserwerke). Durch Übertritt des Radongases aus dem Gestein kann es zu erheblichen Konzentrationen in Innenräumen - bei Wohnungen vor allem im Keller und Erdgeschoss - kommen. Die Konzentration in der Außenluft ist deutlich geringer.

Die Inhalation von Radon und seinen Zerfallsprodukten führt zu einer Exposition des Bronchialepithels durch die freigesetzte Alphastrahlung. Die Dosen für übrige Organe und Gewebe sind demgegenüber gering. Eine europäische Poolingstudie hat gezeigt, dass eine lineare Expositions-Wirkungs-Beziehung angenommen werden kann. Pro 100 Bq/m³ korrigierter Radonexposition kann von einem Anstieg des relativen Risikos um 16 % ausgegangen werden [44]. Diese Datenlage macht Interventionen zur Senkung der Radonexposition erforderlich [45]. In Deutschland beträgt die mittlere Radonkonzentration in Wohnungen 49 Bq/m³ und die mittlere Konzentration im Freien 9 Bq/m³. Aktuell werden etwa 6 % aller Lungenkrebsfälle der Radonbelastung attribuiert, entsprechend 3185 Fällen pro Jahr <https://www.aerzteblatt.de/archiv/199670/Krebs-durch-Infektionen-und-ausgewaehlte-Umweltfaktoren>.

Sehr hohe Aktivitätskonzentrationen von Radon und seinen Zerfallsprodukten bestanden im Uranerzbergbau der Wismut AG in der ehemaligen DDR. Insbesondere während der sogenannten „wilden Jahre“ von 1946 bis 1955 bestand eine sehr hohe Exposition gegenüber ionisierenden Alpha-Strahlen. Fast alle entschädigten BK-Fälle für ionisierende Strahlung (BK 2402) stammen aus der Gruppe der Beschäftigten der Wismut AG. Deutlich niedriger ist die Exposition für Berufstätige in Wasserwerken, Heilstollen und Radonbädern.

Aktuelle Daten zur Radonexposition finden sich in der Radonkarte des Bundesamts für Strahlenschutz, welche online verfügbar ist <https://www.bfs.de/DE/themen/ion/umwelt/radon/karten/boden.html>.

Piloten und flugbegleitendes Personal sind als beruflich strahlenexponierte Personen überwachungspflichtig, wenn sie während der Flüge durch Höhenstrahlung eine effektive Dosis von mehr als 1 Millisievert im Kalenderjahr erhalten können. Das Strahlenschutzregister des Bundesamts für Strahlenschutz erfasst seit August 2003 die monatlich ermittelten Dosiswerte des fliegenden Personals. Das fliegende Personal zählt im Vergleich mit anderen strahlenexponierten Arbeitsgebieten mit einer durchschnittlichen effektiven Jahresdosis von 1,82 Millisievert zu einer der am stärksten strahlenexponierten Berufsgruppen. Die durchschnittliche Strahlenbelastung des medizinischen Personals liegt im Vergleich dazu mit 0,32 Millisievert effektiver Dosis pro Jahr deutlich niedriger (BfS 2024).

Weitere berufsbedingte Strahlenexpositionen mit ionisierender Strahlung treten oder traten z.B. bei dem Einsatz von Röntgengeräten zur Materialprüfung, bei Schweißarbeiten mit thoriumhaltigen Schweißelektroden oder bei Technikern bei der Bundeswehr bis ca. 1985 (NVA bis 1990), die Röntgenstörstrahlung von Radargeräten ausgesetzt waren, auf [46].

3.7.6 Dieselmotoremissionen (DME)

Es gibt umfangreiche epidemiologische Studien zum Lungenkrebs bei Bergarbeitern, LKW- und Busfahrern, Eisenbahnern und Bedienern schwerer Baumaschinen, aus denen sich deutliche Hinweise auf ein Lungenkrebsrisiko auch beim Menschen ergeben [47]. Die meisten dieser Studien - und ihre Meta-Analysen [48] zeigen ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko.

Im Juni 2012 hat die International Agency for Research on Cancer (IARC) DME als „krebserzeugend beim Menschen“ eingestuft (Gruppe 1) [49]. Ausschlaggebend für die Verschärfung der vorherigen Einstufung (Gruppe 2B, 1988) waren epidemiologische Untersuchungen in mit DME belasteten Arbeitsbereichen unter Tage (Diesel Exhaust in Miners Studies, DEMS), bei Eisenbahnern und bei LKW-Fahrern sowie eine große berufsübergreifende Fall-Kontroll-Studie. Die DME-Einstufung mit „sufficient evidence“ für Lungenkrebs erfolgte mit dem Hinweis, dass die bewerteten epidemiologischen Studien eine Belastung durch nicht mehr zeitgemäße DME-Abgase beschreiben.

Dieselmotoremissionen sind eine komplexe Mischung von Hunderten von Substanzen in gasförmiger oder partikulärer Form. Für die Kanzerogenität der Dieselabgase im Tierversuch sind vor allem die Rußpartikel entscheidend. Dieselruß besteht aus feinen Partikeln, die eine hohe Anzahl ultrafeiner Partikel umfassen. Diese Partikel können tief in die Atemwege eindringen. Sie haben eine große Oberfläche, an die organische Stoffe leicht adsorbiert werden können. Die meisten Studien und alle Meta-Analysen

zeigen ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko bei Personen, die beruflich gegenüber Dieselabgasen exponiert waren. In diesen Studien war die Tätigkeit in Berufen mit Exposition gegenüber Dieselabgasen mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko assoziiert, aber als Maß der Exposition war in den meisten Studien nur die Berufsbezeichnung und die Dauer der Tätigkeit am Arbeitsplatz verfügbar. Deshalb ist eine Quantifizierung des Lungenkrebsrisikos in Hinblick auf die Konzentration von Dieselruß nicht möglich.

Die Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK- und BAT-Kommission) stuft derzeit (Stand 2024) Dieselmotoremission in Kanzerogenitätskategorie 2 ein und führt aus: Aufgrund der neuen Technologie der Dieselmotoren haben sich die Emissionen qualitativ und quantitativ erheblich geändert. Da man davon ausgehen muss, dass erst Ende der 90er Jahre diese neuen Dieselmotoren eingesetzt wurden, beruhen alle vorliegenden epidemiologischen Studien, die 2007 bewertet wurden, auf Expositionen gegen ältere Dieselmotoremissionen. Eine Bewertung der neuen Dieselmotoremissionen kann erst bei Vorliegen geeigneter Studien erfolgen ([Deutsche Forschungsgemeinschaft, MAK-Kommission 2023](#)).

Romero Starke und Koautoren (2024) führten einen systematischen Review mit Meta-Analyse zur Frage des Lungenkarzinom-Risikos durch Dieselmotoremissionen durch und schlossen 65 Studien ein. Sie beschrieben ein statistisch signifikant erhöhtes Lungenkarzinom-Risiko mit steigender Exposition (RR pro $10 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahr} = 1,013$ und errechneten eine Verdoppelungsdosis von $555 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahr}$ über alle Studien [\[50\]](#).

3.7.7 Asbest

Unter der Handelsbezeichnung Asbest werden verschiedene faserige Silikatminerale zusammengefasst. Relevant sind vor allem Chrysotil (Weißasbest), Amosit (Braunasbest) und Krokydolith (Blauasbest). Asbestfaserstaub besitzt eine fibrogene und lokal tumorerzeugende Wirkung. Die IARC stuft bereits 1973 Asbest als Humankarzerogen ein [\[51\]](#), [\[52\]](#). Vor allem Fasern der Länge > 5 Mikrometer, einem Durchmesser < 3 Mikrometer und einem Länge-Durchmesser-Verhältnis $> 3:1$ gelten als hochgradig kanzerogen. Die kanzerogene Wirkung von Asbest war seit langem bekannt und wurde bereits 1943 in die Berufskrankheitenverordnung aufgenommen. Durch die lange Latenzzeit wurde eine Zunahme der asbestassoziierten Lungenkarzinome erst 1975 mit 15 Fällen beobachtet. Danach erfolgte ein rascher Anstieg. Seit 1995 bleibt die Karzinomrate mit ca. 700 Fällen jährlich annähernd konstant. In Deutschland (BRD+DDR) stieg der Inlandsverbrauch für Rohasbest von 1948 bis 1965 steil auf ca. 244 000 Tonnen pro Jahr an und stagnierte bis etwa 1980 auf diesem Niveau. Die zu diesem Zeitpunkt verstärkteinsetzenden Substitutionsbemühungen führten zu einem Absinken der Verbrauchskurve auf ca. 100.000 t bis 1989. 1979 wurde in Deutschland die Verwendung von Spritzasbest verboten, ab 1982 wurden sukzessive Verwendungs- und später auch Herstellungsverbote für weitere Asbestzeugnisse erlassen. Mit den Gefahrstoffverordnungen aus den Jahren 1990 und 1993 sowie der Chemikalienverbotsverordnung von 1993 wurde ein durchgängiges Verbot umgesetzt [\[53\]](#). Die kumulative Asbestfaserstaubexposition wird in Faserjahren berechnet, ein Faserjahr entspricht einer arbeitstäglichen achtstündigen Einwirkung über ein Jahr von 1 Mio. Asbestfasern pro m^3 [\[54\]](#).

Gefahrenquellen waren v. a. die Asbesttextilindustrie (Herstellung von Garnen, Geweben, Seilen), die Asbestzementindustrie (Herstellung von Platten, Rohren, Formstücken), die Bauindustrie (Verarbeitung von Asbestzementprodukten, asbesthaltigen

Kitten, Spachtelmassen, Feuerschutzmaterialien), die chemische Industrie (Asbestein-satz als Füllstoff für Farben und Dichtungsmassen, Kunstharzpressmassen, Thermo-plaste, Gummireifen), die Isolier-Branche (Wärme-, Schall- und Feuerschutz), die As-best-Papierindustrie (Asbestpapiere und Pappen) und die Reibbelagindustrie (asbest-haltige Brems- und Kupplungsbeläge) [54].

Die Legaldefinitionen der bösartigen Berufskrankheiten durch Asbest lauten:

BK 4104

Lungenkrebs oder Kehlkopfkrebs oder Eierstockkrebs:

- in Verbindung mit Asbeststaublungenenerkrankung (Asbestose),
- in Verbindung mit durch Asbeststaub verursachten Erkrankungen der Pleura oder
- bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Asbestfaserstaub-Dosis am Arbeitsplatz von mindestens 25 Faserjahren $\{25 \times 106[(\text{Fasern}/\text{m}^3) \times \text{Jahre}]\}$

BK 4105

Durch Asbest verursachtes Mesotheliom des Rippenfells, des Bauchfells oder des Peri-kards.

BK 4114

Lungenkrebs durch das Zusammenwirken von Asbestfaserstaub und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis, die einer Verursachungswahrscheinlichkeit von mindestens 50 Prozent nach der Anlage 2 entspricht.

3.7.8

Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK)

Primär gab es in der Bundesrepublik Deutschland nur die BK Nr. 4110 „Bösartige Neu-bildungen der Atemwege durch Kokereirohgas“. Im Jahre 2009 folgten wissenschaft-liche Empfehlungen für zwei neue Berufskrankheiten: Die Legaldefinition der BK 4113 lautet „Lungenkrebs durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bei Nach-weis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von mindestens 100 Benzo(a)pyren-Jah-ren $[(\mu\text{g}/\text{m}^3) \times \text{Jahre}]$ “. Unter dem Ausdruck "Kokereirohgas" im Sinne BK 4110 wer-den sowohl das so bezeichnete technische Produkt als auch Luftverunreinigungen verstanden, die beim Betreiben der Öfen, insbesondere beim Beschicken und Entladen der Kammern, aber auch aufgrund von Kammerundichtigkeiten am Ofenblock frei werden. Die Kokereirohgasen enthalten eine Reihe krebserzeugender Substanzen. Von besonderer Bedeutung für bösartige Neubildungen der Atemwege und der Lungen sind PAK-Gemische.

Bei der unvollständigen Verbrennung von organischem Material entstehen zahlreiche polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe. Der bekannteste Vertreter ist das Benzo(a)pyren. Es besteht eine erhöhte Sterblichkeit am Lungenkarzinom für Arbeiter in der Kohlegasproduktion.

Expositionen gegenüber PAK-haltigem Steinkohlenteerpech finden sich bei Tätigkei-ten als Dachdecker, Asphaltarbeiter, im Schwarzdeckenbau, als Schornsteinfeger, fer-ner bei der Herstellung technischer Ruße für die Automobilreifen- und Druckfarbenin-dustrie, bei der Herstellung von Holzschutz-, Extraktions- und Lösemitteln, bei der

Herstellung von Kohlenstoffelektroden für die Aluminium- und Stahlerzeugung sowie von Kohlenstoff-Werkstoffen. Teere und Pech werden in der Feuerfestindustrie zum Herstellen hitzebeständiger Steine, in der Eisen-Hütten-Industrie sowie in der optischen Industrie bei der Linsenherstellung eingesetzt. Insbesondere beim Einsatz teer- bzw. pechhaltiger Materialien werden heute noch hohe Expositionen beobachtet.

Die IARC stuft polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bezüglich ihrer Humankanzerogenität erstmals zwischen 1983 und 1985 ein [55], [56], [57] und bestätigte die Bewertung in 2006: Die Leitsubstanz Benzo(a)pyren wurde als K1-Stoff (d.h. sicher humankanzerogen) klassifiziert. Tätigkeiten in der Kohlevergasung, Koksproduktion und Steinkohleteerdestillation und -verarbeitung und als Schornsteinfeger gelten entsprechend aufgrund der Exposition gegenüber Benzo(a)pyren als krebbsgefährdend. Viele weitere polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe sind in die Gruppen 2a bis 3 eingeordnet.

3.7.9 Chromate

In der Literatur ist die krebserzeugende Wirkung der Chrom-VI-Verbindungen für Karzinome der Lunge gut belegt. Erstmals wurde 1932 über ein vermehrtes Auftreten von Lungenkarzinomen bei Beschäftigten in der Chromatproduktion berichtet. Der Chromatlungenkrebs wurde bereits 1936 in die Berufskrankheitenverordnung aufgenommen.

Expositionen sind in der Chromatproduktion, bei der Verchromung, in der Chrom-Nickel-Stahlproduktion, in Gerbereien, bei der Herstellung von Chromatpigmenten und beim Schweißen von Chrom-Nickel-Stahl gegeben. Zinkchromat-Verbindungen können in gelben, orangefarbenen und roten Farbpigmenten und in Korrosionsschutzanstrichen enthalten sein und können v. a. bei Verwendung des Spritzverfahrens als Aerosole eingeatmet werden. Die MAK-Kommission hat Zinkchromat als krebserzeugend beim Menschen eingeordnet, weitere wasserlösliche 6-wertige Chromverbindungen als krebserzeugend im Tierversuch. Die IARC hat 1990 alle Chrom-VI-Verbindungen als humankanzerogen bewertet [57].

3.7.10 Siliziumdioxid, kristallin

Die Erkenntnisse aus Studien bei Tier und Mensch veranlassten die IARC, Quarz als "krebserregend für den Menschen" einzustufen [58]. Auch durch die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft wurde 1999 die krebserzeugende Wirkung von "Siliziumdioxid, kristallin - Quarz-, Cristobalit-, Tridymitstaub (alveolengängiger Anteil - identisch mit der älteren Definition 'Feinstaub' - Formel SiO₂)" nach Kategorie 1 als für den Menschen gesichert krebserzeugend eingestuft.

Nach Adjustierung auf die Rauchgewohnheiten als wichtigstem Confounder zeigt sich in Meta-Analysen, dass sich das Lungenkrebsrisiko beim Vorliegen einer Silikose sowohl für Nichtraucher als auch für Raucher im Mittel um mehr als das Zweifache erhöht.

Für den Erzbergbau, die Gewinnung und Bearbeitung von Naturstein, die keramische Industrie, Silikat- und Tonsteinindustrie, die Aufbereitung und den Umschlag von Kieselalgenprodukten und die Gießereiindustrie wurden epidemiologisch solche Überhäufigkeiten von Lungenkrebs beobachtet.

Das Lungenkarzinom durch Siliziumdioxid wird unter der Berufskrankheiten-Nummer 4112 abgehandelt, „Lungenkrebs durch die Einwirkung von kristallinem Siliziumdioxid (SiO₂) bei nachgewiesener Quarzstaublungenerkrankung (Silikose oder Silikotuberkulose).

Nach der primären wissenschaftlichen Empfehlung (BMA 2001) und nach dem Merkblatt (BMA 2002) sind Steinkohlenbergleute von der Berufskrankheit Nr. 4112 ausgenommen. Der Ärztliche Sachverständigenbeirat Berufskrankheiten beim Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung stellte hierzu am 23.6.2015 Folgendes fest: Diese Aussage entspricht nicht mehr dem gegenwärtigen Stand der Wissenschaft. Die nach § 9 SGB VII erforderlichen medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse für die Anerkennung von Lungenkrebs in Verbindung mit Silikose bei Steinkohlenbergleuten liegen inzwischen vor. Die Begründung findet sich unter http://www.bmas.de/SharedDocs/Downloads/DE/PDF-Meldungen/2015/stellungnahme-aerztlicher-sachverstaendigenbeirat-lungenkrebs-steinkohlenbergleute.pdf?__blob=publicationFile&v=2

3.7.11 Arsen

Arsen wurde bereits 1973 von der IARC als Humankarzinogen eingestuft [51], [59] auch von der MAK-Kommission wurde es als K1 Stoff (d.h. sicher humankarzinogen) bewertet. Die Aufnahme von Arsen kann sowohl oral als auch inhalativ erfolgen. Früher waren Expositionen im Weinbau, bei der Herstellung, Verpackung und Anwendung arsenhaltiger Insektizide, bei der Arsengewinnung und bei der Kupferschmelze, beim Glasschmelzen und durch arsenhaltige Bestandteile von Antifoulingfarben möglich. Ferner gab es beim Uran-Abbau in der ehemaligen DDR (Wismut AG) zwischen 1946 und 1955 teilweise beachtenswerte Arsen-Expositionen.

Heute finden sich Expositionen noch in der Laugenreinigung in Zinkelektrolysen, bei der Herstellung und Verarbeitung von Glas sowie bei der Herstellung von NE-Metalllegierungen für die Halbleiterindustrie, wobei die höchsten Expositionen beim Zerkleinern und Mischen in der Glasindustrie gemessen wurden.

3.7.12 Nickel, metallisch und Nickelverbindungen

Erhöhte Nickel-Expositionen treten vor allem bei Schweißen, ferner beim Schleifen und Polieren, in der galvanischen Oberflächenbeschichtung, beim Mischen, Verdichten und Plasmaschneiden in der Metallbearbeitung und im Maschinenbau sowie in der Formenreparatur in der Glasindustrie auf.

1990 wurden Nickel und seine Verbindungen aufgrund einer erhöhten Lungenkrebssterblichkeit in Nickelraffinerien von der International Agency of Research on Cancer (IARC) als Humankarzinogen (Gruppe 1) eingestuft. Metallisches Nickel gilt dagegen als „möglicherweise krebserregend“ (Gruppe 2B). Die krebserzeugende Wirkung wurde den wasserlöslichen Nickelverbindungen zugeschrieben. Die MAK-Kommission stufte 1972 metallisches Nickel und Nickel in wasserunlöslichen Verbindungen – in Form atembarer Stäube – als krebserregend beim Menschen ein. Seit 2001 gehören auch die wasserlöslichen Verbindungen in Form von Aerosolen dazu [60].

3.7.13 Dichlordimethylether, Monochlordimethylether

Beide Stoffe werden in der chemischen Industrie als Zwischenprodukte für die Synthese organischer Substanzen und in der Zubereitung von Ionen-Austausch-Harzen genutzt. Sie sind im Tierversuch stark kanzerogen. Monochlordimethylether erwies

sich bislang nicht als eindeutig kanzerogen, jedoch kann technischer Monochlordimethylether bis zu 7 % mit Dichlordimethylether verunreinigt sein. Die Inzidenz des Lungenkarzinoms kann bei Männern, die gegenüber Dichlordiphenylether oder Monochlordiphenylether exponiert waren, bis zum Faktor 8 erhöht sein [61], [62].

3.7.14 Beryllium

Beryllium wird als Konstruktionswerkstoff in der Luft- und Raumfahrt, im Boots- und Fahrzeugbau und überall dort eingesetzt, wo Bauteile sehr leicht sein müssen und hohen Beschleunigungen und Fliehkräften ausgesetzt sind. Es wird auch als Legierungszusatz für Kupfer und Nickel verwendet. Expositionen finden sich vor allem in der Flugzeug-, Raumfahrt-, Elektronik- und Nuklearindustrie.

Erhöhte Todesraten durch Lungenkrebs wurden in verschiedenen retrospektiven Studien unter Arbeitern in Berylliumproduktionswerken ermittelt. Die IARC bewertete Beryllium und seine Verbindungen bereits 1993 als humankanzerogen [63], die MAK-Kommission 2003. Die Daten weisen insgesamt darauf hin, dass die beschriebenen kanzerogenen Effekte überwiegend bei hohen Dosen auftreten, die an den heute anzutreffenden Arbeitsplätzen in der Regel nicht mehr zu erwarten sind.

Zur Gesundheitsüberwachung bei Beryllium-Exposition und zum diagnostischen Vorgehen bei Beryllium assoziierter Erkrankung siehe auch die entsprechende S3-Leitlinie unter: <https://www.baua.de/DE/Angebote/Publikationen/Kooperation/Beryllium-Exposition.html>.

3.7.15 Cadmium

Relevante Expositionen finden sich insbesondere in der Herstellung von Nickel-Cadmium-Batterien, Cadmiumpigmenten, Cadmiumlegierungen und in der Galvanisation. Im Jahr 1993 wurde Cadmium von der IARC auf der Basis hinreichender Evidenz für Lungenkrebs als Humankanzerogen der Gruppe I eingestuft. Grundlage hierfür waren epidemiologische Studien an exponierten Kollektiven in Cadmium erzeugenden oder -verarbeitenden Gewerken [63]. Die MAK-Kommission folgte im Jahr 2004 mit einer Einstufung in die Kategorie I der Krebs erzeugenden Arbeitsstoffe, die sich auf neuere Untersuchungen an gegenüber Cadmium exponierten Arbeitern gründete.

3.7.16 Wolfram- und kobalthaltige Hartmetallstäube

Hartmetalle sind pulvermetallurgisch erzeugte Werkstoffe, die sich durch ihre große Verschleißfestigkeit, Temperatur- und Korrosionsbeständigkeit auszeichnen. Man unterscheidet Sinterhartmetalle, Aufschweißlegierungen und Aufspritzpulver auf Carbidbasis. Nur noch geringe Bedeutung haben heute Gusscarbide.

Sinterhartmetalle bestehen vorwiegend aus hochschmelzenden Carbiden von besonders geeigneten Metallen, wie Wolfram, Titan, Tantal, Niob, Molybdän, Chrom und Vanadium. Als Bindemittel sind Kobalt, selten Nickel oder Eisen zugesetzt. Die Herstellung von Sinterhartmetallen verläuft über mehrere Stufen.

Die IARC bewertete Cobalt- und Wolframcarbidhaltige Hartmetallstäube in 2006 neu und stufte sie in 2a ein (begrenzte Evidenz für Humankanzerogenität bezüglich eines erhöhten Risikos für Lungenkrebs) [64].

Die MAK-Kommission hat vorgeschlagen, bei der Herstellung und Bearbeitung von Hartmetallen entstehende, einatembare Stäube als krebserzeugend der Kategorie 1

einzustufen. Für die epidemiologische Klärung eines möglichen Dosis-Wirkungs-Zusammenhanges ist es wesentlich zu wissen, welche Expositionen üblicherweise bei der Hartmetallverarbeitung auftreten. Eine erste Übersichtsauswertung ergab viele Substanzen, die in der Hartmetallverarbeitung beobachtete Effekte verursachen können. Eine genaue epidemiologische Klärung steht noch aus. Eine Arbeitsgruppe des BGIA ermittelt zurzeit die Expositionshöhen bezüglich Wolframcarbid und Cobalt [65].

Die nachfolgende Tabelle (Quelle [17]) enthält eine Zusammenstellung derjenigen Noxen, die nach deutschem Berufskrankheitenrecht als Auslöser für Lungenkarzinome in Frage kommen, jeweils unter der entsprechenden Berufskrankheiten-Nummer subsumiert. Die Aufstellung typischer Vorkommen dieser Arbeitsstoffe soll eine Orientierung für das Gespräch mit dem Patienten geben, die Aufstellung ist nicht abschließend.

Tabelle 10: Zusammenstellung von Noxen, die nach deutschem Berufskrankheitenrecht als Auslöser für Lungenkarzinome in Frage kommen

Schädlicher Arbeitsstoff (Berufskrankheitennummer)	Typisches Vorkommen/Anmerkungen
"Silikotisches Narbenkarzinom" (4101)	Ein solcher Tumor steht nur dann zur Diskussion, wenn eine Silikose, also eine Quarzstaublungerkrankung vorliegt. Dies erkennt der Arzt auf dem Röntgenbild oder im Computertomogramm, evtl. in der feingeweblichen Untersuchung. Hierbei handelt es sich um eine ohnehin meldepflichtige Berufskrankheit. Die Quarzstaublungerkrankung (Silikose) entsteht durch Einatmung von Staubpartikeln, die Quarz, Cristobalit oder Tridymit enthalten.
	Gewinnung, Bearbeitung oder Verarbeitung von Sandstein, Quarzit, Grauwacke, Kieselersde (Kieselkreide), Kieselschiefer, Quarzitschiefer, Granit, Porphy, Bimsstein, Kieselgur, Steinkohle und keramischen Massen
	auch silikatisches Material kann, wenn freie kristalline Kieselsäure darin enthalten ist, eine Gefahrenquelle sein, z. B. Talkum
	gefährdet: Erz- (einschließlich Uranerz-) und Steinkohlenbergleute, Tunnelbauer, Gussputzer, Sandstrahler, Ofenmaurer, Former in der Metallindustrie
	Personen, die bei der Steingewinnung, -bearbeitung und -verarbeitung oder in grob- und feinkeramischen Betrieben sowie in Dentallabors beschäftigt sind
Kristallines Siliziumdioxid (4112)	Siliziumdioxid: Quarz, Cristobalit und Tridymit. Quarzhaltige Stäube in Kohlenruben sind nicht Gegenstand dieser Berufskrankheit.
	Staubentwicklung bei der Gewinnung, Be- oder Verarbeitung insbesondere von Sandstein, Quarzit, Grauwacke, Kieselersde (Kieselkreide), Kieselschiefer, Quarzitschiefer, Granit, Gneis, Porphy, Bimsstein, Kieselgur und keramischen Massen

Schädlicher Arbeitsstoff (Berufskrank- heitennum- mer)	Typisches Vorkommen/Anmerkungen
	Natursteinindustrie bei der Gewinnung, Verarbeitung und Anwendung von Festgesteinen, Schotter, Splitten, Kiesen, Sanden
	Gießereiwesen – insbesondere beim Aufbereiten von Form-sanden und Gussputzen, die Glasindustrie (Glasschmelzsande)
	Emaile- und keramische Industrie (Glasuren und Fritten, Feinkeramik)
	Herstellung feuerfester Steine sowie die Schmucksteinverarbeitung
	Quarzsand bzw. Quarzmehl als Füllstoff (Gießharze, Gummi, Farben, Dekorputz, Waschpasten), als Filtermaterial (Wasseraufbereitung) und als Rohstoff, z. B. für die Herstellung von Schwingquarzen, Siliziumcarbid, Silikagel, Silikonen und bei der Kristallzüchtung
	Verwendung als Schleif- und Abrasivmittel (Polier- und Scheuerpasten) oder als Strahlmittel
	Cristobalit und Tridymit: wenn Diatomeenerden, Sande oder Tone einer hohen Temperatur ausgesetzt wurden, so z. B. in feuerfesten Steinen und gebrannter Kieselgur. Solche Cristobalitsande und -mehle werden als Füllstoffe in Farben, Lacken und Kunststoffputz, in keramischen Fliesenmassen, in Scheuermitteln sowie als Bestandteil von Einbettmassen für den Dental-, Schmuck- und anderen Präzisionsguss verwendet.
	Erz-(einschließlich Uranerz-)bergleute, Schachthauer sowie Gesteinshauer (auch im Steinkohlenbergbau), Tunnelbauer, Gussputzer, Sandstrahler, Ofenmaurer, Former in der Metallindustrie
	Personen, die bei der Steingewinnung, -bearbeitung und -verarbeitung oder in grob- und feinkeramischen Betrieben sowie in Dentallabors beschäftigt sind
Ionisierende Strahlung (2402)	Erzgewinnung und -verarbeitung insbesondere in Sachsen-Anhalt, Thüringen, Sachsen (v. a. SDAG Wismut)
	Arbeiten mit Uran und Thorium
	Zu Heilzwecken betriebene Radonbäder
	Verhüttung und Rösten arsenhaltiger Mineralien

Schädlicher Arbeitsstoff (Berufskrank- heitennum- mer)	Typisches Vorkommen/Anmerkungen
Arsen, -verbin- dungen (1108)	Herstellung von Arsenik, arsenhaltigen Farben und Anstrichmitteln (Schiffboden- anstrich)
	Verwendung arsenhaltiger Ausgangsstoffe in der Pharmazie, in der chemischen, keramischen und Glasindustrie
	Gerbereien, Kürschnereien (Beizmittel), zoologische Handlungen
	Herstellung und Verwendung arsenhaltiger Schädlingsbekämpfungsmittel
	Beizen von Metallen mit arsenhaltiger Schwefel- oder Salzsäure und Nassbearbei- tung von Erzen, Schlacken oder Metallspeisen
	Einwirken von Feuchtigkeit auf Ferrosilicium, das mit As und Phosphiden verun- reinigt ist
	Arsenrichlorid zum Beizen und Brünieren von Metallen
Dichlormethyl- ether (1310)	als Zwischenprodukte in der chemischen Industrie, z. B. für Epoxidharze (Epich- lorhydrin)
	als Chloralkylierungsmittel (Monochlordimethylether, Dichlordiethylether)
	für Pflanzenschutzmittel (Chlorphenole, Chlorkresole)
	als Holzkonservierungsmittel (z. B. Pentachlorphenol)
	zur Herstellung von Desinfizientien (Chlorphenole)
	Entstehung als unerwünschtes Nebenprodukt, z. B. Tetrachlordibenzo-p-dioxin bei der Herstellung von Trichlorphenol, Dichlordimethylether bei der Herstellung von Monochlordimethylether
Chrom, -ver- bindungen (1103)	Aufschluss von Chromerzen und Herstellung von 6-wertigen Chromverbindungen
	Glanz- und Hartverchromung in der Galvanotechnik
	Anstricharbeiten mit chromhaltigen Korrosionsschutzmitteln in Spritzverfahren

Schädlicher Arbeitsstoff (Berufskrank- heitennum- mer)	Typisches Vorkommen/Anmerkungen
	Brennschneiden, Schweißen und Schleifen von Blechen mit chromhaltigen Anstrichstoffen
	Herstellung und Verwendung von Chrom(VI)-Pigmenten, insbesondere Zink- und Bleichromat, in der Lack-, Farben- und Kunststoffindustrie
	Verwendung von Chrom(VI)-Oxid und Alkalichromaten, z. B. in der Lithographie, der fotografischen Industrie, der Textil- und Teppichindustrie, der Glas- und keramischen Industrie, bei der Herstellung von Feuerwerkskörpern und Zündhölzern sowie von Pflanzenleimen
	Holzimprägnierung
	Herstellung und Verwendung von Schneidölen
	Gerben und Leder
	Beizen und Reinigen von Metallen
	Glasfabrikation (Chromschwefelsäuren)
	Herstellung und Verwendung von gefärbten Natronlaugen zum Bleichen von Ölen, Fetten, Wachsen
	Oxidationsmittel
	in Zement und Bauxit sind kleine Mengen von Verbindungen des 6-wertigen Chroms vorhanden
Dichlordiethylsulfid (LOST) (1311)	Kampfstoff: Schwefelost. 2,2-Dichlordiethylsulfid wird auch heute noch gelegentlich als Fundmunition aus vergrabenen oder versenkten Beständen geborgen und vernichtet.
	Gefährdung: in erster Linie Angehörige von Munitionsbergungs- und -beseitigungstrupps
	gelegentlich Pilzbekämpfungsmittel, Milbenbekämpfungsmittel (halogenierte Aryl- und Alkylarylsulfide)

Schädlicher Arbeitsstoff (Berufskrankheitennummer)	Typisches Vorkommen/Anmerkungen
Nickel, Verbindungen (4109)	Aufbereitung und Verarbeitung von Nickelerzen zu Nickel oder Nickelverbindungen (auch Arbeiten an nachgeschalteten Staubfiltern) im Bereich der Raffination
	Elektrolytische Abscheidung von Nickel unter Verwendung unlöslicher Anoden
	Herstellen und Verarbeiten von Nickel und Nickelverbindungen in Pulverform
	Herstellen nickelhaltiger Akkumulatoren und Magnete
	Lichtbogenschweißen mit nickelhaltigen Zusatzwerkstoffen in engen Räumen oder ohne örtliche Absaugung in ungenügend belüfteten Bereichen
	Plasmaschneiden von nickelhaltigen Werkstoffen
	thermisches Spritzen (Flamm-, Lichtbogen-, Plasmaspritzen) mit nickelhaltigen Spritzzusätzen
	Schleifen von Nickel und Legierungen mit erheblichem Nickelgehalt
	Elektrogalvanisation (elektrolytisches Vernickeln von z. B. Eisenoberflächen)
	Fabrikation von nickelhaltigen Spezialstählen (z. B. Ferronickel)
	Plattieren (mechanisches Vernickeln)
	Verwendung von feinverteiltem Nickel als großtechnischer Katalysator in der organischen Chemie (z. B. bei der Fetthärtung)
	Nickeltetracarbonyl: Herstellung von Nickel nach dem MOND-Verfahren
Kokereirohgas, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (4110, 4113, auch 4114)	Schwelung (450 bis 700° C) und Verkokung (über 700° C) von Kohle. Gefährdung: am Ofenblock und in unmittelbaren Umgebung eingesetztes Personal, insbesondere:
	Füllwagenfahrer
	Einfeger (Deckenmann)
	Steigohrreiniger

Schädlicher Arbeitsstoff (Berufskrank- heitennum- mer)	Typisches Vorkommen/Anmerkungen
	Teerschieber
	Druckmaschinenfahrer
	Kokskuchenführungswagenfahrer bzw. Koksüberleitungsmaschinist
	Löschwagenfahrer
	Türmann
	Rampenmann
	regelmäßige Wartungen von Rohgasleitungen, wenn die Möglichkeit des Freiwerdens von Gasen besteht
	außerdem:
	Teerraffinerien
	Elektrographitindustrie
	Aluminiumherstellung
	Eisen- und Strahlenerzeugung
	Gießereien
	Straßenbau
	Dachdecker
	Schornsteinfeger
Passivrauchen am Arbeitsplatz	praktisch nur bei lebenslangen Nichtrauchern relevant: Gefährdung vor allem im Gaststättengewerbe, z.B. als Schankkellner
	Herstellung hoch feuerfester Geräte und Materialien sowie keramischer Farben

Schädlicher Arbeitsstoff (Berufskrankheitennummer)	Typisches Vorkommen/Anmerkungen
Beryllium, -verbindungen (1110)	Herstellung von Aluminium-Schweißpulver
	Herstellung von Sepialporzellan
	Herstellung von Glühkörpern und Leuchstoffen
	Verarbeiten trockener, staubender Berylliumverbindungen, hauptsächlich das Mahlen und Abpacken, in etwas geringerem Maße das Gewinnen des Berylliums aus seinen Erzen und Zwischenprodukten
	Gefährdung auch an Arbeitsplätzen, an denen Beryllium oder seine Verbindungen in Dampfform auftreten
Cadmium, -verbindungen (1104)	Zinkgewinnung als Nebenprodukt
	Zusatz von Legierungen beim galvanischen Metallisieren und in der Akkumulatorfabrikation
	Herstellung von Kontrollstäben in Atomreaktoren
	Herstellung von Cadmiumlegierungen
	Herstellen von Nickel-Cadmium-Akkumulatoren (Stahlakkumulatoren)
	Herstellung von Cadmiumüberzügen mittels Elektrolyse
	Herstellung von Cadmiumfarbstoffen (Cadmiumgelb, Cadmiumrot)
	Schweißen, Schmelzen und Schneiden von mit Cadmium überzogenen, legierten sowie verunreinigten Metallen
Lungennarben	Goldschmieden
Lungennarben	nach Tuberkulose als Berufskrankheit (BK 3101)
	nach thorakalen Perforationstraumen (ggfs. als Arbeitsunfallfolge)
Asbest (4104, 4105, 4114)	Asbestaufbereitung. Hierbei wird in Kollergängen, Prall- oder Schlagmühlen entweder asbesthaltiges Muttergestein zerkleinert und/oder Rohasbest zu stärker aufgeschlossenen Fasern aufgelockert.

Schädlicher Arbeitsstoff (Berufskrank- heitennum- mer)	Typisches Vorkommen/Anmerkungen
	Herstellung und Verarbeitung von Asbesttextilprodukten wie Garne, Zwirne, Bänder, Schnüre, Seile, Schläuche, Tücher, Packungen, Kleidung usw. Dabei kommen Tätigkeiten wie Abfüllen, Einwiegen, Mischen, Krempeln, Spinnen, Zwirnen, Flechten, Weben und Zuschneiden vor. Auch das Tragen unbeschichteter Asbestarbeitsschutzkleidung ist ggf. zu berücksichtigen.
	industrielle Herstellung und Bearbeitung von Asbestzementprodukten, speziell witterungsbeständiger Platten und Baumaterialien einschließlich vorgefertigter Formelemente, z. B. für Dacheindeckungen, Fassadenkonstruktionen, baulichen Brandschutz usw.
	Bearbeitung und Reparatur der vorgenannten Asbestzementprodukte, z. B. Tätigkeiten wie Sägen, Bohren, Schleifen usw. im Baustoffhandel oder Bauhandwerk
	industrielle Herstellung und Bearbeitung von asbesthaltigen Reibbelägen, speziell Kupplungs- und Bremsbelägen
	Ersatz von solchen Reibbelägen, z. B. Tätigkeiten wie Überdrehen, Schleifen, Bohren, Fräsen von Bremsbelägen in Kfz-Reparaturwerkstätten usw.
	Herstellung, Anwendung, Ausbesserung und Entsorgung von asbesthaltigen Spritzmassen zur Wärme-, Schall- und Feuer-dämmung (Isolierung)
	Herstellung, Verarbeitung und Reparatur von säure- und hitzebeständigen Dichtungen, Packungen usw., z. B. im Leitungsbau der chemischen Industrie
	Herstellung, Be- und Verarbeitung von Gummi-Asbest(IT)-Produkten
	Herstellung, Be- und Verarbeitung asbesthaltiger Papiere, Pappen und Filzmateri- alien
	Verwendung von Asbest als Zusatz in der Herstellung von Anstrichstoffen, Fußbo- denbelägen, Dichtungsmassen, Gummireifen, Thermoplasten, Kunststoffharz- preßmassen usw.
	Entfernen, z. B. durch Abbrucharbeiten, Reparaturen usw. sowie Beseitigung der vorgenannten asbesthaltigen Produkte
	Außerdem enthalten verschiedene Minerale, z. B. Speckstein (Talkum), Gabbro, Diabas usw., geringe Asbestanteile, u. a. als Tremolit und Aktinolith. Sie können infolgedessen über eine Mischstaubexposition zu Asbestrisiken führen.

3.7.17 Familienanamnese

Eine positive Familienanamnese für das Lungenkarzinom ist ein Risikofaktor für das Auftreten eines Lungenkarzinoms. In einer Metaanalyse von 19 Kohortenstudien und 66 Fall-Kontroll-Studien beschrieben Ang und Koautoren (2020), dass das Lungenkarzinom-Risiko beim Vorhandensein eines Verwandten ersten Grades mit einem Lungenkarzinom um den Faktor 1,60 bis 1,95 signifikant erhöht wird. Während ein Verwandter ersten Grades mit einem Lungenkarzinom zur 1.55-fachen signifikanten Risikoerhöhung beiträgt, erhöht sich das Risiko bei zwei oder mehr Verwandten ersten Grades um den Faktor 2,72 [\[66\]](#).

4 Prävention

4.1 Definition, Einführung

Primäre Prävention umfasst Maßnahmen, die die Entwicklung einer Erkrankung vermeiden.

Sekundäre Prävention zielt auf die frühe Krankheitserkennung und wird daher im Kapitel zur Früherkennung behandelt, während **tertiäre Prävention** als Maßnahmen zur Reduktion der negativen Auswirkungen einer bereits aufgetretenen Erkrankung beim Lungenkrebs vornehmlich Thema der supportiven Therapie und Palliativmedizin ist.

Die herausragende Rolle des Rauchens, das im kausalen Zusammenhang mit über 85 % aller Lungenkrebsfälle steht und ein ca. 20-fach erhöhtes Risiko gegenüber dem Nichtraucher bedingt, beeinflusst zudem das Erkennen und die Berechnung weiterer Parameter, die einen negativen oder positiven Einfluss auf die Entstehung der Erkrankung haben. Das gilt sowohl für berufliche Risikofaktoren wie auch private Verhaltensweisen.

4.2 Tabakrauchen und Lungenkarzinom

4.1	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad A	Aktives Tabakrauchen, das Rauchen der E-Zigarette und eine Passivrauchexposition sollen konsequent vermieden werden.	
Evidenzlevel 1	[67] , [68] , [24] , [69] , [28] , [70]	
	Starker Konsens	

4.2	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit Lungenkarzinom soll der Konsum von Tabak- und E-Zigaretten sowie verwandter Produkte regelmäßig erfragt und dokumentiert werden.	
Evidenzlevel 1	[71]	
	Starker Konsens	

4.3	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad A	Rauchende Patienten mit Lungenkarzinom sollen strukturiert (z.B. nach ABC-Schema) beraten und an ein professionelles Angebot zur Tabakentwöhnung vermittelt werden (z.B. Tabakentwöhnungskurse, Telefonberatung oder DiGA).	
Evidenzlevel 1	[72] , [73] , [74] , [75]	
	Starker Konsens	

4.4	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad A	Allen rauchenden Patienten mit Lungenkarzinom soll eine pharmakologische Therapie (z.B. eine Nikotinersatztherapie oder Vareniclin) angeboten werden.	
Evidenzlevel 1	[76] , [77] , [72] , [73] , [74] , [75]	
	Starker Konsens	

Für eine ausführliche Darstellung des Risikos durch aktives und passives Tabakrauchen sowie den Konsum der E-Zigarette ein Lungenkarzinoms zu entwickeln, wird auf die Kapitel [3.7.1](#) im Abschnitt Epidemiologie dieser Leitlinie verwiesen.

In einer großen retrospektiven Analyse (single-center, n=3007) [\[78\]](#) wurde das Rauchverhalten von Patienten nach einer Krebsdiagnose analysiert. 34% beendeten das Tabakrauchen mit der Diagnose, 19% reduzierten ihren Konsum und 46% setzten den Konsum unverändert fort. Von der letztgenannten Gruppe beendeten 31% das Rauchen nach Therapieeinleitung. Durch diese Analyse wird deutlich, dass ein erheblicher Teil der Patienten bei Diagnose rauchen und im Verlauf der Behandlung und danach ihren Konsum fortsetzen. Die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Tabakentwöhnung war unter Patienten mit einem Tabak-assoziierten Karzinom größer als bei Patienten mit Tumoren, für die Tabakrauchen keinen wesentlichen Risikofaktor darstellt (adjustierte OR 1,98, KI 1,65-2,36).

Die Diagnose und auch ein stationärer Aufenthalt im Rahmen der Behandlung sind eine gute Gelegenheit, rauchende Patienten zu beraten und eine Tabakentwöhnung einzuleiten, die mindestens einen Monat ambulant fortgesetzt werden sollte [\[79\]](#).

Große systematische Reviews mit Metaanalyse [\[67\]](#), [\[68\]](#), [\[24\]](#) belegen einen deutlichen Benefit in Bezug auf harte Endpunkte wie PFS und OS eines Rauchstopps nach Diagnose einer Tumorerkrankung bzw. eines Lungenkarzinoms. Exemplarisch wurde in einer Publikation von [\[24\]](#) (21 eingeschlossene Studien, > 10000 Patienten) ein verbessertes Gesamtüberleben durch einen Rauchstopp bei bzw. um die Diagnose eines

Lungenkarzinoms beschrieben (Summary Relative Risk/ SRR 0,71, KI 0,64-0,80). Der Benefit war über unterschiedliche histologische Typen (NSCLC, NSCLC/NOS, SCLC) ähnlich. Auch weitere weiche Endpunkte wie die Lebensqualität werden durch einen Rauchstopp bei Patienten mit Lungenkarzinom positiv beeinflusst [80].

In einer prospektiven klinischen Beobachtungsstudie [72] unter NSCLC-Patienten (n=646) wurde eine Risikoreduktion um 25% (HR 0,75, KI 0,58-0,98) in Bezug auf einen Tod innerhalb von 2 Jahren für eine erfolgreiche Tabakentwöhnung rauchender Patienten um die Diagnose beschrieben. [73] zeigen anhand einer prospektiven Kohortenstudie, dass der Benefit eines Rauchstopps bei Tumorpatienten umso ausgeprägter ist, je früher er nach Diagnosestellung erfolgt.

In den folgenden Unterkapiteln wird auf die Umsetzung der Tabakentwöhnung bei Patienten mit Lungenkarzinom sowie auf den positiven Einfluss eines Rauchstopps in Bezug auf unterschiedliche therapeutische Modalitäten eingegangen. In der interdisziplinären Behandlung von Patienten mit Lungenkarzinomen ist wichtig, dass die Ansprache von Rauchenden und die Entwöhnung in allen Teilbereichen der Versorgung erfolgt.

Vorteile einer Tabakentwöhnung bei rauchenden Patienten mit Lungenkarzinom:

- **Verlängertes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben**
- **Weniger Therapienebenwirkungen und Komplikationen im Rahmen einer Systemtherapie, Radiotherapie und/oder Operation**
- **Erhöhte Lebensqualität**
- **Weniger Zweitkarzinome**

4.2.1 Umsetzung der Tabakentwöhnung bei Patienten mit Lungenkarzinom

Gezielte RCTs zur Tabakentwöhnung nur bei Patienten mit Lungenkarzinom liegen weiterhin nicht vor, wie bereits ein Cochrane Review von 2019 [81] festgestellt hat. Ein systematisches Review von 2022 [74] fasst jedoch die Evidenz zu Methoden der Tabakentwöhnung bei Patienten mit Tumorerkrankungen (darunter auch viele Patienten mit Lungenkarzinomen) zusammen. Zwar kommt dem Timing der Entwöhnung eine besondere Bedeutung zu (i.d.R. je früher, desto effektiver). Die Methodik an sich unterscheidet sich aber nicht von anderen Patienten bzw. Rauchenden.

In Deutschland führt die S3-Leitlinie „Rauchen und Tabakabhängigkeit: Screening, Diagnostik und Behandlung“ die bestehende umfassende Evidenz zusammen. Im Folgenden seien wichtige Aspekte zur praktischen Umsetzung einer Tabakentwöhnung kurz hervorgehoben. Die Tabakentwöhnung sollte immer aus einer Beratung bzw. verhaltenstherapeutischen Intervention sowie dem Angebot einer pharmakologischen Unterstützung bestehen. Alle Patienten sollten im Sinne eines opt-out-Ansatzes – vor allem bei Erstkontakt, aber auch wiederholt im Verlauf – zum Konsum von Tabakprodukten, E-Zigaretten und verwandten Produkten befragt werden. Die Erstansprache erfolgt idealerweise strukturiert nach z.B. dem ABC-Schema [75]. Nach der Abfrage

des Rauchstatus und dessen Dokumentation („Ask“) erfolgt eine kurze Beratung mit motivierender Empfehlung zum Rauchstopp („Brief Advice“). Abschließend wird der Patient bei der Anbindung an ein professionelles Angebot zur Tabakentwöhnung unterstützt („Cessation Support“). Je intensiver die Beratung ist, desto effektiver. Eine intensive Beratung (z.B. ein Tabakentwöhnungskurs) mit Pharmakotherapie (hier Vareniclin) weist in Bezug auf den Endpunkt Rauchfreiheit eine NNT von 10 auf. Aber auch die Kurzberatung hat eine NNT von 40 [82]. Die Anbindung an einen regionalen Kurs zur Tabakentwöhnung, die Anbindung an eine telefonische Beratung wie z.B. die Telefonberatung des Bundesinstituts für Öffentliche Gesundheit (BiÖG) oder die Verschreibung einer digitalen Gesundheitsanwendung (z.B. Nichtraucherhelden oder Smoke Free) sind einfache und zeitsparende Wege, Patienten an professionelle Angebote der Tabakentwöhnung zu vermitteln. Eine pharmakologische Therapie erhöht in allen Settings die Erfolgsrate relevant. Neben der Nikotinersatztherapie (NET), die optimalerweise mit einer Kombination lang- und kurzwirksamer Präparate eingesetzt wird, stehen die Agonisten an Nikotinrezeptoren Vareniclin und Cytisin sowie der selektive Noradrenalin/ Dopamin-Wiederaufnahmehemmer Bupropion zur Verfügung (Cytisin wird in Deutschland aktuell nicht vertrieben). Ein Cochrane Review [76] gibt folgende Effektstärken in Bezug auf eine Rauchfreiheit nach 6 Monaten an: NET OR 1,93 (KI 1,61-2,34), Vareniclin OR 2,33 (KI 2,02-2,68), Cytisin OR 2,21 (KI 1,66-2,97) und Bupropion OR 1,43 (KI 1,26-1,62). Das IQWiG hat in einer 2025 publizierten Analyse einen Nutzen der NET und Vareniclin bei schwerer Tabakabhängigkeit bestätigt [77]. Die Pharmakotherapie sollte allen Patienten angeboten werden, da eine Wirksamkeit unabhängig von der Ausprägung der Tabakabhängigkeit belegt ist [77]. Ein Hindernis für eine stärkere Inanspruchnahme von Angeboten zur Tabakentwöhnung ist die fehlende Kostenübernahme der Pharmakotherapeutika durch die Krankenkassen. Als erfreuliche Nachricht hat der BGA am 15.05.2025 beschlossen, dass die Pharmakotherapie mit der NET oder Vareniclin in spezifischen Grenzen erstattungsfähig werden wird <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen-meldungen/1256/>. Der Beschluss ist seit dem 20.08.2025 in Kraft. Für die Erstattung ist die Einschreibung in ein evidenzbasiertes Entwöhnungsprogramm notwendig. Dies kann z.B. ein Kursangebot oder eine Digitale Gesundheitsanwendung sein. Eine Anmeldung beim Rauchfrei Ticket reicht nicht aus. Ferner müssen die Abhängigkeitskriterien nach ICD-10 erfüllt sein und eine schwere Tabakabhängigkeit (mindestens 6 Punkte im Fagerström-Test) oder ein fortgesetzter Konsum trotz Tabak-assoziiierter chronischer Lungen- oder Herzerkrankung vorliegen. Die Verordnung der NET oder Vareniclin ist dann für 3 Monate statthaft. Eine erneute Verschreibung ist erst nach 3 Jahren möglich. Die Abhängigkeit von der E-Zigarette ist nicht Teil dieses Angebotes. Die E-Zigarette wird weder zur Tabakentwöhnung noch als vermeintlich weniger schädliche Alternative im Rahmen einer Harm Reduction empfohlen. Die E-Zigarette ist nicht wirksamer als andere langjährig etablierte und sichere Verfahren der Tabakentwöhnung. Einige Gründe, die gegen den Einsatz der E-Zigarette sprechen, sind eine zunehmende Evidenz der erheblichen negativen gesundheitlichen Auswirkungen [69], ein Produktfokus auf junge Menschen, sowie ein häufig praktizierter sog. dual use von Tabak- und E-Zigarette im gleichen Zeitraum, durch den sich das Schadenspotential beider potenziert [83].

4.2.2 Tabakentwöhnung im Rahmen von Lungenkarzinom-Screeningprogrammen

4.5	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2026
Empfehlungsgrad A	Rauchenden, die sich einem Lungenkarzinom-Screening unterziehen, soll eine Tabakentwöhnung mit Beratung (z.B. ABC-Ansatz) und pharmakologischer Unterstützung angeboten werden (opt out Ansatz).	
Evidenzlevel 1	[84] , [85] , [86] , [87]	
	Starker Konsens	

Das Lungenkarzinom-Screening stellt eine effektive Gelegenheit dar, um Tabakentwöhnung bei Hochrisikopersonen zu fördern („teachable moment“) [\[88\]](#), [\[89\]](#). Erfolgreich sind z.B. Kombinationen aus telefonischer Beratung und Nikotinersatz, die kurzfristige Abstinenzraten von bis zu 17% erreichen [\[90\]](#), [\[91\]](#). Langfristig zeigen strukturierte Programme mit begleitender Medikation wie z.B. Cytisin eine signifikante Steigerung der Entwöhnungsrate auf bis zu 32% [\[92\]](#). Obwohl Screening allein vereinzelt zur Rauchreduktion führen kann, sind gezielte evidenzbasierte Interventionen wesentlich effektiver [\[93\]](#), [\[84\]](#). Entsprechend wird die Integration von Entwöhnungsangeboten in alle Screeningprogramme, unabhängig von der individuellen Motivation empfohlen (opt out Ansatz) [\[94\]](#), [\[95\]](#). Die Tabakentwöhnung ist effektiver als das Lungenkrebsscreening. Weitere Forschung ist notwendig, um nachhaltige und praktikable Modelle in der Versorgung zu etablieren [\[96\]](#).

4.2.3 Positive Effekte der Tabakentwöhnung bei Patienten mit Lungenkarzinom

4.2.3.1 Positive Effekte der Tabakentwöhnung bei chirurgischer Therapie

Die präoperative Tabakentwöhnung stellt eine evidenzbasierte Maßnahme zur signifikanten Reduktion postoperativer Komplikationen dar. In einer retrospektiven Analyse von 261 Patienten mit Pneumonektomie bei Lungenkarzinom zeigte sich ausschließlich der Zeitpunkt der Rauchentwöhnung als signifikanter Prädiktor für schwere pulmonale Komplikationen [\[97\]](#). Patienten, die innerhalb von vier Wochen vor der Operation weiterhin rauchten, hatten ein signifikant erhöhtes Risiko für schwere postoperative Verläufe. Auch eine Metaanalyse [\[98\]](#) ergab, dass ein Rauchstopp mindestens einen Monat vor elektiven Eingriffen - vorwiegend orthopädischer und allgemeinchirurgischer Natur - mit einer Reduktion postoperativer Komplikationen assoziiert ist. Die Dauer der Rauchfreiheit spielt dabei eine entscheidende Rolle: Jede zusätzliche Woche präoperativer Abstinenz ist mit einer weiteren Risikoreduktion assoziiert. Besonders effektiv zeigen sich kombinierte Interventionen aus Verhaltenstherapie und medikamentöser Unterstützung, die mindestens vier Wochen vor dem Eingriff beginnen [\[99\]](#). Patienten, die mindestens drei Wochen vor der Operation mit dem Rauchen aufhören, weisen dagegen Komplikationsraten auf, die mit denen lebenslanger Nichtraucher

vergleichbar sind [100], [97]. Diese Erkenntnisse sind insbesondere im Rahmen moderner ERAS- (Enhanced Recovery After Surgery) oder Fast-Track-Konzepte von Relevanz. Diese multimodalen, perioperativen Behandlungsstrategien integrieren Tabakentwöhnung als eine ihrer zentralen evidenzbasierten Maßnahmen [101], [102]. Angesichts der häufig mehrwöchigen Intervalle zwischen Diagnose und Operation sollten alle Arztkontakte genutzt werden, um Patienten niedrigschwellig auf Entwöhnungsprogramme hinzuweisen und diese aktiv anzubieten [103]. Eine Zunahme an Therapiekonzepten mit einem neoadjuvanten Anteil bieten optimale zeitliche Bedingungen, um rechtzeitig vor einer OP eine Tabakentwöhnung einzuleiten. Die präoperative Phase stellt ein „window of opportunity“ dar, da Patienten in dieser Zeit eine erhöhte Bereitschaft zur Verhaltensänderung zeigen [104], [105].

4.2.3.2 Positive Effekte der Tabakentwöhnung bei Strahlentherapie

Die Effekte des Rauchens im Zusammenhang mit einer Strahlentherapie wurden in mehreren retrospektiven Analysen sowie einer prospektiven Kohortenstudie beschrieben. Bei Patienten mit NSCLC in lokalisierten oder lokal fortgeschrittenen Stadien, die sich einer Strahlentherapie unterzogen, war Tabakrauchen ein unabhängiger negativer Prädiktor des Therapieansprechens, teilweise auch des Gesamtüberlebens [106], [107], [108], [109], [110]. Bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC) im Stadium limited disease, die mit einer Radiochemotherapie behandelt wurden, konnte gezeigt werden, dass die Beendigung des Tabakrauchens die Prognose verbessert [111].

Während einer Bestrahlung treten Infektionen bei Rauchern gehäuft auf [112], [113]. In einer dieser Untersuchungen war das Langzeitüberleben verkürzt, wenn Infektionen auftraten [113]. Eine andere Studie [114] untersuchte 83 Patienten, die eine kurative Strahlentherapie bei Lungenkarzinom erhielten, hinsichtlich des Auftretens einer Strahlenpneumonitis. Neben dem Performance-Status und der Lungenfunktion war der Raucherstatus ein Prädiktor für das Auftreten einer Strahlenpneumonitis. Ferner zeigte eine retrospektive Analyse speziell nach Strahlen-Chemotherapie des NSCLC ein erhöhtes Sekundärmalignom-Risiko bei Tabakkonsum [115].

4.2.3.3 Positive Effekte der Tabakentwöhnung bei medikamentösen systemischen Therapien

Die Interaktion von Tabakrauchen mit medikamentösen systemischen Therapien bei Patienten mit Lungenkarzinom ist in einer Vielzahl von in vitro, Pharmakodynamik (PD)/-kinetik (PK)-Studien sowie retro- und prospektiven klinischen Studien beschrieben. Systematische Reviews [116], [117], [118] fassen die bestehende Evidenz für eine Zunahme an Resistenzen (z.B. durch Inhibition von Apoptose), eine erhöhte Medikamentenclearance (z.B. durch Induktion von Enzymen aus der Cytochrom P450-Familie) mit reduzierten Plasmaspiegeln und damit verbundenen reduzierten Wirksamkeit, sowie einer reduzierten Lebensqualität (z.B. signifikant mehr Husten, Luftnot und Fatigue) zusammen [119]. Diese Effekte liegen besonders ausgeprägt in der Gruppe der aktiv Rauchenden vor, sind aber teilweise auch weiterhin bei Patienten nachzuweisen, die das Rauchen beendet haben.

In der Gruppe der Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) ist der EGFR-Erstlinien-TKI Erlotinib am besten untersucht [116], [117], [118]. Auch hier steht vor allem die erhöhte Clearance mit niedrigeren Plasmaspiegeln bei rauchenden Patienten im Vordergrund. In einer Sekundäranalyse [120] von 7 Phase 2 und 3 Studien zu Erlotinib bei soliden Tumoren (darunter 4 NSCLC-Studien) war die Clearance unter Rauchern um 24% schneller im Vergleich zu Nicht- oder Nierauchern.

Mehrere systematische Reviews, auch mit Meta-Analyse, haben sich der Frage gewidmet, ob die Wirksamkeit der Immuncheckpointinhibitoren (ICI) vom Raucherstatus abhängig ist [121], [122], [123], [124]. Die früheste Arbeit nach Zulassung von ICI bei NSCLC untersuchte aus neun RCT die Wirksamkeit von ICI in Abhängigkeit vom Raucherstatus [121]. Darin wurde in drei Studien beobachtet, dass eine hohe PD-L1-Expression ($\geq 50\%$) mit aktivem oder ehemaligem Raucherstatus korrelierte. Bei der Behandlung mit ICI war die Gesamtansprechrate (ORR) in der Gruppe der aktiven und Ex-Rauchern höher als in der Gruppe der Nieraucher (22,5% gegen 10,3%).

In einer kürzlich veröffentlichten Meta-Analyse [122], die insgesamt 10.283 Patienten aus 17 Phase III Studien zu ICI bei Lungenkarzinom untersuchte, ließen sich die Unterschiede in der Wirksamkeit der Therapie in Abhängigkeit vom Raucherstatus (aktive Raucher/ ehemalige Raucher vs. Nieraucher) nicht mehr nachweisen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass ICI sowohl für Raucher als auch für Nieraucher mit Lungenkarzinom von Vorteil sind (gepoolte HR für das OS 0,74 (KI 0,59-0,92) bzw. 0,73 (KI 0,67-0,80)).

In einer retrospektiven Arbeit [125] unter NSCLC-Patienten im Stadium IV wurde beobachtet, dass aktive oder ehemalige Raucher, die eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ aufwiesen und mit Pembrolizumab in der Erstlinie behandelt wurden, ein signifikant verlängertes PFS und OS im Vergleich zu Nierauchern erreichten. Im Gegensatz dazu hatten Nieraucher ein signifikant längeres PFS (HR 0,68, KI 0,49-0,95, $p = 0,0255$) und OS (HR 0,66, KI 0,45-0,97, $p = 0,0356$) im Vergleich zu aktiven oder ehemaligen Rauchern, wenn sie mit Chemotherapie behandelt wurden.

Es gibt Hinweise darauf, dass ehemalige Raucher im Vergleich zu aktiv Rauchenden in Bezug auf die Immuntherapie eine bessere Prognose haben. Dies wird z.B. in der KEY-NOTE-24-Studie [126] deutlich (HR Krankheitsprogression oder Versterben bei ehemaligen Rauchern 0,47 (KI 0,33-0,67) vs. aktiven Rauchern mit 0,68 (KI 0,36-1,31)). Ein Grund könnten immunsuppressive Effekte durch das aktive Tabakrauchen sein [124].

4.2.3.4

Positive Effekte der Tabakentwöhnung auf Zweitkarzinome

In einer 2021 publizierten retrospektiven Kohortenstudie [127] ($n=7059$) war das Risiko für ein pulmonales Zweitkarzinom signifikant mit der Anzahl an Packungsjahren (HR 1,18 pro 10 Packungsjahren) sowie der Anzahl an täglich gerauchten Zigaretten (HR 1,30 pro 10 täglich gerauchten Zigaretten) assoziiert. Ein Rauchstopp nach der Diagnose des ersten Lungenkarzinoms war mit einer 83%igen Reduktion für das Auftreten eines pulmonalen Zweitkarzinoms verbunden (HR 0,17). In einer weiteren Kohortenstudie [128] ($n=986$) war das Risiko für ein pulmonales Zweitkarzinom unter Patienten, die nach der Diagnose aufgehört hatten zu rauchen, deutlich niedriger als unter Patienten mit nach Diagnose fortgesetzten Konsum (HR 0,31 (KI 0,14-0,67)). In einem systematischen Review mit Metaanalyse [129], das 2022 publiziert worden ist, war das Risiko für Zweitkarzinome unterschiedlicher Entität für ehemalige Rauchende mit einem RR von 1,42 (KI 1,20-1,67) und für aktive Rauchende mit einem RR von 2,76 (KI 2,29-3,33) erhöht.

Zusammenfassend zeigen diese Daten, dass das Risiko für Zweitkarzinome vor allem unter Patienten, die nach Diagnose des Primärtumors weiter rauchen, deutlich erhöht ist und ein Rauchstopp das Risiko erheblich reduziert.

4.3 Berufliche Exposition und Lungenkrebs

4.6	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2026
EK	Die Einhaltung der gesetzlichen Arbeitsschutzvorschriften gewährleistet mit einer ständigen wissenschaftlichen Überprüfung und Risikobewertung von Gefahrstoffen eine weitgehende Minimierung der Gefährdung durch kanzerogene Noxen am Arbeitsplatz.	
	Starker Konsens	

Die Zusammenhänge zwischen exogenen Noxen und der Entstehung von Lungenkrebs sind im Kapitel „Epidemiologie“ dargestellt. Grundsätzlich kann eine berufliche Tätigkeit zu einer Exposition gegenüber jeder dieser Noxen führen.

In Deutschland ist der Arbeitsschutz und damit grundsätzlich die Prävention und die Minimierung jeglicher Gefährdungen gesetzlich geregelt (Arbeitssicherheitsgesetz 1973, Arbeitsschutzgesetz 1995). Die Gefahrstoffverordnung nimmt explizit Bezug auf kanzerogene Stoffe und legt im Anhang IV Herstellungs- und Verwendungsverbote für bestimmte Stoffe, Zubereitungen und Erzeugnisse, die krebserzeugende oder erbgut-verändernde Eigenschaften haben, fest. In Österreich bestehen analoge Regelungen.

Entsprechend der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die kanzerogene Wirkung von Arbeitsstoffen werden Gefahrstoffe regelmäßig von verschiedenen Organisationen (v.a. DFG, Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK- und BAT-Kommission) und IARC, International Agency for Research on Cancer) bewertet und eingestuft.

Die Festlegung von gesundheitlich unbedenklichen Grenzwerten für kanzerogene Stoffe ist nicht möglich, da nach den bisherigen Erkenntnissen über die Pathomechanismen der Karzinogenese auch im Niedrigdosisbereich zumindest eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung angenommen werden muss, so dass das Risiko mit abnehmender Expositionshöhe sich zwar verringert, dann epidemiologisch nicht mehr nachweisbar, aber nicht völlig auszuschließen ist.

Gleichfalls aus der Gefahrstoffverordnung ergibt sich die Pflicht des Arbeitgebers, die Arbeitsplätze bezüglich ihrer Gefährdungen zu beurteilen. Für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Stoffen werden folgende Vorgaben gemacht:

- Es ist eine Substitution des Stoffes durch einen weniger gefährlichen anzustreben.
- Wenn dies technisch nicht möglich ist, soll eine Verarbeitung im geschlossenen System erfolgen.
- Die Einhaltung von Arbeitsplatzgrenzwerten ist sicherzustellen.
- Wenn diese nicht gewährleistet werden kann, sind weitere technische und persönliche Schutzmaßnahmen notwendig.

Der Problematik der Beurteilung von neuentwickelten Arbeitsstoffen versucht die Europäische Gemeinschaft mit der sog. REACH-Verordnung zu begegnen, die die Regist-

rierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe regelt. Die Verantwortung für die Einhaltung dieser Verordnung liegt bei den Herstellern bzw. Importeuren.

Grundsätzlich wird trotz der verbesserten gesetzlichen Vorschriften eine Grauzone beziehungsweise Latenzzeit zwischen der Verwendung neuer Arbeitsstoffe und endgültiger Risikobewertung verbleiben. Als Beispiel für den Einsatz neuer Arbeitsstoffe, deren Risikobewertung noch nicht abgeschlossen ist, seien die Nano-Partikel genannt.

Nur durch eine konsequente und verantwortungsvolle Zusammenarbeit von Wissenschaftlern, Gesetzgebern, Herstellern und Arbeitgebern können so folgenschwere Fehler und Verzögerungen in der Primärprävention durch Nichtberücksichtigen von Erkenntnissen, wie sie z. B. seinerzeit beim Asbest eingetreten sind (Bestätigung der Lungenkanzerogenität 1933, durchgängiges Asbestverbot in Deutschland 1993, EU-weites Verbot 2005), vermieden werden. Der Erfolg dieser spät eingeführten Präventionsmaßnahmen wird auf Grund der langen Latenzzeiten von ca. 30-50 Jahren erst ab ca. 2020 durch einen stetigen Rückgang der Zahlen für asbestbedingten Lungenkarzinome zu belegen sein.

Die Sekundärprävention in der Arbeitsmedizin ist bezüglich Krebserkrankungen v. a. durch lebenslange nachgehende (nach Expositionsende erfolgende) arbeitsmedizinische Vorsorge geregelt. Diese werden durch die GVS – Gesundheitsvorsorge c/o Berufsgenossenschaft ETEM (Energie Textil Elektro Medienerzeugnisse) organisiert.

Bei begründetem Verdacht auf eine Berufskrankheit sind Ärzte und Ärztinnen verpflichtet, eine Verdachtsanzeige über eine Berufskrankheit an den Träger der Gesetzlichen Unfallversicherung (Berufsgenossenschaft, Unfallkasse) oder an den Staatlichen Gewerbearzt / Landesgewerbearzt zu übermitteln.

4.4 Private Lebensführung und Ernährung

4.7	Evidenzbasierte Empfehlung	ausgesetzt 2026
Empfehlungsgrad 0	Ernährung, die reich an Früchten, frischen Gemüsen und Tomaten ist, verringert das Erkrankungsrisiko für Lungenkrebs und wird daher empfohlen. Empfehlung aus 2010	
	Konsens	

Physikalische Aktivität führt im Vergleich zu sitzender Tätigkeit zu einer Verringerung des Lungenkrebsrisikos, auch unter Berücksichtigung des Zigarettenrauchens [\[130\]](#), [\[131\]](#), [\[132\]](#).

Ebenso wirkt eine Ernährung, die reich an Früchten und Gemüse ist, protektiv [\[14\]](#), [\[133\]](#), [\[134\]](#), [\[135\]](#), [\[136\]](#), [\[137\]](#). In einer großen europäischen Studie sowie einer zusammenfassenden Analyse von 7 Kohorten wurde ein starker protektiver Effekt ausschließlich [\[138\]](#) beziehungsweise vorzugsweise [\[139\]](#) der Einnahme von Früchten und weniger dem Verzehr von Gemüse zugeschrieben. Nach der vorherrschenden Hy-

pothese beruht dieser Effekt auf dem Vorhandensein von Antioxidantien, die den oxidativen DNA-Schaden der Zelle und damit das Krebsentstehungsrisiko verringern [140].

Einzelne Nahrungsbestandteile wurden in Klassen gruppiert oder auch einzeln analysiert. Dabei zeigte sich für Tomaten [141], [142], [143] und Kreuzblütengewächse (Gemüsekohlarten wie Weißkohl, Rotkohl, Brokkoli, Blumenkohl, Rosenkohl, Senfkohl, Kohlrabi, aber auch Radieschen, Raps, Senf, Meerrettich und Kresse) [136], [143] ein verringertes Risiko (Evidenzgrad 4). Entsprechende Studien basieren entweder auf der Auswertung entsprechender Fragebögen oder der Analyse von assoziierten, antioxidativ wirksamen Mikronährstoffen im Blut, anderen Flüssigkeiten oder Körperbestandteilen. So ergab eine Metaanalyse für Selen mittels Fragebogen zwar keine positive Assoziation, während erhöhte Selenspiegel mit Blut und in Zehennägeln auf einen protektiven Effekt hinwiesen [144].

Mehrere Untersuchungen, die sowohl die Nahrungsaufnahme dokumentierten als auch Blutkonzentrationen maßen, wiesen für Carotinoide eine Protektion aus [145], [146], [147], [148], [149], [150]. Sie haben zu den großen Chemopräventionsstudien geführt, die jedoch weitgehend negativ ausfielen bzw. teilweise sogar eine schädliche Wirkung zeigten (s.u.). Kohortenstudien wiesen zwar tendenziell ebenfalls auf einen protektiven Effekt einer Vielzahl von Carotinoiden [133], [141], [151] und eines antioxidativen Index [148] hin. Die Zusammenführung der Daten von 7 solcher Studien konnte jedoch für keines der Carotinoide außer β -Kryptoxanthin eine starke protektive Assoziation aufzeigen [147]. Die Datenlage für Vitamin C ist suggestiv für einen positiven Effekt, während für Vitamin A keine Aussagen getroffen werden konnten [152]. Dagegen waren erhöhte Serumspiegel von Vitamin B6 mit einem verminderten Lungenkrebsrisiko behaftet, von Folaten oder Vitamin B12 hingegen nicht [153].

In den letzten Jahren wurden vermehrt pflanzenchemische Wirkstoffe wie Flavonoide und Isothiozyanate untersucht. Diese niedermolekularen Substanzen werden von Pflanzen gebildet und haben entweder eine potente antioxidative Aktivität (Flavonoide) oder induzieren Phase-2-Detoxifikationsenzyme wie Glutathion-S-Transferase (Isothiozyante) und könnten darüber antikanzerogen wirken. Bei Isothiozyanaten handelt es sich um Metabolite von Glukosinolaten, die in hoher Konzentration bei Kreuzblütengewächsen vorkommen. Ähnlich wie bei dieser Gemüsesorte war das Lungenkrebsrisiko niedriger bei vermehrter Einnahme oder erhöhten Urinspiegeln von Isothiozyanaten [154], [155], [156]. Ebenso gibt es hinreichende Evidenz, dass Flavonoide, insbesondere Quercetin, in ähnlicher Weise zu einer Reduktion der Lungenkrebsrate führen können [157], [158], [159] (Evidenzgrad 3a).

Flavonoide kommen vor in Äpfeln, Sellerie, Zwiebeln, Teeblättern, Zitrusfrüchten, Beeren und Soja [158]. Knoblauch war hingegen nicht protektiv gegenüber Lungenkrebs [160]. Insofern ist anzunehmen, dass organischer Schwefel, der sowohl in hoher Konzentration in Zwiebeln aber auch Knoblauch vorkommt, nicht für den protektiven Effekt verantwortlich ist [158].

Hoher Alkoholkonsum ist mit einem erhöhtem Lungenkrebsrisiko assoziiert [161] ebenso wie ein erniedrigter Body-Mass-Index [146], [162]. Beim Alkoholkonsum scheint Bier eher einen negativen Einfluss zu haben, während Weinkonsum eher mit einer Verringerung des Lungenkrebsrisikos assoziiert ist [163]. Der Effekt von Alkoholkonsum auf das Lungenkrebsrisiko ist epidemiologisch nur schwer von einem häufig begleitenden Zigarettenkonsum abzugrenzen, welcher möglicherweise für diese Assoziation verantwortlich ist.

4.5 Medikamentöse Primär- und Sekundärprävention (Chemoprävention)

4.8	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Eine medikamentöse Primär- oder Sekundärprävention kann bislang außerhalb von Studien nicht empfohlen werden.	
Evidenzlevel 2	[164] , [165] , [166] , [167] , [168] , [169] , [170] , [171] , [172] , [173]	
	Konsens	

Ausgehend von experimentellen Daten und weiteren Beobachtungen [\[140\]](#), die die Hypothese unterstützten, dass β -Carotine und Retinoide möglicherweise chemopräventiv wirken, wurden drei große randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Chemopräventionsstudien in Hochrisikopopulationen (starken Rauchern) initiiert [\[166\]](#), [\[167\]](#), [\[164\]](#). Bei keiner dieser Studien konnte ein protektiver Effekt beobachtet werden (Evidenzgrad 1b). Darüber hinaus war bei zwei Studien die β -Carotिंगabe sogar mit einem erhöhtem Lungenkrebsrisiko assoziiert [\[164\]](#), [\[168\]](#) (Evidenzgrad 2b).

Ebenfalls negative Ergebnisse ergaben sich in großen Studien für die Gabe von Aspirin [\[168\]](#), [\[169\]](#), [\[165\]](#), Vitamin E [\[170\]](#), Retinyl palmitate [\[171\]](#), [\[172\]](#), N-Acetylcystein [\[172\]](#) und andere Substanzen (Übersicht bei: [\[172\]](#)).

Diese insgesamt ernüchternden Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Rolle von Mikronährstoffen in der Chemoprävention komplexer sind als zunächst angenommen. Auch haben sie dazu geführt, keine weiteren großen Studien mehr zu initiieren, sondern eher kleine Studien durchzuführen, die als Zielpunkt geeignete Surrogat-Biomarker der pulmonalen Karzinogenese untersuchen [\[172\]](#).

Ebenso ist die Datenlage bei Studien zur sekundären Prävention des Lungenkrebs eher ernüchternd. N-(4-hydroxyphenyl)retinamide (4-HPR) war nicht effektiv bzgl. einer Reversion von Plattenepithelmetaplasie, Dysplasie oder anderer genetischer und phänotypischer Abnormitäten im Bronchialepithel von Rauchern [\[173\]](#). Gleichfalls zeigte Isotretinoin keinen Einfluss auf eine Plattenepithelmetaplasie [\[173\]](#). Inhalierbare Kortikosteroide zeigten keinen Effekt bzgl. einer Regression älterer bronchialer Dysplasien oder der Prävention neu aufgetretener Läsionen [\[174\]](#). 13-cis-retinoic acid (13cRA) wies hingegen eine signifikante Aktivität in Bezug auf eine Verringerung bzw. Reversion einer Leukoplakie der Mundschleimhaut auf. Es war ebenfalls aktiv in Bezug auf die Entstehung von sekundären Zweitkarzinomen in der Lunge oder dem Ösophagus bei Überlebenden eines Kopf-Hals-Karzinoms [\[175\]](#).

5 Früherkennung des Lungenkarzinoms

5.1 Bildgebende Verfahren

5.1.1 Einleitung

Die späte Diagnose ist mitverantwortlich für die hohe Sterblichkeit an einem Lungenkarzinom. Die Notwendigkeit eines Früherkennungsprogramms ist daher unumstritten. Während hierfür im letzten Jahrhundert zunächst die Effektivität regelmäßiger Röntgen Thorax-Untersuchungen letztendlich ohne evidenten Nutzen untersucht wurde, kam mit der Einführung der Computertomographie (CT) und insbesondere der dosisreduzierten helikalen Spiral-CT als sehr sensibler Methode zur Detektion auch kleiner Lungenrundherde in den 1990er Jahren erneut Interesse an der radiologischen Früherkennung von Lungenkarzinomen auf. Frühe, nicht randomisierte CT-Studien konnten die Machbarkeit einer Früherkennung von Lungenkarzinomen nachweisen. Anfang der 2000er initiierten mehrere Arbeitsgruppen in den USA und in Europa eine Reihe großer randomisiert-kontrollierter Studien zur Lungenkrebs-Früherkennung mittels Niedrigdosis-Computertomografie (CT), deren Ergebnisse auch unter Einbezug der Nachbeobachtungsintervalle bereits seit einigen Jahren als Vollpublikationen vorliegen. Auf der Ebene der Europäischen Union (EU) resultierte die wissenschaftliche Nutzen-Risiko-Abwägung in Form eines systematischen Reviews aller randomisiert-kontrollierten Studien durch das von der EU-Kommission beauftragte Konsortium Science Advice for Policy by European Academies (SAPEA) vom März 2022 in einer starken Empfehlung zur Etablierung von Lungenkrebsfrüherkennungs-Programmen mittels Niedrigdosis-CT bei Rauchern und Ex-Rauchern mit hohem Lungenkarzinom-Risiko (auf der Basis von Alter und Tabakrauchexposition als Risikokriterien) innerhalb der EU-Mitgliedsstaaten [Science Advice for Policy by European Academies (SAPEA). Improving cancer screening in the European Union: Evidence review report (1.0). SAPEA, Berlin, 2022; European Commission: Directorate-General for Research and Innovation, Group of Chief Scientific Advisors. Cancer screening in the European Union. 2022 02.03.2022 [cited 2025 03.02.2025]; Available from: <https://data.europa.eu/doi/10.2777/867180>]. Im Dezember 2022 empfahl der EU-Rat in seiner überarbeiteten Empfehlung zur Krebsfrüherkennung die schrittweise Evaluation einer Implementierung von Lungenkrebsfrüherkennungs-Programmen mittels Niedrigdosis-CT in Risikopopulationen [Council Recommendation of 9 December 2022 on strengthening prevention through early detection: A new EU approach on cancer screening replacing Council Recommendation 2003/878/EC 2022/C 473/01 (OJ C, C/473, 13.12.2022, p. 1, CELEX: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32022H1213\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32022H1213(01)))]

5.1.2 Röntgen Thorax-Übersicht, allein oder in Kombination mit zytologischen Sputumuntersuchungen

5.1	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Bei asymptomatischen Risikopersonen für ein Lungenkarzinom soll eine Früherkennung mittels Thoraxübersichtsaufnahmen allein oder in Kombination mit zytologischen Sputumuntersuchungen nicht erfolgen.	
Evidenzlevel 1	[176]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Studien zur Früherkennung von Lungenkarzinomen bei Risikopersonen mit bildgebenden Verfahren wurden zunächst unter Einsatz der Röntgenthoraxübersichtsaufnahmen bei starken Rauchern in den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts durchgeführt. In randomisierten multizentrischen Studien in den USA [\[177\]](#), [\[178\]](#), [\[179\]](#), [\[180\]](#) und der damaligen Tschechoslowakei [\[181\]](#) wurde die Thoraxübersichtsaufnahme allein sowie in Kombination mit zytologischen Sputumuntersuchungen eingesetzt. Die US-amerikanische PLCO-Studie (Prostate, Lung, Colorectal, Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial) war darunter mit 154.934 Teilnehmern die größte randomisiert-kontrollierte Studie. Es wurden Raucher und Nichtraucher im Alter von 55-74 Jahre eingeschlossen. Die Mortalitäts-Daten wurden 2011 publiziert [\[182\]](#) und fanden mit Daten acht weiterer Studien (mit insgesamt 453.965 Probanden) Eingang in ein Cochrane-Review [\[176\]](#). Jährliche Röntgenthorax-Übersichten über 4 Jahre und eine Nachbeobachtung von 13 Jahren führten in der PLCO-Studie nicht zu einer Reduktion der Lungenkarzinom-Sterblichkeit im Vergleich zur Standard-Versorgung (RR 0.99, 95% CI 0.91 bis 1.07). In der Metaanalyse und dem Vergleich verschieden intensiver Screeningkonzepte zeigte sich eine statistisch nicht signifikant erhöhte Lungenkarzinom-Sterblichkeit um 11% (RR 1.11, 95% CI 1.00 bis 1.23) bei intensiverem Screening mittels Röntgenthorax-Übersichten im Vergleich zu weniger intensivem Screening. Wenn jährliche Röntgenthorax-Übersichten mit einer zytologischen Sputumuntersuchung kombiniert wurden, war ein statistisch ebenfalls nicht signifikanter Trend zu einer reduzierten Lungenkarzinom-Sterblichkeit (RR 0.88, 95% CI 0.74 bis 1.03) im Vergleich zu alleinigen jährlichen Röntgenthorax-Übersichten zu beobachten.

5.1.3 Niedrigdosis-Computertomographie des Thorax

Die durch das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz (BMUV) am 17. Mai 2024 veröffentlichte und am 1. Juli 2024 in Kraft getretene *Verordnung über die Zulässigkeit der Anwendung der Niedrigdosis-Computertomographie zur Früherkennung von Lungenkrebs bei rauchenden Personen (Lungenkrebs-Früherkennungs-Verordnung – LuKrFrühErkV)* gibt den gesetzlichen Rahmen zur sicheren Anwendung der Niedrigdosis-CT zur Früherkennung von Lungenkarzinomen in einem definierten Kollektiv von Personen mit einem hohen Risiko

für die Ausbildung von Lungenkarzinomen aus Strahlenschutz-Sicht vor <https://www.recht.bund.de/bgbl/1/2024/162/VO.html>.

Gleichzeitig bildet die LuKrFrühErkV die Basis für die derzeit durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in Erarbeitung befindliche Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL) zur Einführung der Lungenkrebsfrüherkennung mittels Niedrigdosis-Computertomografie bei Rauchern.

Die LuKrFrühErkV macht gesetzlich verbindliche Vorgaben für die ärztliche Behandlung im Rahmen der Lungenkrebsfrüherkennung mittels Niedrigdosis-CT in Deutschland, die in Tabelle 10 gelistet sind.

Tabelle 11: Gesetzliche Vorgaben in der Lungenkrebs-Früherkennungs-Verordnung (LuKrFrühErkV) für die ärztliche Behandlung im Rahmen der Lungenkrebsfrüherkennung mittels Niedrigdosis-CT in Deutschland

Gesetzliche Vorgaben in der Lungenkrebs-Früherkennungs-Verordnung (LuKrFrühErkV)	Paragraph in der LuKrFrühErkV
Zulässigkeit von Untersuchungen zur Lungenkrebsfrüherkennung anhand von Alter, Tabakrauchexposition, Dauer der Nikotinkarenz und des medizinischen Eignungsprofils sowie Notwendigkeit eines Berichts zur Eignungsprüfung und Information von Teilnehmern	§ 2
Prüfung der Zulässigkeitsvoraussetzung und Stellung der rechtfertigenden Indikation durch Radiologen auf der Basis des Berichts zur Eignungsprüfung nach § 2	§ 3
Anforderungen an CT-Scanner, Befundarbeitsplatz, Durchführung der Untersuchung und Software zur computerassistierten Detektion	§ 4
Befundung der Untersuchung mit Erst- und Zweitbefunder Prinzip, jeweils unter Einbeziehung einer Software zur computerassistierten Detektion	§ 5
Anforderungen an das ärztliche Personal: a) Ärzte aus den Bereichen Allgemeinmedizin, Innere Medizin und Arbeitsmedizin (Eignungsprüfung mit Berichterstellung gemäß § 2), b) Radiologen (Erst- und Zweitbefunder mit jeweils Mindestuntersuchungszahlen)	§ 6
Ärztliche Qualitätssicherung	§ 7

Unsere nachfolgenden Leitlinien-Empfehlungen ergänzen die Vorgaben der LuKrFrühErkV. Gleichzeitig weisen wir in dem Hintergrundtext auf neue wissenschaftliche Evidenz zur weiteren Optimierung von strukturierten Programmen zur Lungenkrebsfrüherkennung mit Niedrigdosis-CT hin, die bei dem LuKrFrühErkV-Erstellungsprozess noch nicht bewertet bzw. einbezogen wurden. Diese neue Evidenz bezieht sich vorrangig auf die Steigerung des Nutzens durch Einbezug von Risikomodellen, detail-

lierte Nutzen-Risiko-Betrachtungen in Subgruppen sowie den Verzicht auf das Nikotinkarenz-Kriterium bei der Zulässigkeit von Untersuchungen zur Lungenkrebsfrüherkennung.

5.2	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	Asymptomatische Risikopersonen für ein Lungenkarzinom, definiert durch: • ein Alter zwischen 50 und höchstens 75 Jahren • einer Raucheranamnese von ≥ 15 Zigaretten/Tag für mindestens 25 Jahre oder ≥ 10 Zigaretten pro Tag für mindestens 30 Jahre * sowie • fehlender bzw. weniger als 10-jähriger Nikotinkarenz ** profitieren in der Regel von einem strukturierten Lungenkarzinom-Früherkennungsprogramm mittels jährlicher Niedrigdosis-CT-Untersuchungen. *In den gesetzlich verbindlichen Zulässigkeitsvoraussetzungen der Lungenkrebs-Früherkennungs-Verordnung wurde die in NELSON und LUSI verwendeten Kriterien der Tabakrauch-Exposition zu „ein Zigarettenkonsum mit einer Dauer von mindestens 25 Jahren ... und von mindestens 15 Packungsjahren“ zusammengefasst. ** Neue Evidenz konnte bereits zeigen, dass durch den Verzicht auf das Nikotinkarenz-Kriterium Niedrigdosis-CT-Lungenkrebs-Screeningprogramme weiter optimiert werden können.	
Evidenzlevel 1	[183] , [184] , [185]	
	Starker Konsens	

5.3	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Nutzen und Risiken von Lungenkrebs-Screening hängen vorrangig von den beiden Faktoren Lungenkrebsrisiko und verbleibender Lebenserwartung ab. Diesbzgl. erscheinen die derzeitigen in der Lungenkrebs-Früherkennungs-Verordnung benannten Einschluss-Kriterien zwar gangbar, aber nicht optimal. Daher sollte die Gültigkeit der Einschluss-Kriterien in der Lungenkrebs-Früherkennungs-Verordnung auf der Basis neuer Evidenz (u.a. Risikomodelle, Subgruppenanalysen) in mindestens dreijährigen Intervallen geprüft und bei hinreichender Evidenz angepasst werden.	
	Starker Konsens	

5.4	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Gemäß § 2 und § 6 Abs. 3 der Lungenkrebs-Früherkennungs-Verordnung erfolgt die Erfassung des Lungenkrebs-Risikos auf der Basis von Alter und Tabakrauchexposition und des medizinischen Eignungsprofils sowie Information bei potenziellen Teilnehmern gesetzlich verbindlich durch qualifizierte Ärzte aus den Bereichen Allgemeinmedizin, Innere Medizin und Arbeitsmedizin. Die Erfassung des Lungenkrebs-Risikos und des medizinischen Eignungsprofils bei potenziellen Teilnehmern einer Niedrigdosis-CT-Lungenkrebs-Früherkennungsmaßnahme sollte niederschwellig (z. B. auch telemedizinisch) auf der Basis der Anamnese und schon bekannter Vorerkrankungen erfolgen. Weitergehende Untersuchungen im Kontext der Lungenkrebs-Früherkennung sollten bei den in der Regel asymptomatischen Personen vermieden werden.	
	Starker Konsens	

5.5	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Das wesentliche Ziel der Erfassung des medizinischen Eignungsprofils gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 der Lungenkrebs-Früherkennungs-Verordnung durch qualifizierte Ärzte aus den Bereichen Allgemeinmedizin, Innere Medizin und Arbeitsmedizin ist der Einschluss von Teilnehmern in eine Niedrigdosis-CT-Lungenkrebs-Früherkennungsmaßnahme, die für eine kurativ intendierte Lungenkrebs-Behandlung geeignet sind. Gleichzeitig sollten hierdurch ungeeignete Personen von der Teilnahme ausgeschlossen werden, bei denen auf Grund einer geringen verbleibenden Lebenserwartung und daher einem hohen individuellen Risiko für Überdiagnosen und Übertherapien kein positives Nutzen-Risiken-Verhältnis vorliegt. Während die aktuell noch unzureichende Evidenz keine Definition von eindeutigen Ausschlusskriterien in Bezug auf die medizinische Eignung erlaubt, sollten die qualifizierten Ärzte bei der Eignungsprüfung Personen mit einem höheren Lebensalter (Alter ≥ 70 Jahre) und/oder einer hohen Komorbiditätslast auf das erhöhte Risiko durch Überdiagnosen und Übertherapien hinweisen.	
	Starker Konsens	

5.6	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Qualifizierte Ärzte aus den Bereichen Allgemeinmedizin, Innere Medizin und Arbeitsmedizin sollten bei Teilnehmern nach erstmaliger Durchführung einer Niedrigdosis-CT-Lungenkrebs-Früherkennungsmaßnahme bis zu einem Alter von 70 Jahren alle 5 Jahre sowie im Alter von 70 bis 75 Jahren mindestens alle 3 Jahre eine erneute Überprüfung des medizinischen Eignungsprofils gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 der Lungenkrebs-Früherkennungs-Verordnung durchführen, ggf. vorgezogen bei Bekanntwerden einer neuen hohen Komorbiditätslast. Bei einem Lebensalter der Teilnehmer von ≥ 70 Jahre und/oder einer neu aufgetretenen bzw. fortbestehenden hohen Komorbiditätslast sollten die qualifizierten Ärzte die Teilnehmer auf das erhöhte Risiko durch Überdiagnosen und Übertherapien hinweisen.	
	Starker Konsens	

5.7	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Rauchenden Patientinnen und Patienten, die sich einem Screening auf Lungenkarzinom unterziehen, soll eine Tabakentwöhnung mit psychosozialer und medikamentöser Unterstützung angeboten werden. In der medizinischen, pflegerischen und psychosozialen Gesundheitsversorgung soll Kurzberatung für Raucherinnen und Raucher zur Erreichung des Rauchstopps angeboten werden. Eine Kurzberatung zum Rauchstopp verdoppelt nach internationalen Studien die Effektivität des Screeningprogramms und ist kosteneffektiv.	
Evidenzlevel 1	1: Adaptation S3-Leitlinie Rauchen und Tabakabhängigkeit: Screening, Diagnostik und Behandlung (2021) [85], [94], [186], [84]	
	Starker Konsens	

5.8	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Gemäß § 1, § 5 und § 6 der Lungenkrebs-Früherkennungs-Verordnung soll die LDCT-Befundung durch einen Erstbefunder sowie bei kontroll- und abklärungsbedürftigen Befunden zusätzlich und unabhängig vom Erstbefunder durch einen Zweitbefunder erfolgen, jeweils zunächst ohne und anschließend unter Nutzung einer Software zur computerassistierten Detektion. Darüber hinaus sollte bei Bedarf der Erstbefunder auch eine Zweitbefundung anfordern. Die Software zur computerassistierten Detektion, Volumetrie und Berechnung der Volumenverdopplungszeit sollte qualitätsgesichert und für den Erst- und Zweitbefunder identisch sein.	
	Starker Konsens	

5.9	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Als Klassifikation für die standardisierte Befundung und Risikobewertung von mittels Niedrigdosis-CT detektierter Befunde soll in Deutschland einheitlich die modifizierte Lung-RADS Klassifikation von 2022 mit integrierter Volumenverdopplungszeit (V-Lung-RADS 2022) verwendet werden. Hierbei sind die Befunde wie folgt gemäß V-Lung-RADS 2022 radiologischerseits einzustufen und nachzuverfolgen bzw. zur weiteren Abklärung vorzustellen: • Lung RADS 0 Befunde als unvollständig (Vergleich mit früherer Thorax-CT, erneute Niedrigdosis-CT-Bildgebung oder Niedrigdosis-CT nach 1-3 Monaten), • Lung RADS 1 und 2 Befunde als negativ (reguläre Niedrigdosis-CT-Verlaufskontrolle nach mindestens 12 Monaten), • Lung RADS 3 und 4A Befunde als kontrollbedürftig (vorgezogene Niedrigdosis-CT-Verlaufskontrolle nach 6 bzw. 3 Monaten) und • Lung RADS 4A (PET), 4B und 4X als abklärungsbedürftig (Vorstellung zur Abklärung in einer auf Untersuchung und Behandlung von Lungenkrebs spezialisierten Einrichtung mit initialer Fallvorstellung in einer interdisziplinären Fallkonferenz)	
	Starker Konsens	

5.10	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Ein Facharzt für Radiologie, der an einer Einrichtung tätig ist, die auf die Untersuchung und Behandlung von Lungenkrebs spezialisiert ist, und als qualifizierter Zweitbefunder gemäß § 5 Abs. 2 und § 6 Abs. 1 und 2 der Lungenkrebs-Früherkennungs-Verordnung CT-Untersuchungen befundet, sollte gleichzeitig auch Erstbefundungen im Rahmen einer Lungenkrebs-Früherkennungsmaßnahme mittels Niedrigdosis-CT durchführen.	
	Starker Konsens	

5.11	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Die weitere Diagnostik und Therapie von abklärungsbedürftigen Befunden im Rahmen einer Niedrigdosis-CT-Lungenkrebs-Früherkennungsmaße soll zeitnah in einer auf die Untersuchung und Behandlung von Lungenkrebs spezialisierten Einrichtung (gemäß der Anforderungskriterien in Tabelle 15) erfolgen. Die Zusammenarbeit zwischen Erst- und Zweitbefunder sowie der Übergang in die klinische Versorgung an einer auf die Untersuchung und Behandlung von Lungenkrebs spezialisierten Einrichtung sollen in einer Kooperationsvereinbarung geregelt werden.	
	Starker Konsens	

5.12	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	In Analogie zu den inzidentellen pulmonalen Rundherden (Kapitel 6.4) sollte bei abklärungsbedürftigen Screening-detektierten pulmonalen Rundherden (gemäß § 1 der Lungenkrebs-Früherkennungs-Verordnung) über die weitergehende bildgebende Diagnostik (z.B. FDG-PET/CT-Untersuchung) und das zu wählende Verfahren zur pathologischen Diagnosesicherung (Bronchoskopie mit transbronchialer Biopsie, CT-gesteuerte transthorakale Biopsie oder minimal-invasive chirurgische Resektion) in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard einer auf die Untersuchung und Behandlung von Lungenkrebs spezialisierten Einrichtung entschieden werden.	
	Starker Konsens	

5.13	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Eine strukturierte epidemiologische Qualitätssicherung stellt einen wesentlichen Baustein für die Prozess- und Ergebnisevaluation sowie Optimierung einer Niedrigdosis-CT-Lungenkrebs-Früherkennungsmaßnahme dar. Hierzu sollte eine Einwilligung der Teilnehmer für • eine zentrale Speicherung der im Rahmen des Lungenkrebs-Screenings und nachfolgender Behandlungen erhobenen Daten, • Abgleiche mit Einwohnermeldeämtern und Krebsregistern und • für Forschungszwecke zur Optimierung des Lungenkrebs-Screeningprogramms eingeholt werden. § 7 der Lungenkrebs-Früherkennungs-Verordnung verpflichtet den Strahlenschutzverantwortlichen der Screening-Einheit zur anonymisierten Erhebung und Aufzeichnung folgender Parameter bei Teilnehmern an einer Lungenkrebs-Früherkennungsmaßnahme mittels Niedrigdosis-CT: • Anzahl der untersuchten Personen • Anzahl der kontrollbedürftigen Befunde • Anzahl der abklärungsbedürftigen Befunde Darüber hinaus ist spätestens mit Inkrafttreten der Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses die Erfassung folgender weiterer Parameter bei abklärungsbedürftigen Befunden wünschenswert: • Anteil der Patienten mit einem malignen Befund an allen endoskopisch oder CT-gesteuert biopsierten Patienten • Anteil der Patienten mit einem malignen Befund an allen Patienten mit einer chirurgischen Resektion eines abklärungsbedürftigen Befundes • Anteile der Stadien I, II, III und IV nach aktueller UICC-Klassifikation bei allen Lungenkarzinomen • Anteil der histologischen Subtypen ○ Adenokarzinom, ○ Plattenepithelkarzinom, ○ andere nicht-kleinzellige Lungenkarzinome, ○ kleinzelliges Lungenkarzinom und ○ andere Malignome gemäß aktueller WHO-Klassifikation bei allen malignen Befunden. Gleichmaßen ist die Erfassung folgender Qualitätsindikatoren durch den Strahlenschutzverantwortlichen der Screeningeinheit in Zusammenarbeit mit der auf die Untersuchung und Behandlung von Lungenkrebs spezialisierten Einrichtung wünschenswert: • Zeitintervall von Datum der Niedrigdosis-CT bis Datum des endgültigen Niedrigdosis-CT-Befundes aller Teilnehmer in der Screeningeinheit pro Kalenderjahr • Zeitintervall von Datum der Niedrigdosis-CT bis Datum der interdisziplinären Fallkonferenz aller Teilnehmer mit einem abklärungsbedürftigen Befund in der Screeningeinheit pro Kalenderjahr	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu den Empfehlungen 5.2-5.13

In Ermangelung einer eigenen systematischen Literaturbewertung wurden bei der Überarbeitung dieses Unterkapitels aktuelle Leitlinien zum Lungenkrebs-Screening aus den USA [187], [188], [189] und Europa [190], [191], ein Cochrane-Review [185], weitere systematische Reviews mit Meta-Analysen [192], [183], [193], [184] sowie Health Technology Assessment-Berichte aus den USA [194], Großbritannien und Deutschland <https://www.iqwig.de/projekte/s23-02.html>, <https://www.bfs.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/BfS/DE/2021/013.html>, https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detail-seite_15552.html als Evidenzgrundlage herangezogen. In den Hintergrundtext haben die Ko-Autoren dieses Unterkapitels Struktur, Textpassagen und Tabellen ihres eigenen, durch mehrere Fachgesellschaften in 2023 konsentierten Positionspapiers zur Implementierung eines nationalen organisierten Programms in Deutschland zur Früherkennung von Lungenkrebs in Risikopopulationen mittels Low-dose-CT-Screening inklusive Management von abklärungsbedürftigen Screeningbefunden eingearbeitet, nachdem sie diese unter Einbeziehung der vorgenannten und neuer Evidenz sowie der Vorgaben der Lungenkrebs-Früherkennungs-Verordnung sorgfältig revidiert hatten [195].

5.1.4 Optimierung von Nutzen, Risiken und Kosteneffektivität durch die Etablierung eines organisierten Lungenkrebsfrüherkennungsprogramms

5.1.4.1 Nutzen

Lungenkrebsbedingte Mortalität, Gesamtmortalität

Randomisierte, kontrollierte Studien konnten belegen, dass die Früherkennung von Lungenkrebs mittels Niedrigdosis-CT-Screenings in Risikopopulationen die hohe Sterblichkeit reduzieren kann. Die beiden größten Studien, die US-amerikanische NLST- (Vergleich LDCT in 26.722 Teilnehmern vs. Röntgen Thorax in 26.732 Teilnehmern in drei jährlichen Screeningrunden) [196] und die niederländisch-belgische NELSON-Studie (Vergleich LDCT in 7.900 Teilnehmern in vier Screeningrunden mit Intervallen von 1, 2 und 2,5 Jahren vs. kein Screening in 7.892 Teilnehmer) [197], [198], [199], [200], [201], zeigten jeweils eine signifikante Reduktion der lungenkrebsbedingten Mortalität. In NLST betrug hierbei die relative Risikoreduktion 20 %, in NELSON nach 10 Jahren Follow-up 25 %, wobei die Senkung bei Frauen mit 33% stärker als bei Männern (24%) ausgeprägt war. NLST konnte darüber hinaus eine signifikante relative Reduktion der Gesamtmortalität von 6,7% demonstrieren.

Die Mortalitätsreduktion in den Niedrigdosis-CT-Screening-Gruppen erklärt sich in beiden Studien jeweils durch einen Stadien-Shift mit einer Lungenkrebsdetektion in der Mehrzahl in früheren, noch kurativ behandelbaren Stadien. Konsekutiv kamen häufiger kurativ intendierte Therapieformen im Vergleich zu den Kontrollgruppen zur Anwendung.

Die Mehrzahl von 7 kleineren, randomisiert-kontrollierten Studien ließ in der Tendenz ebenfalls eine relative Risikoreduktion der lungenkrebsbedingten Mortalität erkennen, ohne dass jedoch diese einzelnen Studien Signifikanzniveau erreichten [DANTE: [202], [203], DLCST: [204], [205], ITALUNG: [206], [207], [208], LSS: [209], [210], LUSI:

[211], [212], MILD: [213], [214], UKLS: [192]. Tabelle 11 bietet eine Übersicht über die randomisiert-kontrollierten Studien.

Tabelle 12: Charakteristika der randomisiert-kontrollierten Studien zur Früherkennung des Lungenkarzinoms mittels Niedrigdosis CT

RCT-Akronym Land RCT-Design	Risikokriterien	Anzahl der Teilnehmer in den Studienarmen	Lungenkrebs-spezifische Sterblichkeit (Risk Ratio, mediane Follow-up-Zeit nach Randomisierung)
DANTE [202], [203] Italien LDCT vs. kein Screening, multizentrisch	60-74 Jahre, ≥ 20 Packungsjahre, Rauchstopp <15 Jahre, Männer	LDCT: 1.246 Kein Screening: 1.186	RR 1,01 [95%-KI 0,70-1,44] 8,5 Jahre
DEPISCAN [215] Frankreich LDCT vs. Röntgen Thorax (nur Baseline-Daten), multizentrisch	50-75 Jahre, Raucherdauer ≥ 20 Jahre mit ≥ 15 Zigaretten/Tag, Rauchstopp < 15 Jahre	LDCT: 385 Röntgen Thorax: 380	Keine Angaben zu Lungenkrebs-spezifischer Mortalität
DLCST [204], [205] Dänemark LDCT vs. kein Screening, monozentrisch	50-70 Jahre, ≥ 20 Packungsjahre, Rauchstopp nach 50. Lebensjahr und < 10 Jahre	LDCT: 2.052 Kein Screening: 2.052	RR 1,03 [95%-KI 0,66-1,60] 10 Jahre
ITALUNG [206], [207], [208] Italien LDCT vs. kein Screening, multizentrisch	55-69 Jahre, ≥ 20 Packungsjahre, Rauchstopp < 10 Jahre	LDCT: 1.613 Kein Screening: 1.593	RR 0,71 [95%-KI 0,48-1,04] 9,3 Jahre
LSS [209], [210] USA LDCT vs. Röntgen Thorax, multizentrisch	55 - 74 Jahre, ≥ 30 Packungsjahre, Rauchstopp < 10 Jahre	LDCT: 1.660 Röntgen Thorax: 1.658	Nur 2 Jahre Follow-up

RCT-Akronym Land RCT-Design	Risikokriterien	Anzahl der Teilnehmer in den Studienarmen	Lungenkrebs-spezifische Sterblichkeit (Risk Ratio, mediane Follow-up-Zeit nach Randomisierung)
LUSI [211] , [212] Deutschland LDCT vs. kein Screening, monozentrisch	50-69 Jahre, Raucherdauer ≥ 25 Jahre mit ≥ 15 Zigaretten/Tag oder Raucherdauer ≥ 30 Jahre mit ≥ 15 Zigaretten/Tag	LDCT: 2.029 Kein Screening: 2.023	RR 0,72 [95%-KI 0,45-1,16] 8,8 Jahre
MILD [213] , [214] Italien LDCT jährlich vs. LDCT alle 2 Jahre vs. kein Screening, monozentrisch	≥ 49 Jahre, ≥ 20 Packungsjahre, Rauchstopp < 10 Jahre	LDCT jährlich: 1.190 LDCT alle 2 Jahre: 1.186 Kein Screening: 1.723	RR 0,73 [95%-KI 0,47-1,12] 10 Jahre
NELSON [197] , [198] , [199] , [200] , [216] Niederlande Belgien LDCT vs. kein Screening, multizentrisch	50-75 Jahre, Raucherdauer ≥ 25 Jahre mit ≥ 15 Zigaretten/Tag oder Raucherdauer ≥ 30 Jahre mit ≥ 15 Zigaretten/Tag, Rauchstopp ≤ 15 Jahre	LDCT: 7.900 Kein Screening: 7.892	RR 0,75 [95%-KI 0,62-0,90] 10 Jahre
NLST [196] USA LDCT vs. Röntgen Thorax, multizentrisch	55-74 Jahre, ≥ 30 Packungsjahre, Rauchstopp ≤ 15 Jahre	LDCT: 26.723 Röntgen Thorax: 26.733	RR 0,80 [95%-KI 0,70-0,92] 6,5 Jahre
UKLS [217] UK LDCT vs. kein Screening, multizentrisch	55-75 Jahre, 5-Jahres Lungenkarzinom-Risiko $\geq 5\%$ basierend auf Liverpool Lung Project-Risikomodell (LLPv2 beinhaltet Alter, Geschlecht, Rauchdauer, Pneumonie, Emphysem,	LDCT: 2.028 Kein Screening: 2.027	RR 0,65 [95%-KI 0,41-1,03] 7 Jahre

RCT-Akronym Land RCT-Design	Risikokriterien	Anzahl der Teilnehmer in den Studienarmen	Lungenkrebs-spezifische Sterblichkeit (Risk Ratio, mediane Follow-up-Zeit nach Randomisierung)
	Bronchitis, Tuberkulose oder COPD in der Eigenanamnese, frühere Krebserkrankung in der Eigenanamnese, frühere Krebserkrankung mit Alter in der Familienanamnese von Verwandten 1. Grades, Asbestexposition)		

5.1.4.2

Risiken

Falsch positive Befunde

Im Rahmen des Lungenkrebscreenings stellen falsch positive Befunde ein relevantes Risiko dar. Hierunter werden Niedrigdosis-CT-Befunde verstanden, die radiologisch zunächst als verdächtig auf ein Lungenkarzinom befundet, nach weiterer Abklärung aber als benigne eingestuft werden. In der NLST-Studie (Einschlusszeitraum 2002–2004) wurden in allen drei Screeningrunden zusammen gemäß Protokoll 18.146/75.126 (24,2%) der Niedrigdosis-CT-Untersuchungen als abklärungsbedürftig bewertet. In der weiteren direkten klinischen Abklärung lag die Rate der mittels Niedrigdosis-CT-Screenings detektierten Lungenkarzinome bei 0,9% (649/75.126), die der falsch positiven Befunde bei 23,3% (17.497/75.126).

In der späteren NELSON-Studie (Einschlusszeiträume 2003 und 2005) wurden in den vier Screeningrunden zusammen nur 9,2% (2.069/22.600) der Niedrigdosis-CT-Untersuchungen als kontrollbedürftig eingestuft und kurzfristig mittels Niedrigdosis-CT nachkontrolliert. 467/22.600 (2,1 %) der Niedrigdosis-CT-Untersuchungen wurden letztendlich als abklärungsbedürftig klassifiziert, von denen mit 0,9% (203/22.600) ein gleich hoher Anteil an Lungenkarzinomen wie in NLST diagnostiziert wurde. Der Anteil der falsch positiven Befunde nach klinischer Abklärung lag mit 1,2% (264/22.600) aller LDCT-Untersuchungen jedoch deutlich niedriger. Die deutliche Diskrepanz zwischen NLST und NELSON im Hinblick auf die Raten der nach Niedrigdosis-CT-Untersuchung radiologisch als abklärungsbedürftig eingestuften Befunde mit nachfolgender klinischer Abklärung und dem Risiko unnötiger invasiver Eingriffe sowie der falsch positiven Befunde nach klinischer Abklärung erklärt sich durch Verbesserungen der Studienprotokolle bei der Klassifikation der Niedrigdosis-CT-Befunde sowie dem nachfolgenden klinischen Rundherdmanagement. Ein wesentlicher Unterschied zwischen den Protokollen zur Screeningerkennung und zum Rundherdmanagement in NLST und NELSON bestand darin, dass das NLST-Protokoll ausschließlich auf

dem Kriterium einer minimalen Rundherdgröße basierte, während das NELSON-Protokoll auch Änderungen der Rundherdgröße über die Zeit oder das Neuauftreten von Rundherden von einem Screeninganlass zum nächsten berücksichtigte. Das in NELSON verwandte Managementprotokoll kommt in dieser Hinsicht den aktuell angewandten Klassifikationssystemen von Niedrigdosis-CT-Befunden (Lung RADS 2022) sowie Leitlinien zum Rundherdmanagement (BTS 2015) wesentlich näher. Eine wichtige Beobachtung in diesem Zusammenhang war, dass die Sensitivität und Spezifität der Lungenkrebscreenings durch die Berücksichtigung von longitudinalen Veränderungen in CT-Bildern (z. B. durch die Berechnung der Volumenverdopplungszeit von Lungenrundherden) sehr stark erhöht wurde. Dies bedeutet auch, dass das Screening im Allgemeinen effektiver ist, wenn es Screening-Verlaufsuntersuchungen einsetzt, die in regelmäßigen Zeitabständen strukturiert geplant und nachgehalten werden.

Lebenszeit mit der Tumordiagnose, Überdiagnosen und Übertherapien

Der Krebsfrüherkennung ist inhärent, dass sich bei Personen, deren Tumore früher erkannt werden, die Zeitspannen verlängern, in denen sie mit dem Wissen um eine Krebsdiagnose leben. Dieses Wissen an sich wirkt sich i. d. R. negativ auf die Lebensqualität eines Menschen aus. Deshalb lohnt sich eine Früherkennung nur, wenn diese zu einer besseren Behandlung und Prognose mit Verlängerung der Lebenserwartung führt. Letzteres gilt häufig für Personen, deren Tumore in einem frühen, lokalisierten Stadium entdeckt werden. Für Personen mit einem Tumor im fortgeschrittenen Stadium wird eine frühere Erkennung (d. h. vor dem Auftreten von Symptomen) jedoch möglicherweise die verbleibende Lebenserwartung kaum noch verlängern. Bei einer ersten Screeningteilnahme ist das Spektrum der gefundenen Tumoren sehr unterschiedlich und reicht von sehr frühen bis zu sehr fortgeschrittenen Stadien. Bei wiederholten Früherkennungsuntersuchungen kann der Anteil der Tumoren, die im Frühstadium erkannt werden, jedoch deutlich erhöht werden, wenn die Untersuchungen in regelmäßigen, gut geplanten Zeitabständen durchgeführt werden. So kann der erwartete Nutzen des Screenings (d. h. der Gewinn an Lebensjahren) im Vergleich zu den Schäden der zusätzlichen Lebenszeit mit einer Tumordiagnose deutlich verbessert werden.

Überdiagnosen stellen einen weiteren großen potenziellen Schaden des Lungenkrebscreenings dar. Eine Überdiagnose bezieht sich auf Tumore, die ohne das Screening gar nicht entdeckt worden wären. Sie ist das Ergebnis der Entdeckung von Tumoren vor dem Zeitpunkt, an dem sie Symptome oder den Tod verursacht hätten – ein Zeitfenster, in dem ein Teil der Screeningteilnehmer tatsächlich an anderen Ursachen sterben könnte, bevor sie jeweils von ihrer Lungenkrebserkrankung erfahren hätten. Da die Diagnose Lungenkrebs zumeist zu einer aggressiven Diagnostik und Behandlung führt, gehen Überdiagnosen i. d. R. mit Übertherapien einher, welche schwerwiegende und unnötige Einbußen an Lebensqualität, Risiken medizinischer Komplikationen nach der Behandlung und finanzielle Kosten für das Gesundheitswesen nach sich ziehen.

Statistische Modellierungen von Daten aus der NLST-Studie [218], [219] oder auch der deutschen LUSI-Studie [220] haben gezeigt, dass etwa 30–40% der im Screening entdeckten Tumore ≥ 4 Jahre vor dem Zeitpunkt entdeckt werden können, an dem sie sich sonst klinisch manifestiert hätten, während bei bis zu einem Viertel der Tumore diese Vorlaufzeit sogar mehr als 6 Jahre betragen kann. Insbesondere bei älteren Personen, die sich in einem schlechten Gesundheitszustand befinden und die eine vergleichsweise niedrige verbleibende Lebenserwartung haben, ist das Risiko relativ hoch, innerhalb der nächsten 4–6 Jahre zu sterben, und damit auch das Risiko einer

möglichen Überdiagnose. Studien, die auf Mikrosimulationsmodellen beruhen [221], oder auch Studien, die die überschüssige Lungenkrebsinzidenz im CT-Arm randomisierter Screeningstudien als Funktion der Nachbeobachtungszeit nach Beendigung des Screenings statistisch modelliert haben, finden Überdiagnosen bei Screeningpopulationen, die aus Personen im Alter von etwa 55–75 Jahren bestehen, in deutlich weniger als 10% aller im Screening entdeckten Lungenkrebsfälle. Bei Personen in höherem Alter (insbesondere ab 70 Jahren), mit einem hohen Komorbiditätsindex oder mit einer geschätzten Restlebenserwartung von weniger als 10 Jahren kann dieser Prozentsatz aber wesentlich höher sein [222].

Strahlenexposition

Fünf der randomisierten-kontrollierten Studien (DLCST, ITALUNG, LUSI, NELSON, NLST) sowie auch einige nicht-randomisierte Studien [223] berichteten detaillierte Daten im Hinblick auf die Strahlenexposition pro Niedrigdosis-CT-Untersuchung. In seiner methodisch sehr fundierten Bewertung schlussfolgerte das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) einen höheren Nutzen von Niedrigdosis-CT-Screening durch Mortalitätsreduktion im Vergleich zu den strahlungsexpositionsbedingten Risiken mit insbesondere späteren strahlungsinduzierten Zweitmalignomen

<https://www.bfs.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/BfS/DE/2021/013.html>. Für Deutschland haben quantitative Modellierungen gezeigt, dass, für ein Spektrum von möglichen Screeningszenarien das längerfristige (lebenslange) Risiko der strahlenbedingten Krebsmortalität für Männer um einen Faktor von etwa 20 und für Frauen um einen Faktor 10 überwiegt [224]. Auch entwickelt sich die Computertomografiertechnik kontinuierlich weiter mit einer immer niedrigeren Strahlenbelastung, die heute schon für ein Niedrigdosis-CT des Thorax unter einem mSv liegt. Der BfS-Bericht sowie die Lungenkrebs-Früherkennungs-Verordnung geben bei er Niedrigdosis-CT-Durchführung einen oberen Grenzwert Volumen-Computertomografie-Dosisindex (CTDIvol) Grenzwert von $\leq 1,3$ mGy für eine Standardperson vor. Im Rahmen des technischen Fortschritts ergeben sich aber Möglichkeiten, die maximal akzeptierte Strahlenexposition kontinuierlich weiter zu senken.

Psychologische Belastungen von Screeningteilnehmern

Im Hinblick auf die psychische Belastung der Teilnehmer wies die zusätzliche Erfassung der Lebensqualität in vier der randomisiert-kontrollierten Studien (DLCST, NELSON, NLST, UKLS) sowie innerhalb von separaten Studien insgesamt tolerable psychische Beeinträchtigungen aus. Hingegen wurden im Rahmen von kurzfristigen Niedrigdosis-CT-Wiederholungsuntersuchungen bzw. der Notwendigkeit einer weitergehenden Abklärung von suspekten Niedrigdosis-CT-Befunden psychische Belastungssituationen nachgewiesen [225], [226], [227], [199], [198], [228].

5.1.4.3

Nutzen-Risiken-Abschätzung

Während das organisierte Niedrigdosis-CT-Screening die lungenkarzinombedingte Mortalität reduziert, birgt es mehrere Risiken, die durch Strahlung, falsch positive Screeningtests oder auch durch die Diagnose von Tumoren verursacht werden können und die sich ohne Screening im Laufe des Lebens nicht klinisch manifestiert hätten (Überdiagnose) [193]https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite_15552.html, [229]. Für einen einzelnen Screeningteilnehmer sollte der erwartete Nutzen des Screenings – also der erwartete Gewinn an Lebensjahren durch Senkung der lungenkrebsbedingten Mortalität – die Risiken des Screenings übersteigen. In der Praxis bedeutet dies, dass ein Teilnehmer ein ausreichend hohes

Risiko haben sollte, tatsächlich an Lungenkrebs zu erkranken und gleichzeitig gesund genug sein sollte, um bei einer Lungenkrebsfrüherkennung einen sinnvollen Gewinn an Lebensjahren zu erwarten. Auf Bevölkerungsebene bestimmt das durchschnittliche Lungenkrebsrisiko der Screeningteilnehmer die Anzahl der Personen, die gescreent werden müssen (Number needed to Screen), um einen einzelnen Fall von Lungenkrebs zu erkennen. Dies entspricht der durchschnittlichen Anzahl der Personen, die den Risiken des Screenings ausgesetzt sind, aber keinen möglichen Nutzen haben, und ist zugleich eine Schlüsseldeterminante für die durchschnittlichen finanziellen Kosten pro Lebensjahr, die durch ein Screeningprogramm gewonnen werden können. Die beiden Dimensionen, entlang derer das Lungenkrebscreening programmatisch optimiert werden kann, sind somit das Lungenkrebsrisiko und das Gesamtmortalitätsrisiko aufgrund anderer Ursachen als Lungenkrebs (Restlebenserwartung bei frühzeitiger Erkennung und Heilung von Lungenkrebs). Zwei weitere Aspekte sind die Definitionen eines optimalen Screeningintervalls, das z. T. auch vom individuellen Lungenkrebsrisiko eines Teilnehmers abhängen kann, sowie der Tabakentwöhnung.

5.1.4.4

Einschlusskriterien anhand von Risikofaktoren und Risikomodellen

Die beiden wichtigsten Risikofaktoren für Lungenkrebs in den meisten Populationen sind Rauchen und höheres Alter [230], [231]. Bei Rauchern steigt das Risiko mit der kumulativen Dauer und Menge des Zigarettenrauchens, während es bei Ex-Rauchern mit zunehmender Zeit seit dem Aufhören abnimmt. Zugleich sind Rauchergeschichte und Alter auch wichtige Determinanten für das Sterberisiko durch andere Ursachen als Lungenkrebs und für die verbleibende Lebenserwartung eines Individuums. Die NLST-, NELSON- und andere randomisierte Studien verwendeten unterschiedliche Einschlusskriterien, die auf Cut-off-Werten für die individuellen Risikofaktoren Mindest- und Höchstalter, minimale kumulative Dauer und Menge des Rauchens und für ehemalige Raucher die maximale Zeit seit der Raucherentwöhnung basierten. Insbesondere die Kriterien von NLST und NELSON wurden auch als Grundlage für offizielle Empfehlungen zur Screeningeignung in den USA und Deutschland herangezogen.

Raucher die maximale Zeit seit der Raucherentwöhnung basierten. Insbesondere die Kriterien von NLST und NELSON wurden auch als Grundlage für offizielle Empfehlungen zur Screeningeignung in den USA und Deutschland herangezogen.

In den USA empfahl die US Preventive Services Task Force (USPSTF) 2013 kurz nach der Veröffentlichung der NLST-Ergebnisse [196] in jährliches Lungenkrebscreening mit niedrig dosierter CT für US-Erwachsene im Alter von 55–80 Jahren mit einer kumulativen Exposition von 30 Packungsjahren und einem aktivem oder früheren Nikotinabusus innerhalb der letzten 15 Jahre [232]. Dies entspricht den in der NLST-Studie verwendeten Einschlusskriterien, jedoch mit einer Verlängerung des maximalen Zulassungsalters von 75 auf 80 Jahre. Im Jahr 2021, nach der Veröffentlichung der Ergebnisse der NELSON Studie, aktualisierte die USPSTF ihre Empfehlung und reduzierte sowohl das Mindestalter für die Screeningberechtigung von 55 auf 50 Jahre als auch die kumulative Mindest-Tabakrauchexposition von 30 auf 20 Packungsjahre [187]. Neben den beiden größten randomisierten Studien von NLST [196] und NELSON [216] stammen zusätzliche Beweise für die USPSTF-Empfehlung 2021 aus quantitativen Modellierungstudien im Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET). Diese zeigten, dass das Screening von Personen im Alter von 50–80 Jahren mit 20 Packungsjahren oder mehr aktivem Rauchen voraussichtlich zu mehr Nutzen führt bei akzeptablem Anstieg der erwarteten finanziellen Kosten und Nebenwirkungen des Screenings, im Vergleich zu den USPSTF-Kriterien von 2013 [221].

Für Deutschland hat das BfS empfohlen, die Einschlusskriterien der NELSON-Studie als Mindestvoraussetzung für die Screeningeignung zu verwenden

<https://www.bfs.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/BfS/DE/2021/013.html>. Mit einem Anfangsalter für das Screening von 50 Jahren und einer relativ moderaten kumulativen Raucheranamnese (15 Zigaretten pro Tag während mindestens 25 Jahren [d. h. mehr als 18,75 Packungsjahre] oder 10 Zigaretten pro Tag während mindestens 30 Jahren [mehr als 15 Packungsjahre]) sind die NELSON-Kriterien relativ vergleichbar mit der neuesten USPSTF-Empfehlung von 2021 [187]. Ein Unterschied ist jedoch die Anforderung von nur 10 Jahren maximaler Zeit seit der Raucherentwöhnung in NELSON, statt 15 Jahren für die USPSTF-Empfehlung von 2021. Ein weiterer Unterschied ist das Höchstalter von 80 (USPSTF) vs. 75 (NELSON/BfS-Bericht) Jahren. Basierend auf repräsentativen Umfragedaten zum Rauchen kann geschätzt werden, dass etwa 5,5 Millionen aktuelle oder ehemalige Raucher nach den NELSON-Kriterien in Deutschland in Frage kommen und dass knapp die Hälfte aller Lungenkrebsfälle in dieser geeigneten Risikogruppe auftreten werden [233].

In der Lungenkrebs-Früherkennungs-Verordnung wurden die Eingangskriterien mit einem Alter von 50–75 Jahren, einer Kombination aus einer Rauchdauer von mindestens 25 Jahren sowie einer kumulativen Exposition von mindestens 15 Packungsjahren und einer maximalen Abstinenzzeit von 10 Jahren seit Raucherentwöhnung vorgegeben.

Im Gegensatz zu den USPSTF-Empfehlungen geben der BfS-Bericht und die Lungenkrebs-Früherkennungs-Verordnung kein Screeningintervall vor. Beide empfehlen allerdings indirekt, dass das Screening maximal einmal pro Jahr durchgeführt werden sollte.

Aktuelle Zulassungsrichtlinien wie die der USPSTF (2021) Kriterien oder des BfS (NELSON-Kriterien), die auf unterschiedlichen Schwellenwerten für Alter, kumulative Raucherexposition und Zeit seit der Entwöhnung basieren, sind in der Praxis einfach umzusetzen und bieten einen robusten Ausgangspunkt für die erstmalige Einführung des Lungenkrebs-Screenings in einem bestimmten Land oder einer bestimmten Bevölkerung. Dennoch klassifizieren diese Kriterien Menschen nicht optimal nach ihrem individuellen Risiko, einen nachweisbaren Lungentumor zu haben, oder für das potenzielle Gewinn an Lebensjahren einer Person im Falle einer Früherkennung. Infolgedessen können diese viele Menschen ausschließen, die tatsächlich von einem Screening profitieren würden, während sie gleichzeitig Menschen einschließen, für die Schäden den Nutzen überwiegen können [229], [234]. Zum Beispiel hätte ein 65-Jähriger, der 35 Jahre lang geraucht hat, aber vor 10 Jahren aufgehört hat, ein immer noch relativ hohes Lungenkrebsrisiko sowie eine ausreichende verbleibende Lebenserwartung und würde von einem Screening profitieren. Andererseits haben junge weibliche Ex-Raucher, die gerade noch die Anforderungen für Mindestalter, Raucherexposition und maximale Entwöhnungszeit erfüllen, ein so geringes Lungenkrebsrisiko, dass die erwartete Anzahl der durch die Früherkennung von Lungenkrebs geretteten Leben, das Lebenszeitrisko von Krebs durch Strahlenexposition kaum ausgleichen kann.

Neuere Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass die Effizienz des Lungenkrebs-screensings weiter verbessert werden kann, indem Kriterien für die Screening-Eignung sowie für die Screening-Häufigkeit verwendet werden, die entlang zweier Achsen des persönlichen Krankheitsrisikos einer Person abgeleitet werden, nämlich: (i) Risiko eines nachweisbaren Lungentumors; und (ii) mittelfristiges Mortalitätsrisiko (z. B. in den nächsten 5 oder 10 Jahren) durch andere Ursachen als Lungenkarzinom. Es wurden grundlegende Vorhersagemodelle entwickelt, um diese Risiken auf der Grundlage

von Alter, Geschlecht und Rauchergeschichte einer Person abzuschätzen [235], [236]. Im Vergleich zu aktuellen Zulassungskriterien wie die der USPSTF des BfS (NELSON-Kriterien) wurde festgestellt, dass die Verwendung von Risikomodellen zur Identifizierung von Personen mit dem höchsten vorhergesagten Lungenkrebsrisiko im Allgemeinen etwa 10 % bis 20 % mehr zukünftige Lungenkrebsfälle für eine entsprechende Anzahl von Personen identifiziert, die gescreent werden sollen [236], [237].

Darüber hinaus bietet der modellbasierte Ansatz eine bessere Garantie, dass bei potenziellen Teilnehmern an einem Lungenkrebs-Screeningprogramm mit einem minimalen individuellen Lungenkrebsrisiko der Nutzen die potenziellen Schäden überwiegt, die durch Strahlung oder invasive Untersuchungen aufgrund falsch-positiver Screening-Tests entstehen können [229]. Für die US-Bevölkerung hat die vergleichende quantitative Modellierung gezeigt, dass risikobasierte Strategien bei gleicher Anzahl von untersuchten Personen mehr Todesfälle durch Lungenkrebs verhindern können als die aktuellen USPSTF-Empfehlungen. Dies gilt insbesondere, wenn sie auf Personen unter 75 Jahren angewendet werden https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite_15552.html, [195] und die Kosteneffektivität des Screenings deutlich steigern [238]. Eine erste derartige Studie wurde an neun Screening-Standorten in Kanada, Australien, Hongkong und Großbritannien durchgeführt [239]. Ein vergleichbares Studiendesign wird von der deutschen HANSE-Studien genutzt [240].

Neuere Literatur inklusive eines systematischen Reviews konnte zeigen, dass das Lungenkrebsrisiko bei Rauchern mit mehr als 20 Packungsjahren nach einer Nikotinkarenzdauer von mehr als 15 Jahren im Vergleich zu Nichtrauchern nicht nur konstant erhöht bleibt, sondern sogar weiter ansteigt [241], [242]. Auf Grund dieser Erkenntnisse wurde in dem Leitlinien-Update der American Cancer Society von 2023 bereits die Nikotinkarenz ≤ 15 Jahre als eigenständiges Kriterium bei den Risikofaktoren zum Raucherstatus gestrichen [189].

5.1.4.5

Steigerung der Einschlussquoten

Da ein unstrukturiertes Screening das Verhältnis des Nutzens zu den Risiken potenzieller Schäden deutlich verschlechtern kann, ist es von größter Bedeutung, dass potenzielle Screeningteilnehmer umfassend über Risiken und Vorteile der Lungenkrebsvorsorge beraten und aufgeklärt werden. Erste Informationen sollten niederschwellig über mehrere Kanäle bereitgestellt werden, darunter Flyer, eine offizielle Website und Einwilligungserklärungen, aber auch niederschwellig über behandelnde Ärzte im ambulanten und stationären Versorgungsbereich. Für diejenigen, die 50–75 Jahre alt sind, geraucht haben und die Kriterien der Lungenkrebs-Früherkennungs-Verordnung erfüllen, sollte die Option des Lungenkrebsscreenings weiterhin auf einer gemeinsamen Entscheidungsfindung zwischen potenziellen Screeningteilnehmern und geschulten Allgemeinmedizinerinnen, Internisten und Arbeitsmedizinerinnen während eines Arztbesuchs vor dem Screeningereignis basieren. Während dieses Besuchs sollte der geschulte Arzt sowohl die potenziellen Vorteile als auch die Risiken der Lungenkrebsvorsorge genau vermitteln. Potenziellen Teilnehmern sollte erklärt werden, warum ihnen das Screening empfohlen wird oder gegebenenfalls nicht. Während Alter und Rauchergeschichte als Kriterien leicht verständlich sind, sind dies Risikobewertungen möglicherweise nicht. Denn sie beruhen auf einer umfassenderen Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustands einer Person und können auch zusätzliche Gesundheitsuntersuchungen induzieren. Daher erfordert es eine gute Kommunikationsfähigkeit des Arztes, der für das erste Beratungs- und Aufklärungsgespräch zum Einschluss in das Screeningprogramm verantwortlich ist.

Aus aktuellen Erfahrungen der HANSE-Studie sind insbesondere personalisierte Anschreiben sowie die Ansprache über Hausärzte/bzw. niedergelassene Fachärzte mit einem Früherkennungsangebot vor Ort für die Rekrutierung effektiv. Initiale Online-Risikoevaluierungen mit direkter Terminbuchung für ein initiales Beratungs- und Aufklärungsgespräch mit Eignungsüberprüfung durch einen qualifizierten und zertifizierten Arzt (Allgemeinmediziner, Internist und Arbeitsmediziner) bzw. bei Folgeuntersuchungen direkte Online-Terminbuchung für eine Niedrigdosis-CT-Untersuchung beim Radiologen im lokalen Lungenkrebs-Screening-Verbund sind für ein erfolgreiches Programm Schlüsselkomponenten. Des Weiteren sind zentralisierte und strukturierte Terminbuchungen bzw. Erinnerungen für das jährlich wiederkehrende Niedrigdosis-CT sowie gegebenenfalls vorgezogene 3- und 6-Monats-Kontrollen bei kontrollbedürftigen Befunden für ein qualitätsgesichertes, den Nutzen maximierendes Programm zwingend erforderlich.

5.1.4.6 Risiko-adaptierte Screeningintervalle

Aktuelle Leitlinien für das Lungenkrebs-Screening mittels Niedrigdosis-Computertomographie empfehlen meist ein jährliches Screening für alle Kandidaten, die entsprechende Zulassungskriterien erfüllen. Das Lungenkrebsrisiko der in Frage kommenden Screening-Teilnehmer kann jedoch sehr unterschiedlich sein, und eine weitere Risikostratifizierung könnte verwendet werden, um die Screening-Intervalle im Hinblick auf den erwarteten Nutzen, mögliche Schäden und finanzielle Kosten individuell zu optimieren. Zu diesem Zweck wurden in der NLST-Studie Modelle entwickelt, die auf selbstberichteten Lungenkrebs-Risikofaktoren, sowie auf ergänzenden Risikofaktoren (z.B. Emphysem) aus bildgebenden Daten basieren [243], [244] und die in der deutschen LUSI-Studie weiter validiert wurden [245]. Ein weiteres Kriterium für die Stratifizierung der Screening-Teilnehmer nach ihrem Risiko, bei einer nächsten Screening-Runde Lungenkrebs diagnostiziert zu bekommen, ist das Vorhandensein oder Fehlen von 50 mm³ oder größeren Lungenrundherden [246], [247]. Derzeit läuft eine europäische randomisierte Studie mit deutschen Rekrutierungsstandorten in Heidelberg und Essen, um die Wirksamkeit dieses Kriteriums für die Zuordnung personalisierter 1- oder 2-Jahres-Intervalle zu Lungenkrebs-Screening-Teilnehmern zu bewerten und die Nichtunterlegenheit des 2-Jahres-Intervalls bei Personen mit niedrigerem Risiko ohne Knötchen zu testen (4-IN-the-Lung-Run Studie) <https://www.i-dna.org/4-in-the-lung-run/>.

5.1.4.7 Kosteneffektivität

Mehrere gesundheitsökonomische Modelle konnten mittlerweile die Kosteneffektivität von jährlichen Niedrigdosis-CT-Lungenkrebs-Screening-Programmen nachweisen, u. a. für Deutschland, Großbritannien, Kanada und den USA [248], [249], [250], [251], [252] <https://view-health-screening-recommendations.service.gov.uk/lung-cancer/>. Zu den Programmkomponenten, die die Kosteneffektivität beeinflussen, gehören die Methode zur Auswahl der in Frage kommenden Population, die Teilnahmerate, das Intervall zwischen den Screeningrunden, die Methode des Lungenrundherdmanagements, der Ansatz für die klinische Aufarbeitung der Niedrigdosis-CT-Befunde sowie die Integration einer Rauchstopp-Intervention bzw. eines zertifizierten Rauchfreiprogramms [253].

5.1.4.8 Stand Implementierung von Niedrigdosis-CT-Lungenkrebscreening *Internationaler Implementierungsstatus*

Außerhalb von Deutschland wurden nationale Niedrigdosis-CT Lungenkrebs-Screeningprogramme nach den USA bereits in Australien, Großbritannien, Kroatien, Polen, Taiwan und der Tschechischen Republik etabliert. In Europa laufen zudem regionale Pilotprogramme in Deutschland, Estland, Frankreich, Griechenland, Irland, Italien, den Niederlanden, Norwegen, Schweden, der Schweiz, Spanien und Ungarn [\[254\]](#).

Die Beobachtungsstudie von Balata et al. auf der Basis der gepoolter Baselinedaten von 5 regionalen Implementierungsstudien in Großbritannien konnte nicht nur die Machbarkeit von LDCT-Lungenkrebs-Screening-Programmen in Risikopopulationen zeigen, sondern auch deren gute Effizienz (Lungenkrebsprävalenz von 2,2 %; 250/11.148 gescreenten Individuen) bei gleichzeitig geringen Risiken in der Routineversorgung belegen. Mit Raten falsch-positiver Befunde von 2,0% (291/11.148 Teilnehmer) und an Resektion von benignen Befunden von 0,07% (8/11.148) sowie fehlenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse oder gar Letalität im Rahmen der invasiven Abklärung konnten die britischen Pilotstudien die aus früheren randomisiert-kontrollierten Studien vorgetragenen Bedenken hinsichtlich der hohen Raten falsch positiver Befunde und unnötiger, potenziell schädigender invasiver Verfahren prinzipiell ausräumen [\[255\]](#). Ähnliche positive Erfahrungen liegen nun mit der Veröffentlichung der Drei-Jahres-Daten des nationalen LDCT-Screening-Programms in Kroatien vor.

Nationale Lungenkrebs-Früherkennungsprogramme mittels Niedrigdosis-CT in den USA und in Taiwan konnten bereits einen Stadienshift hin zu frühen, kurablen Stadien nachweisen [\[256\]](#), [\[257\]](#).

Implementierungsstatus in Deutschland

Im Rahmen der HANSE-Studie wird seit 2021 in Norddeutschland an 3 Standorten des Deutschen Zentrums für Lungenforschung die Machbarkeit eines ganzheitlichen Lungenkrebs-Screening-Programms mit über 5000 Hochrisikoteilnehmern nach den Vorgaben des BfS-Berichtes gezeigt. Kernstück dieses Konsortiums ist die erfolgreiche Implementierung eines strukturiert-qualitätsgesicherten Programms in das bestehende Gesundheitssystem. Der zugehörige End-to-End-Workflow beinhaltet die Rekrutierung unter Einschluss von personalisierten Anschreiben und niedergelassenen Ärzten, eine überwiegend webbasierte Registrierung und Terminierung, Einschlussgespräche durch einen qualifizierten Pneumologen vor Ort, eine Rauchstoppintervention, eine einheitliche, qualitätsgesicherte LDCT-Durchführung, eine strukturierte LDCT-Befundung und Zweitbefundung mit Künstlicher Intelligenz (KI) Software zur Unterstützung für die einheitliche Detektion, Volumetrie und Kategorisierung der Lungenrundherde mit einem einheitlichen Befundbrief sowie eine verlässliche Übergabe der positiven Befunde an die interdisziplinäre Tumorkonferenz des jeweiligen auf Lungenkrebs spezialisierten Zentrums. Das Programm nutzt zudem eine zentrale vernetzte Datenbank, welche auch die LDCT-Serien speichert [\[240\]](#). Erste Ergebnisse wurden 2023 und 2024 präsentiert [\[258\]](#), [\[259\]](#).

Bereits seit 2019 bieten die Träger der gesetzlichen Unfallversicherung Versicherten mit einer beruflichen Asbestexposition in ihrem Zuständigkeitsbereich im Rahmen ihres gesetzlichen Auftrags und auf Grundlage von § 5 Absatz 3 Satz 2 der Verordnung zur Arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) oder § 26 Absatz 2 Nr. 1 SGB VII eine LDCT-Untersuchung an. Das Angebot richtet sich an Versicherte ab einem Alter von 55 Jahren mit einer Asbestexposition mit Beginn vor 1985 und einer Dauer von mindestens 10 Jahren oder alternativ einer anerkannten Berufskrankheit nach Nr. 4103 (Asbestose oder durch Asbeststaub verursachte Erkrankung der Pleura) sowie

einem zusätzlichen Tabakkonsum von mindesten 30 Packungsjahren. Das bundesweite Angebot unter dem Titel „EVA-Lunge – Erweitertes Vorsorgeangebot der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV) zur Früherkennung von Lungenkrebs im Rahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorge und für Versicherte mit anerkannter Berufskrankheit nach Nr. 4103 der Berufskrankheitenverordnung“ sieht eine jährliche LDCT-Untersuchung vor und beinhaltet ein Qualitätssicherungsmodul im Bereich der radiologischen Diagnostik sowie eine wissenschaftliche Begleitung [260].

5.1.4.9 **Gefahren eines unstrukturierten Screenings**

Im derzeitigen Intervall nach Inkrafttreten der BMUV-Lungenkrebs-Früherkennungs-Verordnung und der G-BA-Krebsfrüherkennungs-Richtlinie besteht die reale Gefahr, dass zwar prinzipiell Niedrigdosis-CT-Untersuchungen zur Lungenkrebsfrüherkennung durchgeführt werden können, diese aber keinen Eingang in ein strukturiertes und qualitätsgesichertes Screeningprogramm finden. Bei einer unstrukturierten Durchführung einer Lungenkrebsfrüherkennung mittels Niedrigdosis-CT droht ein Übermaß an Schwachstellen und Fehlerquellen entlang der gesamten Prozesskette, welche bei einer strukturierten Vorgehensweise vermieden werden können. In Summe besteht ein hohes Risiko, dass bei einem unstrukturierten Lungenkrebscreening sowohl die individuelle Teilnehmersicherheit gefährdet wird und in der globalen Betrachtung der Gesamtschaden der unstrukturierten Screeningmaßnahmen deren Gesamtnutzen überwiegt. Zudem würde hierdurch ein nachfolgendes, gut strukturiertes nationales Screeningprogramm bereits vor dessen Start an Akzeptanz bei den Teilnehmern und Behandlern verlieren. Auch nach Inkrafttreten der G-BA-Krebsfrüherkennungs-Richtlinie in voraussichtlich 2026 wird es in Deutschland noch kein bundesweit einheitliches Lungenkrebscreening mittels Niedrigdosis-CT im Rahmen eines organisierten Früherkennungsprogrammes nach § 25a SGB V geben, da bis dahin nicht mit der dafür zwingend notwendigen Veröffentlichung einer offiziellen EU-Leitlinie zum Lungenkrebscreening zu rechnen ist. Stattdessen kann der G-BA vorerst nur Vorgaben zu Lungenkrebsfrüherkennungsmaßnahmen mittels Niedrigdosis-CT nach § 25 SGB V (Gesundheitsuntersuchungen) machen, so dass auch hier Risiken im Hinblick auf Effektivität und Sicherheit denkbar sind. [Tabelle 13](#) führt mögliche Schwachstellen und Fehlerquellen bei einem unstrukturierten Lungenkrebs-Screening-Prozess in Deutschland und daraus resultierende potenzielle Schäden auf.

Tabelle 13: Schwachstellen und Fehlerquellen bei einem unstrukturierten Lungenkrebs-Screening-Prozess in Deutschland und daraus resultierende potenzielle Schäden.

Schwachstellen/Fehlerquellen im Rahmen eines unstrukturierten Lungenkrebscreeningprozesses	Potenzielle Folgen/Schäden
unzureichende Identifikation und Einladung von Risikopersonen	• niedrige Teilnahmequoten • Verfehlen der Früherkennungsziele, v. a. im Hinblick auf Senkung der lungenkrebsbedingten Mortalität auf Ebene der Gesamtbevölkerung
fehlende/unzureichende Eignungsprüfung und Einschluss von Risikopersonen	a) bei Einschluss von Personen ohne/mit nur gering erhöhtem Lungenkrebsrisiko:

Schwachstellen/Fehlerquellen im Rahmen eines unstrukturierten Lungenkrebsscreeningprozesses	Potenzielle Folgen/Schäden
	• ungünstiges Verhältnis zwischen dem erwarteten Nutzen des Screenings (gewonnene Lebensjahre) im Vergleich zu den Risiken (Strahlenexposition, falsch positive Befunde) b) bei Einschluss von Personen, die aufgrund von Alter, Komorbiditäten oder Leistungszustand ungeeignet für ein Lungenkrebsscreeningprogramm sind: • hohe Rate an Überdiagnosen • geringer Gewinn an Lebensjahren im Falle einer Frühdiagnostik nach positiven Screeningbefunden bzw. erhöhte Morbidität, Letalität und Kosten bei deren Abklärung
nicht standardisierte, fachlich unzureichende Befundung und Bewertung der Niedrigdosis-CT	• Übersehen von positiven Befunden • höhere Raten an falsch positiven Screeningbefunden mit unnötigen vorgezogenen Kontroll-LDCT bzw. weiterführenden Abklärungen • Benennung von inzidentellen Befunden ohne klinische Relevanz und unnötigen weiterführenden Folgeabklärungen • höhere psychische Belastung von Teilnehmern • uneinheitliches Management der pulmonalen Rundherde
unzureichend koordinierte und standardisierte Fortführung des Screenings	- unregelmäßige Teilnahme und Untersuchungsintervalle, dadurch: • verringerte Sensitivität und Spezifität des Screenings • suboptimales Verhältnis zwischen Nutzen (erwarteter Gewinn an Lebensjahren) und Risiken des Screenings (falsch positive Befunde, verlängerte Lebenszeit mit Tumordiagnose und Überdiagnose)
fehlende/unzureichende Behandlungsalgorithmen, Infrastruktur und Expertise im Rahmen der weiterführenden Abklärung von positiven Screeningbefunden	• höhere Raten falsch positiver Befunde mit in der Folge unnötigen invasiven diagnostischen Abklärungen und operativen Eingriffen • erhöhte Morbidität, Letalität und Kosten durch unzureichend standardisierte bzw. qualitativ schlechtere Behandlung
fehlende Dokumentation und zentrale Archivierung von Screeningbefunden und späteren, gesundheitsrelevanten Endpunkten; daher:	keine Möglichkeit einer epidemiologischen Qualitätssicherung:

Schwachstellen/Fehlerquellen im Rahmen eines unstrukturierten Lungenkrebscreeningprozesses	Potenzielle Folgen/Schäden
• keine Abgleiche mit Krebsregisterdaten, zur Erfassung der Krebsinzidenz bei gescreenten Personen, im Vergleich zu nicht gescreenten Personen (auf regionaler oder Bundesebene) • keine systematischen Abgleiche mit Daten zu Vitalstatus und Todesursachen Krebsinzidenz bei gescreenten, im Vergleich zu nicht gescreenten Personen (auf regionaler oder Bundesebene)	• keine Möglichkeit der systematischen (zentralisierten) Erfassung von falsch positiven Screeningbefunden • keine Möglichkeit, die durchschnittliche Sensitivität des Screenings (Auftreten falsch negativer Befunde) auszuwerten • keine Möglichkeit die tatsächliche Effektivität des Screenings (Senkung der lungenkrebsbedingten Mortalität) zu evaluieren

5.1.5 Kernelemente im Aufbau und Ablauf eines nationalen organisierten Programms zur Lungenkrebs-Früherkennung in Deutschland

Aus wissenschaftlicher Sicht setzt sich ein erfolgreiches nationales Lungenkrebsfrüherkennungsprogramm aus 3 wesentlichen Bestandteilen zusammen:

- 1) dem Identifikations- und Einladungsprozess,
- 2) dem Früherkennungsprozess und
- 3) dem Abklärungs- und Behandlungsprozess.

In dem Identifikations- und Einladungsprozess werden mögliche Teilnehmer mit einem hohen Lungenkrebsrisikoprofil gemäß der definierten Eingangskriterien niederschwellig identifiziert und in das nationale Lungenkrebs-Screeningprogramm eingeladen.

Der Früherkennungsprozess umfasst die Auswahl, Eignungsprüfung und Aufklärung der Teilnehmer, die eigentlichen Früherkennungsuntersuchungen inkl. vorgezogener Kontrolluntersuchungen mittels Niedrigdosis-CT und deren Befundung sowie die fortlaufende Dokumentation und den Befundvergleich innerhalb eines longitudinalen qualitätsgesicherten Screeningprogramms.

Der Abklärungs- und Behandlungsprozess beginnt, sobald bei Teilnehmern im Rahmen des Niedrigdosis-CT-Screenings ein klinisch abklärungsbedürftiger Befund erhoben wird und die Teilnehmer sich dann als Patienten der weiterführenden Diagnostik und ggf. Therapie unterziehen.

Sowohl aus Teilnehmer- als auch gesundheitsökonomischer Sicht ist es für den Erfolg eines nationalen Lungenkrebsfrüherkennungsprogramms in Deutschland essenziell, dass alle Anstrengungen unternommen werden, die 3 benannten Bestandteile klar zu adressieren und zu integrieren sowie bestmöglich mit Strukturvorgaben zu unterlegen. Letztendlich ergibt sich der Auftrag an alle in diesem Prozess Beteiligten gemeinsam – im Einklang mit dem Bericht des BfS – „...sicherzustellen, dass auch in der Versorgungsrealität der Nutzen gegenüber den unerwünschten Wirkungen und dem

Strahlenrisiko überwiegt, ... [sowie] Bedingungen und Anforderungen an den Früherkennungsprozess festzulegen, die sicherstellen, dass dasselbe Qualitätsniveau wie in den analysierten Studien erreicht wird.“ <https://www.bfs.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/BfS/DE/2021/013.html>

Entscheidend ist, dass Nutzen und Schaden nicht nur von dem eigentlichen Früherkennungsprozess abhängen, sondern maßgeblich durch die ihn flankierenden Identifikations- und Einladungs- sowie Abklärungs- und Behandlungsprozesse beeinflusst werden.

Tabelle 14 weist die Kernelemente eines organisierten Früherkennungsprogramms nach § 25a SGB V sowie die darin enthaltenden wissenschaftlich sinnvollen Mindestanforderungen im Rahmen einer § 25 SGB V Lungenkrebsfrüherkennungsmaßnahme inklusive einer leitliniengerechten Tabakentwöhnung aus.

Tabelle 14: Kernelemente eines organisierten Früherkennungsprogramms nach § 25a SGB V (Punkte 1–6) sowie wissenschaftlich sinnvolle Mindestanforderungen für die Übergangsphase nach Inkrafttreten der Übergangsphase nach Inkrafttreten der BMUV-Lungenkrebs-Früherkennungs-Verordnung bzw. der G-BA- Krebsfrüherkennungs-Richtlinie nach § 25 SGB V (Punkte 2–5) bis zur Implementierung des organisierten Früherkennungsprogramms inklusive einer leitliniengerechten Tabakentwöhnung.

Kernelemente eines organisierten Früherkennungsprogramms		
Lungenkrebsfrüherkennung mittels Niedrigdosis-CT in einem organisierten Früherkennungsprogramm nach § 25a SGB V	1. Einladung und regelmäßige Wiedereinladung der Versicherten unter Sicherstellung eines niedrigschwelligen Angebotes	
	2. individuelle Risikobeurteilung und Erfassung des medizinischen Eignungsprofils durch qualifizierte Ärzte aus den Bereichen Allgemeinmedizin, Innere Medizin und Arbeitsmedizin	Mindestanforderungen für die Übergangsphase nach Inkrafttreten der BMUV-Lungenkrebs-Früherkennungs-Verordnung bzw. der G-BA- Krebsfrüherkennungs-Richtlinie nach § 25 SGB V bis zur Implementierung eines organisierten Früherkennungsprogramms nach §25a SGB V
	3. strukturierte Befundung der LDCT und Bewertung der Befunde (modifizierte Lung-RADS 2022 Klassifikation) mit Softwareunterstützung	
	4. Zweitbefundung aller kontroll- oder abklärungsbedürftigen (Lung-RADS 3 und 4 Befunde durch Radiologen an einem auf Lungenkrebs spezialisierten Zentrum	

Kernelemente eines organisierten Früherkennungsprogramms		
	5. Vorstellung aller abklärungsbedürftigen Befunde in einer interdisziplinären Fallkonferenz an einem auf Lungenkrebs spezialisierten Zentrum	
	6. zentrale Dokumentation und Qualitätssicherung mit Anwendung des Gesundheitsdatennutzungsgesetzes (GDNG)	
Integration bzw. Kopplung an leitliniengerechte Tabakentwöhnung		

Notwendigkeit der Kopplung von Lungenkrebs-Früherkennungsmaßnahmen sowie eines organisierten Lungenkrebs-Früherkennungsprogramms nach § 25a SGB V an auf die Behandlung von Lungenkrebs spezialisierte Zentren

Lungenkrebs-Früherkennungsmaßnahmen nach § 25 SGB V wie auch ein angestrebtes organisiertes Lungenkrebs-Früherkennungsprogramm nach § 25a SGB V sollten über die reine ambulant vertragsärztliche Versorgung hinausgehen und an auf die Behandlung von Lungenkrebs spezialisierte Zentren gekoppelt werden. Die Begründung liegt in der höheren Komplexität des Lungenkrebscreenings mittels Niedrigdosis-CT im Hinblick auf Risikopopulation, Optimierung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses inklusive Qualitätssicherung und Sicherstellung nahtloser Schnittstellenlösungen zwischen den Früherkennungs- und den Abklärungs-/Behandlungsprozessen.

Dies steht im Einklang mit der S3-Leitlinie Lungenkarzinom, dem BfS-Bericht und den bisherigen Stellungnahmen der deutschen und europäischen Fachgesellschaften, die eine Durchführung der Früherkennung an auf die Untersuchung und Behandlung von Lungenkrebs spezialisierten Einrichtungen durch ein multidisziplinäres Behandlungsteam fordern (Fachärzte für Radiologie, Pneumologie, Thoraxchirurgie, Strahlentherapie und Onkologie). Neben den im Handlungsfeld 2 des nationalen Krebsplans geforderten zertifizierten und qualitätsgesicherten onkologischen Behandlungseinrichtungen konnten eine aktuelle Leitlinie der European Respiratory Society (ERS) zur Qualität der Lungenkrebsbehandlung signifikante Überlebensvorteile bei Behandlung in Zentren mit höheren Fallzahlen und Spezialisierung [\[261\]](#).

[Tabelle 15](#) listet die empfohlenen Anforderungskriterien an ein auf Lungenkrebs spezialisiertes Zentrum im Hinblick auf Mindestmengen, Expertise und Struktur.

Tabelle 15: Empfohlene Anforderungskriterien an ein auf Lungenkrebs spezialisiertes Zentrum im Hinblick auf Mindestmengen, Expertise und Struktur

Empfohlene Anforderungskriterien an ein auf Lungenkrebs spezialisiertes Zentrum
Erfüllung von Mindestmengen auf Ebene des Zentrums ▪ Erstdiagnose von mindestens 200 Primärfällen pro Jahr mit der ICD-10-Diagnose C34 ▪ Mindestens 75 anatomische Resektionen pro Jahr (OPS 5-323 bis 5-328) bei ICD-10-Diagnosen C34 bzw. C78.0

Empfohlene Anforderungskriterien an ein auf Lungenkrebs spezialisiertes Zentrum**Expertise auf Ebene des Zentrums (Z) und auf Facharzzebene (FA):**

- ≥ 500 Bronchoskopien pro Jahr (Z)
- ≥ 10 interventionelle bronchoskopische Eingriffe bei Verschluss oder Stenosen (unabhängig von Indikation) pro Jahr (Z)
- ≥ 200 (Z) und ≥ 100 (FA) histopathologische Begutachtungen von malignen Lungentumoren pro Jahr
- ≥ 100 durchgeführte anatomische Lungenresektionen zur Qualifikation als Facharzt Thoraxchirurgie (FA)
- ≥ 50 thorakale Bestrahlungen pro Jahr in Primärtherapie und ≥ 100 Bestrahlungsserien pro Jahr (Z)
- ≥ 150 medikamentöse Tumorthapien bei Lungenkarzinom-Patienten (alternativ: ≥ 50 Primärfälle oder ≥ 200 Entitätsunabhängig pro Jahr (Z)
- Angebot von klinischen Studien mit Ethikvotum mit einer Studieneinschlussquote von $\geq 5\%$ der Primärfallzahl pro Jahr (Z)
- ≥ 100 Schmerztherapien, davon ≥ 50 bei Lungenkarzinom pro Jahr am Zentrum (Z)

Strukturanforderungen auf Ebene des Zentrums:

- mindestens 1-mal wöchentliche interdisziplinäre Fallkonferenz:
 - zur Beurteilung von abklärungsbedürftigen LDCT-Screening-Befunden Teilnahme von Radiologe, Pneumologe und Thoraxchirurg erforderlich
- Interdisziplinäres Team:
 - Abteilung für Pneumologie (oder Bereich mit Schwerpunkt) mit mindestens 2 pneumologischen Fachärzte Pneumologie in Vollzeit, Facharztverfügbarkeit rund um die Uhr
 - Abteilung für Thoraxchirurgie (oder Bereich mit Schwerpunkt) mit mindestens 2 thoraxchirurgischen Fachärzten in Vollzeit, Facharztverfügbarkeit rund um die Uhr
 - Radiologe mit strukturiertem Zugang zu interventioneller Radiologie und PET-CT (in Kooperation mit Nuklearmediziner)
 - Nuklearmediziner mit strukturiertem Zugang zu PET-CT (in Kooperation mit Radiologen)
 - Pathologe
 - Strahlentherapeut
 - internistischer Onkologe/Hämatonkologe oder Pneumologe mit entsprechender Expertise
 - Palliativmediziner
- Zugang zu weiteren Professionen:
 - Psychoonkologie
 - Sozialdienst (mind. 1,0 VK/400 beratene Patienten)
 - onkologische Fachpflege (mind. 1,0 VK im Tagdienst)
 - Physiotherapie

Empfohlene Anforderungskriterien an ein auf Lungenkrebs spezialisiertes Zentrum

- Logopädie
- qualifizierte Schmerztherapie
- Ernährungsberatung
- Angebot Raucherberatung und Tabakentwöhnung

5.1.5.1 Wesentliche Schritte des Lungenkrebsfrüherkennungsprozesses

Die wesentlichen Schritte in einem organisierten Lungenkrebs-Früherkennungsprogramm in Deutschland, welche [Tabelle 16](#) auflistet, wurden bereits in einem Positionspapier ausführlich dargestellt [\[195\]](#). Hier wird nachfolgend auf das medizinische Eignungsprofil sowie die modifizierte Lung-RADS Klassifikation mit Volumenverdopplungszeit (VDT) eingegangen.

Tabelle 16: Wesentliche Schritte in einem organisierten Lungenkrebs-Früherkennungsprogramm in Deutschland

Schritt	Prozess
1.	Identifikations- und Einladungsprozess
2.	Beratungs- und Aufklärungsgespräch, Eignungsprüfung und Einschluss in das Früherkennungsprogramm sowie Aufklärung über Nutzen und Risiken der LDCT-Früherkennungsuntersuchung, Beratung und Motivation von Aktivrauchern zur Tabakentwöhnung
3.	Stellung der rechtfertigenden Indikation
4.	Durchführung der LDCT-Früherkennungsuntersuchung
5.	Befundung der LDCT und Bewertung der Befunde durch den qualifizierten Radiologen
6.	Strukturierte Fortführung, Verlassen bzw. Beendigung des Früherkennungsprozesses
7.	Management abklärungsbedürftiger Befunde in auf Lungenkrebs-spezialisierten Zentren
8.	Wiedereintritt in den Früherkennungsprozess

Medizinisches Eignungsprofil

In der Literatur wie auch in den bereits laufenden europäischen Lungenkrebs-Screeningprogrammen finden sich keine einheitlichen spezifischen Angaben zur Eignung von Teilnehmern für ein Niedrigdosis-basiertes Lungenkrebscreening (medizinisches Eignungsprofil). Prinzipiell sollten die asymptomatischen Teilnehmer a) für eine kurativ-intendierte Behandlung von abklärungsbedürftigen Befunden geeignet sein und b) eine ausreichende verbleibende Lebenserwartung haben.

In den Ausschlusskriterien der in [Tabelle 12](#) angeführten randomisiert-kontrollierten Studien finden sich nur wenig klar definierte Angaben zu Lebenserwartung (DANTE: < 5 Jahre, DLCST, LUSI: < 10 Jahre), Unfähigkeit sich einer thoraxchirurgischen Resektion (DEPISCAN, MILD), einem kurativen Eingriff (UKLS) bzw. einer Lungenkrebsbehandlung (LUSI) zu unterziehen, frühere Lungenteilresektion (LSS, NLST), eingeschränkte Lungenfunktion (DLCST: FEV1 < 30% vom Soll), eingeschränkte Sauerstoffsättigung in Ruhe (DANTE: SO2 < 94%), Belastbarkeit (DLCST, NELSON: kein Steigen von 36 Treppenstufen/2 Stockwerken ohne Anzuhalten), Gewicht (DLCST: < 130 kg, UKLS: > 200 kg), Drogen- oder Alkoholabusus (DANTE), Demenz (DANTE).

Modifizierte Lung-RADS Klassifikation mit Volumenverdopplungszeit (VDT)

In der HANSE-Studie konnte in Deutschland die Anwendung eine modifizierte Lung-RADS Klassifikation mit integrierter Volumenverdopplungszeit (Tabelle 16) auf der Basis der Lung RADS-Klassifikation von 2022, des European Position Statement on Lung Cancer Screening von 2017 sowie des Designs und der Rationale der HANSE-Studie erfolgreich demonstriert werden [\[240\]](#), [\[262\]](#), [\[263\]](#). Hierbei lag die Rate von abklärungsbedürftigen Befunden zwischen 2 und 3% [\[258\]](#), [\[259\]](#). Eine Publikation der gesamten Ergebnisse wird 2025 erwartet.

Tabelle 17: Lung-RADS Klassifikation mit Volumenverdopplungszeit (VDT) modifiziert auf der Basis der Lung RADS-Klassifikation von 2022, des European Position Statement on Lung Cancer Screening von 2017 sowie des Designs und der Rationale der HANSE-Studie

Lung-RADS	Kategorie Beschreibung	Befunde Management	Befunde Management
0	Unvollständig Geschätzte Prävalenz: ~ 1%	Vorherige Thorax-CT-Untersuchung zum Vergleich	Vergleich mit früherem Thorax-CT
		Ein Teil oder die gesamte Lunge kann nicht bewertet werden	Erneute LDCT-Bildgebung erforderlich
		Befunde, die auf eine entzündlichen/infektiösen Prozess hindeuten (Anmerkung 10)	1-3 Monate LDCT bei unklarem infektiösen oder entzündlichen Prozess
1	Negativ	Keine Lungenrundherde ODER	12-Monats-Screening LDCT

Lung-RADS	Kategorie Beschreibung	Befunde Management	Befunde Management
	Geschätzte Prävalenz: 39 %	Rundherd mit gutartigen Merkmalen: · Vollständige, zentrale, Popcorn- oder konzentrische Ringverkalkungen ODER · Fetthaltig	
2	Gutartig Basierend auf bildgebenden Merkmalen oder gutartigem Verhalten; Geschätzte Prävalenz: 45 %	Juxtapleuraler Rundherd: · <524 mm³ (<10 mm mittlerer Durchmesser) im Baseline LDCT oder neu UND · Solide; glatte Ränder; und ovale, linsenförmige oder dreieckige Form Solider Rundherd: · <113 mm³ (<6 mm) im Baseline LDCT ODER · Neu <34 mm³ (<4 mm) ODER · <34 mm³ (<4 mm) mit <VDT 600 Tage Teilsolider Rundherd: · <113 mm³ (<6 mm) mittlerer Gesamtdurchmesser im Baseline LDCT Milchglas Rundherd (GGN): · <14,137 mm³ (<30 mm) im Baseline LDCT, neu oder wachsend ODER · ≥14,137 mm³ (≥30 mm) stabil oder langsam wachsend (Anmerkung 7) Endobronchialer Rundherd, subsegmental im Baseline LDCT, neu oder stabil (Anm.11)	

Lung-RADS	Kategorie Beschreibung	Befunde Management	Befunde Management
		Rundherd der Kategorie 3, der bei 6-Monats-Followup-CT stabil (VDT>600 Tage für solide Rundherde) ist oder in seiner Größe abgenommen hat, ODER Rundherd der Kategorie 3 oder 4A, der sich im Follow up-CT auflöst, ODER Befunde der Kategorie 4B, die sich nach entsprechender diagnostischer Abklärung als gutartig in der Ätiologie erwiesen	
3	Wahrscheinlich gutartig Basierend auf Bildgebungsmerkmalen oder -verhalten Geschätzte Prävalenz: 9%	Solider Rundherd: · $\geq 113 \text{ mm}^3$ bis $< 268 \text{ mm}^3$ ($\geq 6 \text{ mm}$ bis $< 8 \text{ mm}$) im Baseline LDCT ODER · Neu 34 mm^3 bis $< 113 \text{ mm}^3$ (4 mm bis $< 6 \text{ mm}$) Teilsolider Rundherd: · $\geq 113 \text{ mm}^3$ ($\geq 6 \text{ mm}$ mittlerer Gesamtdurchmesser) mit solider Komponente $< 113 \text{ mm}^3$ ($< 6 \text{ mm}$) im Baseline LDCT ODER · Neu $< 113 \text{ mm}^3$ ($< 6 \text{ mm}$ mittlerer Gesamtdurchmesser) Milchglas Rundherd (GGN): · $\geq 14,137 \text{ mm}^3$ ($\geq 30 \text{ mm}$) im Baseline LDCT oder neu Atypische Lungenzyste: (Anmerkung 12) · Wachsende zystische Komponente (mittlerer Durchmesser) einer dickwandigen Zyste Rundherd der Kategorie 4A, der im 3-Monats-Followup-CT	6-Monats follow-up LDCT

Lung-RADS	Kategorie Beschreibung	Befunde Management	Befunde Management
		stabil (VDT>600 Tage) oder verkleinert ist (außer endobronchialen Rundherden)	
4A	Verdächtig Geschätzte Prävalenz: 4%	Solider Rundherd: · $\geq 268 \text{ mm}^3$ bis $< 1,767 \text{ mm}^3$ ($\geq 8 \text{ mm}$ bis $< 15 \text{ mm}$) im Baseline LDCT ODER · $\geq 34 \text{ mm}^3$ ($\geq 4 \text{ mm}$) bis $< 268 \text{ mm}^3$ ($< 8 \text{ mm}$) mit $< \text{VDT } 600$ Tage ODER · Neu 113 mm^3 bis $< 268 \text{ mm}^3$ (6 mm bis $< 8 \text{ mm}$)	3-Monats Follow-up LDCT; Bei soliden Rundherden: PET/CT (mit Herder-Modell Auswertung) kann nach Beschluss in der interdisziplinären onkologischen Fallkonferenz verwendet werden, wenn die *Wahrscheinlichkeit von Malignität $> 10\%$ beim Baseline LDCT ist.
		Teilsolider Rundherd: · $\geq 113 \text{ mm}^3$ ($\geq 6 \text{ mm}$) totaler mittlerer Diameter mit solider Komponente $\geq 113 \text{ mm}^3$ bis $< 268 \text{ mm}^3$ ($\geq 6 \text{ mm}$ bis $< 8 \text{ mm}$) im Baseline-LDCT ODER · Neu oder wachsende $< 34 \text{ mm}^3$ ($< 4 \text{ mm}$) solide Komponente	
		Endobronchialer Rundherd, segmental oder proximal im Baseline LDCT oder neu (Anm.11).	
		Atypische pulmonale Zyste: (Anmerkung 12) · Dickwandige Zyste ODER · Multilokuläre Zyste im Baseline LDCT ODER · Dünn- oder dickwandige Zyste, die multilokulär wird.	
4B	Sehr verdächtig Geschätzte Prävalenz: 2%	Endobronchialer Rundherd, segmental oder proximal stabil oder wachsend (Anmerkung 11).	Interdisziplinäre Fallkonferenz: Das Management hängt von der klinischen Bewertung, der Patienten-
		Solider Rundherd:	

Lung-RADS	Kategorie Beschreibung	Befunde Management	Befunde Management
		· $\geq 1767 \text{ mm}^3$ ($\geq 15 \text{ mm}$) im Baseline LDCT ODER · $\geq 268 \text{ mm}^3$ ($\geq 8 \text{ mm}$) neu oder wachsend (VDT < 600 Tage)	präferenz und der Wahrscheinlichkeit einer Malignität ab (siehe Anmerkung 13). Thorax-CT mit/ohne Kontrastmittel; PET/CT (mit Herder-Modell Auswertung) kann in Betracht gezogen werden, wenn ein solider Rundherd oder eine solide Komponente von $\geq 268 \text{ mm}^3$ ($\geq 8 \text{ mm}$) vorhanden ist; Gewebeentnahme (Biopsie oder Resektion)
		Teilsolider Rundherd: · Solide Komponente $\geq 268 \text{ mm}^3$ ($\geq 8 \text{ mm}$) im Baseline-CT ODER · Neue oder wachsende solide Komponente $\geq 34 \text{ mm}^3$ ($\geq 4 \text{ mm}$)	
		Atypische Lungenzyste: (siehe Anmerkung 12) · Dickwandige Zyste mit zunehmender Wanddicke/Nodularität ODER · Wachsende multilokuläre Zyste (mittlerer Durchmesser) ODER · Multilokuläre Zyste mit vermehrter Lokulierung oder neuer/zunehmender erhöhter Dichte (knötchenförmig, milchglasartig oder Konsolidierung)	
		Langsam wachsender solider oder teilsolider Rundherd , der Wachstum über mehrere Screening-Untersuchungen zeigt (Anmerkung 8)	
4X	Geschätzte Prävalenz: <1%	Rundherd der Kategorie 3 oder 4 mit zusätzlichen Merkmalen oder bildgebenden Befunden, die den Verdacht auf Lungenkrebs erhöhen (Anmerkung 14)	
S	(potenziell) klinisch relevante Befunde (nicht Lungenkrebs);	Modifikator: Kann bei klinisch relevanten oder potenziell klinisch relevanten Befunden ohne	Je nach Befund

Lung-RADS	Kategorie Beschreibung	Befunde Management	Befunde Management
	geschätzte Prävalenz: ca. 10%	Bezug zu Lungenkrebs zu Kategorie 0-4 hinzugefügt werden (siehe Anmerkung 15).	

5.1.5.2

Integration der Tabakentwöhnung

Ein vor kurzem veröffentlichtes Positionspapier zur Implementierung der Tabakentwöhnung in ein Lungenkrebs-Screeningprogramm bietet eine ausführliche Zusammenfassung der hierzu vorliegenden Evidenz [103]. Rund 35–55% der Teilnehmer in den randomisierten Low-Dose-CT-Screeningstudien bzw. Pilotstudien waren aktive Raucher [264], [216], [265]. Ein Rauchstopp senkt ebenso wie ein Niedrigdosis-CT-Lungenkrebs-Screening-Programm die lungenkrebsbedingte Mortalität. Bereits eine einmalige therapeutische Intervention zur Tabakentwöhnung ist effektiv und reduziert nicht nur die lungenkrebsbedingte Mortalität, sondern auch die Sterblichkeit anderer prävalenter tabakassoziierter Erkrankungen. Bei Kombination beider Verfahren addieren sich deren mortalitätssenkende Effekte. Gleichzeitig wurden bei aktiven Rauchern in Lungenkrebs-Screening-Programmen eine größere Bereitschaft zur Teilnahme an Tabakentwöhnungsprogrammen und darüber hinaus höhere Entwöhnungsraten zwischen 7% und 23% im Vergleich zu Rauchern außerhalb von Lungenkrebscreening evident. Mit therapeutischen Tabakentwöhnungsmaßnahmen konnten die Entwöhnungsraten noch weiter gesteigert werden [234]. Die Yorkshire Enhanced Stop Smoking Study (YESS) wies unlängst bei mehr als 30% der noch aktiv rauchenden Teilnehmer eines Lungenkrebs-Screening-Programms einen erfolgreichen Rauchstopp nach, wenn sie an einer personalisierten Tabakentwöhnung teilnahmen <https://www.iaslc.org/iaslc-news/press-release/united-kingdom-based-smoking-cessation-program-reports-30-percent-support>. Die Kosteneffektivität von LDCT-Lungenkrebs-Screening-Programmen wird durch die Integration von Tabakentwöhnung signifikant gesteigert, wobei die Entwöhnungsraten den wesentlichen Einflussfaktor darstellen [266]. Bereits existierende nationale Lungenkrebscreeningprogramme sowie Pilotprojekte in den USA, Kroatien, Polen, der Tschechischen Republik, respektive in Großbritannien und Deutschland haben die Tabakentwöhnung integriert [240] <https://www.lung.org/getmedia/958357b1-b33c-4d7d-81b4-bdaf8c8439d7/lung-cancer-screening.pdf>, [267]. Auf der Basis dieser Erfahrungen sollte die Tabakentwöhnung auch in Deutschland fester Bestandteil des angestrebten nationalen Lungenkrebs-Screening-Programms werden, wie bereits in dem DGP/DRG-Positionspapier von 2019 [268] sowie der S3-Leitlinie „Rauchen und Tabakabhängigkeit: Screening, Diagnostik und Behandlung“ von 2021 empfohlen <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/076-006>. Lungenkrebs-Screening-Programme sollten ihren Teilnehmern, insbesondere auch in Kooperationsmodellen, einen leichten Zugang zu Tabakentwöhnungsprogrammen, Telefonangeboten oder internetbasierten Programmen (DIGA) nach dem Opt-out-Prinzip ermöglichen. Deren Aufbau und obligatorische Bestandteile entsprechen den Vorgaben der S3-Leitlinie bzw. den Vorgaben des Erhebungsbogens für Lungenkrebszentren <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/076-006>.

Die Kurzberatung sollte nach dem ABC-Methode durchgeführt werden <https://www.health.govt.nz/publications/the-new-zealand-guidelines-for-helping-people-to-stop-smoking-update>, [269]:

- Ask: Abfragen und Dokumentation des Raucherstatus
- Brief advice: Individuelle und motivierende Empfehlung zum Rauchstopp
- Cessation support: Qualifizierte Unterstützung beim Aufhörwunsch oder der Verweis an qualifizierte weiterführende Hilfsangebote

Die ABC-Methode wurde bereits in Deutschland angewendet und evaluiert [252].

Zugang zur kostenlosen Telefonberatung ermöglicht das Rauchfrei-Ticket des Netzwerks Rauchfreier Krankenhäuser und der Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung (BZgA) <https://rauchfrei-ticket.de>.

Ein Internet-basiertes Programm stellt u. a. die BZgA zu Verfügung (<https://rauchfrei-info.de/aufhoeren/das-rauchfrei-ausstiegsprogramm/>).

Seit kurzem ist auch eine App-Lösung verfügbar (<https://www.nichtraucherhel-den.de>). Die Kosten werden von den Kostenträgern übernommen.

Eine Suchmaske zum Auffinden therapeutischer Programme und Einrichtungen hat das Deutsche Krebsforschungszentrum mit der BZgA eingerichtet (<https://www.anbieter-raucherberatung.de/index.php#suchergebnisse>).

5.1.5.3

Epidemiologische Qualitätssicherung

Ein Lungenkrebs-Screeningprogramm ist ein komplexes, multidisziplinäres Unterfangen, das darauf abzielt, die durch Lungenkrebs verursachte Morbidität und Mortalität zu reduzieren, ohne sonst den Gesundheitszustand der am Screening teilnehmenden Personen weitgehend zu beeinträchtigen. Die Wirksamkeit eines Screening-Programms hängt von der Qualität der einzelnen Komponenten des Screening-Prozesses ab. Wesentliche Bestandteile hierbei sind die Identifikation von Personen, die die Eignungskriterien erfüllen, die Einladung zu und Teilnahme an Screening-Untersuchungen, die operativen Merkmalen des eigentlichen Screening-Prozesses sowie die Qualität der Behandlung von Patienten mit im Screening entdeckten Tumoren.

Eine systematische Überwachung und Bewertung der Wirksamkeit des Screening-Prozesses in der Bevölkerung erfordert die Einrichtung eines epidemiologischen Qualitätskontrollprogramms. Wichtige Schlüsselfragen, die in einem epidemiologischen Qualitätskontrollprogramm behandelt werden sollten, sind:

1. Ist das Screeningprogramm effektiv auf diejenigen Personen ausgerichtet, die voraussichtlich von einem Screening profitieren werden? Und nehmen diejenigen, die die Eignungskriterien erfüllen, es effektiv in Anspruch?
2. Wie häufig treten schädliche Ereignisse auf, die durch das Screening verursacht werden? Dies betrifft insbesondere falsch positive Screening-Tests, falsch positive Diagnosen nach invasiven klinischen Untersuchungen und Überdiagnostik.
3. Reduziert das Screening wirksam die Lungenkrebs-bedingte Mortalität unter den Screening-Teilnehmern und erhöht es die Lebenserwartung derjenigen Personen mit im Screening entdeckten Tumoren?
4. Inwieweit senkt das Programm die Lungenkrebs-bedingte Mortalität auf der Ebene der Gesamtbevölkerung?

5. Wie hoch ist die Gesamt-Kosteneffektivität bzw. der Geldwert pro gewonnenem Lebensjahr?

Um diese Fragen zu beantworten, muss eine programmatische Umsetzung des Lungenkrebs-Screenings mit systematischen Datenerhebungen zur epidemiologischen Qualitätskontrolle einhergehen. Dazu gehört die Erhebung von Daten auf verschiedenen Ebenen, sowohl für Personen, die regelmäßig am Lungenkrebs-Screening-Programm teilnehmen, als auch für Lungenkrebspatienten, die nur unregelmäßig oder gar nicht am Screening teilnehmen. Eine ausführliche Aufstellung der hierfür notwendigen Parameter findet sich in dem Positionspapier zur Implementierung eines nationalen Lungenkrebs-Screeningprogramms [195].

Für Screening-Teilnehmer können Daten innerhalb der Organisationsstruktur des Screening-Programms selbst über die Zentrale Koordinationsstelle, Referenzzentren, Screening-Einheiten und auf Lungenkrebs spezialisierte Zentren und erhoben werden. Dazu gehört die vollständige und korrekte Erfassung aller individuellen Daten der Zielgruppe zum Screening, die Einladung und Teilnahme zur Risikobewertung sowie die Einladung und tatsächliche Teilnahme an Screening-Untersuchungen.

Darüber hinaus sollten für jeden Teilnehmer am Screening-Test detaillierte Datensätze geführt und zentralisiert werden. Wichtig hierbei ist der Bezug auf die Ergebnisse der Screening-Untersuchungen, die als Folge des Screenings getroffenen klinischen Entscheidungen und die klinischen Entscheidungen für die weitere Diagnose der Teilnehmer, die zur Diagnosebestätigung an die Klinik überwiesen wurden.

Des Weiteren sollten für alle im Rahmen des Screenings erkannten Lungenkrebspatienten Aufzeichnungen über die Erstbehandlung sowie über die prognostischen Ergebnisse und das Überleben der Patienten geführt und zentralisiert werden.

Für Lungenkrebsdiagnosen bei Screening-Teilnehmern, die nicht im Rahmen des Screening-Prozesses, sondern außerhalb hiervon gestellt werden, sowie auch bei Nicht-Teilnehmern sollten ergänzende Daten über epidemiologische und klinische Krebsregister erhoben werden. Ebenso können Verknüpfungen mit Bevölkerungsregistern zur Sterblichkeit aufgrund von Lungenkrebs und anderen Ursachen Informationen über das Patientenüberleben und die Lebenserwartung von Personen liefern, die die Lungenkrebs-Früherkennung regelmäßig in Anspruch nehmen, und denjenigen, die nicht daran teilnehmen.

Ähnlich wie bei den aktuellen Vorgehensweisen im laufenden Mammographie-Screening können zur Gewährleistung des individuellen Datenschutzes im Einladungsprozess Pseudonymisierungsverfahren eingesetzt werden. Ebenso werden Pseudonymisierungsverfahren auch zur Verknüpfung von Screening-Teilnehmern mit Krebsregistern und Vitalstatus- und Todesursachenregistern eingesetzt.

Grundlegende Leistungsindikatoren

In den frühen Stadien nach Einführung des Lungenkrebs-Screenings können die folgenden Parameter zur Überwachung und Qualitätskontrolle des Screening-Programms verwendet werden:

- Einladungs- und Teilnahmequoten: Zielgruppe; Einladungsberichterstattung zur Risikoermittlung, Raucherhistorie und geschätztes Lungenkrebsrisiko bei

den Befragten; Einladung Erst- und Folgeuntersuchungen, Reaktion auf Einladungen, Regelmäßigkeit der Teilnahme; Bewertung der Wirkung unterschiedlicher Werbemaßnahmen zur Förderung der Teilnahme an Screenings.

- Krebsentdeckungsrate im Erstscreening und in Folgescreenings, als Prozentsatz der Screening-Teilnehmer und aller in Deutschland diagnostizierten Lungenkrebsfälle, und relativ zur Hintergrundinzidenzrate, nach Geschlecht, Altersgruppe, histologischem Subtyp. Das laufende Screening-Programm sollte eine ausreichend hohe Erkennungsrate aufweisen (der Schwellenwert muss noch festgelegt werden).
- Anteil invasiver Untersuchungen nach Überweisung zur klinischen Abklärung.
- Positive Vorhersagewerte für Screening-Tests (PPV1) und bei der klinischen Diagnose nach invasiver diagnostischer Aufarbeitung einschließlich Gewebentnahme durch Bronchoskopie, Biopsie oder Operation (PPV2).
- Verteilung des Tumorstadiums insgesamt und nach histologischem Subtyp unter regulären und unregelmäßigen Screening-Teilnehmern und unter Nicht-Teilnehmern. Um eine Verringerung der LC-bedingten Mortalität in 5–10 Jahren zu erreichen, muss die Anzahl (Inzidenz) fortgeschrittener (Stadium II–IV), nicht lokalisierter Tumoren unter den Screening-Teilnehmern gesenkt werden. Im Gegensatz dazu sollte bei regulären Screening-Teilnehmern der Anteil (und nach dem 1. Screening auch die absolute Inzidenz) kleiner Tumoren im unteren Stadium, die für eine kurative Behandlung in Frage kommen, im Vergleich zu Personen, die nicht am Screening teilnehmen, erhöht sein. (Es ist jedoch zu beachten, dass eine verringerte Inzidenz fortgeschrittener Tumoren zwar eine Voraussetzung für die Wirksamkeit des Screenings ist, jedoch keinen endgültigen Beleg dafür liefert, dass das Screening tatsächlich die Lungenkrebs-bedingte Mortalität senkt. Letzteres erfordert längerfristige Nachbeobachtungsstudien; s. unten)
- Auftreten von Intervallfällen/Krebserkrankungen, die beim Screening übersehen wurden, nach histologischem Subtyp und Tumorstadium. Unter den regulären Screening-Teilnehmern dürften zwischen den Screening-Terminen nur wenige Fälle von Lungenkrebs diagnostiziert werden.
- Höhere Intervallfallraten wären ein Hinweis auf eine geringere/unzureichende Screening-Sensitivität. Bei den Intervallfällen handelt es sich wahrscheinlich meist um schnell wachsende und klinisch aggressive Tumortypen, überwiegend kleinzellige und histologische
- Plattenepithelkarzinom-Subtypen.
- Aktualität. Für Screening-Teilnehmer: Zeitspanne zwischen Screening-Test und Veröffentlichung des Testergebnisses. Für diejenigen, die zur diagnostischen Abklärung an ein Lungenkrebszentrum überwiesen werden: Abstand zwischen dem Screening-Test und dem ersten Tag der klinischen Beurteilung sowie Zeit bis zur abschließenden Beurteilung/Operation.
- Anteil der Patienten, die in eine Leitlinien-gerechte Tabakentwöhnung vermittelt werden.

Sobald Daten zum mittel- und langfristigen Überleben von Lungenkrebs-Patienten mit Screening-Erkennung verfügbar sind, wird die Programmevaluierung längerfristig auch eine Analyse der Wirksamkeit im Hinblick auf ihre tatsächlichen Auswirkungen auf die Lungenkrebs-bedingte Mortalität oder auch Überdiagnostik, ermöglichen. Letztere Analysen erfordern allerdings eine langzeitliche Nachbeobachtung der Zielpopulation (d. h. aller deutschen Männer und Frauen, die im Prinzip für eine Lungenkrebsvorsorgeuntersuchung in Frage gekommen wären) im Hinblick auf das Auftreten (Inzidenz) von Lungenkrebs, sowie die Gesamtmortalität und Todesursachen. Die

Auswirkung einer regelmäßigen Screening-Teilnahme auf die Lungenkrebs-bedingte Mortalität kann dann beispielsweise anhand von Fall-Kontroll-Studien [270] oder auch Nachahmung randomisierter Studienvergleiche unter Verwendung deutscher gesundheitsbezogener Angaben und Gesundheitsregisterdaten beurteilt werden [271].

5.2 Sputumzytologie/ Endoskopische Verfahren/ Tumormarker

5.14	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei asymptomatischen Risikopersonen für ein Lungenkarzinom soll ein Screening mittels: • Sputum-Zytologie und/oder • Bronchoskopie und/oder • Biomarkern (z. B. klassische Tumormarker, Liquid biopsies, Atemgas-Exhalat-Analysen) nicht erfolgen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Sputumzytologie

Die großen Studien zur Sputumzytologie in den 1970er und 1980er Jahren untersuchten überwiegend die Rolle der Sputumzytologie in Verbindung mit konventionellem Röntgen-Thorax-Screening und der eigenständige Beitrag der Sputumzytologie zum Screening blieb dabei oftmals unklar (Mayo Lung Project: [177], [272], [273]; Johns Hopkins Project: [274], [275], [276], [277]; Memorial Sloan-Kettering Center Project: [179], [278]). Diese Studien waren darüber hinaus bezüglich der Rolle der Sputumzytologie oftmals nicht ausreichend „gepowert“. Insgesamt waren alle bis heute verfügbaren Studien nicht in der Lage, einen Überlebensvorteil durch das Screening mittels Sputumzytologie oder durch die Kombination der Sputumzytologie mit radiologischer Diagnostik zu belegen. Auch in einer Metaanalyse der Studiendaten (Cochrane Review) ergaben sich keine Belege für einen Überlebensvorteil durch Screening mittels Sputumzytologie [176] (Evidenzgrad 1a).

Weitere Verbesserungen der Sputumdiagnostik konnten zwischenzeitlich z.B. mit computerunterstützter zytometrischer Bildanalyse [279], [280], [281], [282] und molekularbiologischen Methoden erzielt werden [283], [284], [285], [286], [287], [288], [289], [290], [291], [292], [293], [294], [295], [296]. Auch gibt es Bemühungen um neue Strategien zur weiteren diagnostischen Abklärung von Patienten mit positiven Befunden im Sputum-Screening [297], teilweise im Kombination mit Niedrig-Dosis-CT und Fluoreszenz-Bronchoskopie [298]. Große prospektive Studien, die eine Neubewertung der Sputumzytologie auf der Basis dieser Techniken als Screeningverfahren zuließen, stehen noch aus.

Endoskopische Verfahren

Bei klinischem Verdacht auf ein Lungenkarzinom oder bei verdächtigen Befunden in den nicht-invasiven Methoden erfolgt in der Regel eine Bronchoskopie. Die klassische Weißlichtbronchoskopie erkennt zwar gut manifeste endobronchiale Tumoren, übersieht jedoch unter Umständen frühe Veränderungen im Schleimhautniveau (Dysplasie, Carcinoma in situ, frühes invasives Karzinom). Die Sensitivität der Weißlichtbronchoskopie ist somit für das „Frühkarzinom“ nicht optimal. Die Entdeckung früher neoplastischer Läsionen kann durch technische Neuentwicklungen wie die Autofluoreszenzbronchoskopie oder das sog. „narrow-band-imaging“ deutlich verbessert werden [299], [300]).

Auf Grund der Invasivität der Bronchoskopie ist sie nicht zur Frühdiagnostik bei asymptomatischen Risikokollektiven geeignet. Empfehlungen zum Einsatz der Bronchoskopie im Rahmen der Primärdiagnostik des Lungenkarzinoms finden sich im Kapitel Diagnostik.

Tumormarker

Schneider u. Mitarbeiter [301] unterzogen ein Panel von Tumormarkern des Lungenkarzinoms (CRP, SCC, CEA, NSE, CYFRA 21-1, M2-PK) bei 647 Patienten, von denen 200 an einem Lungenkarzinom erkrankt waren, einer Fuzzy-Logik-Analyse. Die Sensitivitäten der genannten Tumormarker liegen für die Tumorstadien I und II zwischen 20 und 30 %, maximal bei 67 %. Mit Einsatz der Fuzzy-Logik-Analyse stieg die Sensitivität (bei einer zugrunde gelegten Spezifität von 95 %) auf 75 %. Der positive prädiktive Wert lag damit bei 87 %, der negative prädiktive Wert bei 89 %. Geht man unter analogen Randbedingungen von einem realistischen Screening-Kollektiv aus, in welchem die Punktprävalenz eines Lungenkarzinoms realistischerweise nicht mehr als 2 % beträgt, so liegt bei einer wiederum zugrunde gelegten Sensitivität von 75 % und einer Spezifität von 95 % der positive prädiktive Wert nur noch bei 23 %, der negative prädiktive Wert bei 99 %. Da ein positiver prädiktiver Wert von 23 % für ein groß angelegtes Screening viel zu häufig (nämlich in 77 % der „verdächtigen“ Fälle) einen später unbegründeten Tumorverdacht auslösen würde, ist das Verfahren – für sich allein genommen – zum Screening großer Kollektive ungeeignet. Es könnte seinen Stellenwert in Kombination mit anderen Screeningverfahren unter Beweis stellen.

Weiterhin sind molekularbiologische und -genetische Verfahren im peripheren Blut in Entwicklung. Hierzu zählen neben vielen anderen Methoden z. B. Analysen zirkulierender Tumorzellen [302], [303], [304] und zellfreier DNA [305] im Blut, aber auch Analysen aus der Ausatemluft [306] und aus dem Urin [307]. Für keines dieser neuen Verfahren konnte bislang ein Überlebensvorteil beim Einsatz zur Früherkennung des Lungenkarzinoms gezeigt werden, sodass sie bislang nicht für den Routineeinsatz empfohlen werden können.

6 Diagnostik

6.1 Klinische Präsentation

6.1.1 Symptome

Gemäß der Übersicht von Spiro et al. aus 2007 weisen rund 90% der Patienten mit Lungenkarzinom bereits initial Krankheitssymptome auf [308]. Neuere retrospektive Beobachtungsstudien aus Spanien (9.876 Lungenkrebspatienten; Zeitraum 2016-2019) und China (7.184 Lungenkrebspatienten; Zeitraum 2005-2014) zeigen geringere Symptomraten bei Erstdiagnose um 70% [309], [310]. Die Prognose asymptomatischer Patienten ist besser als diejenige symptomatischer Patienten [308], [311]. Die Häufigkeit initialer Symptome nimmt mit höheren Lungenkrebsstadien zu, wie in der spanischen Beobachtungsstudie gezeigt (Symptome im Stadium I 40,7%, im Stadium II 57,5%, im Stadium III 69,8% und im Stadium IV 72,3%). Folgende Symptome und klinische Zeichen treten initial beim Lungenkarzinom auf (Tabelle 18 Tabelle 18):

Tabelle 18: Häufigkeit von Initialsymptomen bei Lungenkarzinom (modifiziert nach Spiro et al., 2007)

[308]

Symptom bzw. klinisches Zeichen	Häufigkeit
Husten	8-75%
Gewichtsverlust	0-68%
Luftnot	3-60%
Brustschmerzen	20-49%
Hämoptyse	6-35%
Knochenschmerzen	6-25%
Fingerendteilveränderungen (Clubbing)	0-20%
Fieber	0-20%
Schwächegefühl	0-10%

Basierend auf der Übersicht von Spiro et al., werden etwa ein Drittel der Symptome durch den Primärtumor verursacht. In einem weiteren Drittel der Erkrankungsfälle existieren systemische Symptome wie Anorexie, Gewichtsverlust oder Schwächegefühl (Asthenie), und in wiederum einem Drittel der Erkrankungen sind für einen definierten Metastasierungsort spezifische Symptome vorhanden [308]. Aus den beiden

bereits genannten neueren Studien aus Spanien und China ist keine eindeutige Trendumkehr ableitbar [309], [310].

Mehrwöchige bis mehrmonatige Verzögerungen in der Diagnosestellung sind häufig. Sie entstehen einerseits durch die relativ späte Vorstellung des Patienten bei seinem Hausarzt/praktischen Arzt, andererseits durch die verzögerte Überweisung an den Spezialisten für Lungentumorerkrankungen bzw. an den Lungenarzt [312]. Die Zeitpunkte und Intervalle vom ersten Symptom bis zum Behandlungsbeginn wurden im Aarhus Statement Paper gut definiert [313]. Gleichzeitig wurden in verschiedenen Ländern variierende Richtwerte für maximale Wartezeiten im Rahmen der Lungenkrebsbehandlung vorgegeben [312]. Derzeit können jedoch keine evidenzbasierten Empfehlungen zu maximalen Wartezeitintervallen gegeben werden.

6.1.2 Symptome des Primärtumors

Zentrale Lungenkarzinome führen häufiger als periphere Tumoren zu klinischen Symptomen. Husten (auch ein sich ändernder Hustencharakter des COPD-Patienten mit bekanntem chronischen Husten) ist das am häufigsten beobachtete Symptom, gefolgt von Dyspnoe, Brustschmerzen und Hämoptyse bzw. Expektoration eines blutig tingierten Sputums. Andere Manifestationen wie Vena-cava-superior-Syndrom, Dysphagie oder Stridor sind eher selten [308].

Gerade die Konstellation von Hämoptyse und unauffälligem Röntgenbild der Thoraxorgane bei >40-jährigen Patienten mit COPD und Raucheranamnese sollte Anlass sein, die Indikation für eine weitere Diagnostik wie CT-Thorax oder Bronchoskopie zu prüfen [314].

6.1.3 Symptome und klinische Zeichen der intrathorakalen Tumorausbreitung

Als Folge einer direkten Tumorausbreitung oder des Lymphknotenbefalls können durch Beteiligung von nervalen Strukturen, Brustwand, Gefäßstrukturen oder viszerale Organen wie Ösophagus verschiedene Symptome auftreten. Dazu gehören z.B. die Heiserkeit (linksseitige Stimmbandparese bei Infiltration des N. recurrens), die Läsion des Plexus brachialis (Tumor oberhalb des Sulcus superior, Pancoast-Tumor), das Horner-Syndrom (Befall des Ganglion stellatum) und das Vena-cava-superior-Syndrom (obere Einflusstauung).

Brustwandschmerzen oder Thoraxschmerzen sind durch die Invasion des Tumors in die Pleura bzw. Brustwand bedingt und treten bei ca. 50 % der Patienten im Krankheitsverlauf auf. Auch eine Rippenmetastasierung kann für Thoraxschmerzen verantwortlich sein.

6.1.4 Symptome der extrathorakalen Tumorausbreitung

Bei ungefähr einem Drittel der Patienten sind Symptome bedingt durch extrathorakale Metastasen vorhanden. Die Prädispositionsorgane einer Metastasierung sind die Knochen (insbesondere das Achsenskelett und die proximalen Teile der langen Röhrenknochen), Leber, Nebennieren und intraabdominale Lymphknoten, Hirn und axilläre, supraklavikuläre und zervikale Lymphknoten.

Häufige Symptome sind Schmerzen (z.B. durch Knochenbefall), Schwächegefühl, Gewichtsverlust, Ikterus (Leberbefall), Kopfschmerzen, Übelkeit, fokale neurologische

Manifestationen, Krampfanfälle, Verwirrtheit (ZNS-Befall). Der supraklavikuläre Lymphknotenbefall ist aufgrund seiner Zugänglichkeit für eine Feinnadelbiopsie von besonderer Bedeutung für Diagnosesicherung und Staging.

Wie in einer Metaanalyse gezeigt wurde, liegt bei Patienten mit klinischen Auffälligkeiten wie Gewichtsverlust, Anämie, Anorexie, Schwäche (Fatigue) häufig eine systemische Metastasierung vor [315]. Dieser Aspekt unterstreicht die Notwendigkeit einer gründlichen Anamnese und einer sorgfältigen klinischen Untersuchung.

6.2 Anamnese, klinische Untersuchung, Laboruntersuchungen

6.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei Patienten mit vermutetem oder nachgewiesenem Lungenkarzinom soll eine sorgfältige klinische Evaluation inkl. Anamnese/Arbeitsanamnese und körperlicher Untersuchung durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

6.2	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Ein Patient mit Lungenkarzinom und einem paraneoplastischen Syndrom soll aufgrund der Symptome nicht von einem potenziell kurativem Therapieansatz ausgeschlossen werden.	
	Starker Konsens	

Als **Basisdiagnostik** des Lungenkarzinoms kann das folgende Untersuchungsprogramm angesehen werden:

- Anamnese, klinische Untersuchung
- Laboruntersuchungen
- Röntgen Thorax (p.a. und seitlich)
- CT-Thorax (inkl. Oberbauchregion bis inkl. Nebennieren)
- Bronchoskopie

Der initiale Verdacht auf ein Lungenkarzinom wird aufgrund entsprechender Symptome (s. „Klinische Präsentation“) und eines auffälligen Befundes in einer Röntgenaufnahme der Thoraxorgane gestellt. Neben der eigentlichen Krankheitsvorgeschichte sind Begleiterkrankungen und die Familienanamnese zu berücksichtigen. Zu erfragen sind außerdem die Rauchgewohnheiten (Bestimmung der sog. Packungsjahre; Konsum von 20 Zigaretten pro Tag für 1 Jahr entspricht 1 Packungsjahr; der Konsum von 40 Zigaretten pro Tag über 10 Jahre ergibt beispielsweise 20 Packungsjahre) sowie die berufliche Schadstoffexposition (z.B. Asbest, Arsenverbindungen, Chrom, Nickel etc.).

Die physikalische Untersuchung beinhaltet neben einer allgemeinen internistischen Untersuchung schwerpunktmäßig die Beurteilung der thorakalen Organe und die verschiedenen Lymphknotenstationen. Auf besondere klinische Zeichen wie obere Einflusstauung oder Horner-Syndrom ist zu achten (s. „Klinische Präsentation“).

Der Allgemeinzustand eines Patienten und seine Leistungsfähigkeit kann anhand des Karnofsky-Index und des ECOG/WHO Performance Status quantifiziert werden (s. Tab. [Tabelle 19](#)).

Die Basislaboruntersuchungen umfassen das Blutbild inkl. Differenzialblutbild, die Elektrolyte, die Leber- und Nierenparameter und die Gerinnungswerte.

Unverändert gilt, dass aufgrund der eingeschränkten Spezifität und Sensitivität eine routinemäßige Bestimmung von Tumormarkern wie CEA, NSE oder CYFRA 21-21 in der Primärdiagnostik wie auch in der Rezidivdiagnostik des Lungenkarzinoms nicht empfohlen wird [\[316\]](#).

Tabelle 19: Allgemeinzustand und Leistungsfähigkeit eines Patienten
[\[317\]](#)

ECOG/WHO	Grad	Karnofsky	Index
Normale, uneingeschränkte körperliche Aktivität	0	Normale Aktivität, keine Beschwerden, kein Hinweis auf Tumorleiden	100%
Mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität u. Arbeitsfähigkeit, nicht bettlägerig	1	Geringfügig verminderte Aktivität und Belastbarkeit	90%
		Normale Aktivität nur mit Anstrengung Deutlich verringerte Aktivität	80%
Arbeitsunfähig, meist selbständige Lebensführung, wachsendes Ausmaß an Pflege und Unterstützung notwendig, weniger als 50 % bettlägerig	2	Unfähig zu normaler Aktivität, versorgt sich selbständig	70%
		Gelegentliche Hilfe, versorgt sich weitgehend selbst	60%
Weitgehend unfähig, sich selbst zu versorgen, kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung notwendig, rasche Progredienz des Leidens, mehr als 50 % bettlägerig	3	Ständige Unterstützung und Pflege, häufige ärztliche Hilfe erforderlich	50%
		Überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe erforderlich	40%
100 % bettlägerig, völlig pflegebedürftig	4	Dauernd bettlägerig, geschulte Pflegekraft notwendig	30%
		Schwerkrank, Hospitalisierung, Aktive supportive Therapie	20%
		Moribund	10%

Paraneoplastische Syndrome:

In ihrem Buch über paraneoplastische Syndrome definieren Darnell und Posner diese als „Störungen, die durch die Krebserkrankung verursacht werden, aber nicht als direkte Folge einer Krebsinvasion des betroffenen Gewebes oder Organs entstehen [318]. Paraneoplastische Syndrome werden durch biologisch aktive Substanzen wie z.B. Polypeptidhormone oder Zytokine, welche durch den Tumor produziert werden, oder z.B. durch Antikörper als Reaktion des Organismus auf den Tumor hervorgerufen. Paraneoplastische Syndrome können sich organbezogen oder als systemische Phänomene manifestieren. Bei ca. 10 % der Patienten mit Lungenkarzinom treten entsprechende Veränderungen auf (siehe Tabelle [Tabelle 20](#)). Das Ausmaß der klinischen Symptomatik korreliert nicht mit der Größe des Primärtumors. Die Krankheitszeichen können zeitlich vor der Diagnose der malignen Grunderkrankung auftreten, aber auch erst im Verlauf der Tumorerkrankung evident werden oder schließlich Zeichen eines Tumorrezidivs sein. Wichtig ist, dass ein Patient mit Lungenkarzinom und einem paraneoplastischen Syndrom nicht auf der Basis der klinischen Symptome alleine von einer potenziell kurativen Behandlung ausgeschlossen wird [308], [319], [320] (Evidenzgrad 5).

Tabelle 20: Paraneoplastische Syndrome des Lungenkarzinoms

[321]

Endokrine Syndrome • Syndrom der inadäquaten ADH-Produktion (SIADH) • Cushing-Syndrom • Hyperkalzämie • Hyperkalzitoninämie • Gynäkomastie • Hypoglykämie • Hyperthyreoidismus	Hämatologische Syndrome • Chronische Anämie • Leukozytose mit Eosinophilie • Leukämoide Reaktion • Autoimmunhämolytische Anämie • Erythrozytose • Thrombozytose, -penie • Mikroangiopathische hämolytische Anämie • Koagulopathie • Thrombophlebitis
Neurologische Symptome • Subakute sensorische Neuropathie • Mononeuritis multiplex • Intestinale Pseudoobstruktion • Lambert-Eaton-myasthenisches Syndrom (LENS) • Myasthenia gravis • Enzephalomyelitis • Nekrotisierende Myelopathie • Tumorassoziierte Retinopathie • Guillain-Barré-Syndrom • Limbische Enzephalopathie • Opsoclonus-Myoclonus • Subakute Myelopathie	Dermatologische Symptome • Erytheme gyratum repens • Erythema multiforme • Tylosis • Erythroderma • Sweet-Syndrom • Acanthosis nigricans • Nekrolytische migrierendes Erythem • Exfoliative Dermatitis • Prurius und Urtikara
Skelettale Syndrome • Hypertrophe Osteoarthropathie (Pierre-Marie-Bamberger-Syndrom) • Trommelschlegelfinger	Renale Syndrome • Glomerulonephritis • Nephrotisches Syndrom
Metabolische Syndrome • Laktatazidose • Hypourikämie	Kollagenose-vaskulitische Syndrome • Dermatomyositis • Polymyositis • Vaskulitis • Systemischer Lupus erythematosus (LE)

6.3 Bildgebung und Diagnosesicherung

6.3.1 Bildgebende Verfahren

6.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad 0	Die Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane (Strahlengang posterior-anterior und seitlich) kann als initiales radiologisches Verfahren eingesetzt werden.	
Evidenzlevel 2	[322] , [323] , [324]	
	Starker Konsens	

6.4	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei Patienten mit Verdacht auf ein Lungenkarzinom und absehbarer Therapieoption soll eine CT-Untersuchung der Thoraxorgane durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Bildgebende Untersuchungen unter Verwendung von ionisierenden Strahlen (Röntgenstrahlen, radioaktive Isotope) können bei Patienten nur durchgeführt werden, wenn ein im Strahlenschutz entsprechend fachkundiger Arzt vor der Untersuchung die rechtfertigende Indikation für den Einsatz ionisierender Strahlung nach § 83 des Strahlenschutzgesetzes (StrlSchG) gestellt hat. Dies beinhaltet insbesondere die Prüfung, dass der gesundheitliche Nutzen gegenüber dem Strahlenrisiko überwiegt.

In der Diagnostik des Lungenkarzinoms kommen überwiegend drei Verfahren zum Einsatz, die mit ionisierender Strahlung arbeiten: die Thoraxübersichtsaufnahme, die Computertomographie (CT) und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), letztere überwiegend in Kombination mit der CT in einem Gerät (PET/CT). Die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Thoraxsonographie erfolgen ohne ionisierende Strahlung; diese Verfahren sind bei der Diagnostik und beim Staging des Lungenkarzinoms für spezielle Fragestellungen (z.B. Hirnmetastasen, Sulcus-superior-Tumoren, Beurteilung einer möglichen Infiltration von Brustwand oder Mediastinum) etabliert.

Thoraxübersichtsaufnahme

Die Übersichtsaufnahme in zwei Ebenen ist das am häufigsten eingesetzte, initiale radiologische Verfahren für Thoraxerkrankungen. Damit werden Lungenkarzinome entweder aufgrund ihrer Symptome oder als asymptomatischer Zufallsbefund detektiert. Periphere Lungenkarzinome stellen sich direkt als Rundherd oder Raumforderung dar, zentrale Lungenkarzinome mitunter nur indirekt als Atelektase oder Medi-

astinalverbreiterung; ein Pleuraerguss ist mitunter der einzige Hinweis auf ein Lungenkarzinom im Röntgenbild. Die Thoraxübersichtsaufnahme wird als initiales radiologisches Verfahren in der Abklärung eines Lungenkarzinoms empfohlen.

Bei einer systematischen Literaturrecherche wurden 2 systematische Übersichten zur Sensitivität der Thoraxübersichtsaufnahme ([322]) sowie zur diagnostischen Genauigkeiten der Thoraxübersichtsaufnahme im Vergleich mit einer digitalen Tomosynthese ([323]) und eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zur Machbarkeit einer zeitnahen Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane ([324]) identifiziert. Beide systematische Übersichtsarbeiten wurden mit dem Evidenzlevel 2a und die RCT mit dem Evidenzlevel 1b bewertet.

Für die Detektion eines symptomatischen Lungenkarzinoms wurde in der Literatur eine Sensitivität vom 77-80% berichtet ([322]). Beide Übersichtsarbeiten schlussfolgerten, dass aufgrund der eingeschränkten Sensitivität der Thoraxübersichtsaufnahme bei negativem Befund und klinischen Verdacht auf ein Lungenkarzinom insbesondere bei Patienten mit einem hohen Risiko für Lungenkrebs eine weiterführende Diagnostik erfolgen soll.

Computertomographie (CT)

Die CT dient sowohl zur Detektion des Lungenkarzinoms als auch zur Ausbreitungsdiagnostik beim Staging. Sofern keine Kontraindikationen gegen Röntgenkontrastmittel bestehen (European Society of Urogenital Radiology (ESUR) 2018), soll zum Staging des Lungenkarzinoms grundsätzlich eine CT von Thorax und Oberbauch mit intravenöser Kontrastmittelgabe durchgeführt werden. Die Oberbauchorgane, insbesondere die Leber, sind dabei komplett abzubilden. Dabei ist die Startverzögerung für die CT nach der Kontrastmittelinjektion so zu wählen, dass der Oberbauch in der portalvenösen Kontrastmittelfase dargestellt wird (etwa 70 Sekunden), eine zusätzliche arterielle Phase ist für das Staging des Lungenkarzinoms nicht erforderlich. Für eine suffiziente Beurteilung der Ausbreitung, insbesondere der Infiltration in benachbarte anatomische Strukturen, ist eine Schichtdicke von maximal 2 mm erforderlich; 5 mm Schichten, auch wenn sie in allen drei räumlichen Orientierungen (axial, coronar, sagittal) vorliegen, sind dafür unzureichend.

Für die Detektion eines Lungenkarzinoms stellt die CT das sensitivste radiologische Verfahren dar. Die Spezifität ist demgegenüber jedoch geringer, da entzündliche Prozesse im Lungenparenchym ein Lungenkarzinom vortäuschen können; eine offensichtliche Infiltration von Nachbarstrukturen oder der Nachweis von Metastasen sind dabei hoch suggestiv für einen malignen Tumor. Das Spektrum CT-morphologischer Erscheinungsbilder des Lungenkarzinoms ist breit und reicht vom typischen spikulierten Rundherd über glatt begrenzte Rundherde oder Raumforderungen bis hin zu infiltrativen Prozessen, die von einer Pneumonie kaum radiologisch unterscheidbar sind.

Da die CT genaue Informationen über die Lage von relevanten Befunden (z.B. Lungenherde, vergrößerte Lymphknoten) liefert, soll sie stets vor invasiven Maßnahmen, insbesondere vor einer Bronchoskopie oder Mediastinoskopie, durchgeführt werden. Auch können bronchoskopische Verfahren Artefakte in der CT verursachen, wie beispielsweise fokale pulmonale Hämorrhagien infolge von Biopsien, welche die diagnostische Aussagekraft der CT beeinträchtigen. Auch deshalb sollte eine CT nicht unmittelbar im Anschluss an eine Bronchoskopie erfolgen.

Die Niedrigdosis-CT ist eine CT-Untersuchung mit erheblich reduzierter Strahlenexposition, die sich zur Beurteilung von Hochkontrastobjekten im Lungenparenchym eignet, wie beispielsweise von pulmonalen Rundherden. Hingegen sind Weichteilstrukturen in der Niedrigdosis-CT nicht hinreichend beurteilbar. Aus diesem Grund ist die Applikation von intravenösem Kontrastmittel in der Regel nicht indiziert. Bei einem normalen Habitus des Patienten sollte bei einer Niedrigdosis-CT eine effektive Strahlendosis von 1,3 mSv nicht überschritten werden. Um dies zu erreichen, sind sehr detaillierte Protokollempfehlungen veröffentlicht worden, die ein großes Spektrum der installierten CT-Gerätetypen berücksichtigen (Nagel H.D. et al. 2017). Ein großer Stellenwert kommt der Niedrigdosis-CT bei Programmen zur Früherkennung von Lungenkrebs sowie bei der (volumetrischen) Verlaufskontrolle inzidentell detektierter pulmonaler Rundherde zu. Wie beim Staging des Lungenkarzinoms ist auch beim Niedrigdosis-CT eine geringe Schichtdicke zu fordern, idealerweise isotrope Voxel bei einer rekonstruierten Schichtdicke von weniger als 1,5 mm.

Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT wird wegen ihres der CT überlegenen Weichteilkontrasts beim Staging des Lungenkarzinoms insbesondere eingesetzt für die Detektion bzw. den Ausschluss von Hirnmetastasen sowie für die Darstellung des Lokalbefundes bei Sulcus-superior-Tumoren (Pancoast-Tumoren) und das Mediastinum infiltrierenden Tumoren. Ferner leistet die MRT einen Beitrag in der Differentialdiagnostik von fokalen Leberläsionen und Nebennierenläsionen.

Für die Untersuchung des Hirnschädels im Rahmen des Lungenkarzinom-Stagings sind MRT-Sequenzen ohne und mit Kontrastmittel erforderlich, sofern nicht eine Kontraindikation gegen die intravenöse Applikation von MR-Kontrastmittel besteht.

Geeignete Untersuchungsprotokolle für die MRT des Thorax zur Frage nach einer Infiltration der oberen Thoraxapertur, des Mediastinums oder der Brustwirbelsäule durch ein Lungenkarzinom wurden im Jahr 2012 publiziert ([325]; [326]; [327]). Eine dynamische MRT während fortgesetzter Atmung liefert deutlich bessere Erkenntnisse zum Vorliegen einer Infiltration des Mediastinums oder der Thoraxwand als die CT in Atemstillstand.

Positronen-Emissionstomographie (PET) mit Fluor-18-Fluorodesoxyglukose (FDG)

Die PET ist ein nichtinvasives nuklearmedizinisches Schnittbildverfahren zur Darstellung und quantitativen Messung physiologischer Funktionen und biochemischer Prozesse mittels entsprechender Radiopharmaka. In der Onkologie nutzt die PET den erhöhten Tumorstoffwechsel und andere spezifische pathophysiologische Prinzipien zur Ganzkörperdiagnostik. Aufgrund des stark vermehrten Glukosemetabolismus (gemessen als „Standardized Uptake Value“, SUV) der meisten soliden Tumore sowie von Lymphomen wird in der klinischen Praxis fast ausschließlich das Glukoseanalogon 2-F-18-Fluoro-2-Desoxy-D-Glukose (F-18-FDG) eingesetzt. Ein mäßig bis deutlich gesteigerter Glukosemetabolismus kann jedoch auch bei akut inflammatorischen Prozessen (z.B. floride Tuberkulose oder Sarkoidose) nachgewiesen werden.

PET-Vollringscanner stellen heute den Standard mit bestmöglicher Bildqualität dar. Eine technische Weiterentwicklung ist die integrierte PET/CT, womit die Vorteile der PET (hohe Sensitivität) und der CT (sehr gute morphologische Auflösung und anatomische Detaildarstellung) verknüpft werden. Vergleiche bei Patienten mit Lungenkarzinomen zeigten, dass integrierte FDG-PET/CT-Bilder separat akquirierte FDG-PET-Bilder oder CT-Bilder bei der Beurteilung des Tumor-Stadiums und des mediastinalen

Lymphknotenstatus übertreffen ([328]; [329]; [330]), insbesondere wegen der besseren räumlichen Zuordnung und der Möglichkeit, Atelektase und Tumor zu unterscheiden.

Thoraxsonographie

Mit dem transthorakalen Ultraschall (TTUS) steht ein einfach und überall einsetzbares Verfahren zur Verfügung. Der TTUS ist der Röntgenübersicht in dem Erkennen eines Pleuraergusses überlegen ([331]; [332]). Zur Lokalisation eines Pleuraergusses sollte sie vor einer Ergusspunktion zum Einsatz kommen ([333]; [334]).

Zur Klärung einer möglichen Brustwandinfiltration kann ergänzend zur Staging-CT eine TTUS durchgeführt werden, alternativ auch eine MRT ([335]).

Bei brustwandständigen Tumoren besteht die Möglichkeit einer TTUS-gesteuerten Punktion. Die diagnostische Ausbeute und die Komplikationsrate entsprechen der CT-gesteuerten Punktion ([336]; [337]).

Lungenperfusionsszintigraphie

Die quantitative Lungenperfusionsszintigraphie liefert den regionalen Anteil der Perfusion des zu resezierenden oder zu bestrahlenden Anteils an der Gesamtperfusion. Diese Daten sind Grundlage für die Kalkulation der erwarteten postoperativen Lungenfunktion (s. Kapitel Funktionsdiagnostik).

Knochenszintigraphie

In der systematischen Metaanalyse von Silvestri wurden die diagnostischen Testparameter der Skelettszintigraphie zusammengetragen [338]. Aus den Daten von insgesamt acht Studien an 723 Patienten wurden bei einer Knochenmetastasen-Prävalenz von durchschnittlich 20 % die kumulative Sensitivität zu 82 % (95 % KI: 57-94 %) und Spezifität zu 62 % (95 % KI: 32-85) ermittelt. Der negative prädiktive Wert lag bei 90 %, der positive prädiktive Wert bei 32 %. Daher ist die Skelettszintigraphie geeignet, mit einem unauffälligen Befund bei vertretbarem Restrisiko Knochenmetastasen auszuschließen. Demgegenüber bedarf eine positive Knochenszintigraphie weiterer Abklärung.

Falsch positive Befunde der Knochenszintigraphie sind ein bedeutendes praktisches Problem, bedingt durch die Häufigkeit degenerativer und traumatischer Veränderungen sowie der Schwierigkeit, eine definitive Klärung mittels Biopsie oder Bildgebung im Verlauf zu erreichen. Ebenso treten falsch positive Befunde in der Kernspintomographie auf, die keine bessere Genauigkeit als die Knochenszintigraphie aufweist [339].

Strahlenbelastung durch die bildgebende Diagnostik

Die typische Strahlendosis einer Thoraxübersichtsaufnahme in 2 Ebenen beträgt 0,02 bis 0,04 mSv; die Thorax-CT weist demgegenüber mit 4 bis 7 mSv eine etwa zweihundertfach höhere Strahlendosis auf (Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) 2019). Für die kombinierte Positronen-Emissions-Tomographie/Computer-Tomographie (PET-CT) werden bei der Diagnostik des Lungenkarzinoms Strahlendosen von 12 bis 15 mSv angegeben, wobei etwa die Hälfte davon auf das applizierte radioaktive Pharmakon entfällt und die andere Hälfte durch die Röntgenstrahlung der integrierten CT verursacht wird (Strahlenschutzkommission (SSK) 2005).

Im Vergleich dazu beträgt die jährliche natürliche Strahlenbelastung in Deutschland 2,1 mSv, bei einem Transatlantikflug werden Reisende einer zusätzlichen Strahlendosis von 0,03 – 0,08 mSv ausgesetzt (Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) 2019).

Allgemein wird aufgrund der wissenschaftlichen Evidenz angenommen, dass sich mit der Höhe einer medizinischen Strahlenexposition das Risiko eines strahleninduzierten malignen Tumors direkt proportional erhöht; bei Erwachsenen wird das nominelle Risiko eines strahleninduzierten malignen Tumors mit 4,1% Sv⁻¹ angegeben (Internationale Strahlenschutzkommission (ICRP) 2007). Da die Abschätzung der Höhe stochastischer Strahlenschäden jedoch bei Strahlendosen unter 100 mSv mit Unsicherheiten behaftet ist, wird durch die Internationale Strahlenschutzkommission (ICRP) von einer Berechnung der theoretischen Anzahl zusätzlicher Krebsfälle durch sehr niedrige Strahlendosen abgeraten (Internationale Strahlenschutzkommission (ICRP) 2007).

Bei Röntgen- und CT-Untersuchungen sind die vom Bundesamt für Strahlenschutz veröffentlichten diagnostischen Referenzwerte (DRW) bei Patienten mit einer normalen Körperkonstitution einzuhalten (Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) 2016):

- Thoraxübersichtsaufnahme: Dosis-Flächen-Produkt (DFP) für die p.a.-Aufnahme maximal 15 cGy · cm², für die laterale Aufnahme maximal 40 cGy · cm²
- CT-Thorax (einschließlich Nebennieren): Volumen-CT-Dosisindex (CTDIvol) maximal 10 mGy, Dosislängenprodukt (DLP) maximal 350 mGy · cm
- CT-Thorax und Oberbauch (bis einschließlich Beckeneingang): CTDIvol maximal 10 mGy, DLP maximal 450 mGy · cm
- CT-Thorax und Abdomen einschließlich Becken: CTDIvol maximal 13 mGy, DLP maximal 1000 mGy · cm

Bei einer eventuellen, beispielsweise durch die Patientenkonstitution bedingten Überschreitung der DRW ist der Grund dafür zu dokumentieren (§85 Abs. 1a StrlSchG).

6.3.2 Bildgebende Staging-Untersuchungen

6.3.2.1 Allgemeine Empfehlungen

6.5	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Bei vermutetem oder nachgewiesenem Lungenkarzinom und bestehender Therapieoption sollen die folgenden bildgebenden Staging-Untersuchungen durchgeführt werden: • Volldiagnostisches CT des Thorax und Abdomen (Oberbauch und Becken) mit Kontrastmittel, ggfs. im Rahmen eines PET-CT • MRT des Hirnschädels, bei Kontraindikation gegen MRT ersatzweise CT des Hirnschädels mit Kontrastmittel	
Evidenzlevel 2	[340]	
	Starker Konsens	

Mit der CT-Diagnostik von Thorax und Oberbauch im Rahmen des Stagings werden die meisten der üblichen Metastasierungsorte des Lungenkarzinoms abgebildet: loko-regionäre Lymphknoten, Lunge, Leber und Nebennieren. Es verbleiben jedoch diagnostische Lücken bei den ebenfalls häufigen Hirnmetastasen und Knochenmetastasen. Für letztere ist eine Ganzkörperbildgebung erforderlich. Diese erfolgt vor einem möglichen Einsatz lokaler Verfahren wie Operation oder Strahlentherapie, ggf. in multimodalen Therapiekonzepten, mittels PET/CT.

Zum Stellenwert der MRT des Hirnschädels (cMRT) für den Ausschluss von Hirnmetastasen existieren international unterschiedliche Empfehlungen. Während die alte Version der S3-Leitlinie Lungenkarzinom aus dem Jahr 2011 generell zum Staging eine cMRT forderte ([341]), gibt die englische Leitlinie des National Instituts for Health and Care Excellence (NICE) von 2019 eine nach Tumorstadien differenzierte Empfehlung: bei neurologisch asymptomatischen Patienten wird beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom im klinischen Stadium I keine Bildgebung des Hirnschädels empfohlen, im Stadium II eine CT mit Kontrastmittel und nur im Stadium III eine cMRT (National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019). Die Datenlage zu solchen Empfehlungen ist uneinheitlich; überwiegend wird in den publizierten, zumeist älteren Studien die Verwendung der cMRT zur Suche nach Hirnmetastasen auch bei neurologisch asymptomatischen Patienten empfohlen ([342]; [343]; [344]; [345]), während eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2004 wegen der beobachteten geringen Inzidenz asymptomatischer Hirnmetastasen in der Studienpopulation (3 von 141 Patienten, davon 0 von 80 ohne Lymphknotenmetastasen) gegen den routinemäßigen Gebrauch der cMRT argumentierte ([346]). In einer jüngeren Metaanalyse wies die cMRT eine deutlich höhere Sensitivität für Hirnmetastasen (77%) auf als die CT (21%) im Rahmen der PET/CT, wobei allerdings nur bei einer der fünf eingeschlossenen Studien für die CT intravenöses Kontrastmittel verwandt wurde ([340]). Systematische Untersuchungen zum Zusatznutzen der cMRT für Therapieentscheidungen fehlen. Bei der guten Verfügbarkeit der MRT-Diagnostik in Deutschland und der nachgewiesenen Überlegenheit der MRT gegenüber der CT bei der Detektion von asymptomatischen Hirnmetastasen erscheint es trotz der spärlichen Datenlage sinnvoll, auf einen bestmöglichen Ausschluss von Fernmetastasen vor einer kurativ intendierten Therapie oder als Ausgangsbefund für eine Systemtherapie nicht zu verzichten.

6.6	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Bei vermutetem oder nachgewiesenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und bestehender Therapieoption im klinischen Stadium IB–IIIB und im oligometastasierten Stadium IV soll zum Staging eine Ganzkörper-FDG-PET/CT erfolgen. Falls aus medizinischen Gründen (z. B. diabetischer Stoffwechsellaage) eine FDG-PET-Untersuchung nicht durchgeführt werden kann, ist eine Untersuchung auf extrathorakale Metastasen entweder mittels Ganzkörper-MRT oder Knochenszintigrafie plus CT Abdomen oder Knochenszintigrafie plus Sonografie Abdomen indiziert.	
Evidenzlevel 2	[347]	
	Starker Konsens	

6.7	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei vermutetem oder nachgewiesenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und bestehender Therapieoption im klinischen Stadium IA kann die Ganzkörper-FDG-PET/CT für das mediastinale und extrathorakale Staging eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

Die FDG-PET-Untersuchung leistet einen wesentlichen Beitrag zum Lymphknoten-Staging und bei der Erkennung unerwarteter Fernmetastasen, die der herkömmlichen Diagnostik entgehen können. In einer prospektiven randomisierten Studie konnte durch eine präoperative FDG-PET bei nicht-kleinzelligem Patienten die Rate an nutzlosen („futilen“) Operationen um die Hälfte gesenkt werden, hauptsächlich wegen des genaueren mediastinalen Lymphknoten-Stagings und des Nachweises unerwarteter Fernmetastasen. Eine weitere prospektive randomisierte Studie fand eine signifikant geringere Häufigkeit durchgeführter Mediastinoskopien bei Patienten, die zusätzlich zu einem konventionellen Staging eine FDG-PET erhielten ([348]).

International wird in Leitlinien für das Staging des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms eine FDG-PET/CT zumindest bei kurativer Therapieintention empfohlen, beispielsweise in den Appropriateness Criteria des American College of Radiology (ACR) (American College of Radiology 2018) und dem englischen NICE (National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019). Der diagnostische Zusatznutzen der FDG-PET/CT ist durch zahlreiche Studien und etliche Metaanalysen belegt ([341]).

Eine systematische Literaturrecherche zum Stellenwert der PET/CT im Staging des Lungenkarzinoms identifizierte eine Metaanalyse aus dem Jahr 2017 zum Nutzen des PET/CT bei der Differentialdiagnose von Nebennierenmetastasen des Lungenkarzinoms ([347]). In neun Studien mit 707 Patienten wies dies PET/CT eine Sensitivität für die Detektion von Nebennierenmetastasen von 88,7% bei einer Spezifität von 90,8% auf.

In einer monozentrischen Studie mit 98 Patienten nach kurativ intendierter Behandlung eines nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms konnte während einer zweijährigen Nachbeobachtungszeit kein Vorteil beim Einsatz der PET/CT in der Nachsorge im Vergleich zur CT mit Kontrastmittel nachgewiesen werden ([349]).

6.8	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Bei nachgewiesenem kleinzelligem Lungenkarzinom sollte eine FDG-PET/CT zur Bestimmung des Tumorstadiums einschließlich der Detektion von Fernmetastasen eingesetzt werden, falls nicht bereits zuvor ein M1-Stadium („extensive disease“) gesichert wurde.	
Evidenzlevel 2	[350] , [351]	
	Starker Konsens	

6.9	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei nachgewiesenem kleinzelligem Lungenkarzinom im M-1 Stadium („extensive disease“) kann eine FDG-PET/CT zur Bestimmung der Tumorausbreitung einschließlich der Detektion von weiteren Fernmetastasen eingesetzt werden, auch wenn bereits zuvor einzelne Fernmetastasen gesichert wurden. <i>*CAVE: Die PET Untersuchung ist in dieser Indikation nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)</i>	
	Konsens	

Mittels systematischer Literaturrecherche konnten zwei Metaanalysen zum Stellenwert der PET/CT beim Staging des kleinzelligen Lungenkarzinoms identifiziert werden ([\[351\]](#); [\[350\]](#)). Diese wurden mit dem Evidenzlevel 1a- bzw. 2a bewertet. Beide Metaanalysen kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Eine Analyse aus dem Jahr 2016 mit 7 eingeschlossenen Studien (insgesamt 408 Patienten) fand kaum eine Evidenz für den Nutzen der PET/CT beim kleinzelligen Lungenkarzinom, lediglich bei der Detektion von Knochenmetastasen erwies sich die PET/CT als der Skelettszintigraphie überlegen ([\[350\]](#)). Eine jüngere Analyse von 2019 mit 9 eingeschlossenen Studien und insgesamt 721 Patienten fand jedoch eine Änderung im Stadium (limited vs. extensive disease) in 15% der Fälle, ohne allerdings einen Vorteil für das Überleben identifizieren zu können ([\[351\]](#)).

Dessen ungeachtet wird sowohl in einer amerikanischen als auch in einer englischen Leitlinie der Einsatz der PET-CT (American College of Radiology 2018; National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019) empfohlen, in letzterer allerdings eingeschränkt auf Fälle mit einer kurativen Therapieintention.

6.10	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei einem Sulcus-superior-Tumor (Pancoast-Tumor) und kurativer Behandlungsintention sollte die MRT zur Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

Der bessere Weichteilkontrast machen sowohl die MRT als auch die Sonographie der CT bei der Darstellung der Tumordinfiltration in benachbarte Strukturen grundsätzlich überlegen. Die Sonographie eignet sich aufgrund der methodisch bedingten Schwierigkeiten bei der Darstellung der mediastinalen Strukturen vorrangig zur Beurteilung der Tumordinfiltration in der Thoraxwand. Die MRT kann die Tumordinfiltration ins Mediastinum, in die Wirbelsäule sowie die Thoraxwand hervorragend darstellen. Zur Klärung der Frage nach einer bestehenden Mediastinalinfiltration eignen sich besonders dynamisch Sequenzen, in denen eine Atemverschieblichkeit des Tumors gegenüber mediastinalen Strukturen gegen eine Tumordinfiltration spricht. Klinische Studien zur diagnostischen Genauigkeit dieser beiden Verfahren zur Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung eines Lungenkarzinoms wurden bei einer systematischen Literaturrecherche nicht gefunden.

6.11	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei einem nachgewiesenen gut differenzierten, neuroendokrinen Tumor der Lunge kann zur Klärung der Behandlungsoptionen eine nuklearmedizinische Somatostatin-Rezeptor-Diagnostik erfolgen.	
	Starker Konsens	

Neuroendokrine Tumoren mit guter Differenzierung, insbesondere Karzinoide, exprimieren Somatostatin-Rezeptoren. Diese Eigenschaft eignet sich, um mit radioaktiven Somatostatin-Rezeptor-Liganden den Primärtumor und dessen Absiedlungen szintigraphisch oder mittels PET darzustellen. Mehrere Studien haben die Ergebnisse bei neuroendokrin differenzierten Tumoren der Lunge dokumentiert ([339]; [352]; [353]; [354]). Große prospektive Studien sind wegen der geringen Inzidenz von Bronchuskarzinoiden nicht zu erwarten.

Die Primärtumoren stellten sich in 71-100 % der Fälle szintigraphisch dar. In einer Serie von 89 Patienten zeigten Yellin et al., dass die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie mit einer Sensitivität von 90 % und Spezifität von 89 % Tumormanifestationen einschließlich mediastinaler Lymphknotenmetastasen und extrathorakaler Metastasen darstellen kann [354]. Die Untersuchungsmethode eignet sich zur Rezidivdiagnostik und zeigte in einer Studie an 31 Patienten mit Rezidivverdacht in 26 % der Fälle bislang unbekannte Tumorherde ([353]).

Neuerdings stehen mit Positronenstrahlern markierte Somatostatin-Rezeptor-Liganden wie Ga-68-DOTATOC auch außerhalb von Studien für die PET-Diagnostik zur Ver-

fügung, die eine geringere Strahlenexposition aufweisen und aufgrund der messtechnischen Vorteile der PET-Technologie eine Verbesserung der Diagnostik erwarten lassen ([355]; [356]).

6.3.2.2 Bildgebendes T-Staging

Radiologische Kriterien für die Operabilität sind bestimmte T3- (z.B. Thoraxwandinfiltration) oder T4-Situationen (z.B. Infiltration von Mediastinalorganen). Zeichen, wie Kontakt zur Aorta $<90^\circ$ der Zirkumferenz, Kontakt zum Mediastinum fehlend bzw. <3 cm, können in der CT sicher erhoben werden. Sie ergeben in 97 % eine technische Resektabilität; wenn diese Zeichen fehlen, ist in 50 % mit einer Inoperabilität zu rechnen ([357]). Dies kann für den Patienten unter Umständen eine Probethorakotomie bedeuten. Vergleichbar ist die Situation bei der Tumorbeziehung zur Thoraxwand mit einer Sensitivität zwischen 38-87 % und einer Spezifität zwischen 40-90 % [357]. Da die zugrundeliegenden Studien überwiegend aus den 80er und 90er Jahren stammen, ist bei Übertragung auf die aktuelle radiologische Untersuchungstechnik tendenziell von besseren Ergebnissen auszugehen. Ein weiterer Faktor, der eine inoperable T4-Situation bedingt, ist eine Pleura- oder Perikardkarzinose. Entsprechende Ergüsse werden mittels radiologischer Schnittbildverfahren sensitiv detektiert. Ein Pleuraerguss ist in diesem Setting meistens maligne. Eine Verdickung der Pleura wird in der CT zwar sensitiv (100 %) dargestellt, erreicht jedoch nur eine unzureichende Spezifität (40 %). Sicherer ist die Detektion einer Knocheninvasion in der CT, zumindest bei entsprechender digitaler Befundung ([357]).

Für die Beurteilung zusätzlich zum Primärtumor vorhandener pulmonaler Herde eignet sich insbesondere die PET/CT. Sie ist damit geeignet zur Unterscheidung zwischen weiteren pulmonalen Tumormanifestationen und inzidentellen benignen Rundherden. Systematische Metaanalysen, teilweise mit quantitativer Informationssynthese ([358], [359], [360], [361], [357]) belegen die hohe Sensitivität der FDG-PET von etwa 90 %, bei einer Spezifität ca. 78 %. Die Malignität von Herden mit über 10 mm Durchmesser wird mit einer Sensitivität von 96 % erfasst [358].

6.3.2.3 Bildgebendes N-Staging

Die Verwendung der Lymphknotengröße als Indikator einer Lymphknotenmetastasierung ist ein unzuverlässiger Parameter, was für alle morphologischen bildgebenden Verfahren gilt ([357]; [362]). So können hiläre und subkarinale Lymphknoten mit einer Größe von 15 mm nicht maligne sein. Begleiterkrankungen des Lungenkarzinoms wie die Retentionspneumonie oder eine kardiale Dekompensation können eine benigne Lymphknotenvergrößerung bedingen. Andererseits können Mikrometastasen in normal großen Lymphknoten verborgen sein. Bei Anwendung eines Durchmessers von 10 mm in der kurzen Achse als Schwellenwert werden für den einzelnen Patienten Sensitivitäten und Spezifitäten von ca. 62 % erreicht ([362]). Folglich ist auch ein Drittel der Lymphknoten >2 cm in der kurzen Achse nicht maligne. Nichtsdestotrotz sind vergrößerte Lymphknoten in den Befundberichten zu erwähnen und ihre Lokalisation gemäß UICC (Union internationale contre le cancer, www.uicc.org) zu benennen, um sie im weiteren Staging konkret abklären zu können.

In Zusammenschau mit einer FDG-PET ist die Lymphknotengröße ein hilfreicher Parameter: In einer Metaanalyse wurde bei Lymphknoten <10 mm und negativer FDG-PET lediglich eine 5 % Wahrscheinlichkeit, bei >15 mm großen Lymphknoten eine 21 % Wahrscheinlichkeit einer falsch negativen N2 Bewertung gefunden ([362]). Dies be-

deutet, dass bei kleinen Lymphknoten und normaler PET keine Mediastinoskopie erfolgen muss, diese jedoch bei großen Lymphknoten trotz negativer PET durchzuführen ist.

6.3.2.4 Bildgebendes M-Staging

6.12	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Im Falle eines auffälligen klinischen Untersuchungsbefundes ohne Korrelat in der routinemäßigen Staging-Bildgebung soll dieser mit einem geeigneten Verfahren weiter abgeklärt werden.	
	Starker Konsens	

6.13	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Im Falle eines metastasenverdächtigen Befundes in einem bildgebenden Verfahren soll dieser histologisch gesichert werden und das Staging komplettiert werden, bevor Patienten von einer potenziell kurativen Behandlung ausgeschlossen werden.	
	Starker Konsens	

Die MRT ist das Verfahren der Wahl zur Detektion von Hirnmetastasen (siehe Abschnitt 6.3.2). Sie soll bei symptomatischen Patienten, bei kurativer Therapieindikation höhergradiger NSCLC und SCLC sowie bei SCLC vor prophylaktischer Hirnbestrahlung eingesetzt werden, da sie der CT überlegen ist [\[363\]](#).

Da die MRT für die Differentialdiagnostik von Läsionen der Leber und Nebennieren tendenziell aussagefähiger ist als die CT, eignet sie sich insbesondere für die weitere Abklärung von in der Routinediagnostik aufgefallenen fokalen Läsionen dieser Organe. Auch ist sie der CT in der muskuloskelettalen Bildgebung erheblich überlegen, so dass klinisch auffällige Befunde in Knochen und Weichteilen auch bei negativem CT-Befund zum zuverlässigeren Metastasenausschluss mittels MRT untersucht werden sollten.

6.3.3 Diagnosesicherung und invasive Staging-Untersuchungen

6.3.3.1 Bronchoskopie

6.14	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Die Bronchoskopie (BRSK) stellt die wichtigste Methode zur Diagnosesicherung dar. Zur Bronchoskopie soll eine aktuelle CT-Untersuchung der Thoraxorgane vorliegen.	
	Starker Konsens	

6.15	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Bei einem zentralen Tumor soll die BRSK mit verschiedenen Methoden der Probenentnahme als primäre Methode der Diagnosesicherung durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 2	[364]	
	Starker Konsens	

6.16	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Bei einem peripheren Lungentumor ≥ 2 cm Durchmesser sollten die TTLB oder die BRSK mit verschiedenen Methoden der Probenentnahme unter radiologischer Kontrolle, wie z.B. Röntgendurchleuchtung, durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 2	[365] , [366] , [367]	
	Starker Konsens	

6.17	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Sofern eine kurative Behandlungsintention besteht, soll bei mediastinalen Lymphknotenvergrößerung in der CT (kurze Achse >10 mm) oder malignitätssuspekter Traceranreicherung in mediastinalen Lymphknoten in der PET eine pathologische Evaluation des mediastinalen Lymphknotenstatus erfolgen.	
	Starker Konsens	

6.18	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Zur pathologischen Evaluation des mediastinalen Lymphknotenstatus sollen als Methoden der ersten Wahl endoskopische Untersuchungsverfahren mit Ultraschall-gesteuerter Probenentnahme (Bronchoskopie mit endobronchialen Ultraschall und mit Nadelbiopsie/-aspiration [EBUS-TBNA]; Ösophagoskopie mit ösophagealem Ultraschall und Nadelbiopsie/-aspiration [EUS-FNA]; Kombination aus EBUS-/EUS-Verfahren) eingesetzt werden.	
Evidenzlevel 2	[368] , [369] , [370]	
	Starker Konsens	

6.19	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei diskrepantem Befund mit metastasenverdächtigen mediastinalen Lymphknoten in der Bildgebung (CT oder PET) und negativem pathologischem Befund eines Nadelaspirationsverfahrens (z. B. EBUS-TBNA, EUS-FNA) soll eine Mediastinoskopie, eine VATS oder ein anderes geeignetes chirurgisches Verfahren durchgeführt werden.	
	Konsens	

Die Bronchoskopie stellt die wichtigste Methode zur Diagnosesicherung dar. Insbesondere bei zentralen Tumoren besteht eine ausgezeichnete diagnostische Sicherheit [\[371\]](#), [\[372\]](#), [\[364\]](#), bei peripheren Tumoren hängt die Trefferquote von der Rundherdgröße ab [\[373\]](#), [\[374\]](#).

Bei peripheren Raumforderungen sollte eine Kombination verschiedener Techniken zum Einsatz kommen (Bürste, Nadel, Katheter, Zange) [\[375\]](#). Hierdurch kann unter Verwendung eines Durchleuchtungsgeräts die diagnostische Erfolgsquote gesteigert werden [\[373\]](#), [\[376\]](#), [\[377\]](#), [\[378\]](#). Evtl. können innovative Navigationstechniken die Diagnostik kleiner Rundherde noch weiter verbessern [\[379\]](#), [\[380\]](#), [\[381\]](#), [\[382\]](#), [\[383\]](#).

[384], [366], [365]. In einer Metaanalyse von 18 Studien zur bronchoskopischen Biopsie peripherer Lungenherde ergab eine diagnostische Ausbeute der TBNA von 53%, wobei bessere Ergebnisse bei Vorhandensein eines in die Läsion führenden Bronchus in der CT, einem vorbestehenden malignen Tumor, einer Läsionsgröße über 3 cm und bei Verwendung einer rapid on-site evaluation (ROSE) beobachtet wurden ([367]). ROSE führte in einer weiteren Metaanalyse von 5 Studien zwar nicht zu einer Erhöhung der diagnostischen Ausbeute, erforderte jedoch weniger Nadelpassagen während einer EBUS-TBNA ([385]).

Ösophagusnahe intrapulmonale Tumoren können mittels EUS-FNA sicher und mit einer hohen diagnostischen Ausbeute von durchschnittlich 90% transösophageal punktiert werden, wobei in diese Metaanalyse 11 Studien mit insgesamt 313 Patienten eingeschlossen wurden ([369]).

Die eingriffsbezogene Letalität der Bronchoskopie liegt im Promillebereich. Die Hauptkomplikationen, insbesondere bei peripheren Läsionen, sind Pneumothorax mit einer Häufigkeit von 1-4 % und leichte Hämorrhagien [386], [373], [374], [377], [378].

Somit sollte ein Patient bei Verdacht auf Lungenkarzinom mit einem Durchmesser von mehr als 2 cm einer Bronchoskopie zugeführt werden. [374], [377], [378].

Ob auch Patienten mit Raumforderungen von weniger 2 cm Durchmesser routinemäßig zum Ausschluss eines zusätzlichen endobronchialen Tumorwachstums oder zur präoperativen Beurteilung anatomischer Besonderheiten bronchoskopiert werden sollten, ist unklar.

Vor der Bronchoskopie sollte ein CT des Thorax erfolgen. Im Falle eines vergrößerten Lymphknotens im CT und/oder eines positiven FDG-PET-Befundes sollte während der initialen diagnostischen Bronchoskopie eine transbronchiale Nadelaspiration durchgeführt werden. Hierdurch kann bei bis zu 70 % der Patienten eine zytologische Sicherung erreicht werden [387]. Durch die Hinzunahme von endoskopischen Ultraschallverfahren kann die Trefferquote auf bis zu 90 % angehoben werden, insbesondere bei nicht subkarinalen Lymphknotenstationen [388], [341].

Eine multizentrische randomisierte kontrollierte Studie (Evidenzlevel 1b) unter Einschluss von 133 Patienten fand bei Verwendung von EBUS-TBNA zum initialen mediastinalen Lymphknotenstaging eine reduzierte Zeit bis zum Behandlungsbeginn, eine verringerte Anzahl notwendiger Untersuchungen und geringere Kosten im Vergleich zu den konventionellen Stagingverfahren [368].

Im Vergleich von EBUS-TBNA und Mediastinoskopie zum mediastinalen Lymphknotenstaging des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms wurde in einer Metaanalyse von 9 Studien mit 960 Patienten eine äquivalente diagnostische Ausbeute bei einer geringeren Anzahl an Komplikationen der EBUS-TBNA gefunden ([370]).

6.3.3.2 Zytologische Diagnosestellung und zytologische Differenzierung

6.20	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad 0	Die zytologische Diagnose eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (z.B. Bronchoskopie, Nadelpunktionsverfahren) kann für das therapeutische Management	

6.20	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
	akzeptiert werden, vorausgesetzt eine erforderliche vollständige molekulare Analytik kann durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 2	[389] , [368] , [390]	
	Starker Konsens	

6.21	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Falls bei der zytologischen Diagnose eines kleinzelligen Lungenkarzinoms das klinische Erscheinungsbild oder der klinische Verlauf eher gegen ein kleinzelliges Lungenkarzinom sprechen, sollte ein bioptisches Verfahren zur histologischen und immunhistochemischen Diagnosesicherung durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Bei Patienten mit einem Lungenkarzinom hat die Differenzierung zwischen kleinzelligem und nicht-kleinzelligem Karzinom nach wie vor die größte Bedeutung, da sich deren Therapie grundsätzlich unterscheidet.

Die Abgrenzung von kleinzelligem und nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom durch die Sputumzytologie, zytologische Beurteilung transthorakaler Feinnadelaspirate sowie bronchoskopisch gewonnener Materialien wie Spülung, Bürstung bzw. BAL ist zuverlässig.

Schreiber und McCrory [\[391\]](#) bewerteten in einer systematischen Review 21 Studien, in denen die diagnostische Genauigkeit der Zytologie hinsichtlich der Unterscheidung von nicht-kleinzelligen und kleinzelligen Karzinomen anhand unterschiedlicher Materialien (transthorakale Feinnadelpunktionen in 14 Studien, Sputum in 5 Studien, bronchoskopisch gewonnene Bürstenbiopsien in 2 Studien und transbronchiale Feinnadelaspirationsbiopsien in 4 Studien) im Vergleich zur Histologie als "Goldstandard" geprüft wurde. Hierbei zeigte sich eine mittlere Treffsicherheit von 98 % bei einer Variabilität von 94 bis 100 %. Die Wahrscheinlichkeit, dass präoperativ ein nicht-kleinzelliges Karzinom diagnostiziert wurde, aber ein kleinzelliges Karzinom vorlag, betrug 2 % (Rate falsch-positiver Befunde zwischen 1 und 7 %). Die Wahrscheinlichkeit, dass ein kleinzelliges Karzinom zytologisch diagnostiziert wurde, obwohl es sich um ein nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom handelte, betrug durchschnittlich 9 % mit Schwankungen zwischen den einzelnen Studien von 0 bis 33 %.

In einer neueren Metaanalyse von 17 Studien mit 2235 Fällen wurde eine große Variabilität der Genauigkeit der zytologischen Diagnosen zwischen den einzelnen Studien gefunden, wobei Plattenepithelkarzinome mit einer durchschnittlichen Sensitivität von 84 % bei einer Spezifität von 90 % zuverlässiger diagnostiziert werden konnten als Adenokarzinome mit einer Sensitivität von 63 % und einer Spezifität von 95 % ([\[390\]](#)).

Die in einer EBUS-TBNA akquirierten Proben eignen sich, entsprechend der Auswertung einer Metaanalyse mit 33 Studien und insgesamt 2867 Patienten, in 94,5 % zur EGFR-Analyse (n=2497) und in 94,9 % zur ALK-Analyse (n=607). Aussagen zu anderen molekularen Markern, insbesondere ROS1 und PD-L1, waren anhand der publizierten Daten jedoch nicht möglich ([389]).

Wegen der höheren Rate falsch-positiver zytologischer Diagnosen eines kleinzelligen Karzinoms empfahlen [392] für Patienten, bei denen zytologisch die Diagnose eines kleinzelligen Karzinoms gestellt wurde, radiologische und klinische Befunde aber gegen dessen Vorliegen sprächen, eine Biopsie zur histologischen Diagnostik anzustreben.

6.3.3.3 Sputumzytologie

Die zytologische Untersuchung von Sputum ist die am wenigsten invasive Methode zum Nachweis eines Lungenkarzinoms. Ihre diagnostische Genauigkeit ist abhängig von der Zahl gewonnener Proben, deren Aufarbeitung sowie Tumorage und -größe.

Sie ist besonders bei zentralen Tumoren und dem Auftreten von Hämoptysen geeignet [393].

Die systematische Review von Schreiber und McCrory [391] umfasste 17 Studien zur diagnostischen Aussage der zytologischen Sputumuntersuchung mit mehr als 28.000 Patienten. Die Sensitivität der Sputumzytologie schwankte zwischen 42 und 97 %, die Spezifität zwischen 68 und 100 %. Die gepoolte Sensitivität betrug 66 %, die Spezifität 99 %, der mittlere positive prädiktive Wert 0,91, der negative prädiktive Wert 0,94. Die meisten der Studien belegten eine höhere Sensitivität von 71 % im Median für zentrale gegenüber 49 % für periphere Tumoren [394], [395].

Die Indikation für die Sputumzytologie war in den Studien verschieden. Eine der Studien, die bei Patienten mit Verdacht auf ein Lungenkarzinom durchgeführt worden war, erbrachte eine Sensitivität von 87 % und eine Spezifität von 90 % [396].

Auch Agusti et al. [394] untersuchten ausschließlich Patienten (n=60), bei denen der Verdacht auf ein Lungenkarzinom vorlag. Hierbei ergaben sich eine Sensitivität von nur 43 %, eine Spezifität von 94 %, ein positiver prädiktiver Wert von 0,95 und ein negativer prädiktiver Wert von 0,44. Ohne Provokation mit ultraschallvernebelter Kochsalzlösung war die Sensitivität mit 31 % deutlich geringer.

Somit erscheint die Methode, die ausschließlich eine Artdiagnose zulässt, nur bei Patienten mit einem hohen Komorbiditätsindex sinnvoll. Zu berücksichtigen ist, dass die Sensitivität der zytologischen Sputumuntersuchung mit der Zahl der untersuchten Proben steigt (Evidenzgrad 2b).

6.3.3.4 Perkutane Nadelaspiration und transthorakale Lungenbiopsie (TTLB)

6.22	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei einem peripheren Lungentumor <2 cm und Indikation zur nicht-chirurgischen Biopsie können die CT-gesteuerte TTLB oder die BRSK mit Navigationsverfahren eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

6.23	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei einem nicht pleuraständigen peripheren Lungentumor soll im Falle einer negativen bronchoskopischen Biopsie die CT-gesteuerte TTLB erfolgen.	
	Starker Konsens	

6.24	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei einem pleuraständigen Tumor sollte die transthorakale Lungenbiopsie (TTLB) Ultraschall- oder CT-gesteuert erfolgen.	
	Starker Konsens	

6.25	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei Vorliegen eines Pleuraergusses soll eine Thorakozentese (Pleurapunktion) zur ätiologischen Abklärung durchgeführt werden.	
	Konsens	

6.26	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Im Falle einer höchstens zweimaligen negativen zytologischen Untersuchung des Pleurapunktats sollte eine Thorakoskopie durchgeführt werden, sofern die ätiologische Abklärung von therapieentscheidender Bedeutung oder eine palliative Intervention indiziert ist.	
	Starker Konsens	

Im Falle eines Pleuraergusses sowie pleuraständiger oder peripher gelegener Lungenläsionen kann zur pathologischen Sicherung auch eine perkutane Nadelaspiration bzw. eine transthorakale Lungenbiopsie durchgeführt werden. Pleuraständige Prozesse können mit Hilfe der Ultraschalltechnik punktiert werden [\[397\]](#), [\[398\]](#), nicht-pleuraständige Läsionen sollten hingegen unter CT-Kontrolle punktiert werden [\[399\]](#), [\[400\]](#), [\[401\]](#), [\[402\]](#), [\[403\]](#).

Die Sensitivität der perkutanen Punktion zur zytologischen Sicherung eines malignen Pleuraergusses liegt bei ungefähr 50 %. Die Sensitivität der Pleuraergusszytologie variiert nicht nur in Abhängigkeit vom Tumortyp. Sie steigt mit dem Volumen bzw. der

Anzahl untersuchter Punktate [404]. Die mittlere Sensitivität beträgt 58 %, die Spezifität dagegen 97 % [404]. Durch immunzytochemische Untersuchungen können die Treffsicherheit und die Genauigkeit hinsichtlich der Zuordnung zu einem Tumortyp erhöht werden [405].

Zur Abklärung von Raumforderungen werden diagnostische Sensitivitäten um 90 % beschrieben [399], [400], [401], [402], [403]. Insbesondere bei pulmonalen Läsionen von weniger als 3 cm Durchmesser bestehen höhere Sensitivitäten als bei der Bronchoskopie [399], [400], [401], [402], [403].

Die hauptsächliche Komplikation der perkutanen Punktionsverfahren ist ein Pneumothorax, mit dem bei der Punktion von pulmonalen Prozessen in 10 bis 30 % der Fälle gerechnet werden muss [406].

6.3.3.5 Thorakoskopie (THSK)

6.27	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei Verdacht auf ein Lungenkarzinom sollte eine chirurgische Biopsie nur dann durchgeführt werden, falls weniger invasive Methoden der Probenentnahme keine definitive Klärung ergeben haben oder nicht durchgeführt werden konnten.	
	Starker Konsens	

Bei Patienten mit unklarem Pleuraerguss und vor Durchführung einer kurativen Lokaltherapie (Operation, Bestrahlung) sollte bei unauffälliger Zytologie im Pleurapunktat eine Thorakoskopie entweder in Allgemeinnarkose oder in Lokalanästhesie zum Beweis bzw. zum Ausschluss einer pleuralen Tumoraussaat durchgeführt werden [407], [408]. Für die Thorakoskopie in Lokalanästhesie als dem weniger ressourcenaufwändigen Verfahren im Vergleich zur Operation bestehen hohe Sensitivitäten bis zu 95 % [407], [408]. Die Komplikationsrate liegt unter 1 %, Hauptkomplikation ist die Blutung.

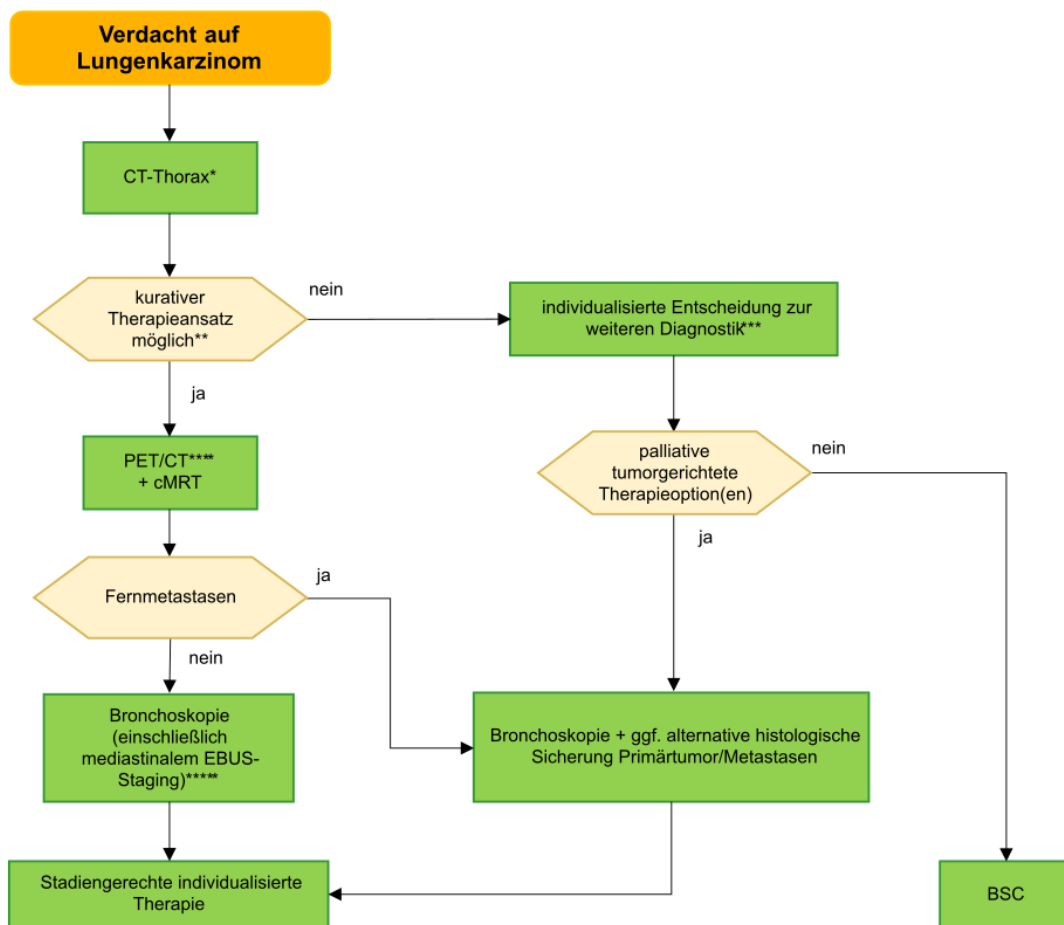
Im Falle eines kleinen peripheren Rundherds sollte hingegen primär eine videoassistierte Thorakoskopie in Allgemeinnarkose durchgeführt werden.

6.3.3.6 Mediastinoskopie (MESK)

Bei Patienten mit vergrößerten Lymphknoten bietet die Methode die Möglichkeit einer invasiven histologischen Sicherung mit einer Sensitivität von 80-90 % [409], [410], [411]. Die Mortalität liegt unter 1 %, die Morbidität beträgt 5-10 % [412], [413].

Die Mediastinoskopie erfasst routinemäßig im Wesentlichen die mediastinalen Lymphknoten in Position 2R, 2L, 4R, 4L und 7 und sollte gemäß etablierten Standards durchgeführt werden, da sonst mit einer deutlich niedrigeren Sensitivität zu rechnen ist [414], [410], [415].

6.3.3.7 Diagnostischer Algorithmus für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom



BSC: Best supportive care, EBUS: Endobronchialer Ultraschall

* in der Regel im Niedergelassenen-Bereich veranlasst, idealerweise diagnostische CT Thorax/Oberbauch mit KM

** nach klinischem Befund, ECOG, und gemäß vorhandenen oder fehlenden Hinweisen auf fortgeschrittene/disseminierte Erkrankung in der bei Erstvorstellung vorliegenden Diagnostik

*** Patienten ohne kurativen Therapieansatz, die therapiefähig sind: Staging mit Abdomen- und Kopf bildgebung (präferentiell CT-Abdomen und cMRT).

**** idealerweise inklusive diagnostischer CT (mit KM), falls nicht bereits bei Primärdiagnostik erfolgt; alternativ diagnostische CT Thorax und CT Abdomen (Oberbauch und Becken) und Skelettszintigraphie

***** wenn nicht wegweisend oder diskrepanter Befund zur Bildgebung ggf. chirurgische (VATS/MESK) oder CT-gesteuerte Biopsie; bei unklarem Rundherd/Stadium I und gegebener Operabilität direkt OP möglich

Abbildung 7: Diagnostischer Algorithmus für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom

6.4 Inzidenteller Lungenrundherd (außerhalb eines Programms zur Lungenkrebs-Früherkennung)

6.28	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Bei jedem Patienten mit einem oder mehreren neu aufgetretenen, isolierten Lungenrundherd(en) soll ein Vergleich mit früher durchgeführten Röntgen- und CT-Untersuchungen durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 2	[416] , [417] , [418] , [419] , [420] , [421] , [422] , [423] , [424] , [425]	
	Starker Konsens	

6.29	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Bei jedem Patienten mit neu aufgetretenem, isoliertem Lungenrundherd < 3cm Durchmesser soll die Wahrscheinlichkeit für Malignität des Lungenherdes abgeschätzt werden. Dazu sollen folgende Parameter berücksichtigt werden: Alter, Raucherstatus, bekannte Malignom-Erkrankung, sowie Größe, Lokalisation und Radiomorphologie des Rundherdes.	
Evidenzlevel 2	[416] , [417] , [418] , [419] , [420] , [421] , [422] , [423] , [424] , [425]	
	Starker Konsens	

6.30	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad 0	Zur Abschätzung der Malignität eines neu aufgetretenen Lungenrundherdes kann auf ein validiertes Online-Wahrscheinlichkeits-Rechenmodell (z.B Mayo-Clinic, Herder, Brock) zurückgegriffen werden.	
Evidenzlevel 3	3: (British Thoracic Society, 2015) [416] , [417] , [418] , [419] , [420] , [421] , [422] , [423] , [424] , [425]	
	Starker Konsens	

6.31	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Ein per Zufallsbefund diagnostizierter Lungenrundherd sollte prinzipiell nur dann Anlass zu weitergehender Diagnostik sein, wenn der Allgemeinzustand des Patienten eine Abklärung oder mögliche Therapie auch zulässt.	
	Konsens	

6.32	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten ohne maligne (Vor-)Erkrankung und geringem Risiko für ein Lungenkarzinom mit einem Lungenrundherd <5 mm (oder <80 mm ³) oder bei Patienten, deren Allgemeinzustand keine weitere Abklärung oder Therapie zulässt, sollte <u>keine</u> CT-Verlaufskontrolle durchgeführt werden	
Evidenzlevel 2	2: (British Thoracic Society, 2015) [417] , [419] , [426] , [427] , [428]	
	Starker Konsens	

6.33	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit einem Lungenrundherd ≥ 5 mm bis < 8 mm (≥ 80 mm ³ bis < 300 mm ³) sollten CT-Verlaufskontrollen durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 2	2: (British Thoracic Society, 2015) [417] , [419] , [426] , [427] , [428]	
	Starker Konsens	

6.34	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	CT-Verlaufskontrollen – bevorzugt mit volumetrischer Größenbestimmung - sollten nach 3, 6-12 und 18-24 Monaten durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 2	[417] , [419] , [426] , [427] , [428]	
	Starker Konsens	

6.35	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad 0	Patienten können aus der CT-Verlaufskontrolle entlassen werden, wenn die Volumenzunahme des Rundherdes <25% in einem Jahr beträgt, oder die Volumen-Verdoppelungszeit (VDT) > 600 Tage beträgt, oder der Allgemeinzustand des Patienten keine weitere Abklärung oder Therapie zulässt.	
Evidenzlevel 2	2: (British Thoracic Society, 2015) [417] , [419] , [426] , [427] , [428]	
	Starker Konsens	

6.36	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Im Falle einer radiologisch dokumentierten Größenprogredienz (VDT < 400 Tage) eines isolierten Lungenrundherdes sollte eine definitive pathologische Klärung angestrebt werden.	
Evidenzlevel 2	2: (British Thoracic Society, 2015) [417] , [419] , [426] , [427] , [428]	
	Starker Konsens	

6.37	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Über das zu wählende Verfahren zur pathologischen Diagnosesicherung eines pulmonalen Rundherdes (Bronchoskopie mit transbronchialer Biopsie oder CT-gesteuerte transthorakale Biopsie oder minimal-invasive chirurgische Resektion) sollte interdisziplinär (Pneumologie, Radiologie, Thoraxchirurgie) entschieden werden.	
	Starker Konsens	

6.38	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit einem in der 3-Monats-CT-Kontrolle <u>persistierenden subsoliden</u> Lungenrundherd ≥ 5 mm oder ≥ 80 mm ³) soll in Abhängigkeit vom Alter des Patienten, vom Raucherstatus, peripherer Eosinophilie, Lungenkarzinom-Vorgeschichte sowie von der Radiomorphologie des Rundherdes, insbesondere der Größe der soliden Komponente die Wahrscheinlichkeit für Malignität des Lungenherdes abgeschätzt werden.	
Evidenzlevel 2	2: (British Thoracic Society, 2015) [417] , [419] , [429] , [430]	
	Starker Konsens	

6.39	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit einem persistierenden <u>subsoliden</u> Lungenrundherd ≥ 5 mm (oder ≥ 80 mm ³) und geringem Malignitätsrisiko sollten CT-Verlaufskontrollen über eine Dauer von 3-5 Jahren durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 3, 3	3: (British Thoracic Society, 2015), (Fleischner Society Guideline, 2017) [417] , [419] , [429] , [430]	
	Starker Konsens	

6.40	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit einem <u>subsoliden</u> Lungenrundherd und signifikanter Größenzunahme (≥ 2 mm) - insbesondere der soliden Komponente - oder bei Hinzukommen eines soliden Anteils in der Verlaufsbeobachtung sollte in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des Patienten eine definitive pathologische Klärung angestrebt werden.	
Evidenzlevel 3	3: (British Thoracic Society, 2015) [417] , [419] , [429] , [430]	
	Starker Konsens	

6.41	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Patienten mit einem soliden Lungenrundherd mit einem anfänglichen Malignitätsrisiko $>10\%$ (Brock-Modell) sollte die Durchführung einer PET-CT angeboten werden, wenn die Rundherdgröße oberhalb der lokalen PET-CT-Erkennungsschwelle liegt.	
Evidenzlevel 2	2: (British Thoracic Society, 2015) [417] , [431] , [432] , [433] , [434] , [435] , [436] , [437]	
	Konsens	

6.42	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit einem soliden Lungenrundherd >8 mm Durchmesser (≥ 250 mm ³) und einer nach ggfs. Durchführung einer PET/CT weiter bestehenden Malignitäts-Wahrscheinlichkeit $\geq 10\%$ sollte eine definitive pathologische Klärung angestrebt werden.	
Evidenzlevel 3	3: (British Thoracic Society, 2015) [417] , [431] , [432] , [433] , [434] , [435] , [436] , [437]	
	Starker Konsens	

6.43	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei operablen Patienten mit einem soliden Lungenrundherd >8 mm Durchmesser ($\geq 250 \text{ mm}^3$) und einer nach Durchführung einer PET/CT bestehenden Malignitäts-Wahrscheinlichkeit $\geq 70\%$ kann ohne vorangegangene Biopsie direkt eine chirurgische Resektion mit intraoperativer Schnellschnittdiagnostik und ggf. kurativer chirurgischer Erweiterung angeboten werden.	
	Starker Konsens	

6.44	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei <u>nicht</u> operablen Patienten mit einem soliden Lungenrundherd >8 mm Durchmesser ($\geq 250 \text{ mm}^3$) und • malignomtypischer CT-Radiomorphologie und • malignomtypischer Utilisation in der FDG PET-CT und • mindestens Größenpersistenz des Herdes über mindestens 4 Wochen kann - wenn das Risiko für eine bioptische Sicherung im interdisziplinären Konsens als zu hoch eingeschätzt wird - direkt eine stereotaktische ablative Strahlentherapie angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Inzidenteller solider Lungenrundherd: Initialer Abklärungs-Algorithmus

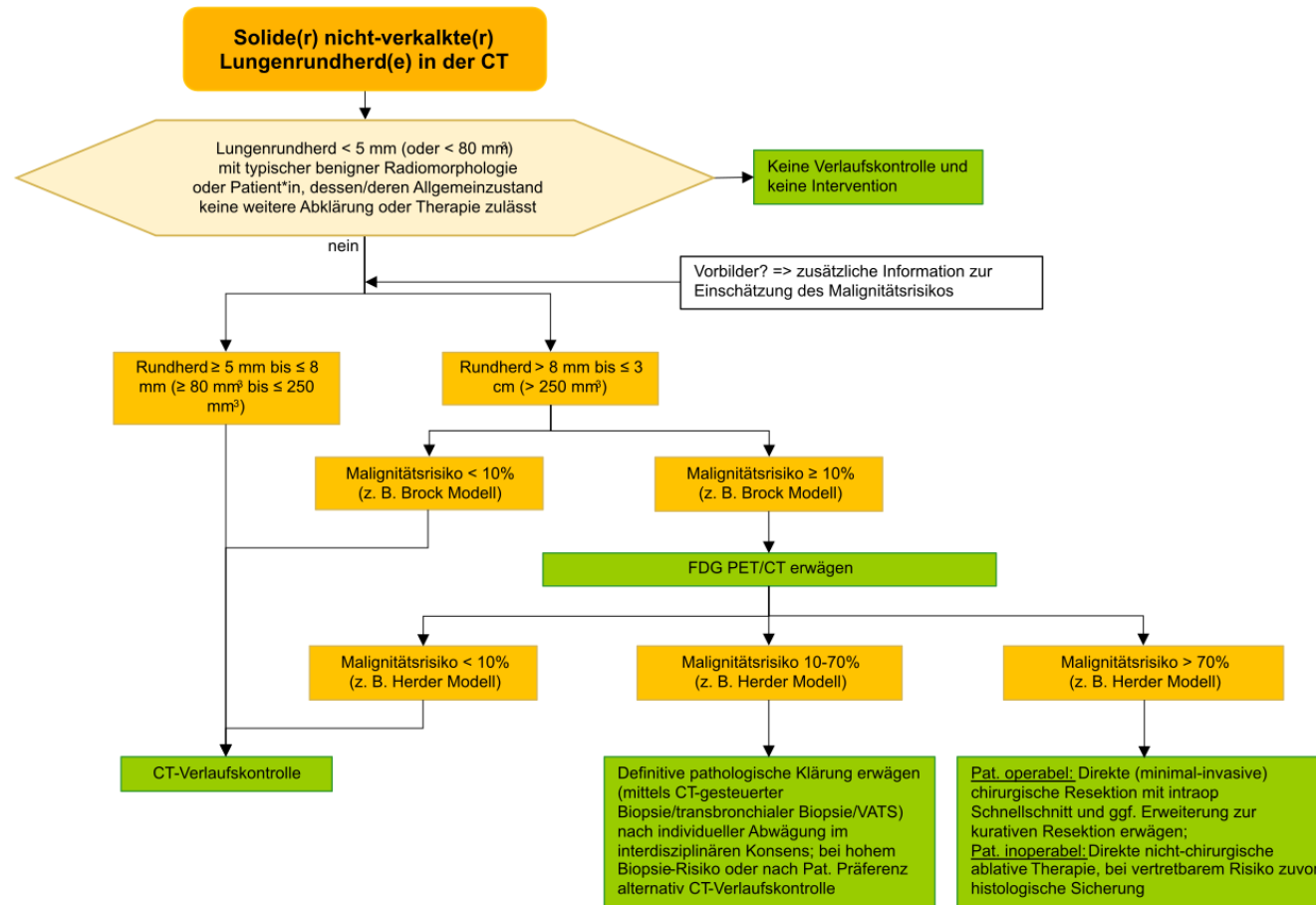


Abbildung 8: Initialer Abklärungs-Algorithmus bei inzidentellen soliden Lungenrundherden

Definition: Bei einem inzidentellen Lungenrundherd handelt es sich um einen zufallsbefundlich entdeckten, einzelnen, umschriebenen Prozess in der Lunge, der im Durchmesser 3 cm nicht überschreitet und komplett von Lungengewebe umgeben ist. Des Weiteren darf keine Atelektase verursacht sein, oder ein verplumpter Hilus oder ein Pleuraerguss oder andere Hinweise auf eine fortgeschrittene intrathorakale Tumorerkrankung vorliegen [423], [418]. Die genannten Größenangaben entsprechen dem arithmetischen Mittel aus der manuellen Messung des Längs- und Querdurchmessers des Rundherdes in derselben transversalen, koronaren oder sagittalen CT-Rekonstruktion. Sie folgen damit den aktuellen Empfehlungen der Fleischner Society. [416], [417]. In früheren Versionen der Leitlinie war die Bezugsgröße in der Regel der maximale Längsdurchmesser des Rundherdes. Insofern ist beispielsweise die Größenangabe von 8 mm in der aktuellen Version einer Größenangabe von 10 mm in früheren Versionen der Leitlinie weitgehend gleichzusetzen.

Leitlinienadaptation: Die hier formulierten Empfehlungen stellen eine aktualisierte konsentrierte Synopsis dar, basierend auf Literaturrecherche, Evidenzbeurteilung und daraus abgeleiteten Empfehlungen folgender internationaler Leitlinien:

- Guidelines for Management of incidental Pulmonary nodules Detected on CT images: From the Fleischner Society 2017 [417]
- British Thoracic Society Guidelines for the Investigation and Management of Pulmonary Nodules. [419]

Patientenpopulation(en): Wenn in den Empfehlungen nicht ausdrücklich anders erwähnt, gelten die hier formulierten Empfehlungen für folgende Patientengruppe:

- Alter > 18 Jahre
- Ein oder mehrere umschriebene Lungenrundherde, keine disseminierten Herde
- Keine bekannte maligne (Vor-)Erkrankung
- Keine Immunkompromittierung
- Außerhalb eines Lungenkrebs-Früherkennungsprogramms

Hintergrundtext:

Initiale Einschätzung der Malignität eines pulmonalen Rundherdes

Lungenrundherde sind ein häufiger Befund bei einer Computertomografie (CT)-Untersuchung des Thorax. Bei etwa 20-40% der CT-Thorax-Untersuchungen wird mindestens ein Lungenrundherd beschrieben; in der weit überwiegenden Zahl sind diese Herde benigne; eine kleine Anzahl entspricht jedoch einem Lungenkarzinom im Frühstadium. Lungenrundherde werden nach ihrer Radiomorphologie als solide oder subsolide Herde klassifiziert, wobei die subsoliden Herde wiederum in reine Milchglasherde (pure ground-glass, GG) und gemischt-solide (part-solid, PS) Herde unterschieden werden. [417], [416] Anamnestisch wichtige Befunde sind ältere Röntgenbilder und CT-Untersuchungen. Sie geben erste wichtige Hinweise auf Zeitdauer und Größenwachstum des Rundherdes. Evidenzlevel 1a [417]

Risikofaktoren für maligne Rundherde sind Alter, Raucherstatus, Anamnese eines extrapulmonalen Tumors, Rundherdgröße, Radiomorphologie und Lokalisation im Lungenoberlappen. Anhand dieser unabhängigen Risikofaktoren kann eine Vortest-Wahrscheinlichkeit für die Malignität des/der Rundherd(e) errechnet werden ([423] Evidenzlevel 2b; [424], [425], [419], [418].

Extern validierte Online-Wahrscheinlichkeits-Rechenmodelle können bei der initialen Beurteilung der Malignität eines pulmonalen Rundherdes helfen (Evidenzlevel 3). Bei der klinischen Anwendung der Modelle ist es wichtig, die Population zu verstehen, aus der das jeweilige Modell abgeleitet wurde. Das Mayo-Clinic Modell wurde ursprünglich in einer Kohorte aus den 1980er Jahren entwickelt. Patienten mit einer Lungenkarzinom-Vorgeschichte sowie Patienten mit einem weniger als 5 Jahre zurückliegenden extrathorakalen Malignom-Erkrankung wurden ausgeschlossen, ebenso sind PET/CT-Befunde nicht berücksichtigt. [420] Herder et al. validierten das Mayo-Clinic Modell in einer Kohorte von 106 Patienten mit PET/CT-Diagnostik, wodurch die AUC um 13% von 0.79 auf 0.92 gesteigert werden konnte. [421], [419]. Das Brock-Modell ist das einzige multivariate Modell, das Fälle mit mehreren Rundherden berücksichtigt. Es wurde ursprünglich in einer Lungenkarzinom-Screening Population entwickelt und hat unter allen validierten Modellen die höchste AUC für Patienten mit einem hohen Lungenkarzinom-Risiko. [422]; Evidenzlevel 3 [419].

Verlaufskontrolle von Lungenrundherden

Daten zur Malignitätsbeurteilung kleiner Lungenrundherde stammen in erster Linie aus den Lungenkarzinom-Screening Studien NLST und NELSON. [426], [428]. Anhand dieser Daten konnte ein cut-off Wert für die Rundherdgröße definiert werden, unterhalb der auf weitere Kontrollen verzichtet werden kann. Konkret konnte gezeigt werden, dass Rundherde < 5 mm Durchmesser oder < 100 mm³ Rundherdvolumen keiner CT-Verlaufskontrolle bedürfen, da sie nicht mit einem signifikant erhöhten Lungenkrebsrisiko verbunden sind. [428]. Evidenzlevel 2+ [419]. Allerdings haben Studien auch gezeigt, dass die Volumenmessung zwischen verschiedenen Softwarepaketen variiert, sodass es angezeigt erscheint, die Grenze für das Rundherdvolumen hier sicherheitshalber bei 80 mm³ anzusetzen. [419]. Auch wenn in der überwiegenden Mehrzahl der Patienten bei Rundherden < 5 mm keine weiteren Kontrollen angezeigt erscheinen, kann im Einzelfall bei Patienten mit hohem Risiko für ein Lungenkarzinom, malignomsuspekter Radiomorphologie des Herdes oder Lokalisation im Oberlappen, oder beidem, eine CT-Verlaufskontrolle gerechtfertigt sein. [417] Dies gilt gleichermaßen für Patienten mit einer bekannten malignen (Vor-)Erkrankung. [419]

Aus den Daten der NELSON Studie ließ sich weiterhin ableiten, dass bei Personen mit einem Lungenrundherd ≥ 100 mm³ und < 300 mm³ (≥ 5 mm und < 8 mm) das Risiko für Lungenkrebs mit 2,4% nach zwei Screening-Runden signifikant erhöht ist. (Evidenzlevel 2+). Insofern erscheint für Rundherde < 300 mm³ (< 8 mm) bei denen die PET-CT weniger aussagekräftig ist, zunächst eine CT-Verlaufskontrollen ohne weitere Risikoabschätzung indiziert.

Eine CT-Verlaufskontrolle nach 3 Monaten hat primär das Ziel, inflammatorische Herde als solche zu identifizieren. In der Regel sind diese nach 3 Monaten aufgelöst und der Patient kann aus der weiteren Kontrolle entlassen werden. Evidenzlevel 3 [419]. Ein signifikantes Größenwachstum maligner Herde wird man nach diesem kurzen Intervall in der Regel nicht nachweisen können. Daher empfiehlt die Fleischner Society bei einem soliden Rundherd 6-8 mm erst nach 6-12 Monaten die erste CT-Verlaufskontrolle und bei Stabilität eine weitere Kontrolle nach 18-24 Monaten (Evidenzlevel 3, starke Empfehlung 1c). [417]

Zur Bestimmung des Größenwachstums, insbesondere bei kleinen Rundherden (< 6 mm), sind automatisierte oder halbautomatische volumetrische Verfahren genauer als Durchmessermessungen und die Genauigkeit der Bestimmung der Wachstumsrate anhand der Volumen-Doppelungszeit (VDT) ist nach 1 Jahr besser als nach 3 Monaten.

Evidenzlevel 2 [419] Eine Volumenänderung von mindestens 25 % ist erforderlich, damit die Änderung als signifikant angesehen werden kann. Evidenzlevel 2 [419]. Bei 2D Durchmesser-Messungen ist diese Grenze bei etwa 2 mm anzusetzen, da sowohl die Intra- als auch die Inter-Observer Variabilität bei manueller Messung groß ist. In einer retrospektiven Vergleichsstudie konnten Revel et al. zeigen, dass gemessene Größenunterschiede < 1,7 mm nur in 5% mit einer tatsächlichen Änderung in der Rundherdgröße einhergingen [427], [419]. Maligne Lungenrundherde weisen abhängig vom histologischen Subtyp sehr unterschiedliche Wachstumsraten auf. Einige Lungenkrebsarten haben sehr lange VDTs, zeigen längere Stabilitätsperioden oder verkleinern sich sogar beim Intervallscreening, sodass keine Obergrenze für die VDT angegeben werden kann oberhalb derer Malignität sicher ausgeschlossen werden kann. Evidenzlevel 3 [419]. Umgekehrt spricht eine sehr schnelle VDT (< 30 Tage) eher gegen Malignität und weist auf ein entzündliches Geschehen hin. In der NELSON-Studie hatten Patienten mit Rundherden und einer VDT < 400 Tagen (gemessen nach einem 3- oder 12-Monats-Intervall), eine 2-Jahres-Lungenkrebs-Wahrscheinlichkeit von 9,7 %; bei einer VDT von 400–600 Tagen betrug die 2-Jahres-Lungenkrebs-Wahrscheinlichkeit 4,1%. Damit war in beiden Populationen das Lungenkrebsrisiko signifikant höher als in einer Vergleichspopulation ohne Lungenrundherd (0,4%) und höher als in der untersuchten Screening-Population insgesamt (1,3%). [428] Evidenzlevel 2+ [419] Dieselbe Studie zeigte, dass das 2-Jahres-Lungenkrebsrisiko bei einer VDT > 600 Tage mit 0,8 % nicht signifikant höher war als bei Probanden ohne Lungenrundherd. [428] Evidenzlevel 2+ [419] Die zitierte Evidenz für die Bewertung der VDT und die Dauer der Nachbeobachtung bezieht sich auf die Abschätzung des Lungenkrebsrisikos (BTS 2015, [419]; Fleischner 2017, [417]. Es gibt keine belastbare Evidenz zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit von Lungenmetastasen durch extrapulmonale Malignome nach VDT und keine Evidenz für eine angemessene Dauer der Nachbeobachtung zum Ausschluss einer Malignität in diesem Setting [419].

Zur histologischen Sicherung pulmonaler Rundherde stehen drei mögliche Verfahren zur Verfügung: transbronchiale Biopsie, transthorakale (CT-gesteuerte) Biopsie oder minimal-invasive chirurgische Resektion (VATS). In Abhängigkeit von der Größe und Lage des Rundherdes sowie individueller Patientenfaktoren (Komorbidität, Operabilität, angestrebte diagnostische Sicherheit etc.) sollte im interdisziplinären Konsens das für den jeweiligen Patienten am besten geeigneten Verfahren gewählt werden.

Besonderheiten bei subsoliden Lungenrundherden

Subsolide Lungenrundherde sind gesondert zu bewerten, da sie Läsionen darstellen, die eine bessere Prognose haben als solide Rundherde, aber paradoxerweise häufiger maligne sind als diese, wobei wiederum eine gemischt-solide Morphologie ein unabhängiger Prädiktor für Malignität ist. Persistierende reine Milchglasherde entsprechen häufig einer atypischen adenomatösen Hyperplasie oder einem Adenokarzinom in situ (AIS), beides per se nicht-maligne aber potenziell prä-maligne Läsionen; gemischt-solide Herde mit einem soliden Anteil innerhalb der Milchglasläsion entsprechen demgegenüber häufig einem minimal-invasiven lepidischen Adenokarzinom. [430], [429]

Prädiktoren für Malignität, die schon bei der initialen Diagnostik erhoben werden können, sind höheres Alter (≥ 65 Jahre), Lungenkarzinom in der Vorgeschichte, die Größe, sowie eine gemischt-solide Natur des Herdes. Evidenzlevel 2++ [419]. Weitere Kriterien für Malignität sind die Größe der soliden Komponente, pleurale Einziehung oder ein bullös/zystisches Erscheinungsbild. Evidenzlevel 3 [419].

Während CT-Verlaufskontrollen bei einem soliden Herd dazu dienen, über die Zeit eine maligne Läsion von einer benignen Läsion zu differenzieren, dienen CT-Verlaufskontrollen bei subsoliden Lungenherden dazu, den optimalen Zeitpunkt für eine Intervention zu identifizieren bzw. eine im Kontext der Gesamtmorbidität des Patienten nicht hilfreiche Intervention komplett zu vermeiden. Denn auch bei bereits bestehender Malignität ist die Wachstumsgeschwindigkeit subsolider Lungenrundherde typischerweise außerordentlich gering, mit einer Größenkonstanz und fehlender Progression oft über mehrere Jahre. Entsprechend lang (3 – 5 Jahre) sollte die Dauer der CT-Verlaufskontrollen sein. Evidenzlevel 3 [419], [417]. Ein signifikantes Größenwachstum – insbesondere der soliden Komponente – oder das Hinzukommen eines soliden Anteils innerhalb der Milchglasläsion im Verlauf ist ein Alarmsignal und sollte Anlass sein, eine definitive pathologische Klärung oder direkt eine chirurgische Resektion zu diskutieren. Evidenzlevel 3 [419]

Weiterführende Abklärung von Lungenrundherden > 8 mm.

Die Fleischner-Society empfiehlt für Patienten mit einem solitären soliden, nicht-verkalktem Rundherd mit einem Durchmesser von mehr als 8 mm eine CT-Kontrolle nach 3 Monaten, eine weiterführende Bildgebung mit kombinierter Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und CT (PET/CT), die Gewebeentnahme oder eine Kombination aus den genannten Verfahren. Je nach Größe und Morphologie des Herdes, Komorbidität und individuellem Malignomrisiko und anderer Faktoren kann jede dieser Optionen angemessen sein. (Evidenzlevel 1A; starke Empfehlung). Eine wesentliche Rolle spielt hierbei auch die Patientenpräferenz: Zuwarten und Kontrolle oder definitive Klärung.

Die FDG PET-CT hat eine gute Sensitivität (89% - 94%) und moderate Spezifität (75% - 85%) für die Diagnose eines malignen Rundherdes bei Patienten mit hohem Malignitätsrisiko und einem soliden Rundherd unsicherer Ätiologie ≥ 10 mm, mit allerdings eingeschränkter Evidenz für Rundherde < 10 mm und einer deutlich geringen Spezifität von 61% in Regionen mit einer endemischen Häufung entzündlicher Lungenerkrankungen [358], [432]. Eine weitere Bildgebung (CT) zur Beurteilung des Wachstums erhöht die Sensitivität der Malignitätsbeurteilung. Evidenzlevel 1 – unterstützt durch 2++ [417]. Das Herder-Modell ist geeignet, die Malignitätswahrscheinlichkeit eines soliden Lungenrundherdes nach Durchführung einer PET/CT erneut zu berechnen. Die PET-CT hat eine geringere Sensitivität und eine höhere Falsch-Negativ-Rate bei SSNs. Evidenzlevel 2++ und 3 [417]

Die VATS-Keilresektion mit intraoperativer Schnellschnittdiagnostik weist eine hohe diagnostische Sensitivität und Spezifität auf, bei generell niedrigen Komplikationsraten Evidenzlevel 3 [417]. Die BTS-Guideline zitiert hierzu fünf Fallserien. Alle Serien berichteten über eine hohe Sensitivität und Spezifität mit einer in allen Fällen erreichten definitiven Diagnose und niedrige Morbiditäts- und Mortalitätsraten (ein Patient starb bei 1331 kombinierten Fällen). Die Rate der benignen Diagnosen in den zitierten Serien variiert allerdings erheblich. Zwei Fallserien zur chirurgischen Resektion von suspekten Lungenrundherden in CT-Screening-Populationen (aus Dänemark und Italien), berichteten über benigne Resektionsraten von 12 % bzw. 22 %. [433], [434], [417]

Die Höhe der Vortest-Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Malignoms, die es akzeptabel erscheinen lässt, direkt die Indikation zu einer chirurgischen Resektion oder einer nicht-chirurgischen ablativen Therapie zu stellen, ist nicht genau definiert.

Die IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) nennt hier – basierend auf Daten der CT-Screening-Studien - eine Richtgröße von 85%, d.h. es sollten nicht mehr als 15 % der chirurgischen Resektionen zu gutartigen Diagnosen führen. [435]. Eine ähnlich hohe Vortest-Wahrscheinlichkeit wird auch für die Indikationsstellung zur stereotaktischen ablativen Strahlentherapie (SBRT) ohne vorherige pathologische Sicherung (empirische SBRT) bei nicht-operablen Patienten gefordert [436].

Einige retrospektive, kleinere, meist mono-institutionelle Fallserien zur empirischen SBRT bei inoperablen Patienten mit dem hochgradigen Verdacht auf das Vorliegen eines malignen Rundherdes zeigten ähnliche Ergebnisse mit und ohne vorherige pathologische Sicherung. [417]. Eine aktuelle Metaanalyse von Daten aus 43 Studien mit über 11.000 Patienten zeigte im Vergleich der Verläufe von Patienten mit klinisch oder pathologisch diagnostiziertem NSCLC im Frühstadium, die mit SBRT behandelt wurden, jedoch signifikante Unterschiede im Überleben mit einem kürzeren OS, CSS und DFS in der Gruppe mit zuvor pathologisch gesichertem NSCLC. [437]. Dies weist auf einen signifikanten Anteil benigner Befunde in der Gruppe der ohne pathologische Sicherung behandelten Patienten hin und unterstreicht die klare Empfehlung zur pathologischen Sicherung vor geplanter SBRT, wenn diese mit vertretbarem Risiko im individuellen Fall durchführbar ist.

6.5 Stadieneinteilung (Staging)

Eine Stadieneinteilung soll zur prognostischen Abschätzung, zur Therapieplanung und aus Gründen der Qualitätssicherung bei allen Patienten erfolgen. Lediglich bei den Patienten, bei denen wegen eines z.B. schlechten Allgemeinzustandes keine tumorspezifische Therapie durchgeführt werden kann und die somit nur supportiv-palliativ behandelt werden können, kann wegen fehlender therapeutischer Konsequenzen auf systematische Staginguntersuchungen verzichtet werden. Hier erfolgt die Diagnostik ausschließlich symptomorientiert zur Durchführung palliativer Maßnahmen.

In den den Analysen für die neunte Klassifikation wurden die neuroendokrinen Karzinome (SCLC und LCNEC) zusammengefasst, auch wenn sich die Stadienverteilungen erheblich unterschieden. Die vollständige Anwendung der TNM-Klassifikation wird für diese Gruppe der Lungenkarzinome ebenfalls empfohlen [438].

6.5.1 TNM-Klassifikation in der 9. Ausgabe

Die klinische Klassifikation der Tumoren anhand ihrer Ausbreitung lokal, regional und fernab erlaubt eine pragmatische Handhabung der diagnostischen und therapeutischen Entscheidungen. Der Vergleich von Ergebnissen klinischer Studien und die Auswertung von Registern wird erst durch die Klassifikation der Tumoren möglich. Somit stellt die Klassifikation der Tumoren nach ihrem Ausbreitungsgrad ein zentrales Instrument in der Diagnose und Behandlung von Lungenkarzinomen dar. Die zunehmende Bedeutung anderer Parameter (Raucherstatus, Geschlecht, Mutationen, PDL-1-Expression, Grad der COPD) und die Interaktion mit der Tumorausbreitung sind bisher nicht gut untersucht, obwohl sie einen zunehmenden Einfluss auf die Prognose haben. Insofern ist die TNM-Klassifikation nur ein wichtiger, aber unverzichtbarer Baustein für die Betreuung von Patienten mit Lungenkrebs.

Die 9. Ausgabe der TNM-Klassifikation wurde von der International Association for the Study of Lung Cancer auf der Basis von über 120.000 Datensätzen aus dem Jahr 2011 – 2019 entwickelt und der UICC zur Verfügung gestellt [439]. Die Klassifikation ist gültig ab dem Januar 2025.

6.45	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Die Diagnose Lungenkarzinom soll immer mit einer exakten TNM-Klassifikation begleitet werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund 6.45

Allgemeine Definitionen

Die Definitionen entsprechen den Empfehlungen des TNM Supplements, 5. Auflage von 2019. Unabhängig von Tumorart und Lokalisation ist es essentiell, die Allgemeinregeln der TNM Klassifikation zu kennen und in jedem Fall, wo es möglich ist, anzuwenden.

Folgende Symbole sind von der UICC definiert worden:

T: beschreibt den primären Tumor

N: beschreibt den Status regionäre Lymphknoten

M: beschreibt den Fernmetastasen-Status

- Pulmonal: PUL
- Ossär: OSS
- Hepatisch: HEP
- Hirn: BRA
- Lymphknoten: LYM
- Knochenmark: MAR
- Pleural: PLE
- Peritoneal: PER
- Adrenal: ADR
- Hautmetastasen: SKI
- Andere Lokalisationen: OTH

cTNM: klinisches TNM

pTNM: pathologisches (postoperatives) TNM

aTNM: nur bei Fällen, die erstmalig bei einer Autopsie entdeckt wurden und zu Lebzeiten nicht bekannt waren

yTNM: nach neoadjuvanter Therapie (kann ycTNM oder ypTNM sein)

rTNM: beschreibt das Stadium zum Zeitpunkt des Rezidivs

m-Symbol: das Suffix "m" in Klammern gesetzt, wird benutzt, um multiple Tumore in einer anatomischen Region zu beschreiben

R: beschreibt den residualen Tumor nach i.d.R. operativer Therapie

RX: residualer Tumor kann nicht beurteilt werden

R0: kein residualer Tumor

R0 (un): unvollständige LK Beurteilung oder höchste LK-Station positiv

R1(un)

- R1(is): Carcinoma in situ am Bronchusabsetzungsrand
- R1(cy+): intraoperative Pleuralavage enthält Tumorzellen

R1: mikroskopisch bestätigter residualer Tumor, nach Resektion einer lokalisierten Pleurakarzinose

R2: makroskopisch bestätigter residualer Tumor, nicht resezierte LK-Metastasen

[440]

L: lymphatische Invasion (LX, L0, L1)

- LX: lymphatische Invasion kann nicht beurteilt werden
- L0: keine lymphatische Invasion
- L1: lymphatische Invasion vorhanden

V: venöse Invasion (VX, V0, V1, V2)

- VX: venöse Invasion kann nicht beurteilt werden
- V0: keine venöse Invasion
- V1: mikroskopische venöse Invasion
- V2: makroskopische venöse Invasion (die Beteiligung der Venenwand ohne intraluminalen Tumoranteil ist als V2 zu definieren)

G: histopathologisches Grading (G:1-4)

- GX: Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
- G1: gut differenziert
- G2: mäßig differenziert
- G3: schlecht differenziert
- G4: undifferenziert

Pn: perineurale Invasion (PnX, Pn0, Pn1)

- PnX: perineurale Invasion kann nicht beurteilt werden
- Pn0: keine perineurale Invasion
- Pn1: perineurale Invasion

Grundregeln der TNM Klassifikation

- Alle Fälle sollen mikroskopisch bestätigt sein.
- Für jede Lokalisation werden 2 Klassifikationen beschrieben:
- Klinische Klassifikation: die prätherapeutische klinische Klassifikation, bezeichnet als TNM (oder cTNM), ist wichtig für die Auswahl und Bewertung der Therapie. Sie basiert auf vor der Behandlung erhobenen Befunden. Solche ergeben sich aufgrund von klinischer Untersuchung, bildgebenden Verfahren,

Endoskopie, Biopsie, chirurgischer Exploration und anderen relevanten Untersuchungen.

- Grundsätzlich ist die Verwendung von „x“ für unbekannt zu vermeiden. Die Beurteilung sollte nach dem bekannten Status erfolgen, auch wenn nur eine klinische Untersuchung vorliegt. M0 ist damit eine richtige Stadieneinteilung, auch wenn kein MRT Schädel oder PET-CT vorliegt und klinisch keine Hinweise auf Metastasen vorliegen.
- Pathologische Klassifikation: die postoperative histopathologische Klassifikation, als pTNM bezeichnet, wird für die Indikation zur adjuvanten Therapie verwendet und liefert zusätzliche Daten, um die Prognose abzuschätzen und Endergebnisse zu berechnen. Bei dieser Klassifikation wird der vor der Behandlung festgestellte Befund ergänzt oder abgeändert durch Erkenntnisse, die beim chirurgischen Eingriff und durch die pathologische Untersuchung gewonnen werden. Die pathologische Beurteilung des Primärtumors (pT) erfordert eine Resektion des Primärtumors oder Biopsien, die zur Bestimmung der höchsten pT-Kategorie adäquat sind. Die pathologische Beurteilung der regionären Lymphknoten (pN) erfordert die Entfernung von Lymphknoten in einem Ausmaß, das die Aussage über das Fehlen regionärer Lymphknotenmetastasen (pN0) verlässlich macht und andererseits zur Bestimmung der höchsten pN-Kategorie ausreicht. Eine Exzisionsbiopsie eines Lymphknotens ohne pathologische Untersuchung des Primärtumors ist nicht ausreichend, um die pN-Kategorie vollständig festzulegen und entspricht deswegen einer klinischen Klassifikation (z.B. EBUS oder Mediastinoskopie mit LK-Biopsie). Die pathologische Feststellung von Fernmetastasen (pM) erfordert die mikroskopische Untersuchung.
- Nach der Festlegung von T-, N- und M- und/oder pT-, pN- und pM-Kategorien können diese zu Stadien gruppiert werden. TNM-Klassifikation und Stadien müssen, einmal festgesetzt, in den medizinischen Aufzeichnungen unverändert bleiben. Klinische und pathologische Parameter können kombiniert werden, wenn nur unvollständige Informationen hinsichtlich der klinischen oder der pathologischen Klassifikation vorliegen.
- Bestehen im Einzelfall Zweifel bezüglich der korrekten Zuordnung zu der T-, N- und M-Kategorie, soll die niedrigere, d. h. weniger fortgeschrittene Kategorie gewählt werden. Dies soll auch bei der Festlegung der Stadien berücksichtigt werden.

Besonderheiten und Erläuterungen der TNM Klassifikation

T-Klassifikation

- Wenn Größe eine Rolle für den T-Status spielt, dann ist die Messung der invasiven Komponenten zu berücksichtigen.
- Tumor in Perineuralscheiden in der Nachbarschaft der Primärlokalisation wird als Teil der T-Klassifikation angesehen und kann separat als Pn1 dokumentiert werden, da diese Invasion ein unabhängiger prognostischer Faktor sein kann.

N-Klassifikation

- Die klinische Kategorie N0 (keine regionären Lymphknotenmetastasen) schließt Lymphknoten ein, die klinisch nicht verdächtig auf das Vorhandensein von Metastasen sind, selbst wenn sie palpabel oder durch bildgebende

Verfahren erkennbar sind. Die klinische Kategorie N1 (regionäre Lymphknotenmetastasen) wird angewandt, wenn genügend klinischer Verdacht besteht, z.B. eine Verfestigung, Vergrößerung der Lymphknoten oder Veränderung in den bildgebenden Verfahren. Der Terminus „Adenopathie“ ist nicht ausreichend präzise, um Lymphknotenmetastasen anzuzeigen.

- Die direkte Ausbreitung eines Primärtumors in Lymphknoten wird als Lymphknotenmetastase klassifiziert.
- Metastasen in jedem Lymphknoten, der nicht zu den regionären zählt, werden als Fernmetastasen klassifiziert. Wenn Zweifel hinsichtlich der korrekten Kategorieneinordnung bestehen, zu der ein spezieller Fall zugeordnet werden soll, dann sollte die niedrigere, d.h. weniger fortgeschrittene Kategorie gewählt werden.
- Eine Invasion von Lymphgefäßen (Tumorzellen in mit Endothel ausgekleideten Kanälen, sogenannte Lymphangiosis carcinomatosa oder Lymphgefäßausbreitung) in einem fernen Organ wird als pM1 klassifiziert.
- Fälle mit einer Mikrometastasierung, d.h. keine Metastase größer als 0,2cm, können zusätzlich gekennzeichnet werden durch die Hinzufügung eines „(mi)“, z.B. pN1(mi) oder pN2(mi). Wenn Tumordeposits 0,2mm oder weniger messen, werden sie als isolierte Tumorzellen betrachtet.

M-Klassifikation

- Die Kategorie MX soll in der Anwendung der klinischen TNM-Klassifikation **nicht mehr** verwendet werden, weil Metastasen allein auf Basis einer körperlichen Untersuchung festgestellt werden können. (Die Verwendung von MX kann dazu führen, dass ein Patient aus dem Staging und der Dokumentation ausgeschlossen wird).
- pMx: kann nicht verwendet werden
- pM0: kann nur nach Autopsien verwendet werden
- pM1: darf auch nach zytologischer oder histologischer Biopsie verwendet werden (z.B. nach Punktion einer Lebermetastase eines Lungenkarzinoms mit ipsilateralen LK-MTS cT3cN2pM1b(HEP)).
- Metastasen in Lymphknoten, die nicht zu den regionären Lymphknoten zählen, werden als Fernmetastase klassifiziert.

R-Klassifikation

- Die Radikalität der Resektion hat einen starken Einfluss auf die Prognose und evtl. auf die weitere Behandlung. Deshalb ist eine exakte Definition wichtig. Daneben existieren Graubereiche in der Definition von Radikalität, die gesondert ausgewiesen werden können. Die wissenschaftliche Evidenz für die Klassifikation ist gering [\[440\]](#).
- R0 bedeutet, dass alle Resektionsränder histologisch tumorfrei sind, eine adäquate Lymphadenektomie durchgeführt wurde und der höchste LK tumorfrei war.
- R0(un) kann verwendet werden, wenn die Lymphadenektomie unvollständig oder der oberste LK positiv war
- R1(un) entspricht R1(is) bei einem Carcinoma in situ am Bronchusabsetzungsrand bzw. R1(cyt+) bei einer intraoperativen für Tumorzellen positiven Pleuralavage.

- R1 bedeutet histologischer Tumorbefall an den Absetzungsrändern des Operationspräparates. Nach makroskopisch vollständiger Resektion einer lokalisierten Pleurakarzinose und nach Resektion von LK Metastasen mit extranodalem Wachstum ist ebenfalls eine R1-Resektion zu dokumentieren. Diese Dokumentation ist vom Operateur vorzunehmen.
- R2 bedeutet, dass makroskopisch sichtbarer Tumor zurückgelassen wurde. Dazu gehören auch Lymphknotenmetastasen, die nicht reseziert wurden.

[440]

6.5.1.1 TNM-Klassifikation beim Lungenkarzinom

Die TNM Klassifikation gilt für alle nicht-kleinzellige, kleinzellige und neuroendokrine (z.B. Karzinoide) Karzinome der Lungen und der zentralen Bronchien. Eine TNM-Klassifikation für primäre Trachea-Neoplasien existiert nicht und kann nicht verwendet werden [441].

6.5.1.1.1 Die T Klassifikation

Tabelle 21: Die T-Klassifikation

T-Kategorie	Erläuterung
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor radiologisch oder bronchoskopisch nicht sichtbar.
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ mit rein lepidischem Wachstum bis 3 cm für Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom in situ.,
T1mi	minimal invasives Adenokarzinom Solitäres Adenokarzinom nicht mehr als 3 cm in der größten Ausdehnung, mit einem überwiegend lepidischen Wachstumsmuster und einem nicht mehr als 5 mm invasivem Anteil.
T1	Tumore 3cm oder weniger in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei). Ein seltener, sich oberflächlich ausbreitender Tumor jeder Größe mit einer nur auf die Bronchialwand begrenzten Infiltration wird auch dann, wenn er sich weiter proximal ausdehnt, als T1 klassifiziert.
T1a	Tumor bis einschließlich 1cm in größter Ausdehnung
T1b	Tumor mehr als 1cm und bis einschließlich 2cm in größter Ausdehnung
T1c	Tumor mehr als 2cm und bis einschließlich 3cm in größter Ausdehnung
T2a	Tumor mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung

T-Kategorie	Erläuterung
	oder Tumor mit wenigstens einem der folgenden Kennzeichen: Tumor befällt Hauptbronchus ohne Befall der Carina (Abstand >2 cm) Tumor infiltriert viszerale Pleura oder einen benachbarten Lappen assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, entweder Teile der Lungen oder die ganze Lunge einnehmend
T2b	Tumor mehr als 4 cm aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 5 cm, aber nicht mehr als 7 cm in größter Ausdehnung oder Tumor mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Pleura parietalis, Brustwand (eingeschlossen Sulcus superior-Tumoren), Nervus phrenicus, parietales Perikard; oder separate(r) Tumorknoten im selben Lappen wie der Primärtumor
T4	Tumor größer als 7 cm oder Tumor jeder Größe mit Infiltration wenigstens einer der folgenden Strukturen: Zwerchfell, Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, N. laryngealis recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina; vom Primärtumor getrennte(r) Tumorknoten in einem anderen Lappen derselben Seite

Quelle: [\[442\]](#)

Häufige benötigte Erläuterungen für die T-Klassifikation:

Ein Tumor bis 3cm in maximaler Größe, der den Bronchus intermedius endoluminal aber nicht den rechten Hauptbronchus infiltriert und keine Atelektase verursacht, ist als T1a-c zu definieren.

Eine Infiltration eines im TNM nicht beschriebenen Organs ist als T4 zu definieren (z.B. Leber)

Die großen Gefäße entsprechen: Aorta, Vena cava superior, Vena cava inferior, Truncus pulmonalis, intraperikardiale Abschnitte der rechten und linken Pulmonalarterie, intraperikardiale Abschnitte der Vena cava superior und inferior und der rechten und linken Pulmonalvene.

Eine Infiltration weiter distal gelegener Gefäßabschnitte qualifiziert nicht für eine Klassifikation nach T4.

Eine direkte Ausbreitung auf das parietale Perikard wird als T3, auf das viszerale Perikard als T4 klassifiziert.

Die Bezeichnung Pancoast-Tumor bezieht sich ursprünglich auf einen Symptomenkomplex oder ein Syndrom, verursacht durch einen Tumor, der von der Lunge ausgehend die Strukturen der oberen Thoraxapertur infiltriert und variable klinische Symptome auslösen kann. Die Behandlung des Lungenkarzinom mit Infiltration der oberen Thoraxapertur besteht unabhängig von der Infiltrationstiefe (mindestens Pleura parietalis), die im Einzelfall schwer zu bestimmen ist, aus einer kombinierten Radio-Chemotherapie und evtl. sekundären Resektion. Der Begriff Pancoast-Tumor kann deshalb bei Nachweis einer Infiltration der Pleura parietalis oberhalb der zweiten Rippe verwendet werden. Das Ausmaß der Erkrankung variiert in diesen Tumoren und sollte nach den bekannten Regeln klassifiziert werden. Eine Invasion des Wirbelkörpers oder des Spinalkanals bzw. eine Ummauerung der Subclavia-Gefäße oder eine fortgeschrittene Beteiligung von kaudalen Ästen des Plexus brachialis (C8 oder darüber) wird als T4 klassifiziert. Wenn keine dieser Kriterien vorliegt, wird der Tumor als T3 klassifiziert. Aufgrund der geringen Zahl von dokumentierten Fällen ist diese Differenzierung zwischen T3 und T4 nicht gut belegt.

6.5.1.1.2 Die N-Klassifikation

Die klinische Bedeutung von mediastinalen Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation bzw. in mehreren Lymphknotenstationen wurde in der neuen Klassifikation berücksichtigt [443].

Tabelle 22: Die N-Kategorie

N-Kategorie	Erläuterung
Nx	regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in ipsilateralen peribronchialen und/oder ipsilateralen Hilus- oder intrapulmonalen Lymphknoten (einschließlich eines Befalls durch direkte Ausbreitung des Primärtumors)
N2	Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
N2a	Lymphknotenmetastasen in einer Station
N2b	Lymphknotenmetastasen in mehr als einer Station
N3	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten

Häufige Erläuterungen für die N-Klassifikation:

Die regionären Lymphknoten sind die intrathorakalen, die Skalenuslymphknoten und die supraklavikulären Lymphknoten.

Es gibt keine evidenzbasierten Leitlinien betreffend die Anzahl der Lymphknoten, die bei einem chirurgischen Eingriff hinsichtlich eines adäquaten Stagings entfernt werden sollen. Ein N-Staging wird allgemein als adäquat angesehen, wenn es eine Probeentnahme oder eine Dissektion von Lymphknoten der Stationen 2R, 4R, 7, 10R und 11R für rechtsseitige Tumoren und der Station 5, 6, 7, 10L und 11L für linksseitige Tumoren umfasst. Station 9 Lymphknoten sollten ebenfalls evaluiert werden für Tumoren der Unterlappen.

Die UICC empfiehlt, dass wenigstens 6 Lymphknoten/Stationen entfernt und durch eine histologische Untersuchung als tumorfrei bewiesen werden, um pN0 zu klassifizieren. Drei dieser Lymphknoten oder Stationen sollten mediastinaler Herkunft sein, eingeschlossen die subkarinalen Lymphknoten (Nr.7) und drei der N1-Lymphknoten/Stationen. Wenn alle resezierten und histologisch untersuchten Lymphknoten negativ sind, aber die Anzahl der empfohlenen Lymphknoten nicht erreicht wurde, ist trotzdem pN0 zu klassifizieren. Wenn eine Resektion durchgeführt wurde, die sonst die Kriterien einer kompletten Resektion erfüllt, soll in einem solchen Fall R0 klassifiziert werden.

Im Fall einer durch Lymphknotenmetastasen bedingten Recurrensparese, V.Cava-Kompression oder Phrenicusporese ist es der Befund als N2-3 und nicht als T3-4 zu klassifizieren.

Tabelle 23: Klassifikation von Untergruppen des Stadiums IIIA(N2)

Untergruppe	Beschreibung
III A1	Inzidenteller Nachweis von mediastinalen Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation bei der postoperativen histologischen Untersuchung des Resektats
III A2	Intraoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation
III A3	Präoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer oder mehreren Lymphknotenstationen durch Staging mittels Mediastinoskopie, Feinnadelbiopsie oder PET
III A4	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
nach Robinson et al. [444], [445]	

6.5.1.1.3 Anatomische Grenzen der Lymphknotenstationen

Tabelle 24: Anatomische Definition der thorakalen und supraklavikulären Lymphknoten nach IASLC

Lymphknotenstation	Beschreibung	Definition
# 1 (links und rechts)	Untere zervikale und supraclaviculäre LK	Obere Grenze: Unterrand des Krikoidknorpels Untere Grenze: Schlüsselbeine bds. und in der Mittellinie oberer Rand des Manubriums #L1 und #R1 begrenzt durch die Mittellinie der Trachea
# 2 (links und rechts)	Obere paratracheale LK	2R Obere Grenze: Spitze von Lunge und Pleuraraum und in der Mittellinie oberer Rand des Manubrium 2R Untere Grenze: Überkreuzung des Unterrandes der Vena innominata mit der Trachea 2L Obere Grenze: Spitze von Lunge und Pleuraraum und in der Mittellinie oberer Rand des Manubriums 2L Untere Grenze: Oberrand des Aortenbogens
#3 (a: prävasculär, p: retrotracheal, links und rechts)	Prävasculäre und retrotracheale LK	3a: Prävasculär Obere Grenze: Spitze des Thorax

Lymphknotenstation	Beschreibung	Definition
		Untere Grenze: Ebene der Karina Vordere Grenze: Hinterseite des Sternums Rechts: hintere Grenze: Vorderwand Vena cava superior Links: Hintere Grenze: linke Arteria carotis 3p: Retrotracheal Obere Grenze: Spitze des Thorax Untere Grenze: Karina
# 4 (links/rechts)	Untere paratracheale LK	4R: rechts paratracheal und prätracheal bis zur linkslateralen Begrenzung der Trachea Obere Grenze: Überkreuzung des Unterrandes der Vena innominata mit der Trachea Untere Grenze: Unterrand der Vena azygos 4L: linksseitig der linken Begrenzung der Trachea, medial des Lig.arteriosum Obere Grenze: Oberrand des Aortenbogens Untere Grenze: Oberer Rand des linken Hauptstammes der Pulmonalarterie
# 5	Subaortale LK (aortopulmonales Fenster)	Subaortal lateral des Lig. arteriosum Obere Grenze: Unterrand des Aortenbogens Untere Grenze: Oberer Rand des linken Hauptstammes der Pulmonalarterie
# 6	Paraaortale LK (Aorta ascendens oder entlang des Nervus phrenicus)	Anterior und lateral der Aorta ascendens und des Aortenbogens Obere Grenze: Linie tangential zum oberen Rand des Aortenbogens Untere Grenze: Unterer Rand des Aortenbogens
# 7	Subkarinale LK	Obere Grenze: Karina der Trachea Untere Grenze: Oberrand des linken Unterlappenbronchus; Unterrand des Bronchus intermedius rechts
#8 (Links und rechts)	Paraösophageale LK (unterhalb der Karina)	Entlang der Wand des Ösophagus, rechts und links der Mittellinie, ausgeschlossen subkarinale Lymphknoten

Lymphknotenstation	Beschreibung	Definition
		Obere Grenze: Oberrand des linken Unterlappenbronchus; Unterrand des Bronchus intermedius rechts Untere Grenze: Zwerchfell
#9 (Links und rechts)	LK des Lig. Pulmonale	Innerhalb des Lig. pulmonale Obere Grenze: untere Pulmonalvene Untere Grenze: Zwerchfell
#10 (Links und rechts)	Hiläre LK	Unmittelbar am Bronchushauptstamm und den hilären Gefäßen, eingeschlossen die proximalen Abschnitte der Pulmonalvenen und des Pulmonalarterienhauptstammes Obere Grenze: Unterrand der Vena azygos auf der rechten Seite; Oberrand der Pulmonalarterie links Untere Grenze: Interlobärregion bilateral
#11 (Links und rechts)	Interlobäre LK	Zwischen dem Ursprung der Lappenbronchien. #11 rechts: zwischen dem Oberlappenbronchus und dem Bronchus intermedius rechts #11 links: zwischen dem Mittel- und Unterlappenbronchus rechts
#12 (Links und rechts)	Lobäre LK	In der Umgebung der Lappenbronchien
#13 (Links und rechts)	Segmentale LK	In der Umgebung der Segmentbronchien
#14 (Links und rechts)	Subsegmentale LK	In der Umgebung der Subsegmentbronchien
nach IASLC [446]		

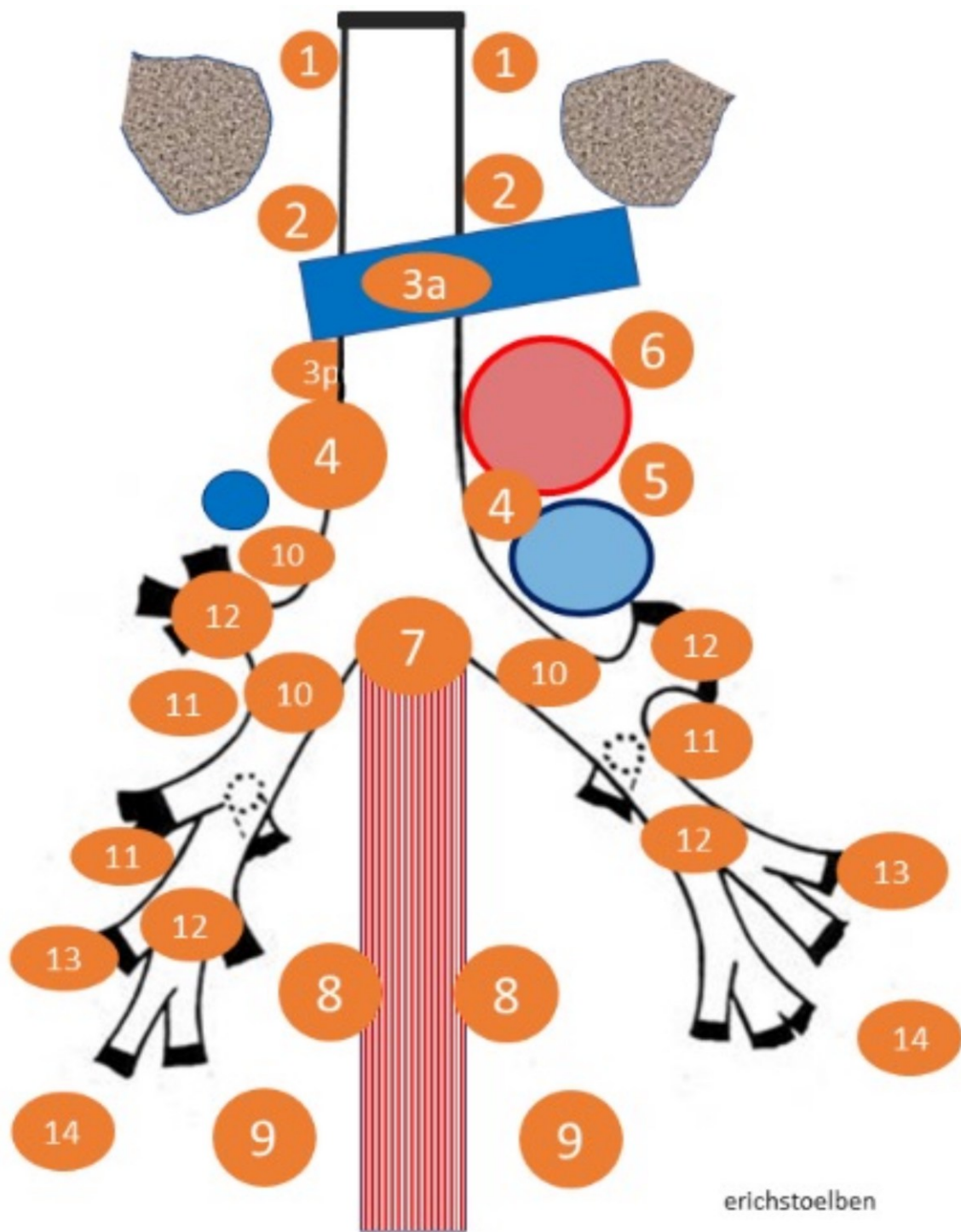


Abbildung 9: Lymphknotenatlas für Lungenkarzinome
modifiziert nach [\[446\]](#)

6.5.1.1.4 Die M-Klassifikation

Die Patienten mit multiplen Metastasen unterscheiden sich prognostisch in Abhängigkeit von der Anzahl der befallenen Organe. Dies führt zu einer Differenzierung in die M-Klassen M1c1 und M1c2 [447].

Tabelle 25: Die M-Klassifikation

M-Kategorie	Erläuterung
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	vom Primärtumor getrennte Tumorherde in einem kontralateralen Lungenlappen oder Tumor mit Pleura- oder Perikardmetastasen oder mit malignem Pleura- oder Perikarderguss
M1b	eine extrathorakale Metastase in einem Organ (dies schließt auch die Beteiligung eines nicht regionalen Lymphknotens ein)
M1c	multiple extrathorakale Metastasen in einem oder mehreren Organen
M1c1	Multiple Metastasen in einem Organ
M1c2	Multiple Metastasen in mehr als einem Organ

Quelle: [447]

Eine zweiter maligne erscheinender Lungenrundherd (spikuliert, Größenzunahme, PET-positiv) kann ein Zeittumor, eine Fernmetastase oder gutartig sein (Granulom). Die Definition und das weitere Vorgehen sollte in der interdisziplinären Tumorkonferenz entschieden werden in Abhängigkeit von der verfügbaren Information.

pleurale oder perikardiale Ergüsse werden als M1a klassifiziert. Die meisten pleuralen (perikardialen) Ergüsse, die im Zusammenhang mit einem Lungenkarzinom auftreten, sind auf den Tumor zurückzuführen. Bei wenigen Patienten jedoch können mehrfache mikroskopische Untersuchungen des Pleura- oder Perikardergusses auf Tumorzellen negativ bleiben und die Ergussflüssigkeit ist nicht blutig und ist kein Exsudat. Wenn diese Ergebnisse der Untersuchungen und die klinische Beurteilung stark dafürsprechen, dass der Erguss nicht von Tumor verursacht ist, dann sollte dieser Erguss im Staging nicht berücksichtigt werden und der Patient als M0 klassifiziert werden. Dies gilt zum Beispiel für Patienten mit Obstruktionspneumonie oder Lungenvenenverschluss und hämorrhagischer Infarzierung der Lunge, jeweils mit Begleiterguss.

Tumorherde in der ipsilateralen parietalen und viszeralen Pleura, die diskontinuierlich von einer direkten Pleurainvasion des Primärtumors auftreten, werden als M1a klassifiziert.

Diskontinuierlicher Tumor jenseits der parietalen Pleura in der Brustwand oder im Zwerchfell wird als M1b klassifiziert.

In Fällen, die aufgrund von Fernmetastasen als M1 klassifiziert werden, ist es wichtig, alle Lokalisationen der Fernmetastasierung zu dokumentieren und anzugeben, ob nur eine einzige Lokalisation oder multiple Lokalisationen befallen sind und zusätzlich, ob die Metastasen in jeder Lokalisation solitär oder multipel aufgetreten sind.

6.5.1.1.5 Die Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms

Die TNM-Klassifikation soll sowohl für das kleinzellige als auch für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinome verwendet werden, da sie prognostisch relevant ist und zu einer einheitlichen, detaillierten Klassifikation der Tumorausbreitung führt. Die früheren Kategorien “limited” und “extensive” waren inkonsequent definiert und angewendet worden [\[448\]](#).

Tabelle 26: Klassifikation der Tumorstadien

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	T1	N1	M0
	T2b	N0	
IIB	T1	N2a	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1	N2b	M0
	T2	N2a	M0
	T3	N1, N2a	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T1	N3	M0
	T2	N2b, N3	M0
	T3	N2b	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

Quelle: [448]

[Übersicht der Veränderungen im Vergleich zur 8. Auflage](#)

6.6 Pathologisch-anatomische Diagnostik

6.6.1 Einleitung

Pathologisch-anatomische Befunde bilden bei Lungentumoren die entscheidende Grundlage insbesondere für die Sicherung der Tumordiagnose, die histologische Typisierung sowie die Bestimmung des Tumorstadiums an Operationspräparaten.

Die pathologisch-anatomische Beurteilung wird durchgeführt zur:

- Sicherung der Diagnose und Bestimmung der Dignität eines Lungentumors
- histologischen Typisierung des Lungentumors (Typing)
- Bestimmung der Tumorausdehnung am Resektionspräparat (Staging)
- Bestimmung des Differenzierungsgrades (Grading)
- Beurteilung der Resektionsränder
- Bestimmung des Regressionsgradings bei neoadjuvant behandelten Tumoren
- Einleitung molekulopathologischer Untersuchungen zur Frage therapierelevanter Mutationen der Tumorzellen
- Bestimmung der Klonalität bei multiplen Lungentumoren (molekular unterstütztes Staging)

6.6.2 Bearbeitung von Lungenresektionspräparaten

6.46	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei der makroskopischen Beschreibung und Präparation von Lungenresektionspräparaten sollen die folgenden Parameter erfasst werden: • Art und Größe des Präparates (z. B. Pneumonektomie, Lobektomie, Segmentresektion) • Tumorlokalisation, • Tumorgroße/Tumorausdehnung, • Beziehung/Abstand des Tumors zu den Resektionsrändern, insbesondere zum Bronchusresektionsrand, • Beziehung des Tumors zur Pleura visceralis/Thoraxwand, • Erfassung ggf. vorhandener weiterer Tumorherde, • Veränderungen des tumorfreien Lungengewebes.	
	Starker Konsens	

6.47	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Zur histopathologischen Beurteilung des Tumorgewebes soll mindestens pro Zentimeter maximalem Tumordurchmesser ein Paraffinblock Tumorgewebe der histologischen Untersuchung zugeführt werden oder eine zentrale Tumorscheibe komplett in Paraffinblöcken eingebettet und histologisch untersucht werden. In Abhängigkeit von der Fragestellung (z. B. Adenocarcinoma in situ, AIS) sollen ggf. weitere histologische Untersuchungen durchgeführt werden. Alle im Resektionspräparat makroskopisch zur Darstellung kommenden Lymphknoten sollen präpariert und der histologischen Untersuchung zugeführt werden. Das tumorfreie Lungengewebe soll hinsichtlich der Frage tumorbedingter und tumorunabhängiger Veränderungen histologisch untersucht werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Empfehlungen basieren auf einem Expertenkonsens (siehe Kapitel 2.2.4).

Neben einer makroskopischen Beschreibung des Resektionspräparates werden hier bereits Parameter erfasst, die Einfluss auf die TNM-Klassifikation (Tumorgroße, Beziehung zur Pleura visceralis oder z. B. zur Thoraxwand bei erweiterten Resektionen, weitere Tumorherde) und die R-Klassifikation haben [\[449\]](#) (siehe Kapitel 6.6.6 und Kapitel 6.6.7.)

Die histopathologische Untersuchung des Tumors setzt voraus, sich einen repräsentativen Überblick über das Tumorgewebe zu verschaffen. Hierbei ist eine mögliche Heterogenität des Tumorgewebes zu erfassen, die insbesondere hinsichtlich der Subtypen eines Adenokarzinoms ein erhebliches Ausmaß erreichen kann. Aus der Definition des Adenocarcinoma in situ (AIS) und des minimal invasiven Adenokarzinoms (MIA) ergibt sich, dass diese Diagnosen die vollständige Paraffineinbettung und stufenweise histologische Untersuchung des entsprechenden Tumorgewebes voraussetzen [\[450\]](#) (siehe Kapitel 6.6.4 und Kapitel 6.6.8). Bei der histologischen Untersuchung ist auch die für die TNM-Klassifikation relevante Beziehung des Tumors zur Pleura visceralis zu erfassen (EvG-Färbung erforderlich).

Aufgrund der Relevanz für die TNM-Klassifikation sind alle im Resektionspräparat makroskopisch zur Darstellung kommenden Lymphknoten zu präparieren und gemäß Kapitel 6.6.3 zu untersuchen. Um eine möglichst vollständige Erfassung der regionalen Lymphknoten zu gewährleisten, ist auf eine möglichst enge Lamellierung des Resektionspräparates zu achten und zu berücksichtigen, dass die bronchopulmonalen Lymphknoten insbesondere an Aufteilungsstellen der Bronchien nachzuweisen sind.

Das in dem entsprechenden Resektionspräparat erfasste tumorfreie Lungengewebe kann tumorbedingte und tumorunabhängige Veränderungen (z. B. Retentionspneumonie oder Lungenfibrose) aufweisen. Daher ist regelhaft auch eine histologische Untersuchung des tumorfreien Lungenparenchyms durchzuführen. Dabei ist darauf zu achten, nicht nur die häufig vorhandenen sekundären Veränderungen im Tumorrand-

bereich zu erfassen. Das in den entsprechenden Paraffinblöcken asservierte tumorfreie Lungengewebe ist auch für ergänzende Untersuchungen, z. B. Lungenstaubanalysen, geeignet.

Ein Template für die Pathologiebefunde von Biopsie und Resektionspräparat kann den Anlagen Kapitel 19.1 und Kapitel 19.2 entnommen werden.

6.6.3 Bearbeitung von Lymphknoten

6.48	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Alle Lymphknoten, die im Rahmen des präoperativen Stagings, einer Mediastinoskopie, einer videoassistierten mediastinalen Lymphadenektomie (VAMLA) oder im Rahmen der Tumorresektion entnommen werden, sollen vollständig in Paraffin eingebettet und in Stufenschnitten histologisch untersucht werden (mindestens 2 Schnittstufen, HE-Färbung).	
	Starker Konsens	

6.49	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2026
EK	Die pathologische Beurteilung der regionären Lymphknoten im Rahmen des präoperativen Stagings ist auch anhand von Material aus einer Feinnadelbiopsie möglich.	
	Konsens	

Hintergrund

Die Empfehlungen basieren auf einem Expertenkonsens (siehe Kapitel 2.2.4).

Die Bezeichnung der regionären Lymphknoten bösartiger Lungentumoren sollte zur Vereinheitlichung und zur Verbesserung der interdisziplinären Kommunikation entsprechend den aktuellen Empfehlungen der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) [446] erfolgen. Der Vorteil dieses Lymphknoten-Mappings besteht insbesondere in der präzisen Definition der anatomischen Grenzen der einzelnen Lymphknoten-Stationen [451].

Zur möglichst kompletten Erfassung der regionären Lymphknoten-Metastasen sollen alle Lymphknoten, die im Rahmen des präoperativen Stagings, einer Mediastinoskopie, einer videoassistierten mediastinalen Lymphadenektomie (VAMLA) oder im Rahmen der Tumorresektion entnommen werden, vollständig in Paraffin eingebettet und in Stufenschnitten (mindestens 2 Schnittstufen) histologisch untersucht werden. Zur Anzahl der dabei anzufertigenden Schnittstufen sind in der Literatur keine Untersuchungen oder Vorgaben verfügbar. Ein allgemeiner Konsens existiert in dieser Hinsicht nicht. Bei bereits makroskopisch eindeutig erkennbarer Tumorf infiltration eines Lymphknotens ist es ausreichend, eine Lamelle dieses Lymphknotens einzubetten und einen Belegschnitt anzufertigen (HE-Färbung).

Die entsprechenden prognostisch und therapeutisch relevanten Resultate gehen als pN-Status in die TNM-Klassifikation [449] ein (siehe Kapitel 6.6.6) Die Anzahl der befallenen und der untersuchten Lymphknoten soll – soweit möglich – angegeben werden. Zur Optimierung der interdisziplinären Kommunikation sollte die Summe der befallenen und der untersuchten Lymphknoten in der TNM-Klassifikation angegeben werden, z. B. pN1 (3/26).

Im Rahmen des präoperativen Stagings steht zur Beurteilung der regionären Lymphknoten alternativ durch eine Feinnadelbiopsie gewonnenes Material zur Verfügung.

6.6.4 Histopathologische Typisierung

6.50	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Die histologische Typisierung von Lungentumoren an Resektionspräparaten wie auch anhand kleiner Biopsien und zytologischer Präparate soll nach den Kriterien der jeweils gültigen WHO-Klassifikation vorgenommen werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Empfehlung basiert auf einem Expertenkonsens (siehe Kapitel 2.2.4). Die jeweils gültige WHO-Klassifikation bildet die international anerkannte Basis der histopathologischen Typisierung von Lungentumoren. In der 5. Auflage der WHO-Klassifikation der Thorakalen Tumoren [451] werden für die Lunge die folgenden histopathologischen Tumortypen voneinander unterschieden:

Tabelle 27: Histopathologische Typisierung von Lungentumoren gemäß WHO-Klassifikation der Thorakalen Tumoren (5. Auflage, 2021)

Epitheliale Tumoren
· Papillome
· Adenome
· Glanduläre Vorläufer-Läsionen
o Atypische adenomatöse Hyperplasie
o Adenocarcinoma in situ
§ Adenocarcinoma in situ, nicht-muzinös
§ Adenocarcinoma in situ, muzinös
· Adenokarzinome

Epitheliale Tumoren
o Minimal invasives Adenokarzinom
§ Minimal invasives Adenokarzinom, nicht-muzinös
§ Minimal invasives Adenokarzinom, muzinös
o Invasives nicht-muzinöses Adenokarzinom
§ Lepidisches Adenokarzinom
§ Azinäres Adenokarzinom
§ Papilläres Adenokarzinom
§ Mikropapilläres Adenokarzinom
§ Solides Adenokarzinom
o Invasives muzinöses Adenokarzinom
§ Gemischtes invasives muzinöses und nicht-muzinöses Adenokarzinom
o Kolloides Adenokarzinom
o Fetales Adenokarzinom
o Adenokarzinom, enteraler Typ
o Adenokarzinom, NOS
· <i>Plattenepitheliale Vorläufer-Läsionen</i>
o Plattenepitheliales Carcinoma in situ
o Leichtgradige plattenepitheliale Dysplasie
o Mäßiggradige plattenepitheliale Dysplasie
o Schwergradige plattenepitheliale Dysplasie
· <i>Plattenepithelkarzinome</i>

Epitheliale Tumoren
o Plattenepithelkarzinom, NOS
§ Verhornendes Plattenepithelkarzinom
§ Nicht-verhornendes Plattenepithelkarzinom
§ Basaloides Plattenepithelkarzinom
o Lymphoepitheliales Karzinom
· <i>Großzellige Karzinome</i>
o Großzelliges Karzinom
· <i>Adenosquamöse Karzinome</i>
o Adenosquamöses Karzinom
· <i>Sarkomatoide Karzinome</i>
o Pleomorphes Karzinom
§ Riesenzelliges Karzinom
§ Spindelzelliges Karzinom
o Pulmonales Blastom
o Karzinosarkom
· <i>Andere epitheliale Tumoren</i>
o NUT Karzinom
o Thorakaler SMARCA4-defizienter undifferenzierter Tumor
· <i>Tumoren vom Speicheldrüsentyp</i>
o Pleomorphes Adenom
o Adenoidzystisches Karzinom

Epitheliale Tumoren
o Epitheliales-myoeptitheliales Karzinom
o Mukoepidermoides Karzinom
o Hyalinisierendes klarzelliges Karzinom
o Myoeptitheliom
o Myoeptitheliales Karzinom
Neuroendokrine Neoplasien
· <i>Vorläufer-Läsion</i>
o Diffuse idiopathische Hyperplasie pulmonaler neuroendokriner Zellen (DIPNECH)
· <i>Neuroendokrine Tumoren</i>
o Karzinoid, NOS / neuroendokriner Tumor, NOS
§ Typisches Karzinoid / neuroendokriner Tumor, Grad 1
§ Atypisches Karzinoid / neuroendokriner Tumor, Grad 2
· <i>Neuroendokrine Karzinome</i>
o Kleinzelliges Karzinom
§ Kombiniertes kleinzelliges Karzinom
o Großzelliges neuroendokrines Karzinom
§ Kombiniertes großzelliges neuroendokrines Karzinom
Tumoren ektopen Gewebes
Mesenchymale Tumoren
Hämatolymphoide Tumoren
(modifiziert nach WHO Classification of Tumours Editorial Board 2021 [451])

Die 5. Auflage der WHO-Klassifikation bezieht nun auch ausdrücklich die Typisierung anhand kleiner Biopsien und zytologischer Präparate ein (diagnostischer Algorithmus, siehe Abbildung im Kapitel Kapitel 6.6.10)

6.6.5 Immunphänotyp

6.51	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Im Falle einer histologischen Begutachtung eines nicht kleinzelligen Karzinoms soll die histologische Typisierung anhand der von der WHO-Klassifikation empfohlenen Strategie vorgenommen werden. Bei der histologischen Begutachtung eines neuroendokrinen Lungentumors (typisches Karzinoid, atypisches Karzinoid, kleinzelliges Karzinom, großzelliges neuroendokrines Karzinom) soll die Diagnose immunhistochemisch bestätigt und die Proliferationsfraktion des Tumorgewebes immunhistochemisch bestimmt werden.	
	Konsens	

Hintergrund

Die Empfehlung basiert auf einem Expertenkonsens (siehe Kapitel 2.2.4).

Nicht selten ist es erforderlich, primäre Lungenkarzinome von Metastasen zu unterscheiden. Darüber hinaus ergibt sich aufgrund aktueller Therapieoptionen auch an kleinen Biopsien und zytologischen Präparaten die Notwendigkeit einer möglichst exakten histologischen Typisierung nicht kleinzelliger Karzinome. Die aktuelle WHO-Klassifikation [451] weist ausdrücklich darauf hin, dass die Typisierung als "NSCLC-NOS" (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom, nicht weiter spezifiziert) so selten wie möglich verwendet werden sollte. Um dieses Ziel zu erreichen, sind laut WHO-Klassifikation entsprechende histochemische und immunhistochemische Untersuchungen durchzuführen. Die dafür empfohlenen Marker sind den jeweiligen Kapiteln der aktuellen WHO-Klassifikation zu entnehmen (diagnostischer Algorithmus, siehe Abbildung in Kapitel Kapitel 6.6.10).

Bei den neuroendokrinen Lungentumoren fordert die WHO-Klassifikation [451] für die Diagnose eines großzelligen neuroendokrinen Karzinoms den immunhistochemischen Nachweis der neuroendokrinen Differenzierung. Zur Diagnosesicherung (z. B. Abgrenzung kleinzelliges Karzinom vs. Lymphom) sind auch bei den übrigen neuroendokrinen Lungentumoren (typisches und atypisches Karzinoid, kleinzelliges Karzinom) immunhistochemische Untersuchungen unter Anwendung eines geeigneten Marker-Panels (Details siehe WHO-Klassifikation) durchzuführen. Ebenfalls zur Bestätigung der Diagnose (z. B. Abgrenzung artifiziell veränderte Infiltrate eines typischen Karzinoids vs. kleinzelliges Karzinom) ist bei allen neuroendokrinen Tumoren die Proliferationsfraktion des Tumorgewebes immunhistochemisch zu bestimmen (Ki67, MiB1) und in dem Befundbericht anzugeben.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass die WHO-Klassifikation typische und atypische Karzinoide neben anderen Kriterien weiterhin nicht anhand der Proliferationsfraktion, sondern mittels der Anzahl der Mitosen pro 2mm² definiert. Dadurch kann bei kleinen Biopsien das Problem bestehen, dass eine Fläche von 2mm² Tumorgewebe oder

10 HPF (high power fields) nicht zur Verfügung steht. Eine sichere differentialdiagnostische Abgrenzung zwischen typischen und atypischen Karzinoiden ist dann bei fehlendem Nachweis von Nekrosen oder mindestens 2 Mitosen an der Biopsie nicht möglich, sodass hinsichtlich dieser Differentialdiagnose bei gegebener Operabilität auf das Resektionspräparat zu verweisen ist. Auch bei kleinzelligen Karzinomen und großzelligen neuroendokrinen Karzinomen der Lunge stellt die immunhistochemisch bestimmte Proliferationsfraktion (Ki67, MiB1) kein durch die WHO-Klassifikation definiertes diagnostisches Kriterium dar [\[451\]](#).

6.6.6 Tumorausdehnung am Resektionspräparat (Staging)

6.52	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Das pathologisch-anatomische Staging soll nach den Definitionen der jeweils gültigen TNM-Klassifikation vorgenommen werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Empfehlung basiert auf einem Expertenkonsens (siehe Kapitel 2.2.4).

Die in das Stadium eines Lungentumors eingehende lokale bzw. lokoregionäre Ausdehnung stellt einen prognostisch und therapeutisch relevanten Faktor dar [\[452\]](#), [\[453\]](#), [\[454\]](#), [\[455\]](#). Am Resektionspräparat und den ebenfalls operativ entfernten regionären Lymphknoten ist die Tumorausdehnung daher standardmäßig zu erfassen. Dabei wird das pathologisch-anatomische Staging nach den Definitionen der jeweils gültigen TNM-Klassifikation (aktuell 9. Auflage, [\[449\]](#)[\[439\]](#)) vorgenommen und angegeben. Die einzelnen Deskriptoren der TNM-Klassifikation und deren Definitionen sind der aktuellen Auflage der TNM-Klassifikation zu entnehmen.

6.53	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei multiplen Lungentumoren sollte zur Klärung der Frage einer kurativen lokalen Therapie eine Analyse zur Klonalität durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Empfehlung basiert auf einem Expertenkonsens (siehe Kapitel 2.2.4).

Bei multiplen Lungentumoren stellt sich die Frage einer intrapulmonalen systemischen Metastasierung eines Tumors versus zwei oder mehreren, resektablen Primärtumoren. Neben dem Vergleich der histologischen Differenzierung sollten verschiedene Tumormanifestationen anhand der Biopsien oder Resektate immunhistochemisch und molekularpathologisch hinsichtlich ihrer Klonalität verglichen werden.

Häufig und polymorph mutierte Gene eignen sich für einen molekularen Abgleich besonders (z.B. KRAS, PTEN, TP53). Klinische Daten deuten darauf hin, dass das 5-Jahres-Gesamtüberleben von Patienten mit multiplen, nicht-metastasierten Lungenkarzinomen nach chirurgischer Resektion vergleichbar ist mit Patienten mit singulären Tumoren in identischen Tumorstadien [\[456\]](#).

6.6.7 Resektionsränder – R-Klassifikation

6.54	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei der Beurteilung von Resektionspräparaten sollen standardmäßig die Resektionsränder histologisch untersucht werden. Dabei sollen insbesondere die Bronchus- und Gefäßresektionsränder, bei lokal fortgeschrittenen Tumoren oder erweiterten Resektionen z. B. auch die Resektionsränder des Perikards, des Mediastinums oder der Thoraxwand berücksichtigt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Empfehlung basiert auf einem Expertenkonsens (siehe Kapitel 2.2.4).

Die Tumorfreiheit der Resektionsränder stellt bei operativ behandelten Lungenkarzinomen einen etablierten Prognosefaktor dar [\[457\]](#), [\[458\]](#), [\[459\]](#), [\[460\]](#), [\[461\]](#). Bei der Beurteilung von Resektionspräparaten sind daher standardmäßig die Resektionsränder histologisch zu untersuchen. Dabei sind insbesondere die Bronchus- und Gefäßresektionsränder, bei lokal fortgeschrittenen Tumoren oder erweiterten Resektionen z. B. auch die Resektionsränder des Perikards, des Mediastinums oder der Thoraxwand zu berücksichtigen. Bei Resektionspräparaten, bei denen der Resektionsrand durch Klammernähte verschlossen ist, ist die Beziehung des Tumors zur Klammernäht zu erfassen. Die histologische Untersuchung des unmittelbaren Resektionsrandes ist dann nicht möglich. Stattdessen wird der nach sparsamem Abschneiden der Klammernäht entstehende Rand histologisch untersucht. Insbesondere bei knapp an den Resektionsrand reichendem Tumorgewebe ist die Beurteilbarkeit des Resektionsrandes häufig eingeschränkt. Anhand der gewonnenen Resultate ist zusammenfassend die R-Klassifikation anzugeben (TNM-Klassifikation, 9. Auflage, [\[440\]](#)):

- R0: kein Residualtumor
- R1: mikroskopischer Residualtumor
- R2: makroskopischer Residualtumor
- RX: Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden

Die Angabe eines R2-Status erfordert entsprechende klinische Angaben des Operateurs. Laut Anmerkung in der 8. Auflage der TNM-Klassifikation "sollte im Hinblick auf die prognostische Bedeutung der R-Klassifikation stets die Fernmetastasierung mit eingeschlossen werden". In dieser Hinsicht besteht aber kein allgemeiner Konsens, da "einige davon ausgehen, dass die R-Klassifikation nur in Bezug auf den Primärtumor und seine lokale bzw. regionäre Ausbreitung angewendet werden kann. Laut Anmerkung in der 9. Auflage der TNM-Klassifikation sollte im Hinblick auf die prognostische Bedeutung der R-Klassifikation stets die Fernmetastasierung mit eingeschlossen werden (TNM-Klassifikation, 9. Auflage, [\[439\]](#)).

6.6.8 Differenzierungsgrad (Grading)

6.55	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei der Beurteilung von Resektionspräparaten pulmonaler Adenokarzinome soll der Differenzierungsgrad (Grading) gemäß den Empfehlungen der aktuellen WHO-Klassifikation (5. Auflage, 2021) angegeben werden.	
	Starker Konsens	

6.56	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei einigen Lungentumoren ergibt sich der Differenzierungsgrad aus der histologischen Typisierung, z. B. bei den sarkomatoiden Karzinomen (pleomorphe Karzinome, Karzinosarkome und pulmonale Blastome) oder bei den neuroendokrinen Tumoren (typische Karzinoide, atypische Karzinoide, großzellige neuroendokrine Karzinome, kleinzellige Karzinome). Bei diesen Tumoren soll daher ein histopathologisches Grading nicht gesondert angegeben werden.	
	Konsens	

Hintergrund

Die Empfehlungen basieren auf einem Expertenkonsens (siehe Kapitel 2.2.4).

2020 hat das Pathologie-Komitee der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) eine Studie zum Grading resezierter pulmonaler Adenokarzinome durchgeführt und darauf basierend ein Gradingssystem vorgeschlagen, dem sich die aktuelle WHO-Klassifikation (5. Auflage, 2021) angeschlossen hat. Demnach basiert das am besten mit der Prognose korrelierende Modell auf einer Kombination aus prädominantem Wachstumsmuster und dem Anteil eines high-grade Musters mit einer Grenze bei 20%:

- Gut differenziert (G1): prädominant lepidisch und < 20% high-grade Muster.
- Mäßiggradig differenziert (G2): prädominant azinär oder papillär und < 20% high-grade Muster.
- Schlecht differenziert (G3): jeder Tumor mit $\geq 20\%$ high-grade Muster (solide, mikropapillär, kribriform oder komplexes glanduläres Muster).

[\[462\]](#)

Plattenepithelkarzinome und adenosquamöse Karzinome können grundsätzlich einem dreistufigen Gradingssystem zugeordnet werden (G1 - G3). Letztlich besteht aber nur eine unzureichende Datenlage hinsichtlich der dabei zu berücksichtigenden Kriterien [\[451\]](#).

Bei anderen Lungentumoren ergibt sich der Differenzierungsgrad aus der histologischen Typisierung. So gelten z. B. sarkomatoide Karzinome (pleomorphe Karzinome,

Karzinom Sarkome und pulmonale Blastome) als schlecht differenziert. Auch bei den neuroendokrinen Tumoren (typische Karzinoide, atypische Karzinoide, großzellige neuroendokrine Karzinome, kleinzellige Karzinome) beinhaltet die histologische Typisierung bereits das Grading. Bei diesen Tumoren wird daher ein histopathologisches Grading nicht gesondert angegeben [\[451\]](#).

6.6.9 Regressionsgrading

6.57	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Nach vorausgegangener Radio- und/oder Chemotherapie sollte im Resektat das Ausmaß der therapieinduzierten Tumorregression mikroskopisch ermittelt und entsprechend dem Regressionsgrading nach Junker angegeben werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Empfehlung basiert auf einem Expertenkonsens (siehe Kapitel 2.2.4).

Nach vorausgegangener Radio- und/oder Chemotherapie stellt das Ausmaß der therapieinduzierten Tumorregression im Bereich des Primärtumors und der regionären Lymphknoten einen unabhängigen Prognosefaktor dar [\[463\]](#), [\[464\]](#). Hierbei werden die Ausdehnung des vitalen Tumorgewebes und der Tumornekrosen sowie reaktive Veränderungen wie Schaumzellreaktion, Granulationsgewebsbildung, Cholesterinkristallausfällungen und riesenzellige Reaktion anhand der mikroskopischen Untersuchung des Tumorgewebes ermittelt und entsprechend dem Regressionsgrading nach Junker angegeben [\[464\]](#). Andere Studien zur neoadjuvanten Therapie bei Lungenkarzinomen haben die Resultate mit dem Anteil der Tumoren mit histopathologisch ausgeprägter oder kompletter Regression (major pathologic response/MPR bzw. complete pathologic response/pCR/CPR) korreliert. Auch diese Parameter ergeben sich aus dem hier empfohlenen Regressiongrading (RG IIb bzw. RG III, s. u.).

Zur möglichst genauen quantitativen Erfassung der therapieinduzierten Tumorregression ist es im Allgemeinen ausreichend, zunächst einen repräsentativen Querschnitt durch den Primärtumor vollständig in Paraffin einzubetten und histologisch zu untersuchen. Insbesondere zur Frage einer vollständigen therapieinduzierten Tumorregression sind ggf. weitere histologische Untersuchungen erforderlich [\[463\]](#), [\[464\]](#). Die Aufarbeitung der regionären Lymphknoten entspricht dem oben beschriebenen Vorgehen (siehe Kapitel [6.6.3](#)).

Folgende Regressionsgrade (RG) werden unterschieden:

RG I:	keine Tumorregression oder eine ausschließlich spontane Tumorregression im Bereich des Primärtumors und der regionären Lymphknoten
RG IIa:	morphologischer Nachweis einer therapieinduzierten Tumorregression mit mindestens 10% vitalem Resttumor im Bereich des Primärtumors und/oder mehr als kleinherdiger Nachweis vitalen Tumorgewebes in den regionären Lymphknoten
RG IIb:	morphologischer Nachweis einer therapieinduzierten Tumorregression mit weniger als 10% vitalem Resttumor im Bereich des Primärtumors und/oder lediglich kleinherdiger Nachweis vitalen Tumorgewebes in den regionären Lymphknoten.
RG III:	komplette therapieinduzierte Tumorregression ohne Nachweis vitalen Tumorgewebes im Bereich des Primärtumors und der regionären Lymphknoten.

6.6.10 Untersuchungen auf molekulare Zielstrukturen

6.58	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Eine Testung auf EGFR-Mutationen in den Exonen 19 und 21 und ALK-Fusionen soll anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes/der Tumorzellen bei NSCLC in frühen Tumorstadien (IB – IIIA, hinsichtlich ALK bei Tumoren ≥ 4 cm) vorgenommen werden.	
	Starker Konsens	

6.59	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	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 sowie ALK- und ROS1- Alterationen durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

6.60	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium IB-III soll parallel zu den molekularpathologischen Untersuchungen eine immunhistochemische Untersuchung auf PD-L1-Expression durchgeführt werden. Das Ergebnis ist als Prozentsatz membranös positiver Tumorzellen (Tumour Proportion Score, TPS) anzugeben. Eine externe Qualitätssicherung im Rahmen von Ringversuchen soll nachgewiesen werden.	
	Starker Konsens	

6.61	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	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.	
	Starker Konsens	

6.62	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	In den Gewebeproben von Therapie-naiven Patienten im Stadium IV soll parallel zu den molekularpathologischen Untersuchungen eine immunhistochemische Untersuchung auf PD-L1-Expression durchgeführt werden.* Soweit nur zytologische Präparate mit Tumorzellen zur Verfügung stehen, soll bei entsprechenden Patienten eine Aufarbeitung in Zellblocktechnik mit nachfolgender immunzytochemischer Untersuchung auf PD-L1-Expression (TPS, s.u.) erfolgen. Das Ergebnis ist als Prozentsatz membranös positiver Tumorzellen (Tumour Proportion Score, TPS) und als Prozentsatz positiver Immunzellen (Immun Cell Score, IC-Score) anzugeben. Eine externe Qualitätssicherung im Rahmen von Ringversuchen soll nachgewiesen werden. *Die Empfehlung zur Untersuchung der PD-L1-Expression gilt für alle histologischen NSCLC-Typen (siehe auch Therapiealgorithmus NSCLC IV)	
	Starker Konsens	

6.63	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei den molekularpathologischen Untersuchungen soll eine Methodik eingesetzt werden, die innerhalb von 10 Arbeitstagen zu einer definitiven Diagnose kommt, und die sensitiv genug ist, um Mutationen auch in Geweben mit nur 10 % Tumorenteil nachweisen zu können. Für den Nachweis von Fusionen sollen Fluoreszenz-in-situ Hybridisierungen und immunhistochemische Nachweise oder Sequenzierverfahren nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie verwendet werden*. Es soll eine qualitätsgesicherte, gewebesparende und umfassende (therapierelevante Targets) Methodik zum Einsatz kommen. Eine externe Qualitätssicherung im Rahmen von Ringversuchen soll nachgewiesen werden. *Siehe: [465]	
	Starker Konsens	

6.64	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei nicht ausreichendem Gewebe für eine molekulare Diagnostik, und wenn eine erneute Biopsie nicht mit vertretbarem Risiko durchgeführt werden kann, soll eine Liquid Biopsy durchgeführt werden, vorausgesetzt eine histologische/zytologische Diagnosesicherung ist gegeben.	
	Starker Konsens	

6.65	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei akquirierter EGFR-TKI-Resistenz sowie akquirierter Resistenz nach ALK-, ROS1- oder RET-Inhibitor-Therapie sollte eine Gewinnung von Tumorzellmaterial zur umfassenden Testung auf Resistenzmechanismen durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

6.66	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei akquirierter TKI-Resistenz und negativer Biopsie oder klinisch nicht vertretbarer Biopsie in Bezug auf den Resistenzmechanismus sollte ergänzend eine Liquid Biopsy zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden.	
	Konsens	

Hintergrund

Die Empfehlungen basieren auf einem Expertenkonsens (siehe Kapitel 2).

Nach Sicherung der Tumordiagnose und Abschluss der histologischen Typisierung können anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes / der Tumorzellen molekularpathologische Untersuchungen eingeleitet werden. Therapeutisch relevant sind bei nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen im Stadium IV vor Erstlinientherapie derzeit EGFR- und BRAF V600-Mutationen sowie ALK-, und ROS-1-, RET- und NTRK1-3-Translokationen (siehe Kapitel 8.6). Insbesondere im Hinblick auf eine Zweitlinientherapie sollen aufgrund entsprechender Therapie-Zulassungen weitere Biomarker getestet werden. Da es bereits für das Therapiemanagement in der Erstlinientherapie entscheidend ist, ob es molekulare Veränderungen im Hinblick auf eine zielgerichtete Therapie in der Zweitlinie gibt, sollen auch diese Untersuchungen vor Einleitung der Erstlinientherapie durchgeführt werden. Es ist davon auszugehen, dass sich dieses Spektrum sukzessive erweitern wird. Für entsprechende Untersuchungen stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Dabei soll eine qualitätsgesicherte, gewebesparende und umfassende Methodik angewendet werden.

In der Regel ist die Sanger-Sequenzierung hierfür nicht geeignet da eine Sensitivität von 10 % nicht erreicht wird. Mit der Sangersequenzierung wird ein mittleres Signal aus vielen Einzelstrang-Sequenzierungen gebildet. Daher wird zum Nachweis von Mutationen ein Mindestgehalt an Tumorzellen im Gewebe benötigt, der 10 %-20 % nicht unterschreiten darf. In der Parallelsequenzierung werden viele Einzelstrangsequenzierungen nebeneinander durchgeführt, so dass auch kleine Anteile an mutierten Tumorallelen nachgewiesen werden können. Mehrere Studien haben die überlegene Sensitivität von Parallelsequenzierungen oder PCR-basierten Methoden gegenüber klassischen Sanger-Technologien gezeigt [466], [467]. Im Sinne einer Optimierung der Therapieplanung der Patienten mit NSCLC kann bereits möglichst früh im Krankheitsverlauf eine umfassende molekulare Untersuchung mittels Parallelsequenzierung (Next Generation Sequencing, NGS) vorgenommen werden.

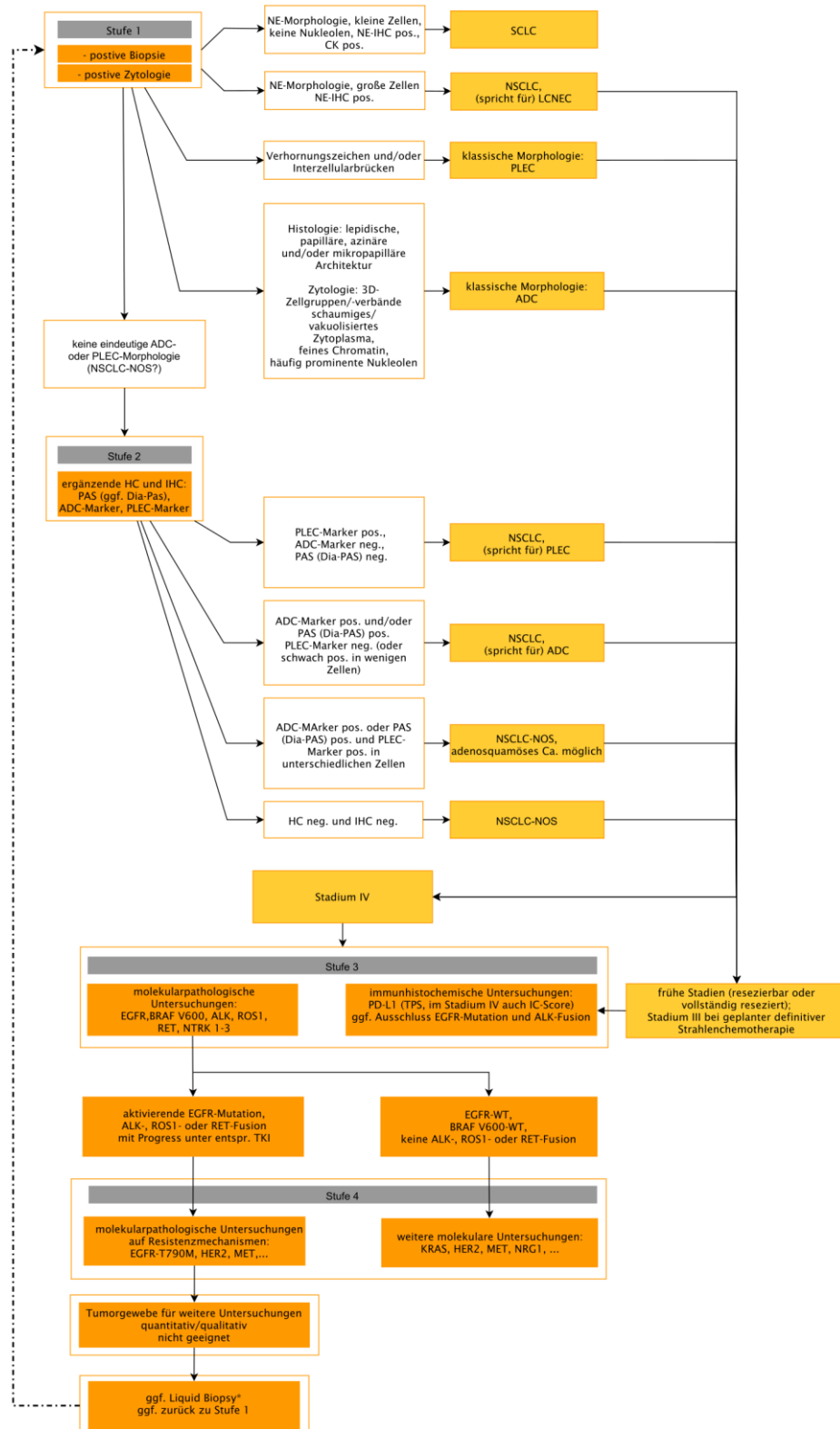
Bei nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen mit nachgewiesener aktivierender EGFR-Mutation und Tumorprogress unter einer Therapie mit einem entsprechenden Tyrosinkinaseinhibitor ist bei Durchführung einer erneuten Mutationsanalyse insbesondere auf s. g. Resistenzmutationen (insbesondere T790M-Mutation, Met Amplifikation, Her2Amplifikation und -Mutation sowie ggf. weitere Targets) zu achten.

Bei Patienten, bei denen Tumorgewebe / Tumorzellen nicht in ausreichendem Ausmaß zur Verfügung steht / stehen, sollte alternativ DNA aus Plasma isoliert werden und daran eine molekulare Analyse aller Gene, für die eine targeted Erstlinientherapie zugelassen ist, durchgeführt werden. Hierfür ist die Einhaltung von speziellen Protokollen für die Plasmapräparation zur ctDNA Gewinnung notwendig. Im Falle einer Resistenzanalyse nach targeted Therapie bei Patienten, bei denen Tumorgewebe / Tumorzellen nicht in ausreichendem Ausmaß zur Verfügung steht / stehen, sollte ebenfalls ein umfassendes Genpanel an ctDNA sequenziert werden, das Mutationen in der Tyrosinkinase, Bypassmutationen und Genfusionen mit einschließt [468].

Testung auf PD-L1-Expression

Bei NSCLC konnte in verschiedenen Studien eine Korrelation zwischen der immunhistochemisch nachgewiesenen PD-L1-Expression und dem Ansprechen auf eine Therapie mit gegen PD-1 oder PD-L1 gerichteten monoklonalen Antikörpern nachgewiesen werden. Daher sollen immunhistochemische Untersuchungen zur Frage einer PD-L1-Expression durchgeführt und das Ergebnis als Prozentsatz membranös positiver Tumorzellen (Tumour Proportion Score/TPS) und bei Tumoren im Stadium IV auch als Flächen-Prozentsatz positiver Immunzellen (Immune Cell Score/IC-Score) angegeben werden [469], [470], [471]. Da sich der IC-Score auf die von den PD-L1-positiven Immunzellen eingenommene Fläche bezieht, ist seine Angabe bei zytologischen Präparaten und vielen EBUS-TBNA-Präparaten allerdings nicht möglich.

Bei der adjuvanten Immuntherapie von NSCLC werden durch die entsprechende Zulassung Tumoren mit einer EGFR-Mutation oder einer ALK-Fusion ausgeschlossen. Bei der neoadjuvanten Immuntherapie von frühen Stadien eines NSCLC wurden Tumoren mit bekannter EGFR-Mutation oder ALK-Translokation in die entsprechende Zulassungsstudie nicht aufgenommen. Daher ist neben einer Quantifizierung der PD-L1-Expression (TPS) eine Analyse auf EGFR-Mutationen und ALK-Fusionen erforderlich, soweit ein therapeutisch relevanter PD-L1-TPS-Wert ermittelt wurde. Dabei können diese Untersuchungen auch bereits parallel zur PD-L1-Immunhistochemie veranlasst werden.



Details siehe einzelne Empfehlungen und Hintergrundtext

Abkürzungen:

ADC = Adenokarzinom, Ca. = Karzinom, CK = Zytokeratine, Dia-PAS = Diastase-Periodsäure-Schiff, HC = Histochemie, IHC = Immunhistochemie, LCNEC = großzelliges neuroendokrines Karzinom, NE = neuroendokriner, neg. = negativ, NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, NSCLC-NOS = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom - nicht weiter spezifiziert, PAS = Periodsäure-Schiff, PLEC = Plattenepithelkarzinom, pos. = positiv, SCLC = kleinzelliges Karzinom; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor, WT = Wildtyp

* Bei nicht ausreichendem Gewebe für eine molekulare Diagnostik und wenn eine erneute Biopsie nicht mit vertretbarem Risiko durchgeführt werden kann.

Abbildung 10: Algorithmus zur histologischen Typisierung und weiteren Aufarbeitung von Biopsiepräparaten und zytologischen Präparaten bei Verdacht auf Lungenkarzinom

6.7 Abschätzung der klinischen und funktionellen Operabilität (Kapitel derzeit wegen laufender Überarbeitung ausgesetzt))

Dieses Kapitel ist veraltet und derzeit Gegenstand einer umfassenden Aktualisierung. Bis zum Abschluss der Aktualisierung ist dieses Kapitel ausgesetzt.

In dieser Leitlinie werden Menschen mit 70 oder mehr Jahren als älter definiert und sehr alte Menschen als 80 Jahre oder älter.

6.7.1 Alter über 70 Jahre

6.67	Evidenzbasierte Empfehlung	ausgesetzt 2026
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten im höheren Lebensalter (>70 Jahre) sollte eine besonders sorgfältige Diagnostik und klinische Bewertung von Komorbiditäten erfolgen.	
	Konsens	

Die perioperative Morbidität erhöht sich mit zunehmendem Alter. Bei älteren Patienten, die einer Lungenresektion unterzogen werden, besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass sie eine intensive perioperative Betreuung benötigen [472], [473], [474], [475] (Evidenzgrad 3b). Präoperativ muss eine sorgfältige Bewertung von Komorbiditäten durchgeführt werden, da die Assoziation von zunehmendem Alter und operativer Letalität auf das breitere Spektrum von Komorbiditäten und nicht auf das Alter alleine zurückzuführen ist [476], [477], [475], [478]. Wie bei jüngeren Patienten zeigt sich auch bei den Älteren, dass die Letalität bei Pneumonektomie gegenüber einer Lobektomie erhöht ist; insbesondere gilt dies bei rechtsseitiger Pneumonektomie [473], [474] (Evidenzgrad 3b). Die perioperative Letalität steigt bei sehr hohem Alter (>80 Jahre) in Abhängigkeit vom biologischen Gesamtzustand, dem Tumorstadium, dem Schweregrad, der Anzahl der Komorbiditäten und der Ausdehnung der Lungenresektion an. Besonders hoch ist das Letalitätsrisiko nach Pneumonektomie. Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Alterssyndroms (Intelligenzabbau, Immobilität, Instabilität, Inkontinenz und Impairment) ist ein geriatrisches Basis-Assessment indiziert [479], [472] (Evidenzgrad 2b).

6.7.2 Lungenfunktion

6.68	Evidenzbasierte Empfehlung	ausgesetzt 2026
Empfehlungsgrad B	Bei der Bewertung der Lungenfunktion sollte in Grenzfällen und bei komplexem klinischem Bild eine enge interdisziplinäre Absprache zwischen Pneumologen, Thoraxchirurgen und Strahlentherapeuten erfolgen.	
	Konsens	

6.69	Evidenzbasierte Empfehlung	ausgesetzt 2026
Empfehlungsgrad B	Bei einer geplanten Lobektomie sollte bei einem postbronchodilatatorischen FEV1 >1,5 l und einer Diffusionskapazität (TLCO) >60 % des Sollwertes und bei einer geplanten Pneumonektomie bei einem postbronchodilatatorischen FEV1 >2,0 l und einer TLCO >60 % des Sollwertes keine weitere Lungenfunktionstestung erfolgen.	
	Konsens	

6.70	Evidenzbasierte Empfehlung	ausgesetzt 2026
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten, die basierend auf FEV1- und TLCO-Werten nicht eindeutig operabel sind, sollten eine Ganzkörperplethysmographie, eine Blutgasanalyse in Ruhe, eine quantitative Lungenperfusionsszintigrafie und eine Spiroergometrie durchgeführt werden.	
	Konsens	

6.7.2.1 Spirometrie

Lungenfunktionsdaten von mehr als 2000 Patienten mit Lungenkarzinom in drei großen Serien haben gezeigt, dass eine Letalitätsrate unter 5 % erwartet werden sollte, wenn das präoperative FEV1 > 1,5 l für eine Lobektomie und > 2,0 l für eine Pneumonektomie beträgt [\[480\]](#) (Evidenzgrad 2b). Von diesen Daten kann jedoch nicht auf die prädiktive Bedeutung der präoperativen Werte in %-Soll geschlossen werden. Daher werden die Werte des FEV1 als Absolutwerte angegeben. Doch ist das perioperative Risiko eines thoraxchirurgischen Eingriffs bei COPD-Patienten schon bei einem FEV1 <60 % des Sollwertes relevant erhöht, wobei die Komplikationsrate vom Ausmaß der Resektion und der Resektionstechnik abhängt ([\[481\]](#), [\[482\]](#), [\[483\]](#)) (Evidenzgrad 2b).

Wegen der häufigen Koinzidenz von Lungenkarzinom mit Lungenemphysem und interstitiellen Lungenerkrankungen soll eine präoperative Lungenfunktionsprüfung primär die Bestimmung der TLCO beinhalten, zumal die Spirometrie bei diesen Patienten noch normal sein kann, die TLCO also ein unabhängiger prognostischer Faktor ist [\[484\]](#), [\[485\]](#), [\[486\]](#), [\[487\]](#), [\[488\]](#), [\[483\]](#), [\[489\]](#), [\[490\]](#), [\[491\]](#). Eine TLCO <60 % Soll identifiziert Patienten mit hohem Risiko für eine Pneumonektomie [\[484\]](#) (Evidenzgrad 2b).

Für eine Lobektomie sind keine weiteren Lungenfunktionstests erforderlich, wenn die postbronchodilatatorisch gemessenen FEV1-Werte über 1,5 l und die TLCO über 60 % des Soll betragen. Für eine Pneumonektomie werden keine weiteren Lungenfunktionstests benötigt, wenn die entsprechenden FEV1-Werte >2,0 l bzw. >80 % vom Soll und die TLCO über 60 % liegen ([\[473\]](#), [\[492\]](#)) (Evidenzgrad 2b).

Bei allen Patienten mit einem erhöhten funktionellen Risiko sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

(a)	eine komplette Lungenfunktionsprüfung mit Spirometrie - besser noch Ganzkörperplethysmographie - und CO-Transfer-Faktor ([480], [492]) (Evidenzgrad 2b),
(b)	die Bestimmung der arteriellen Blutgase in Ruhe ([493], [494], [495]) (Evidenzgrad 3b),
(c)	eine Lungenperfusionsszintigraphie mit Quantifizierung der regionalen Radionuklidbelegung ([496], [497], [498], [499], [490], [500]) (Evidenzgrad 2b) und eine
(d)	Spiroergometrie [494], [501], [502], [503], [504], [505], [506], [492], [507], [486], [508] (Evidenzgrad 1b).

Die quantitativen Daten der regionalen Lungenperfu-sionsverteilung werden verwendet, um ein voraussichtliches postoperatives FEV1 und eine voraussichtliche postoperative TLCO (in %Soll) zu berechnen [496], [497], [498], [499], [490]. Auch bei geplan-ter Lobektomie sollte die Berechnung der voraussichtlichen postoperativen Funktions-daten mit Hilfe der quantitativen Lungenperfusionsszintigraphie erfolgen. Dabei ist zu berücksichtigen, ob die potenziell zu entfernenden Segmente ventiliert oder at-elektatisch sind [473], [500].

6.7.2.2

Prinzipien

Bei einer Lungenresektion bei Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion muss mit erhöhter perioperativer Morbidität und Letalität sowie auch langfristig mit einer Einschränkung der Lebensqualität infolge der reduzierten Lungenkapazität oder einer respiratorischen Insuffizienz gerechnet werden. Diese Risiken sind hauptsächlich von der kardiopulmonalen Funktion präoperativ und dem Ausmaß der geplanten Lungen-resektion abhängig. Handelt es sich um ein heterogenes Lungenemphysem und ist der zu entfernende Tumor in einem emphysematös umgebauten Lungenlappen lokali-siert, der im Rahmen einer Lungenvolumenreduktion entfernt werden kann, fällt die postoperative Funktionseinschränkung geringer aus als rechnerisch prognostiziert [509]. Die Entscheidung zu diesem operativen Kombinationseingriff sollte in einer in-terdisziplinären Konferenz getroffen werden.

Die präoperative Lungenfunktionsdiagnostik sollte erst durchgeführt werden, wenn sich der Patient unter maximaler, optimierter Therapie einschließlich Raucherbera-tung in einem klinisch stabilen Zustand befindet [510], [511].

Einen evidenzbasierten Algorithmus für die Abschätzung der klinischen und funktio-nelen Operabilität vor Lungenkarzinomresektion stellt [Abbildung 11](#) dar.

6.7.2.3 Berechnung der postoperativen Lungenfunktion

Die Berechnung der postoperativ zu erwartenden Kenngrößen der Lungenfunktion (FEV1, CO-Transferfaktor) zur Abschätzung des Risikos für eine Pneumonektomie und Lobektomie ist in [Tabelle 28](#) dargestellt.

Die perioperativen Resektionsrisiken stehen in Relation zum absoluten prädiktiven postoperativen FEV1 [\[497\]](#), [\[512\]](#), [\[490\]](#), [\[513\]](#), [\[499\]](#), [\[514\]](#), [\[515\]](#). Dies gilt analog für die entsprechenden Werte des CO-Transferfaktors [\[513\]](#), [\[484\]](#), [\[516\]](#), [\[485\]](#).

Ein prädiktives postoperatives FEV1 von 800 ml scheint für eine Resektionsbehandlung ausreichend zu sein [\[497\]](#). Bei Pneumonektomie findet sich eine gute Korrelation des postoperativ gemessenen FEV1 (%Soll) mit den präoperativ mittels Lungenfunktion und Perfusionszintigramm (Split-Lungenfunktion) berechneten Werten [\[480\]](#), [\[498\]](#), [\[499\]](#). Nach Lobektomie findet sich zwar eine schlechtere, für klinische Zwecke aber ausreichend gute Korrelation dieser Werte [\[498\]](#), [\[517\]](#). Eine alternative Methode beruht auf der Berücksichtigung der Zahl der zu resezierenden Segmente [\[472\]](#), [\[518\]](#), [\[500\]](#). Diese mathematische Methode bedarf weiterer Evaluation, insbesondere hinsichtlich des Einflusses belüfteter und dystelektatischer Segmente im zu resezierenden Lungenabschnitt und der prognostischen Relevanz der auf diese Weise errechneten, postoperativen Funktionsdaten. Aktuelle klinische Studien lassen vermuten, dass die Berechnung der postoperativen Lungenfunktion mit Hilfe der quantitativen Analyse von zu resezierendem und verbleibendem Lungenvolumen aus standardisierten Datensätzen der CT und MRT des Thorax anstelle der quantifizierten Perfusionszintigraphie mit ebenso guten Resultaten möglich ist [\[519\]](#), [\[500\]](#), [\[520\]](#).

Tabelle 28: Berechnung der postoperativen Lungenfunktion

Postoperatives FEV1
<u>Messungen:</u> präoperatives postbronchodilatorisches FEV1 (1) (sog. Präop. FEV1) quitative Lungenperfusionsszintigraphie
<u>Berechnung des postoperativen FEV1 (ppo FEV1):</u> Postop. FEV1 = präop. FEV1 x (100-prozentualer Anteil der Lungenperfusion des zu resizierenden Bereichs an der Gesamtpfusion). Das kalkulierte postoperative FEV1 wird in Litern angegeben.
<u>Transferfaktor:</u> Der postoperative Transferfaktor (ppoT(LCO)) wird analog der Berechnung des posoperativen FEV1 kalkuliert.
PBD = postbronchodilatorische Messung des FEV1 nach Inhalation von Bronchodilatoren (400mikrogr Salbutamol plus/minus 0 mikrogr Ipratropiumbromid)

6.7.2.4 Schwellenwerte für postoperative prädiktive Werte

Für das postoperative FEV1 wird ein Wert von größer 800 ml bzw. über 30 % Soll als untere Grenze empfohlen [497], [472], [486], [508], [521], [522].

Für die TLCO wird gleichfalls ein Grenzwert von über 30 % Soll empfohlen [490], [484], [522].

Die aktuelle Literatur belegt, dass FEV1 und TLCO unabhängige Prognosefaktoren der perioperativen Morbidität und Letalität sind [490], [473], [487], [488].

6.7.3 Blutgase und Sauerstoffsättigung in Ruhe

Der Stellenwert des Sauerstoffpartialdruckes (PaO2) als Risikoindikator der funktionellen Operabilität ist unklar [493]. Werte zwischen 45 und 60 mmHg wurden mit erhöhtem Risiko in Verbindung gebracht [472], [494]. Eine Hypoxämie identifiziert zwar Risikopatienten, darf aber nicht als Ausschlusskriterium gewertet werden, da eine Verteilungsstörung oder ein pulmonaler Shunt vorliegen könnten, sodass die Resektion den Gasaustausch verbessern könnte. Aktuelle Studien zeigen, dass eine Hyperkapnie nicht unbedingt prädikativ für Komplikationen nach Resektion ist [495]. Dies trifft in besonderem Maße für Patienten mit erhaltener Atemmuskelfunktion und Belastungskapazität zu [474].

Ein höheres Risiko für postoperative Komplikationen liegt bei Patienten vor, die bereits eine Sauerstoffsättigung (SaO2) unter 90 % in Ruhe (entspricht einem PaO2 von zirka 60 mmHg) aufweisen oder unter Belastung um mehr als 4 % entsättigten [523], [524]. Allein der Abfall der Sauerstoffsättigung unter Belastung rechtfertigt nicht den Ausschluss von einer Thorakotomie [525].

6.7.4 Risikoabschätzung mittels Spiroergometrie

6.71	Evidenzbasierte Empfehlung	ausgesetzt 2026
Empfehlungsgrad B	Zur Beurteilung des Operationsrisikos im Zusammenhang mit einer Lungenresektion sollte die Spiroergometrie als standardisierter Belastungstest eingesetzt werden.	
	Konsens	

Präoperative Werte des FEV1 von > 2 Liter und 80 % Soll und der TLCO von >60 % entsprechen einem normalen Risiko bis Pneumektomie. Postoperative FEV1-Werte ≥800 ml bzw. ≥30 %Soll in Kombination mit TLCO Werte ≥30 % Soll entsprechen bis zum kalkulierten Ausmaß der Resektion einem mittleren Risiko ([497], [472]) (Evidenzgrad 2b).

Postoperative FEV1-Werte <800ml bzw. <30 %Soll und postoperative TLCO <30 %Soll entsprechen einem sehr hohen Risiko ([484], [490], [473], [487], [488], [508], [521], [486]) (Evidenzgrad 2b).

Bei allen Patienten mit mittlerem oder noch höherem Risiko ist eine Spiroergometrie zur Risikoabschätzung durchzuführen ([494], [501], [502], [503], [492], [507], [486], [508]) (Evidenzgrad 1b).

Im deutschsprachigen Raum werden präoperative Belastungsuntersuchungen vorwiegend als Spiroergometrie durchgeführt [316], [526]. International sind wegen mangelnder Verfügbarkeit dieses Goldstandards alternativ sowohl der 6-Minuten Gehstest wie auch Treppensteigen in standardisierter Form gebräuchlich [518], [527], [508].

Zahlreiche Studien haben den Stellenwert der Spiroergometrie zur Risikostratifizierung vor Lungenresektion analysiert [494], [501], [502], [503], [486], [508]. Als Risikoindikator dient die maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max). Zwei Studien ergaben ein erhöhtes perioperatives Morbiditäts – und Letalitätsrisiko für VO₂max-Werte <15 ml/kg/min [504], [505], [507]. Andere Untersucher berichteten übereinstimmend von einem geringen perioperativen Risiko selbst für eine Pneumonektomie bei VO₂max-Werten >20ml/kg/min oder >75 % Soll und ≥35 % postoperativ vorhergesagt [506], [504], [492], [507]. Ein hohes perioperatives Risiko selbst für eine Lobektomie findet sich bei VO₂max-Werten <10ml/kg/min [528], [473], [492], [486], [508].

Spiroergometrische Untersuchungen zeigen, dass eine präoperative maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max) >20ml/kg/min mit einem niedrigen perioperativen Risiko für alle Ausmaße von Lungenresektionen verbunden ist [506], [504], [492], [507], [486], [508] (Evidenzgrad 2b).

Eine VO₂max >15 ml/kg/min geht mit einem mittleren Risiko für die perioperative Letalität und für Komplikationen einher.

Eine VO₂max unter 15 ml/kg/min weist auf ein hohes operatives/perioperatives Risiko hin [504], [505], [507] (Evidenzgrad 3b).

Bei einer Sauerstoffaufnahme von <10 ml/kg/min besteht aufgrund der hohen Letalitätsrate grundsätzlich auch für eine Lobektomie Inoperabilität [506], [492], [508] (Evidenzgrad 2b).

Das Management von Patienten mit mittlerem und hohem Risiko sollte in der interdisziplinären Konferenz zwischen Pneumologen, Thoraxchirurgen, Onkologen und Strahlentherapeuten besprochen werden (Evidenzgrad 5).

6.7.5 Zerebro- und kardiovaskuläres Risiko

Koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen sowie periphere Durchblutungsstörungen stellen ein erhöhtes perioperatives Risiko dar [529], [488].

6.72	Evidenzbasierte Empfehlung	ausgesetzt 2026
Empfehlungsgrad A	Vor einer geplanten Lungenresektion soll ein EKG aufgezeichnet werden. Bei einem auffälligen kardialen Auskultationsbefund oder bei klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz sollte eine Echokardiografie durchgeführt werden.	
	Konsens	

6.73	Evidenzbasierte Empfehlung	ausgesetzt 2026
Empfehlungsgrad B	In den ersten 6 Wochen nach einem Myokardinfarkt sollte keine Lungenresektion durchgeführt werden. Bei Patienten mit Myokardinfarkt in den zurückliegenden 6 Monaten vor einer geplanten Lungenresektion sollte eine kardiologische Untersuchung erfolgen.	
	Konsens	

6.74	Evidenzbasierte Empfehlung	ausgesetzt 2026
Empfehlungsgrad B	Vor geplanter Lungenresektion sollte bei Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Anamnese oder Strömungsgeräuschen über den Karotiden ein Karotis-Doppler- und eine Duplex-Sonographie durchgeführt werden. Bei symptomatischer oder hochgradiger, aber asymptomatischer Stenose (>70 %) der extrakraniellen hirnzuführenden Arterien sollte vor Lungenresektion eine interventionelle oder operative Behandlung der Stenose erwogen werden.	
	Konsens	

6.7.5.1 Vorausgegangener Myokardinfarkt

Es gibt keine klinischen Untersuchungen zur Dauer des mindestens einzuhaltenden Intervalls zwischen einem akuten Myokardinfarkt und der geplanten Lungenresektion. Nach Expertenmeinung reicht eine Zeitspanne von mindestens 6 Wochen aus [472], [476]. Bei Lungenresektion in den ersten 6 Monaten nach Myokardinfarkt wird präoperativ grundsätzlich eine kardiologische Untersuchung (Basisprogramm: EKG, Echokardiographie) mit Risikoeinschätzung angeraten [472], [316].

6.7.5.2 Vorausgegangene aortokoronare Bypassoperation

Bei Lungenresektionen weisen Patienten mit Zustand nach erfolgreicher aortokoronarer Bypassoperation über mindestens 5 Jahre kein erhöhtes perioperatives Risiko auf, sofern nicht wieder Symptome einer koronaren Herzerkrankung oder Herzinsuffizienz auftreten [472].

6.7.5.3 Präoperative Bewertung der kardiovaskulären Risiken

Das American College of Cardiology und die American Heart Association haben umfassende Empfehlungen für die klinische Vorhersage von perioperativen Risiken veröffentlicht [530]. Diese basieren auf klinischen Prädiktoren (siehe Tabelle 29), der Belastungstoleranz des Patienten und dem geplanten operativen Eingriff. Kürzlich veröffentlichte Studien haben die Bedeutung von multiplen Risikofaktoren hervorgehoben (siehe Tabelle 30) [531], [532].

6.7.5.4 Präoperative Bewertung zerebrovaskulärer Erkrankungen

Bei Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Anamnese existieren keine Daten über eine Häufung zerebrovaskulärer Komplikationen im Zusammenhang mit einer Lungenresektion, die wegen Lungenkrebs durchgeführt wurde. Das perioperative Risiko der Patienten könnte aber bei höhergradiger Karotis-Stenose erhöht sein [472]. Vor geplanter Lungenresektion sollte deshalb bei allen Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Anamnese oder mit Strömungsgeräuschen über den Karotiden ein Karotis-Doppler- und eine Duplex-Sonographie durchgeführt werden. Bei symptomatischer oder hochgradiger, aber asymptomatischer Stenose (>70 %) der extrakraniellen hirn-zuführenden Arterien sollte vor Lungenresektion eine interventionelle oder operative Behandlung der Stenose diskutiert werden ([533], [529]) (Evidenzgrad 1b) (Empfehlungsgrad B).

Tabelle 29: Klinische Prädiktoren eines erhöhten, perioperativen, kardiovaskulären Risikos. Modifiziert nach Eagle et al.

Hohes Risiko	Instabile oder schwere Angina pectoris: • kürzlicher Myokardinfarkt mit Hinweis auf ein bedeutendes ischämisches Risiko, basierend auf klinischen Symptomen • instabile oder schwere Angina Dekompensierte Herzinsuffizienz Signifikante Arrhythmien: • AV-Block II und III Grades • Symptomatische ventrikuläre Arrhythmien bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz • Supraventikuläre Arrhythmien mit nicht kontrollierter Herzfrequenz • Schwerer Herzklappenfehler
Mittleres Risiko	Leichte Angina pectoris Vorhergehender Myokardinfarkt, basierend auf pathologischen Q-Zacken Kompensierte Herzinsuffizienz Diabetes mellitus mit Gefäßkomplikationen
Geringes Risiko	Fortgeschrittenes Alter (>70 Jahre) Abnormes EKG (linksventrikuläre Hypertrophie, Linksschenkelblock, Kammerendteilveränderungen) Fehlender Sinusrhythmus bei normfrequenter Kammeraktion (z.B. Vorhofflimmern) Geringe Belastbarkeit Schlaganfall mit Residuen Schlecht eingestellte arterielle Hypertonie
[530]	

Tabelle 30: Bedeutung von multiplen Risikofaktoren

Risikofaktoren	• Hohes Operationsrisiko (einschließlich intrathorakal) • Ischämische Herzerkrankung • Herzinsuffizienz • Diabetes mellitus mit vorhandenen Komplikationen (Arteriosklerose mit Neuro- und Mikroangiopathie) • Kreatinin > 1,7mg%
Anzahl der Risikofaktoren	Kardiale Hauptkomplikationen*
1	1,1%
2	4,6%
≥3	9,7%

modifiziert nach [\[472\]](#)

*Myokardinfarkt, Lungenödem, Vorhofflimmern, erstmalige kardiale Synkope, totaler AV-Block oder AV-Block III

Die Lungenoperation stellt alleine bereits einen Risikofaktor dar. Das Hinzutreten weiterer oben angeführter Erkrankungen erhöht die Letalität in Abhängigkeit von der Anzahl der Risikofaktoren.

6.7.6 Ernährungs- und Leistungsstatus

Gewichtsverlust, schlechter Ernährungszustand und geringe körperliche Leistungsfähigkeit (WHO-Skala des Allgemeinbefindens oder ECOG-Skala) sind unabhängig mit einem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium und schlechter Prognose assoziiert [\[534\]](#), [\[472\]](#), [\[489\]](#), [\[535\]](#), [\[536\]](#). Solche Patienten sind oftmals aufgrund von Metastasen oder einer lokal weit fortgeschrittenen Erkrankung inoperabel.

6.7.6.1 Gewichtsverlust

Ein Gewichtsverlust von mehr als 10 % innerhalb von 6 bis 8 Wochen wird oftmals als klinisch und prognostisch relevant angegeben. Es liegen keine Studien vor, die den Gewichtsverlust als eigenständigen prädiktiven perioperativen Risikoindikator evaluiert haben.

6.7.6.2 Leistungsstatus

Es ist bekannt, dass die körperliche Leistungsfähigkeit (gemessen nach WHO, Karnofsky oder ECOG-Skala) mit der Prognose von Patienten mit Lungenkarzinom korreliert [\[472\]](#). In einer Operationsserie von 331 Patienten war der Karnofsky-Index kein unabhängiger Prädiktor postoperativer Komplikationen, wobei in dieser Studie allerdings nur wenige Patienten mit geringer körperlicher Leistungsfähigkeit einer Operation unterzogen wurden [\[513\]](#).

6.7.7 Präoperative Bewertung sonstiger Risiken

Fortgesetztes Rauchen erhöht das perioperative Risiko von Lungenkarzinompatienten, bei denen im Rahmen der Lungenkarzinombehandlung eine Thorakotomie notwendig wird [511], [510]. Raucherberatung und Tabakentwöhnung sind präoperativ anzuraten.

Bei Hinweisen auf das Vorliegen eines Alterssyndroms (Intelligenzabbau, Immobilität, Instabilität, Inkontinenz und Impairment) besteht die Indikation für ein geriatrisches Screening - und Basis-Assessment [479].

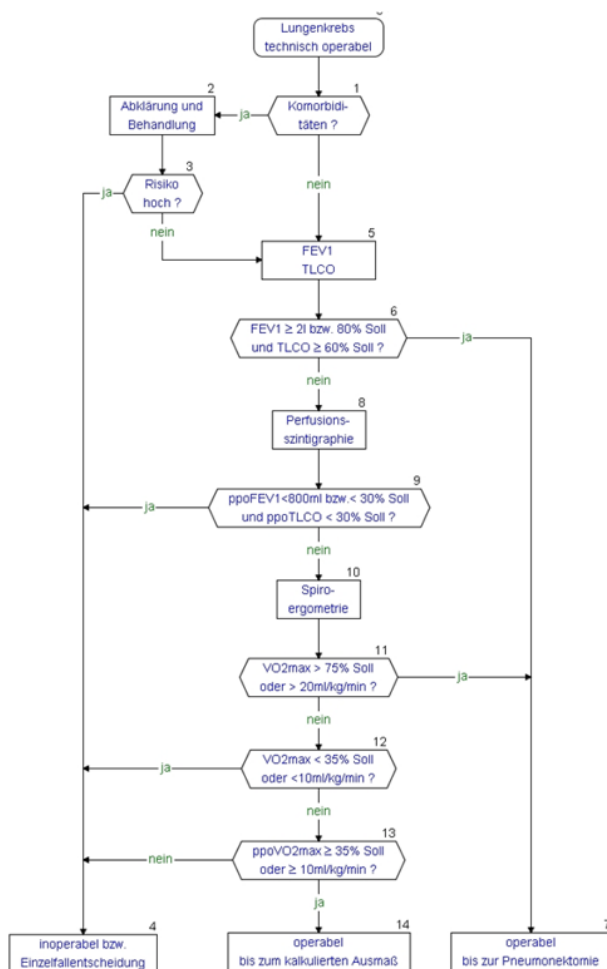


Abbildung 11: Algorithmus zur Beurteilung der Operabilität für lungenresezierende Eingriffe

7 Patientenaufklärung

7.1 Einleitung

Die Patientenaufklärung ist eine der zentralen Aufgaben des Arztes und ein entscheidender Bestandteil der Arzt-Patient-Kommunikation. Sie dient dem Aufbau eines Vertrauensverhältnisses und der aktiven Zusammenarbeit zwischen Arzt und Patient [537]. Nach geltendem Recht ist eine Aufklärung über Therapiemaßnahmen zwingend vorgeschrieben, sofern der Patient einsichtsfähig ist. Als Vorbedingung für das informierte Einverständnis des Patienten (informed consent) ermöglicht die Aufklärung erst ärztliches Handeln [538]. Das am 26. Februar 2013 in Kraft getretene Patientenrechtegesetz regelt im § 630e BGB die Aufklärungspflichten des Behandelnden [539]. Danach ist der Behandelnde verpflichtet, „den Patienten über sämtliche für die Einwilligung wesentlichen Umstände aufzuklären. Dazu gehören in der Regel insbesondere Art, Umfang, Durchführung, zu erwartende Folgen und Risiken der Maßnahme sowie ihre Notwendigkeit, Dringlichkeit, Eignung und Erfolgsaussichten im Hinblick auf die Diagnose oder die Therapie. Bei der Aufklärung ist auch auf Alternativen zur Maßnahme hinzuweisen, wenn mehrere medizinisch gleichermaßen indizierte und übliche Methoden zu wesentlich unterschiedlichen Belastungen, Risiken oder Heilungschancen führen können“. Aufklären darf nur, wer über die entsprechende Sachkunde verfügt und beteiligt ist. „Die Aufklärung muss mündlich erfolgen. Nur ergänzend kann auf schriftliche Unterlagen Bezug genommen werden“. Wenn der Arzt den Eingriff vornimmt, muss die Aufklärung durch einen Arzt erfolgen. Die Einwilligung muss verständlich und rechtzeitig erfolgen, so dass der Patient seine Entscheidung über die Einwilligung wohlüberlegt treffen kann.“ „Dem Patienten sind Abschriften von Unterlagen, die er im Zusammenhang mit der Aufklärung oder Einwilligung unterzeichnet hat, auszuhändigen“. „Der Aufklärung des Patienten bedarf es nicht, soweit diese ausnahmsweise aufgrund besonderer Umstände entbehrlich ist, insbesondere wenn die Maßnahme unaufschiebbar ist oder der Patient auf die Aufklärung ausdrücklich verzichtet hat.“

Der Wunsch nach Aufklärung ist bei Patienten erfahrungsgemäß groß [540]. In der Regel ist die Aufklärung nicht ein einziges Gespräch, sondern ein behandlungsbegleitender Prozess. Eine gelungene Aufklärung wirkt sich positiv z. B. auf die Compliance, die Toleranz von Nebenwirkungen und die Behandlungszufriedenheit aus [541], [542]. Sie dient der Selbstbestimmung des Patienten, der rechtlich ein höheres Gewicht beigemessen wird als der ärztlichen Hilfeleistungspflicht [543], [544]. Idealerweise mündet sie in einen gemeinsamen partizipativen Entscheidungsprozess (shared decision making; [545]). Die Aufklärung sollte umfassend, verständlich und wahrheitsgemäß sein. Hierbei ist insbesondere auf das Informationsbedürfnis und die Belastbarkeit des Patienten Rücksicht zu nehmen. In jedem Fall sollte der Arzt klären, ob die Informationen beim Patienten wie intendiert angekommen sind. Im Rahmen der Aufklärung sollte auch auf weiterführende Hilfen hingewiesen werden, vor allem auf Unterstützung durch Psychoonkologen, Seelsorge oder Selbsthilfegruppen.

Inhalte, Zeitpunkt und Dauer der Aufklärungsgespräche sind in der Krankenakte zu dokumentieren. Dabei kann auf standardisierte Vordrucke zurückgegriffen werden, die jedoch der individuellen Aufklärungssituation entsprechend handschriftlich ergänzt werden sollten. Nach § 630f Abs 2 BGB hat der Arzt in den Krankenunterlagen zu dokumentieren, dass er den Patienten persönlich informiert und aufgeklärt hat. Ins-

besondere sollte der Arzt die wesentlichen Punkte des Aufklärungsgespräches dokumentieren. Hierzu zählen die Tatsache, dass aufgeklärt wurde, Ort und Zeitpunkt sowie der wesentliche Inhalt des Aufklärungsgespräches. Sofern ein Aufklärungsbogen verwendet wurde, ist dieser den Akten beizufügen. Wenn auf die Aufklärung verzichtet wurde, weil der Patient bereits aufgeklärt war oder von sich aus darauf verzichtet hat, ist dies ebenfalls zu dokumentieren <https://www.aerztekammer-bw.de/merkblaetter>.

In der **S3-Leitlinie Palliativmedizin** [546] sowie anderen Organ-Leitlinien des Leitlinienprogramms Onkologie wurden zahlreiche Aspekte zur Kommunikation mit onkologischen Patienten erarbeitet. Im Rahmen der Überarbeitung der S3-Leitlinie Lungenkarzinom wurde insbesondere überprüft, welche Empfehlungen aus der S3-Leitlinie zur Palliativmedizin [546] für die Patientengruppe mit einer Lungenkarzinom Erkrankung gelten. Die Empfehlungen wurden hinsichtlich der spezifischen Charakteristika dieser Patientengruppe modifiziert. Wörtliche Zitate aus der S3-Leitlinie Palliativmedizin sind durch Anführungszeichen kenntlich gemacht.

7.2 Patientenzentrierte Kommunikation

7.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Die Art der Vermittlung von Informationen und der Aufklärung der Patientin soll nach folgenden Grundprinzipien einer patientenzentrierten Kommunikation, die eine partizipative Entscheidungsfindung ermöglicht, erfolgen: • Ausdruck von Empathie und aktives Zuhören • direktes und einfühlsames Ansprechen schwieriger Themen • wenn möglich, Vermeidung von medizinischem Fachvokabular, ggf. Erklärung von Fachbegriffen • Strategien, um das Verständnis zu verbessern (Wiederholung, Zusammenfassung wichtiger Informationen, Nutzung von Graphiken u.ä.) • Ermutigung Fragen zu stellen • Erlaubnis und Ermutigung, Gefühle auszudrücken • Weiterführende Hilfe anbieten Literatur: Adaptiert von S3-Leitlinie Mammakarzinom 2018: dort zitierte Primärquellen:	
	Konsens	

7.2	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2026
EK	Die kommunikativen Kompetenzen der aufklärenden Ärzte lassen sich durch die Teilnahme an einem strukturierten Kommunikationstraining verbessern.	
	Konsens	

Hintergrund

„Patientenzentrierte Kommunikation zielt darauf ab, Potentiale zu aktivieren, die in der Gestaltung und Reflexion einer stärker von Wechselseitigkeit gekennzeichneten Beziehung zwischen Patient und den an der Behandlung Beteiligten liegen [547], [548]. Es wird versucht, dem Patienten ein umfassendes Verständnis seiner Situation zu ermöglichen, wobei nicht nur die kognitive Ebene, sondern auch die emotionale und soziale Dimension adressiert werden, was den Patienten in die Lage versetzt, informierte und für ihn und sein Umfeld tragbare Entscheidungen zu treffen.“ [549], [550] „Patientenzentrierte Kommunikation vermittelt auf diese Weise eine Annäherung an die unterschiedlichen subjektiven Wirklichkeiten der Patienten, ihrer Angehörigen und der an der Behandlung Beteiligten. Menschen mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung bevorzugen eine patientenzentrierte Kommunikation [551], [552], [553], [554], [555]. Diese ist hilfreich bezogen auf eine Verringerung von Angst und Stärkung der Selbstwirksamkeit [556], [557], Verbesserung des Vertrauens in Onkologen [558] sowie bessere Compliance [559]. Körperliche und seelische Belastungen und Probleme können besser wahrgenommen und dadurch wirksamer behandelt werden [554], [555].“ [549]

„Patientenzentrierte Kommunikation ist gekennzeichnet durch folgende Merkmale [560], [561], [562]:

- Aktives Zuhören
- Wahrnehmen von Emotionen
- Eruiieren, ob und wie der Patient über seine Situation informiert werden möchte, und aufrichtiges Vermitteln dieser Informationen
- Eruiieren individueller Belastungen, Problemlagen und Nöte
- Kontinuierliche aktive Rückversicherungen, ob oder wie Botschaften „angekommen“ sind bzw. verstanden wurden (beispielsweise durch Paraphrasierung)
- Ermutigung zur aktiven Beteiligung an Entscheidungsprozessen (partizipative Entscheidungsfindung)“ [549]

Studien mit Lungenkrebspatienten zeigen, dass die Betroffenen in den Aufklärungsgesprächen ihre Situation häufig nicht ausreichend erfassen; insbesondere die Intention der Therapie (palliativ vs. kurativ) wird häufig nicht richtig erinnert [563], [564], [565]. Sie unterschätzen das Ausmaß ihrer Erkrankung und überschätzen die Möglichkeiten der Heilung [563], [566], [567], [568]. Wenn Informationen zurück gehalten werden, führt das zu Anstieg von Angst und Unsicherheit bei Patienten und Familien sowie fehlender Möglichkeit sich auf die Zeit vermehrter Belastung vorzubereiten, gestörter Kommunikation in der Familie sowie fehlendem Vertrauen zwischen Betroffenen und Behandlungsteam [569].

„Qualifizierte Fortbildungsmaßnahmen durch kompetente und professionelle Ausbilder geben einen geschützten Rahmen, um die kommunikativen Kompetenzen zu fördern und die dadurch angestoßenen Lern- und Entwicklungsprozesse zu unterstützen [570], [571], [572], [573], [574], [575], [576], [577], [578], [579].“ Durch Kommunikationstraining können die ärztlichen Kompetenzen verbessert werden, insbesondere wird ein besserer Umgang mit Emotionen und eine empathischere Haltung der Ärzte beschrieben [580], [581], [582], [583], [584]. Bei einer deutschen Untersuchung mit Lungenkrebspatienten zeigte sich, dass ein Kommunikationstraining der Ärzte auch einen patientenseitigen Nutzen hat [585]: In einer Beobachtungsstudie wurden 101

Patienten, die neu über eine Lungenkrebsdiagnose aufgeklärt worden waren, zur Erinnerung und zur Zufriedenheit hinsichtlich Diagnose, Therapie und Therapieziel befragt. Die Antworten der Patienten wurden mit den Angaben der aufklärenden Ärzte verglichen. 37 Ärzte wurden mit Schauspielpatienten anhand des SPIKES-Protokolls ausgebildet. Die von ihnen aufgeklärten Patienten (n=100) hatten signifikant bessere Kenntnisse (61 vs. 42%, p=0,009) bezüglich ihres Therapieziels und ihrer Prognose und waren mit dem Gespräch über diese Inhalte signifikant zufriedener (81 vs. 53%, p<0,001) als die Patienten der Beobachtungsstudie, die von Ärzten ohne Training aufgeklärt worden waren [585]. Als Einschränkung dieser beiden Studien ist zu nennen, dass die beiden Patientengruppen indirekt verglichen wurden, so dass Adjustierungen für mögliche Störgrößen (z. B. vorherige Trainings der Ärzte, Einstellung zu Patienten usw.) nicht möglich waren. Der Unterschied zwischen den Ärzten kann also auch durch andere Faktoren als durch das Training zustande gekommen sein.

Digitale Anwendungen (wie Videosprechstunden, digitale Gesundheitsanwendungen (DiGAs), Apps) können erwogen werden, um die Versorgung zu ergänzen, Erreichbarkeit zu verbessern, Kommunikationswege zu erleichtern und Partizipation zu stärken. (https://www.dgpalliativmedizin.de/images/221121_Arbeitspapier_Digitalisierung.pdf).

Die Übermittlung schwerwiegender Diagnosen sollte grundsätzlich im persönlichen Kontakt erfolgen; eine telefonische oder digitale Mitteilung ist zu vermeiden. Voraussetzung ist eine reflektierte Haltung der Gesprächsführenden sowie eine fundierte Schulung in datenschutzrechtlichen, technischen und ethischen Aspekten der Kommunikation.

7.3 Spezielle Aufklärungssituationen

7.3.1 Diagnosemitteilung

7.3	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Die Aufklärung über die Krankheit und deren Verlauf soll primär über den behandelnden Arzt erfolgen. Bei der Auseinandersetzung mit den Informationen soll der Patient durch alle an der Behandlung beteiligten Berufsgruppen unterstützt werden. Dazu soll der Stand des Aufklärungsprozesses nachvollziehbar dokumentiert werden.	
	Konsens	

7.4	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Vor der Informationsübermittlung soll erfragt werden, mit welchem Wissen, mit welchen Vorstellungen, Hoffnungen und Befürchtungen im Zusammenhang mit seiner Erkrankung der Patient in das Gespräch geht.	

7.4	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
	Konsens	

7.5	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Informationen sollen schrittweise übermittelt werden mit regelmäßiger Rückversicherung, ob und inwieweit der Patient diese verstanden hat. Hierbei soll der Patient ausdrücklich zu Fragen ermutigt werden.	
	Konsens	

7.6	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Angehörige sollen in ihrer Rolle als Unterstützer und Mitbetroffene wahrgenommen und gewürdigt werden. Sie sollen nach ihren Bedürfnissen gefragt und bei Bedarf zum Annehmen von Unterstützungsangeboten ermutigt werden.	
	Konsens	

Hintergrund

Sobald die Diagnose eines Lungenkarzinoms gesichert ist, soll der Patient durch den behandelnden Arzt aufgeklärt werden. Dabei liegt es im Ermessen des Patienten, ob der Partner, Angehörige oder Dritte einbezogen werden sollen. Förderlich für die Gesprächsführung sind aktives Zuhören und das Ausdrücken von Empathie sowie die Ermutigung des Patienten, Gefühle auszudrücken und Fragen zu stellen. Der Arzt soll den Patienten wahrheitsgemäß informieren, ohne Inhalte zu verharmlosen; trotzdem soll der Hoffnung auf Heilung oder Linderung genug Raum gegeben werden. Hierzu ist das Aufzeigen einer therapeutischen Perspektive hilfreich.

„Die primäre Aufklärung erfolgt über den Arzt, die unterstützende Begleitung des Patienten in seiner Verarbeitung der Informationen ist jedoch Aufgabe aller an der Behandlung beteiligten Berufsgruppen. Daher sind die nachvollziehbare Dokumentation und der teambezogene Austausch über den Stand der Aufklärung und Information des Patienten eine wichtige Aufgabe.“ [\[549\]](#)

„Im klinischen Alltag hat sich das von Buckman und Baile vorgeschlagene SPIKES-Modell in vielen Gesprächssituationen als Leitfaden bewährt [\[586\]](#). Es gliedert das Gespräch in sechs Schritte, die die wesentlichen Elemente des patientenzentrierten Gesprächs umfassen:

- Setting: geeigneten Gesprächsrahmen schaffen

- Perception: Kenntnisstand (Wahrnehmung) des Patienten ermitteln
- Invitation: Informationsbedarf des Patienten ermitteln
- Knowledge: Wissensvermittlung
- Exploration of Emotions: Emotionen wahrnehmen, ansprechen und mit Empathie reagieren
- Strategy and Summary: Planen und zusammenfassen“ [549]

Die bedeutsamen Nahestehenden sollten mit Einverständnis des Patienten ausdrücklich zum Aufklärungsgespräch eingeladen werden. Ein angemessener Rahmen (störungsfreie und angenehme Umgebung, ausreichend Zeit) sollte gewährleistet werden. Das Gespräch sollte verständlich sein und auf den Informationsstand sowie die Informationsbedürfnisse des Patienten und der Angehörigen abgestimmt sein. „Knappe, klare Aussagen ohne Beschönigung, angepasst an den Sprachgebrauch des Patienten, beugen Miss- und Fehlverständnissen vor [587], [588]. Mit kurzen Pausen während des Gesprächs, mit wiederholten Rückfragen und Erläuterungen und mit der ausdrücklichen Ermutigung zu Fragen kann man sich rückversichern, wie der Patient die Mitteilungen aufgefasst hat [589], [590], [591]. Zu ausführliche und detaillierte, unerbettene (Über-)Information, die der Patient zum gegebenen Zeitpunkt nicht verarbeiten kann, können eher zu einer Verunsicherung des Patienten beitragen [592], [593].“ [549]

Das Behandlungsziel, Kuration oder Palliation, soll verdeutlicht werden.

„Die emotionale und spirituelle Dimension können für den Patienten wichtige Ressourcen sein. Lassen der Arzt und die weiteren an der Behandlung beteiligten Berufsgruppen dem emotionalen und spirituellen Erleben des Patienten – sei es verbal oder non-verbal geäußert – Raum, unterstützen sie ihn wirksam beim Wiedergewinn von Selbstwert und Kontrolle sowie in der Suche nach neuer Orientierung [590], [594].“ [549]

„Solche Gespräche stellen auch für erfahrene Ärzte eine beanspruchende Herausforderung dar. Vorbereitung auf Inhalte und Ziele, die Reflexion des eigenen Erlebens und Strukturierung des Gesprächs erleichtern es dem Arzt, handlungs- und empathiefähig zu bleiben [560], [587], [595]. In Verbindung mit einer Haltung wertschätzender Achtung, Aufrichtigkeit und Empathie gegenüber der Person, erhöhen sie die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient dem Arzt vertrauen kann, dass er sich nicht fallengelassen fühlt und eigene Ressourcen entdecken und nutzen kann [589], [591], [596], [597], [598].“ [549]

Es kann erforderlich sein, zwischen das Aufklärungsgespräch über Diagnose und ersten Therapieversuch ein zeitliches Intervall für die partizipative Entscheidung einzuräumen. „Für den Patienten geht es dabei um einen Prozess der schrittweisen inneren Annäherung an die neue Wirklichkeit in seinem eigenen Tempo, den Ärzten und anderen an der Behandlung beteiligten Berufsgruppen mit kontinuierlicher Bereitschaft zu weiteren Gesprächen wirksam unterstützen können [589], [599].“ [549] Die Gesprächsinhalte in einer potentiell kurativen Behandlungssituation unterscheiden sich von denen in einer palliativen Erkrankungssituation. In der palliativen Behandlungssituation stehen beim zentralen Wunsch der Patienten nach Lebensverlängerung bei guter Lebensqualität bzw. Symptommelinderung sehr unterschiedliche prinzipielle Therapieoptionen und -sequenzen im Fokus. Eine frühzeitige Integration der Palliativversorgung soll angestrebt werden [600] (siehe Kapitel 8.2.1).

7.3.2 Aufklärung über Behandlungsmaßnahmen

Der aufklärende Arzt soll die Empfehlungen für eine spezielle Behandlungsform in verständlicher Sprache erläutern, Grundsätze der Behandlung, Nutzen und Risiken darstellen. Alternativen in der Behandlung, z.B. im Rahmen einer Teilnahme an klinischen Studien, sind zu erklären. Auch die Nebenwirkungen oder Spätfolgen einer Behandlung mit ihren Auswirkungen auf die Lebensführung und Lebensqualität des Patienten sind zu erörtern. Auf das Recht, eine zweite Meinung einzuholen, soll hingewiesen werden und die Realisation unterstützt werden. Die Möglichkeiten einer onkologischen Nachsorge und der Rehabilitation nach abgeschlossener Behandlung sollen ebenfalls angesprochen werden, wie auch vorhandene Angebote psychoonkologischer, spiritueller und sozialrechtlicher Unterstützung sowie Leistungen durch Selbsthilfegruppen. Bei Bedarf sind entsprechende Kontakte sind zu vermitteln.

Inhalt der Aufklärungsgespräche sollte neben der Diagnose und der therapeutischen Optionen auch die Prognose sein. Die meisten Patienten wünschen sich, dass die Ärzte sie vollständig aufklären und die Prognose ehrlich benennen [567], [568], [601]. Eine Kommunikation, die sich an den aktuellen Bedürfnissen, Problemlagen und Präferenzen von Patienten orientiert (Patientenzentrierung), hat günstige Auswirkungen auf Behandlungszufriedenheit, Entscheidungsfindung, seelisches Befinden bzw. psychische Belastung und körperliche Beschwerden [549], [556], [596], [602], [603].

7.3.3 Gespräche über schwerwiegende Änderungen im Krankheitsverlauf

Hinsichtlich der Aufklärung von Patienten und Angehörigen über schwerwiegende Änderungen im Krankheitsverlauf wird auf die Empfehlungen aus dem Kapitel 6.3. der S3-Leitlinie Palliativmedizin verwiesen [549].

Für die Aufklärung von Tumorrezidiven nach kurativer Therapie bzw. über ein Nicht- bzw. nicht ausreichendes Ansprechen auf die tumorspezifische Therapie in einer palliativen Erkrankungssituation gelten die Grundlagen der patientenzentrierten Kommunikation [560], [561], [562]. „Schwerwiegende Veränderungen im Krankheitsverlauf durch das Wiederauftreten oder Fortschreiten der Tumorerkrankung, den ausbleibenden Erfolg der Tumorthherapie oder der nahende Tod konfrontieren Patienten mit Begrenzungen von Lebenszeit und -perspektiven und können krisenhaftes Erleben auslösen [590].“ [549]. „Die Behandlung von Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsphasen mit häufigen Übergängen und Grenzsituationen sowie die Begleitung ihrer Angehörigen stellt an die an der Behandlung Beteiligten hohe Anforderungen im Hinblick auf die Kommunikation sowie Interaktion“ [549]. Eine Schulung in kommunikativen Kompetenzen ist für das Behandlungsteam hilfreich, eigene Belastungen zu reduzieren und die Zufriedenheit der Betroffenen zu verbessern [570], [575], [585] (siehe Kapitel 7.2).

7.3.4 Vorrausschauende Versorgungsplanung (Advance Care Planning, ACP)

7.7	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einer nicht heilbaren Lungenkarzinomerkkrankung sollen das Angebot einer vorausschauenden Versorgungsplanung erhalten.	
Evidenzlevel 2	[604] , [605]	
	Konsens	

7.8	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Gegenstand der Gespräche zur vorausschauenden Versorgungsplanung soll sein: • Umfang und Grenzen der Behandlung im Fall (erkrankungs-)typischer sowie häufiger und möglicher Szenarien und Komplikationen; • individuelle Präferenzen hinsichtlich der Versorgung in der letzten Lebensphase, des Betreuungs- und Sterbeortes sowie ggf. der Bestattung; • Benennung eines Vorsorgebevollmächtigten oder Vorschlag eines Betreuers.	
Evidenzlevel 4	[605]	
	Konsens	

Hintergrund

„Die „vorausschauende Versorgungsplanung“ beschreibt einen systematischen, interprofessionell begleiteten Kommunikations- und Implementierungsprozess zwischen Patienten, Angehörigen und relevanten an der Behandlung des Patienten beteiligten Personen. Der Prozess umfasst die bestmögliche Sensibilisierung, Reflexion, Dokumentation und ggf. klinische Umsetzung der Behandlungspräferenzen von Patienten hinsichtlich künftiger hypothetischer klinischer Szenarien.“ [\[549\]](#) „Das Ziel der vorausschauenden Versorgungsplanung ist die bestmögliche Umsetzung der individuellen Präferenzen des betroffenen Patienten und seiner Angehörigen. Diese Präferenzen beziehen sich nicht nur auf das übergeordnete Therapieziel (Lebensverlängerung und/oder Lebensqualität in einer palliativen Situation) und der darauf basierenden Therapieentscheidungen (Therapie der Krebserkrankung sowie von Notfällen und Krisen), sondern ebenso auf Präferenzen und Prioritäten in der verbleibenden Lebenszeit, z. B. hinsichtlich Lebensgestaltung, Lebensort, Sterbeort oder Versorgungs-gestaltung.“ [\[549\]](#)

„Die Gesprächsbegleitung zur vorausschauenden Versorgungsplanung soll frühzeitig im Verlauf sowie wiederholt bei wesentlichen Veränderungen von Befinden und Prognose angeboten werden.“ [\[546\]](#)

In die Gespräche zur vorausschauenden Versorgungsplanung sollen im Einvernehmen mit dem Patienten dessen Angehörige sowie gegebenenfalls Vorsorgebevollmächtigter/ Betreuer einbezogen werden.“ [\[546\]](#)

„Gespräche zu Inhalten des ACP, teilweise unterstützt durch schriftliche Dokumente, führten zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität und des Gemütszustandes der Patienten [\[606\]](#), [\[607\]](#).“ [\[549\]](#) „In den Kohortenstudien zeigte sich, dass die Gespräche zu Inhalten des ACP mit einer signifikant geringeren Rate aggressiver Therapien in der letzten Lebenswoche sowie mit einer früheren Aufnahme in Hospizen assoziiert waren. Weniger aggressive Therapien in der letzten Lebenswoche gingen mit einer höheren Lebensqualität sowohl der Patienten als auch der trauernden Angehörigen einher [\[305\]](#), [\[608\]](#), [\[609\]](#). Gespräche zu Inhalten des ACP waren mit einer signifikant erhöhten Rate an Präferenz orientierter Therapie verbunden [\[610\]](#).“ [\[549\]](#)

Levoy et al. [\[604\]](#) fanden in ihrer Metaanalyse spezifisch für die Krebspopulation signifikante Zusammenhänge zwischen ACP und einer Reduktion aggressiver EoL-Interventionen. Allerdings basiert ein Großteil dieser Evidenz auf Beobachtungsstudien, die anfälliger für Bias sind. Im Gegensatz dazu untersuchten [\[611\]](#): What is the evidence for efficacy of advance care planning in improving patient outcomes? A systematic review of randomised controlled trials. in einer systematischen Übersichtsarbeit ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien zur Wirksamkeit von ACP. Die Autor:innen fanden dabei vor allem für proximal beeinflusste Zielgrößen wie die Präferenzklärung, Kommunikationsqualität und Kongruenz mit Stellvertretenden konsistente positive Effekte, während die Evidenz für distale Outcomes wie Lebensqualität oder Sterbeort begrenzt blieb. Diese Ergebnisse unterstreichen die kommunikative Wirkkraft von ACP, relativieren aber überhöhte Erwartungen an strukturell schwer veränderbare End-of-Life-Parameter.

7.3.5 Thematisieren von Tod und Sterben

7.9	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Patienten mit einer nicht heilbaren Lungenkarzinomerkkrankung soll frühzeitig und bei Krankheitsprogress die ausdrückliche Bereitschaft vermittelt werden, über das Sterben an der Erkrankung zu sprechen. Dabei sollten auch Worte wie „Sterben“ und „Tod“ von den an der Behandlung Beteiligten in einfühlsamer und situativ angemessener Weise ausgesprochen werden.	
	Konsens	

7.10	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Der Äußerung eines Sterbe-/Todeswunsches eines Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung soll mit Empathie und Gesprächsbereitschaft begegnet werden.	
	Konsens	

Hintergrund

„Gespräche über Sterben und Tod gehören zu den großen Herausforderungen in der Behandlung von Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. Untersuchungen haben Defizite in der Kommunikation über die Themen „Prognose, Lebensende und Tod“ gezeigt [612], [613], [614], [615], [616], [617]. Es bedarf einer besonderen Aufmerksamkeit und dem Bewusstsein über die Bedeutung dieser Gesprächsinhalte, um dem Patienten und seinen Angehörigen frühzeitig und wiederholt im Krankheitsverlauf ein offenes Gespräch über das Sterben in allen Dimensionen anzubieten. Gespräche über Sterbe-/Todeswünsche sollten ebenfalls proaktiv erfolgen [618], [619].

Die meisten Patienten möchten über Belange des Lebensendes sprechen [620], [621], [622], [623]. Wenn Patienten diese Inhalte nicht selbstständig thematisieren, sollte nicht angenommen werden, dass diese Inhalte nicht angesprochen werden möchten. Das Bedürfnis der Patienten nach Information und Gespräch soll aktiv und empathisch erfragt werden. Der Gesprächszeitpunkt im Erkrankungsverlauf und die Informationstiefe sollten von den Patienten und ihren Angehörigen festgelegt werden [620]. Ärzte sollen im Gespräch über das Lebensende in klaren Worten mit den Patienten und ihren Angehörigen sprechen. Es wird deshalb empfohlen, dass Worte wie „Sterben“ und „Tod“ von den an der Behandlung Beteiligten in einfühlsamer und situativ angemessener Weise ausgesprochen werden [624], [625]. Gerade wenn Patienten selbst ahnen, dass Sterben und Tod für sie eine reale Bedeutung erlangen, können sie Trost und Sicherheitsgefühl dadurch erfahren, dass sie mit dieser Thematik nicht allein gelassen werden. Instrumente wie Gesprächsleitfäden können hilfreich sein, damit diese Inhalte nicht übergangen werden [626], [627].“ [549]

8 Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

8.1 Bedeutung von Alter, Komorbidität, prognostischer Einschätzung und Symptomlast als Selektionskriterium für Therapiemaßnahmen

8.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Ein höheres Lebensalter sollte kein alleiniger Ausschlussgrund zur Behandlung mit einer Therapiemodalität (Chemotherapie, Radiotherapie, Operation) sein. Von größerer Relevanz ist das Spektrum der Komorbiditäten.	
	Starker Konsens	

In verschiedenen retrospektiven Kohortenanalysen wurde, bezogen auf Registerdaten bzw. auf Daten einer Institution, beim NSCLC analysiert, welchen Einfluss Komorbidität, Aktivität im täglichen Leben und Lebensalter auf

- Indikationsstellung für eine intensive Therapie und
- Outcome haben.

Zur Erfassung von Komorbidität/Aktivität im täglichen Leben wurden unterschiedliche Scores eingesetzt (Cumulative Illness Rating Score – Geriatric; Charlson Comorbidity Index; Simplified Comorbidity Score). Die Analysen zeigen, dass:

- Ein höheres Lebensalter sollte kein alleiniger Ausschlussgrund zur Behandlung mit einer Therapiemodalität (Chemotherapie, Radiotherapie, Operation) sein.
- ein Komorbiditätsscore ein besserer Prädiktor für postoperative Komplikationen ist als einzelne Komorbiditäten [628] und ältere Patienten (> 75 Jahre) ohne relevante Komorbidität gleichermaßen von einer Resektion profitieren wie jüngere [629].
- im Hinblick auf die Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie ein ungünstiger Komorbiditätsscore prädiktiv ist für ein ungünstigeres Outcome (nicht aber ein höheres Alter), allerdings die Indikationsstellung für eine Radiochemotherapie nicht nur vom Komorbiditätsscore, sondern auch vom Alter beeinflusst wird [630].
- ältere Patienten – unabhängig vom Komorbiditätsprofil – seltener eine Chemotherapie erhalten als jüngere [631].
- unter definierter Therapie ein Komorbiditätsscore prädiktiven Charakter für das Outcome hat, nicht aber das Alter [632].

Diese Daten zeigen, dass höheres Lebensalter kein alleiniger Ausschlussgrund zur Behandlung mit einer Therapiemodalität (systemische Therapie, Radiotherapie, Operation) bzw. Durchführung einer intensiven Therapie sein sollte. Von größerer Relevanz ist das Spektrum der Komorbidität. Angesichts der Bedeutung von Komorbidität bzw.

dem Aktivitätsprofil im täglichen Leben sollten entsprechende Scores in Studien prospektiv geprüft werden.

8.2 Konzept der frühzeitigen Integration palliativmedizinischer Versorgung

8.2.1 Einleitung

Die frühe und routinemäßige Integration der Palliativversorgung versteht sich als eine Verbindung onkologischer und palliativmedizinischer Versorgung in einem Behandlungskonzept - in Abhängigkeit von der Phase der Krebserkrankung, kontinuierlich angepasst an den Bedarf und die Belastungen der Patienten und seiner Angehörigen im Verlauf [600], [633]. Hierbei handelt es sich um einen kooperativen und nicht konkurrierenden Charakter der Fachbereiche durch die Hinzuziehung einer weiteren Disziplin und die Therapieführung durch den primär behandelnden Pneumologen bzw. Onkologen.

Das Konzept der frühzeitigen Integration von Palliativversorgung bei Patienten mit nicht-heilbarer Lungenkarzinomkrankung umfasst ein komplexes Angebot medizinischer und kommunikativer Kompetenz mit dem Ziel, für die jeweilige Patientensituation individuell angepasste und angemessene Therapieempfehlungen zu geben, eine rasche Symptomkontrolle zu erreichen und durch eine vorausschauende Versorgungsplanung (ACP – siehe Kapitel 6.6) die Lebensqualität und erheblich einschränkende Begleitsymptome zu verbessern. Mehrere positive Studien konnten eine signifikante Effektstärke der frühzeitigen Integration von Palliativversorgung auf Lebensqualität und Depression bei Patienten mit metastasierten Lungenkarzinom belegen [600], [634], [635], [636], [633]. Außerdem ließ sich eine Reduktion onkologischer Therapien, ein verlängerter Zeitraum zwischen der letzten Chemotherapie und dem Versterben und damit der Zeitraum der hospizlichen Begleitung, ein verbessertes Verständnis der Prognose, eine geringere Belastung von Angehörigen sowie eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens zeigen. Des Weiteren wurden mehr Voraussetzungen bezüglich Reanimationssituationen erstellt und es wurden weniger Patienten in der Notaufnahme oder im Krankenhaus aufgenommen [637], [638], [639], [640], [641]. Als Nebeneffekt fiel auf, dass durch die frühzeitige Einbeziehung palliativer Strukturen Kosten reduziert werden konnten [637], [642], [643]. Temel et al haben 2024 gezeigt, dass das gestufte Modell der Palliativversorgung eine bedarfsorientierte Betreuung mit geringerem Ressourceneinsatz ermöglicht – bei gleichzeitig positiven Effekten auf die Lebensqualität der Patient:innen. Es bietet insbesondere in ressourcenlimitierten Kontexten eine skalierbare Alternative zur frühzeitigen, kontinuierlichen Mitbetreuung [633]. In diesem Modell wird die spezialisierte Palliativversorgung bei definierten Auslösern integriert; ein kontinuierliches Symptomassessments ist hierbei Voraussetzung.

Für die Empfehlung einer frühen Integration der Palliativversorgung ist die Studienlage für das metastasierte Lungenkarzinom beispielhaft, da bereits zum Diagnosezeitpunkt 40% aller Patienten mit Lungenkarzinom Fernmetastasen aufweisen. Die Symptomlast ist hoch und oft diagnoseführend. Das mediane Gesamtüberleben der Patient:innen hat sich unter den veränderten Therapiemöglichkeiten auf ca. 12 bis 20 Monate verbessert. Neuere Therapieansätze erhöhen die 5-Jahres-Überlebensquote auf bis zu 23,6 % (<https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/daten->

[bankabfrage_stufe1_node.html](#)). Dennoch sind die Belastungen der Patient:innen weiter hoch. Somit stellt der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität ein wesentliches Therapie/Interventionsziel dar.

Die Erkenntnis des Nutzen eines frühzeitigen integrativen Konzeptes zwischen onkologischer Standardtherapie und palliativer Behandlung führte in den USA bereits zu offiziellen Empfehlungen onkologischer und pneumologischer Fachgesellschaften, Lungenkrebs-Patienten im fortgeschrittenen Stadium eine frühzeitige palliativmedizinische Mitbetreuung anzubieten [644]. Auch in der S3-Leitlinie für Palliativmedizin wird dieses Konzept empfohlen, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Langversion 2.2, 2020, AWMF-Registernummer: 128/001OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>.

8.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einer nicht-heilbaren Lungenkarzinomerkkrankung sollen nach Diagnosestellung frühzeitig das Angebot einer Integration von Palliativberatung und -versorgung erhalten.	
Evidenzlevel 3	[645] , [606] , [637] , [600] , [633]	
	Konsens	

8.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Das Angebot zur Integration von Palliativberatung und -versorgung bei Patienten mit einer nicht-heilbaren Lungenkarzinomerkkrankung sollte frühzeitig (innerhalb der ersten 2 Monate) nach Diagnosestellung erfolgen.	
Evidenzlevel 3	[606] , [633]	
	Konsens	

8.4	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Die palliative Versorgung sollte durch palliativmedizinische qualifizierte Fachkräfte in allen palliativmedizinisch relevanten Dimensionen (physische, psychische, soziale und spirituelle Bedürfnisse) erfolgen und dokumentiert werden.	
Evidenzlevel 3	[645] , [606] , [637] , [600] , [633]	
	Konsens	

8.5	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Im Rahmen der Palliativberatung und -versorgung von Patienten mit nicht-heilbarer Lungenkarzinomkrankung sollten folgende Aufgaben bewältigt werden: • regelmäßiges Einschätzen physischer, psychosozialer und spiritueller Belastungen und Behandlung der entsprechenden Symptome • Beratung und Koordination von Hilfestellungen • aktive Initiierung von Gesprächen über Voraussetzungen mit Blick auf mögliche Komplikationen und auf Aspekte des Lebensendes • Wahrnehmung von Belastungen in der Familie und bei Freunden mit Angebot der Unterstützung Beratungen und Vermittlung hospizlicher, pflegerischer und anderer Versorgungsangebote.	
Evidenzlevel 3	[645] , [606] , [646] , [637] , [600] , [647]	
	Konsens	

8.6	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2026
EK	Neben einer frühzeitigen Palliativberatung sollte ein standardisiertes Symptomassessments regelmäßig durchgeführt werden, um eine bedarfsorientierte Integration von Palliativversorgung zu ermöglichen.	
	Starker Konsens	

8.7	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Strukturierte Palliativversorgung sollte in Entscheidungsprozesse bei Patienten mit einer nicht-heilbaren Lungenkarzinomerkkrankung integriert werden (z.B. durch Beteiligung an interdisziplinäre Tumorkonferenzen oder durch einen palliativmedizinischen Konsildienst).	
	Konsens	

Hintergrund

Die nicht-heilbare Lungenkarzinomerkkrankung ist die erste Tumorentität, für die der Nutzen einer frühen Einbeziehung der Palliativmedizin in die Behandlung wissenschaftlich belegt ist [600], [606], [637], [645]. In bewährten Modellen zur Umsetzung findet diese Integration innerhalb von wenigen Wochen nach Diagnose eines unheilbaren Erkrankungsstadiums statt [600], [647], [648], [649], [650].

Die kooperierende palliative Mitversorgung muss durch qualifizierte palliativmedizinische Fachkräfte in allen palliativmedizinisch relevanten Dimensionen (physische, psychische, soziale und spirituelle Bedürfnisse) erfolgen. Sie ist zu dokumentieren. Sollte in diesen Beratungen eine hohe Komplexität festgestellt werden, soll die spezialisierte Palliativversorgung aktiviert werden. Die Einbindung von spezialisierten Fachkräften der Palliativversorgung muss sich an den Bedürfnissen der Patient*innen orientieren, sollte aber auch Fragen der Verfügbarkeit berücksichtigen [651], [633].

Die Multidimensionalität legt nahe, dass ein multiprofessioneller Ansatz der palliativen Mitbetreuung sinnvoll ist. Die Beratung soll als eigenständiger Termin mit definierten Rahmenbedingungen stattfinden. Die Studienlage legt nahe, dass es definierte Kriterien geben muss, die eine frühzeitige palliative Mitbetreuung auslösen. Die Symptome und Belastungen werden v. a. dann erkannt und behandelt, wenn die Patienten aktiv, routinemäßig und strukturiert befragt werden [652].

Aus der Erfahrung heraus, dass allgemeine Empfehlungen nicht ausreichen, wurden von Gärtner et al diagnosespezifische Kriterien für den optimalen Zeitpunkt palliativer Interventionen für verschiedene Malignome entwickelt [653], [654]. Bei Lungenkarzinompatienten wurden in dieser Arbeitsgruppe folgende Kriterien festgelegt: jede Neuerkrankung im metastasierten Stadium und jedes inoperable Rezidiv. Hier zeigten sich nach Einführung der definierten Auslösekriterien positive Hinweise für eine gelungene frühere Integration der palliativen Mitversorgung [653]. Als primärer Auslöser für die Integration von spezialisierter Palliativversorgung wurden von Ferrell et al folgende Kriterien identifiziert [8]: (1) Überraschungsfrage: Sie wären nicht überrascht, wenn der Patient innerhalb der kommenden 12 Monate versterben würde? (Antwort: Nein), (2) häufige Krankenhaus-Einweisungen, (3) stationäre Einweisung aufgrund schwer zu kontrollierender körperlicher oder psychischer Symptome, (4) komplexe Pflegeanforderungen, (5) zunehmende Gewichtsabnahme (6) komplexe soziale Belastungen [655]. Lakhani et al. stellen in ihrer retrospektiven Single-center-Studie fest, dass die Nutzung digitaler Hilfsmittel zur Detektion palliativer Bedürfnisse, das strukturierte Assessment von Symptomen sowie die Schulung der Mitarbeitenden der onkologischen Zentren hinsichtlich der Behandlung von Symptomen die Integration

von Palliative Care Palliativversorgung verbessern. Auch die Bewertung der Versorgungsqualität am Lebensende durch das onkologische Zentrum kann den frühzeitigen Einsatz von PC Palliativversorgung vergrößern [650], [656].

Zum Effekt einer frühzeitigen Integration von Palliativversorgung bei Patienten mit einem Lungenkarzinom konnten im Rahmen einer systematischen Recherche der Leitliniengruppe mehrere prospektive, randomisierte Studien identifiziert werden [600], [606], [645], [647] (siehe [Tabelle 31](#)).

Die Studien belegen statistisch signifikante Effekte auf die Lebensqualität und Depression bei Patienten mit metastasiertem Lungenkarzinom [600], [606], [645], [647]. Außerdem konnte in einer Studie eine signifikante Reduktion unnötiger Chemotherapien (60 Tage vor dem Lebensende) [637] und in zwei Studien eine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit gezeigt werden [606], [646].

Regelmässige standardisierte Symptomerfassung

Nationale und internationale Empfehlungen unterstützen ein strukturiertes Symptomscreening als Teil der klinischen Routine und Studien zeigen, dass hierdurch eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden kann [657], [658]. Auch durch eine regelmäßige digitale Selbsterfassung von Symptomen kann in Kooperation mit Palliativversorgern eine bessere Lebensqualität erreicht werden [659].

Der routinemässige Einsatz standardisierter Assessments zur Erfassung der Symptomlast und nachfolgendem bedarfsgerechten Einsatz (erhöhte Symptomlast, Stadienwechsel) palliativer Behandlungsstrategien ist eine Ergänzung der palliativen Erstberatung in den ersten 8 Wochen nach Diagnosestellung („Stepped Palliative Care“). Das gestufte Palliativversorgungsmodell ermöglicht eine bedarfsorientierte Betreuung mit weniger Ressourcenaufwand, ohne die Lebensqualität der Patient:innen zu beeinträchtigen. Es stellt somit eine skalierbare Alternative zur frühzeitigen, regelmäßigen Palliativversorgung dar, insbesondere in Settings mit begrenzten Ressourcen. Diese Methode ist dem turnusmässigen Konzept der Palliativberatung nicht unterlegen in Bezug auf Lebensqualität und EoL-Kommunikation [633], [660], [661].

Eine zusätzliche Säule der integrierten frühzeitigen Palliativversorgung ist die routinemässige Einbindung eines Palliativmediziners bzw. einer medizinisch-pflegerischen Palliativfachkraft in die Tumorkonferenzen. Nach den Anforderungen der Deutschen Krebsgesellschaft soll in jedem Organzentrum mindestens einmal pro Woche eine interdisziplinäre Tumorkonferenz stattfinden, an der die Hauptbehandlungspartner regelmäßig teilnehmen und in der alle Patienten mit Erstmanifestation oder Rezidiv eines Lungenkarzinoms prätherapeutisch vorgestellt werden müssen. In Tumorkonferenzen ergeben sich häufig Fragestellungen in palliativer Behandlungssituation, die neben der Einleitung tumorspezifischer Maßnahmen auch Anlass für ein palliativmedizinisches Konsil sein sollten. Somit kann die Tumorkonferenz auch Ausgangspunkt einer strukturierten Einbeziehung der Palliativmedizin, z.B. im Sinne der Frühintegration im Tumorstadium IV sein.

Inzwischen liegen mehr Studien vor: zwei Metaanalysen aus 2017 zeigen, dass ein signifikanter Nutzen für die Lebensqualität der Patienten bei frühzeitiger PC besteht. [612], [635]. Die RCT von Vanbutsele et al. [662] berichtet über statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für die Integration von spezialisierter Palliativversorgung bei Krebspatienten.

Tabelle 31: Studienübersicht zur frühzeitigen Integration von Palliativversorgung

Studie	Studienpopulation	Intervention/ Kontrolle	Ergebnisse
Badr, H., et al., 2014 [645]	Fallzahl: N=39 Setting: USA, single center, home based care Patientencharakteristika: 74% weiblich, Alter im Mittel: 68 Jahre, 85% kaukasisch SCLC (5): 16 NSCLC (Stage 3-4) (%): 84	Intervention(s): Manual with six items: Content: strategies for balancing autonomy with soliciting/accepting support, disclosing care/support needs, and supporting/acknowledging the caregiver. 6 weekly 60-minute telephone counseling sessions with a trained interventionist Kontrolle Usual palliative care	Sign. Reduktion von Depressivität und Ängstlichkeit nach Wochen (gemessen mit (Patient Reported Outcomes Measurement Information System) Depressivität 11.65/16.00; SMD=-1.8; <.0001 Ängstlichkeit 12.35/14.84; SMD=-1.3; <.0001>
Bakitas, M. et al., 2009 [606]	Fallzahl: N=161 Setting: USA, 2 sites Patientencharakteristika: 62% männlich, Alter im Mittel: 65 Jahre, 98% kaukasisch married or living with partner: 73% lung: 34%	Intervention(s): Advanced practice nurses with palliative care specialty training conducted 4 initial structures educational and problem solving sessions Manual for: 1) problem solving 2) communication and social support 3) symptom management 4) advanced care planning and unfinished business	Mittleres Überleben 14/8,5 mo Gesamtüberleben 30,4/26,1 mo mittleres follow up 10,7 mo Biasrisiko: unvollständige outcome-Daten

Studie	Studienpopulation	Intervention/ Kontrolle	Ergebnisse
		Kontrolle Usual palliative care	
Temel, J.S. et al., 2010 [600]	Fallzahl: N=77 Setting: USA, single center Patientencharakteristika: 55% weiblich, Alter im Mittel: 64 Jahre, 95% kaukasisch ECOG 0 41% ECOG 1 47% Hirnmetastasen: 26%	Intervention(s) Early palliative care, monthly, with palliative care team routine oncology care Kontrolle standard palliative care and routine oncology care	QoL(tFAC-L) 98,0/91,5/59/53,21/19 Gesamtmortalität 12,9/22,9 % Biasrisiko:
Zimmermann, C. et al., 2014 [647]	Fallzahl: N=461 Setting: Canada, single center, 16 medical oncologists, 24 clinics Patientencharakteristika: 74% weiblich, Alter im Mittel: 68 Jahre, 85% kaukasisch 22% lung cancer (4 clinics)	Intervention(s) Early palliative care intervention with pc physician and nurse once monthly, more often necessary Content: Kontrolle usual cancer care	Kein sign. Unterschied in der LQ weitere Studien notwendig zur richtigen Patientenauswahl für die Intervention Biasrisiko: keine komplette Verblindung möglich, nur ein Zentrum
Temel et al., JAMA 2024 [633]	Fallzahl: N = 507 Setting: Boston, Philadelphia, Durham	Stepped Palliative Care	· Mittelwert Palliativbesuche bis Woche 24: 2,4 vs 4,7 ($\Delta -2,3$; $P < .001$) · FACT L QOL Score (Woche 24):

Studie	Studienpopulation	Intervention/ Kontrolle	Ergebnisse
Randomisierte, offene Nichtunterlegenheitsstudie („stepped“ vs. frühe Palliativversorgung)	Patientencharakteristika: Diagnose innerhalb der letzten 12 Wochen: 78 % NSCLC, 16 % SCLC, 2 % Mesotheliom, Alter Ø 66,5 Jahre, 51 % weiblich, 85 % kaukasisch	– Erstbesuch <4 Wochen nach Einschluss – Weitere Besuche nur bei Stadienwechsel (Behandlung, Hospitalisierung) oder QOL-Abfall ≥ 10 Punkte (FACT-L, alle 6 Wochen) Early Palliative Care – Standard: monatliche Besuche nach Einschluss, plus bei Krankenhausaufnahme	100,6 vs 97,8 ($\Delta +2,9$; NICHT Unterlegenheits-Grenze $-4,5$; LL95 % CI $-0,1$; $P < .001$) · EOL Kommunikation nicht unterlegen · Hospicedauer: 19,5 Tage vs 34,6 Tage ($\Delta -15,1$), NICHT Unterlegenheit nicht erreicht

Inzwischen liegen mehr Studien vor und im Jahr 2017 zeigten zwei Metaanalysen [573, [635](#)] dass ein signifikanter Nutzen für die Lebensqualität der Patienten bei frühzeitiger PC besteht. Die RCT von Vanbutsele et al. [662](#)] berichtet über statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für die Integration von spezialisierter Palliativversorgung bei Krebspatienten.

8.3 Stadium I

8.3.1 Therapie bei funktionell grenzwertig operablen und inoperablen Patienten

8.8	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A/0	Ist bei Patienten mit NSCLC im klinischen Stadium I eine Lobektomie aufgrund von Komorbiditäten oder Lungenfunktionseinschränkung nicht möglich, soll eine anatomische Segmentresektion oder eine stereotaktische Strahlentherapie angeboten werden. Bei Empfehlung zur chirurgischen Therapie kann bei Tumoren $\leq 2\text{cm}$ im äußeren Drittel des Parenchymmantels und zytologisch oder histologisch gesichertem NO-Status eine atypische Keilresektion angeboten werden.	
Evidenzlevel 3	[663], [664], [665], [666], [667], [668], [669], [516], [631], [670], [671], [672], [673], [674], [675], [676], [677], [678], [679], [680], [681], [682], [683], [684], [685], [686], [687], [688], [689], [690], [691], [692], [693], [694], [695]	
	Starker Konsens	

8.9	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Um eine Pneumonektomie zu vermeiden, sollte bei zentralen Tumoren, falls die technische Operabilität dafür vorliegt, eine parenchymsparende Manschettenresektion durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

8.10	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad A	Bei allgemein oder funktionell inoperablen Patienten mit einem NSCLC Stadium I soll eine stereotaktische Strahlentherapie angeboten werden.	
Evidenzlevel 2	[694], [688], [696], [697], [698]	
	Starker Konsens	

8.11	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei der Dosisverschreibung für die Lungenstereotaxie soll die Tumorlokalisation berücksichtigt werden. Für zentrale Tumoren sollen angepasste Dosisregime mit mindestens 4 Fraktionen und einer BED10 von 100-135 Gy angewendet werden. Davon sind sehr zentral gelegene Tumoren im proximalen Bronchialbaum oder in enger Lagebeziehung zum Ösophagus ausgenommen. In diesem Fall kann eine Lungenstereotaxie mit strenger Dosislimitierung der entsprechenden Risikoorgane an spezialisierten Zentren durchgeführt werden, andernfalls eine Bestrahlung in konventioneller Fraktionierung erfolgen.	
	Starker Konsens	

8.12	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei fehlender pathologischer Diagnosesicherung auf Grund zu hohem Risiko soll eine Lungenstereotaxie durchgeführt werden, wenn CT-morphologisch malignitätstypische Kriterien vorliegen, der Befund FDG-PET malignomtypisch ist und mindestens eine Persistenz im Verlauf von mindestens einem Monat besteht. Weiterhin soll eine entsprechende Empfehlung in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard gestellt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Limitierte Resektionen schließen sowohl Keilresektionen als auch anatomische Segmentresektionen ein. Sie werden angewendet zur Entfernung kleinerer Tumoren in der Lungenperipherie und erfordern die intralobäre Durchtrennung von Lungenparenchym in gegebenenfalls zu geringem Abstand zum Tumor mit der Gefahr der incompletten Resektion (R1/R2) und des Lokalrezidivs.

In einer aktuellen kontrolliert-randomisierten Studie, welche Lobektomie und limitierte Resektionen im Stadium I vergleicht, konnte die Ebenbürtigkeit limitierter Resektionen wie anatomischer Segmentresektion und atypischer Keilresektion im Vergleich zur Lobektomie bei nodalnegativen T1a/b Tumoren bezüglich 5-Jahresüberleben und Rezidivrate nachgewiesen werden [695]. Andere Studien unterstreichen den funktionellen Vorteil gegenüber der Lobektomie [664], [665] oder zeigen die Gleichwertigkeit zur Lobektomie in Bezug auf die Langzeitprognose im Falle von Tumoren mit einem Durchmesser von unter 2 cm, [666], [667]. Patienten, die aufgrund ihrer Komorbidität keine Lobektomie tolerieren, sollten einer limitierten Resektion zugeführt werden. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass eine atypische Keilresektion nur bei peripheren Tumoren kleiner 2 cm im äußeren Drittel des Parenchymmantels und gesichertem N0 Status erfolgen sollte, wobei der Resektionsabstand zum Tumor größer als der Tumordurchmesser sein sollte.

Die Hospitalletalität nach limitierter Resektion wird in einem Bereich von 0 bis 6 Prozent berichtet. Die 30-Tage-Hospitalletalität nach Lobektomie wird mit 3 Prozent in einem Bereich von 0 bis 9 Prozent berichtet [669], [668].

Manschettenresektion versus Pneumonektomie

Bei Tumoren, die aufgrund des zentralen Sitzes eine Pneumonektomie erfordern, stellt die Manschettenresektion eine Alternative zur Pneumonektomie dar. Bronchus-Manschettenresektionen wurden erstmals eingeführt, um bei Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion möglichst viel gesundes Lungenparenchym zu erhalten. Heutzutage stellt sich die Frage, ob Manschettenresektionen auch für Patienten mit normaler Lungenfunktion, bei denen auch eine Pneumonektomie möglich wäre, empfohlen werden sollten [516].

Die Manschettenresektion erlaubt ein parenchymsparendes Vorgehen und bietet sich als Alternative zur Pneumonektomie an, sofern unter Schnellschnittbedingungen ein tumorfreier Rand der Absetzungsebenen erzielt werden kann. Es existieren keine randomisiert-kontrollierten Studien, die die Pneumonektomie mit der Manschettenresektion vergleichen.

Es wurden systematische Reviews in diese Empfehlung eingeschlossen, die die Manschettenresektionen mit der Alternative einer Pneumonektomie bei kurativer Resektion von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen vergleichen.

Es wurden 2 Übersichtsarbeiten gefunden, die Manschettenresektionen mit der Alternative einer Pneumonektomie bei kurativer Resektion von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen vergleichen [631], [516]. Die eine Übersichtsarbeit stellt Arbeiten zusammen, die eine Manschettenresektion auch bei eingeschränkter Lungenfunktion einschließen, die andere Übersichtsarbeit schließt nur Studien ein, bei denen Patienten mit Manschettenresektionen lungenfunktionell auch eine Pneumonektomie toleriert hätten.

Die erste Übersichtsarbeit fasst 10 retrospektive Studien zusammen (n=1083), wobei nicht immer der pT- oder pN-Status angegeben wurde und somit die Studien hinsichtlich der therapierten Tumorstadien schlecht beurteilt werden können. Die durchschnittliche 5-Jahresüberlebensrate nach Manschettenresektion im Stadium II betrug 41 %. Die Lokalrezidivrate nach Manschettenresektion betrug durchschnittlich 15 % [631].

Bei der zweiten Übersichtsarbeit handelt es sich um eine Metaanalyse, die 860 Manschettenresektionen mit 746 Pneumonektomien aus 12 Studien vergleicht [516]. In dieser Arbeit zeigt sich ein signifikanter Unterschied der therapierten Tumorstadien zwischen den beiden Gruppen (p=0,001). Die durchschnittlichen 5-Jahresüberlebensraten waren in den beiden Gruppen vergleichbar (51,4 % bei Manschettenresektionen vs. 49,1 % bei Pneumonektomien). Die durchschnittliche mediane Überlebenszeit war jedoch bei Patienten mit Pneumonektomien signifikant geringer als bei Patienten mit Manschettenresektionen (70 mo. vs. 50 mo.; p=0,02).

In der zweiten Übersichtsarbeit wird auch die Letalität genauer betrachtet, jedoch nicht auf die Morbidität eingegangen. Die durchschnittliche Letalität betrug 4,1 % nach Manschettenresektion und 6 % nach Pneumonektomie (p=0,3) [516]. Die Letalität nach Manschettenlobektomie ist damit mit der nach Standard-Lobektomie vergleichbar (siehe Risiko der Operation).

Der Vorteil von Manschettenresektionen ist der Erhalt von gesundem Lungengewebe, der sich auf die mediane Überlebenszeit auswirkt, aber keinen Einfluss auf die 5-Jahresüberlebensrate hat. Die Letalität nach Manschettenlobektomie ist mit der nach Standard-Lobektomie vergleichbar und tendenziell geringer als nach Pneumonektomie.

Die Manschettenresektion ist trotz etwas höherer Lokalrezidivrate eine Alternative zur Pneumonektomie nicht nur bei funktionell eingeschränkten Patienten, da sie durch Parenchymerhalt die spezifischen Komplikationen und Spätfolgen der Pneumonektomie verhindert und mit einer signifikant verlängerten medianen Überlebenszeit assoziiert war.

Stereotaktische Radiotherapie im Stadium I

Etwa 12 – 25 % der Patienten mit NSCLC sind auf Grund von Komorbiditäten funktionell inoperabel [685], [673]. Die Lungenstereotaxie (SBRT) erreicht bei Patienten in den frühen Stadien I und IIA hohe Raten an lokaler Kontrolle in der Größenordnung von 79 – 95 % und einen kurativen Erfolg im Sinne eines krankheitsspezifischen Überlebens nach 5 Jahren in 73 – 82 % [670]. Auf Grund ihrer therapeutischen Überlegenheit im Vergleich zur hochdosierten, konventionell fraktionierten 3D-konformalen Strahlentherapie [671], stellt die SBRT nun den Therapiestandard für die inoperablen frühen Stadien dar.

Die Durchführung der SBRT setzt eine entsprechende für Hochpräzisionstechniken geeignete Ausstattung und Erfahrung des Zentrums sowie eine anspruchsvolle Qualitätssicherung voraus. Für die Körperstereotaxie werden üblicherweise dedizierte stereotaktische Lagerungsmittel wie etwa individuell abformbare und formstabile Vakuumsysteme verwendet. Darüber hinaus ist zur Zielvolumendefinition eine bildgebende Kontrolle der Atemexkursion des Tumors durch atemgetriggerte 4D-Computertomographie-Serien in Bestrahlungsposition notwendig. Detaillierte Standards zur Zielvolumendefinition, Dosisverschreibung und medizinphysikalischen Qualitätssicherung in der Hochpräzisions-Strahlentherapie des Lungenkarzinoms sind u. a. in Leitlinien bzw. Positionspapieren der Fachgesellschaften EORTC [699], DEGRO [670] und AAPM [674] definiert. Bei den im Folgenden genannten Dosierungsangaben handelt es sich in der Regel um die Referenzdosis, die das Zielvolumen umschließt. Die tatsächliche Dosisverteilung ist dabei durch weitere Parameter wie die Zielpunktdosis, den Berechnungsalgorithmus und die Planungstechnik definiert. Daher ist die exakte dosimetrische Umsetzung klinisch validierter Protokolle und Qualitätsstandards unumgänglich. Generell wird üblicherweise zwischen zwei SBRT-Fraktionen ein Intervall von mindestens 40 Stunden eingehalten.

Zur SBRT gibt es eine Vielzahl klinischer Studien, in denen z.T. sehr unterschiedliche Dosis- bzw. Fraktionierungsregime angewendet wurden. Es existieren klinisch hinreichend validierte Dosisverschreibungen, die ein klinisch sinnvolles Verhältnis von Tumorkontrolle und Nebenwirkungen aufweisen. Bedeutsam ist der BED10 – Wert als Maß für die biologisch effektive Dosis und zur Definition eines therapeutischen Zielbereichs. In einer retrospektiven japanischen Studie an 257 mit SBRT behandelten Patienten mit NSCLC im Stadium I zeigte sich eine signifikant geringere Lokalrezidivrate mit einer BED10 $\geq$ 100 Gy vs. BED10 < 100 Gy (8,4 % vs. 42,9 %, p [686]. Stahl et al. führten eine größere retrospektive, multizentrische Analyse durch zur SBRT des NSCLC im Stadium T1-2 N0 [675]. Die höhere BED10 $\geq$ 105 Gy (n = 581) vs. BED10 <

105 Gy (n =166) war auch nach Adjustierung von Prognosefaktoren in beiden Gruppen mit einem signifikant verbesserten medianen Überleben assoziiert (28 Monate vs. 22 Monate, p [676].

Für die Wahl eines entsprechenden Dosiskonzeptes sind weiterhin die Tumorlokalisation und die Nähe zu kritischen Normalgeweben entscheidend. Eine kritisch erhöhte Toxizitätsrate bei zentraler Tumorlokalisation zeigte sich in einer prospektiven Studie, in der mit 3x 20 Gy (T1-Tumore) bzw. 3x 22 Gy (T2-Tumore) sehr hohe Dosen appliziert wurden [677]. Als „zentral“ werden dabei alle Tumoren innerhalb eines 2 cm großen Saumes um den proximalen Bronchialbaum klassifiziert. In einer retrospektiven Analyse von 63 Patienten mit zentraler Tumorlokalisation oder Tumoren nahe dem Perikard oder Mediastinum, die mit 8x 7,5 Gy behandelt wurden, zeigte sich keine exzessive Toxizität im Vergleich mit 445 Patienten mit aggressiver dosierter SBRT von Tumoren in peripherer Lokalisation (3x 20 Gy oder 5x 12 Gy) [678]. Beide Gruppen hatten eine vergleichbare lokale Kontrolle nach drei Jahren (92,6 % für zentrale vs. 90,2 % für periphere Lokalisationen, p = 0.9). In einer Dosisfindungsstudie der RTOG für zentrale Lokalisationen wurde mit 5x 12 Gy die höchste Dosisstufe (n=33) erreicht; diese war effektiv bezüglich der lokalen Kontrolle (87,9 % nach 2 Jahren) und führte zu einer akzeptablen dosislimitierenden Toxizität bei 7,2 % der Patienten [679]. Entsprechend wurde auch in einem systematischen Review von 20 Studien (315 Patienten mit zentralen Tumoren) bestätigt, dass bei Wahl angepasster Dosisregime und Berücksichtigung definierter Normalgewebsgrenzen die SBRT auch in zentralen Lokalisationen mit moderatem Risiko durchführbar ist [680]. Die „ultrazentrale“ Tumorlokalisation, d. h. die Überlappung des Zielvolumens mit dem proximalen Bronchialbaum, oder die unmittelbar an den Ösophagus angrenzenden Tumoren sind hiervon allerdings ausgenommen. Für solche Patienten sollte die Durchführbarkeit einer SBRT mit abgeschwächten Dosisregimen an Hochvolumen-Zentren individuell geprüft werden.

Eine für periphere Lokalisationen häufig verwendete Dosierung ist die Gabe von 3x 15 Gy wie von der AG Stereotaxie der DEGRO empfohlen und spezifiziert [670]. Unter Beachtung eines adäquaten Korridors in der Wahl der BED können prinzipiell auch alternative Dosierungsschemata eingesetzt werden. Die insgesamt günstige Langzeitverträglichkeit der SBRT in peripheren Lokalisationen wurde in einer zentrumsübergreifenden Analyse von 505 Patienten [681] bestätigt. Eine Pneumonitis $\geq$ Grad II wurde lediglich in 2 %, Rippenfrakturen wurden in 8 % der Fälle beobachtet. Dosis- und volumenabhängig lag das 2-Jahres-Risiko für ein Schmerzsyndrom im Bereich der Thoraxwand bei 140 Patienten mit einer SBRT für periphere Tumoren bei 20,1%, die mediane Dauer bis zu dessen Auftreten betrug 12,6 Monate [682].

Eine größere Anzahl von retrospektiven wie prospektiven Studien beinhaltet Patienten, bei denen die SBRT ohne vorangehende histologische Sicherung durchgeführt wurde. Dieses Vorgehen ist in begründeten Ausnahmefällen zu rechtfertigen, wenn bei massiv eingeschränkter funktioneller Situation des Patienten das Pneumothorax-Risiko einer CT-gesteuerten Punktion unverhältnismäßig ist. Zusätzlich müssen bildgebende Kriterien eindeutig auf ein Lungenkarzinom hinweisen, z. B., wie in einer prospektiven kanadischen Studie definiert, der CT-basierte Größenprogress in einem Intervall von mindestens einem Monat und/oder FDG-PET-positive Befunde und eine entsprechende Empfehlung durch ein Thorax-Onkologisches Tumorboard erfolgen [683]. In einer prospektiven niederländischen SBRT-Studie wurden 209 Patienten mit pathologischer Diagnose und 382 Patienten ohne Histologie mit streng definierter radiologischer Diagnose eines Lungenkarzinoms behandelt. Die beiden Subgruppen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich des medianen Gesamtüberlebens und der

lokalen Kontrolle nach 3 Jahren [684]. Mittels validierter Diagnosemodelle unter Einbindung des FDG-PET (19) ergab sich in einer post-hoc Analyse für die nur klinisch diagnostizierten Patienten im Vergleich zu jenen mit pathologischer Diagnose kein signifikanter Unterschied in der Malignitätswahrscheinlichkeit (92.5 % vs 94.8 %).

Vergleich von SBRT und Resektion bei funktionell grenzwertigen Patienten

Die Kriterien zur zuverlässigen Abschätzung der Operabilität – bezüglich unterschiedlicher Resektionsausmaße sind in Kapitel Kapitel 6.7 dieser Leitlinie ausführlich dargestellt. In der ACOSOG Z4032-Studie wurde – noch restriktiver – bereits Patienten mit einer FEV1 $\leq$ 50 % und/oder einer DLCO $\leq$ 50 % ein hohes Risiko für eine Lobektomie attestiert [693].

Es liegen keine prospektiven Studien zum Vergleich zwischen SBRT und (limitierter) Resektion bei funktionell eingeschränkt operablen Patienten vor. Palma et al. haben die Ergebnisse der SBRT vs. OP bei Patienten mit COPD GOLD III-IV in einem systematischen Review mit Einschluss einer eigenen Serie verglichen [687]. Die 30-Tages-Mortalität war bei den operierten Patienten (gewichtet) 10 %, bei den Patienten, die mit SBRT behandelt wurden, betrug sie 0 %. Mit beiden Modalitäten konnten hohe lokale Kontrollraten von $\geq$ 89 % und ein jeweils vergleichbares 1-Jahres- bzw. 3-Jahres-Überleben erzielt werden.

Mittels Propensity-Score-Matching konnte allerdings gezeigt werden, dass das Langzeitüberleben bei Patienten, die mit parenchymsparender Operation behandelt wurden, über dem der Patienten mit stereotaktischer Strahlentherapie lag [698], [700], [701], [702].

Die Ergebnisse mehrerer retrospektiver Studien zum Vergleich von SBRT und limitierter Resektion sind in ihren Ergebnissen insgesamt nicht eindeutig und offenbar einem ausgeprägten Selektionsbias unterworfen [688], [689], [690], [691], [692]. Wesentlich ist in diesen therapeutischen Grenzsituationen, über die Empfehlung der Tumorkonferenz hinaus, den Patienten adäquat in die Entscheidungsfindung bezüglich operativer und strahlentherapeutischer Alternative einzubinden.

8.3.2 Therapie bei funktionell operablen Patienten

8.13	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium I soll bei adäquater Lungenfunktion und fehlenden Kontraindikationen eine radikale Resektion angeboten werden, deren Ziel die R0-Tumorentfernung ist.	
Evidenzlevel 2	[631] , [703] , [704] , [705] , [706] , [707] , [708] , [709] , [710] , [701] , [711] , [712]	
	Starker Konsens	

8.14	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad A	Beim NSCLC im Stadium I soll bei ausreichender kardiopulmonaler Funktion die radikale Resektion als Lobektomie durchgeführt werden. Bei Tumoren $\leq 2\text{cm}$ im äußeren Drittel des Parenchymmantels und zytologisch oder histologisch gesichertem N0-Status ist eine anatomische Segmentresektion der Lobektomie hinsichtlich Kuration ebenbürtig, sofern am Lungenparenchym ein Resektionsabstand erzielt werden kann, der größer ist als der Tumordurchmesser.	
Evidenzlevel 3	[703] , [704] , [481] , [631] , [706] , [713] , [709] , [714] , [715] , [716] , [717]	
	Starker Konsens	

8.15	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad B	Beim NSCLC im Stadium I werden nach minimal-invasiver VATS- oder RATS-Lobektomie im Vergleich zur konventionellen offenen Lobektomie - bei gleichwertigem onkologischem Ergebnis - weniger postoperative Komplikationen und weniger postoperative Schmerzen beobachtet, woraus eine verbesserte Lebensqualität und ein kürzerer Krankenhausaufenthalt resultiert. Deswegen sollte die minimal-invasive Lobektomie der konventionellen offenen Lobektomie beim NSCLC im Stadium I vorgezogen werden.	
Evidenzlevel 2	[718] , [719] , [720] , [721] , [722] , [723] , [724]	
	Starker Konsens	

8.16	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten, die einer kurativen Resektion zugeführt werden, soll eine systematische Lymphknotendisektion erfolgen, um ein genaues Staging zu ermöglichen und um möglicherweise die Prognose zu verbessern.	
Evidenzlevel 2	[725] , [726] , [727] , [728] , [729] , [730] , [731]	
	Starker Konsens	

8.17	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit Brustwandinfiltration ist eine R0-Situation entscheidend und es soll eine en bloc Resektion angestrebt werden.	
Evidenzlevel 3	[631] , [732] , [733] , [734] , [735] , [736] , [737]	
	Starker Konsens	

8.18	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Nach R1-Resektion sollten im Thorax-Onkologischen Tumorboard die weiteren Therapiemöglichkeiten (z.B. Nachresektion oder Strahlentherapie) besprochen werden.	
Evidenzlevel 4	[738]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Operation in kurativer Absicht ist bei funktionell operablen Patienten im Stadium I und II das Verfahren der Wahl. Voraussetzung ist eine adäquate kardiopulmonale Reserve.

Die Lobektomie einschließlich systematischer Dissektion ipsilateraler Lymphknoten ist die empfohlene chirurgische Maßnahme. In seltenen Fällen ist eine Pneumonektomie erforderlich. Bei bestimmter Tumorlokalisation ist eine Manschettenresektion zulässig, sofern ein ausreichender Sicherheitsabstand gewährleistet werden kann.

In einer aktuellen randomisierten Multicenterstudie konnte für Tumoren ≤ 2 cm im Stadium IA1/2 gezeigt werden, dass eine anatomische Segmentresektion der Lobektomie in Bezug auf das Gesamtüberleben gleichwertig ist [715]. Dies konnte in zwei weiteren kontrolliert randomisierten Multicenterstudien bestätigt werden [695]. Morbidität und Letalität waren in diesen drei genannten Studien bei beiden Resektionsformen vergleichbar.

Anhand der aktuellen Datenlage ist somit eine anatomische Segmentresektion nur bei Tumoren kleiner/gleich 2 cm sowie Lokalisation im äußeren Drittel des Parenchymmantels bei invasiv gesichertem N0 Status und einem Resektionsabstand vom Tumor größer als dessen Eigendurchmesser zu rechtfertigen. Falls dies nicht gegeben sein sollte bleibt weiterhin die empfohlene Standardresektionsform die Lobektomie.

In die Entscheidungsfindung zur Durchführung einer sublobären Resektion sollten allerdings weitere Parameter mit einfließen:

1. Das Verhältnis zwischen Milchglasanteil und solidem Anteil des Tumors in der Bildgebung (GGO). Tumoren mit einem Milchglasanteil in der Schnittbildgebung haben eine bessere Prognose als vollständig solide Tumoren [716].
2. Der histologische Nachweis einer Tumorzell dissemination über die Alveolarräume (STAS). Adenokarzinome mit nachgewiesener STAS-Positivität haben im Falle einer sublobären Resektion ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko im Vergleich zu STAS-negativen Adenokarzinomen [717].

Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt für das postoperative Stadium IA 80% bis 90%, für das Stadium IB 73% und für das Stadium II 56% bis 65%. [739]

Die Standarddefinition der *Operationsletalität* bezieht sich auf Todesfälle innerhalb von 30 Tagen postoperativ. Sie wird auch als perioperative Letalität bezeichnet. Die *Operationsmorbidität* definiert unerwünschte Folgen der Operation innerhalb von 30 Tagen postoperativ. Sie kann unterteilt werden in geringfügige und schwerwiegende Folgen.

Eine systematische Übersichtsarbeit [631], die 15 Studien [632], [740], [741], [742], [743], [744], [745], [746], [747], [748], [749], [750], [751], [669], [752] zusammenfasst und weitere 4 Artikel [705], [706], [707], [708] zeigen für offene Operationen bei Lungenkarzinomen eine durchschnittliche Letalität von 3,5 % (Minimum 1 %, Maximum 7,6 %) (Evidenzgrad 2b). Mit zunehmendem Alter nimmt auch die perioperative Letalität zu. Dies ergab eine weitere Review von 37 Studien [713] (Evidenzgrad 2b)

Die o.g. systematische Übersichtsarbeit [631] und weitere 3 Artikel [705], [709], [706] zeigen für offene Operationen bei Lungenkarzinomen eine durchschnittliche Morbidität von 30 % (Evidenzgrad 3b). Die höchste Morbidität findet sich bei ausgedehnten Resektionen wie Pneumonektomien (Evidenzgrad 3b) [710].

Die durchschnittliche 30-Tage-Letalität für offene Resektionen bei Lungenkarzinomen beträgt 3,5 % und die durchschnittliche 30-Tage-Morbidität 30 %.

Hintergrund VATS/RATS

Die Entwicklung der minimal-invasiven videoassistierten thoroskopischen Operationstechnik (VATS/RATS) hat die Diagnostik und Behandlung von Patienten mit unklaren Lungenherden stark beeinflusst. So wird die VATS/RATS heutzutage als Standardverfahren zur Rundherdabklärung eingesetzt. Zusätzlich jedoch wird die VATS/RATS immer häufiger auch für Lungenkarzinomresektionen eingesetzt. Hier wurden insbesondere Artikel berücksichtigt, welche die Rolle der VATS/RATS-Lungenresektion hinsichtlich der onkologischen Radikalität, technischen Durchführbarkeit und Sicherheit untersuchen. Wenige Artikel gingen auf die Kosteneffizienz der VATS/RATS-Resektion im Vergleich zur konventionellen offenen Lungenresektion ein. Des Weiteren ist aufgefallen, dass die verschiedenen VATS-Techniken einer klaren Definition bedürfen. So wurden auch videoassistierte Lungenresektionen über eine Minithorakotomie in dieser Übersichtsarbeit als VATS Resektionen mit eingeschlossen. Nur wenige Publikationen gehen auf die Qualität der geforderten Lymphknotendisektion ein. Mithin sind die Publikationen kaum vergleichbar.

Zur Überprüfung der Effektivität der VATS-Lobektomie im Vergleich zur offenen Lobektomie im Stadium I/II wurden zwei systematische Übersichten [724], [718] und vier randomisiert kontrollierte Studien [719], [720], [721], [723] eingeschlossen. Alle Studien haben Patienten im Stadium I und II untersucht und die VATS-Lobektomie mit der offenen Lungenresektionen hinsichtlich Langzeitüberleben und Auftreten von Rezidiven analysiert. Die 5-Jahres Überlebensrate nach VATS Resektion im Vergleich zur offenen Lobektomie bei nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen betrug 72% vs. 67%. Kein Unterschied im 5-Jahres DFS. Zudem kam es nach VATS-Lobektomie zu einem geringeren Auftreten von Rezidiven 15% vs. 19% [724]. (Evidenzgrad 2a)

Alle oben genannten Studien zeigen nach VATS-Lobektomie ein geringeres Auftreten von Schmerzen [719], einen geringeren Blutverlust und einen kürzeren Krankenhausaufenthalt [720], Yang 2019) und weniger postoperative Komplikationen [721], Yang 2019). Widersprüchliche Ergebnisse existieren zur Operationszeit. Während Palade 2013 eine längere Operationszeit mit VATS im Vergleich zur Thoraktomie beschreibt, berichten Long 2017 und Yang 2019 über eine kürzere Operationszeit mit VATS im Vergleich zur Thoraktomie.

Die VATS/RATS-Lobektomie scheint im Vergleich zur konventionellen offenen Lobektomie im Tumorstadium I/II eine mindestens genauso sichere Operationstechnik mit tendenziell geringerer Morbidität und Letalität zu sein. Es ist wichtig, dass auch bei VATS-Techniken die systematische Lymphadenektomie durchgeführt wird, und zwar genauso sorgfältig wie bei offenen Operationen. Die Überlebensanalysen zeigen eine Tendenz zu einer verbesserten Überlebensrate im Vergleich zur offenen Lungenresektionen, wobei die Patienten mit VATS-Resektion hier sicherlich eine selektionierte Gruppe darstellen. Zur weiteren Evaluation sind hier mehr prospektive randomisierte Studien erforderlich.

Die Daten zum Einsatz der SBRT im operablen Stadium I als Alternative zur Lobektomie sind limitiert. Die Erfahrungen hierzu stützen sich im Wesentlichen auf ein retrospektives japanisches Kollektiv sowie die kombinierte Analyse von zwei abgebrochenen prospektiv randomisierten Studien.

Onishi et al. publizierten 2010 die retrospektiven Daten von 87 Patienten (Stadium IA: n = 64; Stadium IB: n = 23), die medizinisch für eine Lobektomie qualifiziert waren, sich jedoch für die SBRT entschieden [753]. Die kumulative lokale Kontrolle 5 Jahre

nach SBRT (mediane BED10: 116 Gy) war bei 92 % für T1-Tumoren und 73 für T2-Tumoren. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben lag bei 72 % bzw. 62 % (Stadium IA bzw. IB).

Es wurden zwei Versuche unternommen, die Effektivität der SBRT in prospektiv-randomisierten Studien im Vergleich zur Lobektomie zu untersuchen: die STARS-Studie sowie die ROSEL-Studie. Es erfolgte eine Veröffentlichung der zusammengefassten Daten dieser zwei Studien, nachdem beide wegen schlechter Rekrutierung abgebrochen worden waren [754]. Insgesamt wurden 58 Patienten ausgewertet, von denen 31 eine SBRT erhielten und 27 Patienten operiert wurden. Bestrahlte und operierte Patienten waren gut balanciert, allerdings war bei 8 bestrahlten Patienten aus der ROSEL-Studie keine histologische Sicherung erfolgt. Die mit SBRT behandelten Patienten zeigten ein günstigeres aktuarisches 3-Jahres-Überleben als die operierten Patienten (95 % vs 79 %, $p = 0.037$); das geschätzte rezidivfreie Überleben nach 3 Jahren betrug 86 % in der SBRT-Gruppe und 80 % bei den resezierten Patienten ($p = 0.54$). Auf Grund der insgesamt kleinen Fallzahl müssen diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

Die günstigen Ergebnisse der STARS-Studie wurden in einer Weiterführung dieses Konzepts („revised-STARS-trial“) an 80 operablen Patienten bestätigt [755]. In diesem Kollektiv, in dem mehrheitlich Patienten mit Adeno-Ca (79 %) und peripherer Lokalisation (67 %) mit einer SBRT behandelt wurden, betrug das 3-Jahres-Überleben 91 % und das 5-Jahres-Überleben 87 % (die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 5,1 Jahren). Diese Ergebnisse wurden mittels propensity score matching mit einer chirurgisch behandelten Patientengruppe des MD Anderson Cancer Center verglichen. In diesem Kollektiv, in dem eine VATS-Lobektomie mit mediastinaler Lymphknotendisektion durchgeführt wurde, wurden ein 3-Jahres-Überleben von 91 % und ein 5-Jahres-Überleben von 84 % berichtet. In der multivariablen Analyse zeigten sich keine Überlebensunterschiede zwischen der mittels SBRT und der operativ behandelten Kohorte. Trotz der limitierten Fallzahl unterstreicht der revised-STARS-trial die relativ guten Aussichten, die mittels SBRT erzielt werden können bei Patienten, die eine Operation verweigern oder bei denen auf Grund grenzwertiger Operabilität die SBRT als Alternative proaktiv diskutiert werden muss.

Weitere systematische Übersichten [694], [756], [712] zeigen zwar auf Grundlage von propensity gematchten Kohortenstudien einen Vorteil für die operierten Patienten im Gesamtüberleben und weniger Rezidive. Dennoch kann aufgrund der geringen Fallzahlen für eindeutig operable Patienten keine überzeugende Empfehlung in diesem Zusammenhang ausgesprochen werden (Evidenzgrad 2a).

Hintergrund Lymphadenektomie

Die wichtigsten Faktoren bei der Bewertung, welche Form der Lymphadenektomie zu favorisieren ist, sind Überleben, Rezidivrate und Morbidität. Die systematische Lymphadenektomie, wie sie erstmals von Naruke 1976 beschrieben wurde, steht dem Lymphknotensampling von tumorverdächtigen Lymphknoten gegenüber.

Es wurden ausschließlich prospektiv randomisierte Studien eingeschlossen, die eine systematische Lymphadenektomie mit einem Lymphknotensampling bei kurativer Resektion von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen verglichen.

Es wurden 3 prospektive Studien gefunden. Eine prospektiv randomisierte Studie verglich die systematische Lymphadenektomie mit einem Lymphknotensampling bei 471 Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen im Stadium I-IIIa [730]. Im a

posteriori bestimmten postoperativen Stadium I (n=58 vs. 98) war die 5-Jahresüberlebensrate mit 82 % vs. 58 % signifikant durch die systematische Lymphadenektomie [729], [728], [757] erhöht worden ($p=0,01$). Eine intent to treat Analyse wurde nicht vorgelegt (Evidenzgrad 2b). Die anderen 2 prospektiven Studien zeigten keinen signifikanten Überlebens Einfluss der systematischen Lymphadenektomie. Eine Metaanalyse der o.g. Studien zeigte, dass keine signifikante Heterogenität zwischen den Studien besteht und daher eine gepoolte Analyse durchgeführt werden konnte. Diese ergab, dass das Überleben insgesamt nach systematischer Lymphadenektomie signifikant besser war als nach Lymphknotensampling [758] (Evidenzgrad 1b). Zur Genauigkeit des Lymphknotenstaging existiert eine prospektive, nicht randomisierte [727] (Evidenzgrad 2b) und eine prospektive, randomisierte Studie [726] (Evidenzgrad 1b). In beiden Arbeiten wurde eine Multilevel N2-Situation signifikant häufiger nach systemischer Lymphadenektomie als nach Lymphknotensampling aufgedeckt [727], [726].

Der Vergleich der Komplikationen nach systematischer Lymphadenektomie und Lymphknotensampling zeigt keine signifikanten Unterschiede (38 % vs. 47 %) (Evidenzgrad 1b) [728]. Wenn die spezifischen Komplikationen, die durch eine systematische Lymphadenektomie verursacht werden können (Nachblutung, Chylothorax, Rekurrensparese) im Detail betrachtet werden, so finden sich tendenziell, aber nicht signifikant mehr Komplikationen nach der systematischen Lymphadenektomie [728]. Eine weitere prospektiv randomisierte Studie zeigte jedoch signifikant mehr Komplikationen nach systematischer Lymphadenektomie (27 % vs. 3 %) [729]. In keiner der drei Studien fanden sich Unterschiede in der Letalität zwischen Lymphadenektomie und Lymphknotensampling [730], [731], [728], [757] (Evidenzgrad 1b).

Da die tendenziell gehäuften Komplikationen nach systematischer Lymphadenektomie gut beherrschbar sind und durch die systematische Lymphadenektomie im Stadium I evtl. eine Prognoseverbesserung und auf jeden Fall ein akkurateres Staging erreicht werden kann, wird sie als Standardverfahren empfohlen. Die systematische ipsilaterale Lymphknotendisektion ist unveräußerlicher Anteil einer Operation in kurativer Absicht, sei es durch limitierte oder nicht-limitierte Resektion. Unabhängig von T-Faktor und Tumorlokalisation sollte die Dissektion stets vollständig und nicht selektiv vorgenommen werden. Unterschiedliche Bezeichnungen, Begrifflichkeiten, Inhalte der Lymphknotendisektion sowie unterschiedliche Zuordnung derselben Lymphknotenkompartimente erschweren jedoch die Beurteilung der Literatur zur Lymphknotenevaluation.

Hintergrund Brustwandinfiltration

Lungenkarzinome mit Brustwandinfiltration zählen zu den T3 Tumoren. Eine besondere Untergruppe stellen die Pancoast-Tumoren dar, welche eine andere multimodale Therapie erfordern als die sonstigen Lungenkarzinome mit Brustwandinfiltration. Daher werden in diesem Kapitel die Pancoast-Tumoren nicht mit eingeschlossen und in Kapitel 8.4 separat aufgeführt. Die hier vorliegende systematische Übersicht der Literatur fasst ausschließlich Brustwandinfiltrationen durch Lungenkarzinome zusammen.

Etwa 10 % der resektablen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome weisen eine Brustwandinfiltration auf [631]. Ca. 60 % dieser Patienten weisen einen pN0 Lymphknotenstatus und ca. 40 % einen pN1 Lymphknotenstatus auf [631].

Es liegt eine systematische Übersichtsarbeit vor, welche 12 Studien beinhaltet, die das 5-Jahresüberleben nach Resektion von Lungenkarzinomen mit Brustwandinfiltration

beschreiben. Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate war 40 % für alle pT3 Tumore mit Brustwandinfiltrationen, 44 % für pN0 Patienten und 26 % für pN1 Patienten (Evidenzgrad 3a) [631]. In dieser Übersichtsarbeit zeigte sich ein Trend zu einer besseren Überlebensrate in den Studien, die nur Patienten mit R0 Resektionen analysierten im Vergleich zu anderen Studien die auch Patienten mit R1 Resektionen einschlossen. In einem weiteren systematischen Review von 4 Studien betrug die 5-Jahres-Überlebensrate nach inkompletter Resektion 7 %, im Vergleich zu 27 % bei R0 Resektion (Evidenzgrad 3b) [732]. Das Langzeitüberleben scheint daher von der Radikalität abzuhängen. Zwei retrospektive Studien [733], [734] haben gezeigt, dass bei Patienten mit kompletter Resektion (R0) die Tiefe der Brustwandinfiltrationen ein prognostischer Parameter ist (Evidenzgrad 3b). Zusätzlich scheint auch die Technik der Brustwandresektion eine Rolle zu spielen. Mehrere kleine Fallstudien zeigten, dass ein aggressiveres Vorgehen, im Sinne einer en-bloc Resektion mit einem besseren Überleben assoziiert war als weniger aggressive Methoden (Evidenzgrad 3b) [735], [736]. Eine spätere Studie zeigte jedoch keine Überlebensunterschiede zwischen Patienten mit einer en-bloc Vollwand-Brustwandresektion oder einem weniger aggressiven Vorgehen, falls eine komplette Resektion erreicht wird [737] (Evidenzgrad 3b).

Hinsichtlich der Aggressivität des operativen Vorgehens zeigen alle Studien keinen signifikanten Unterschied in der Letalität (Evidenzgrad 3b).

Die Radikalität der Brustwandresektion ist ein signifikanter prognostischer Faktor (Evidenzgrad 3). Die Tiefe der Brustwandinfiltration könnte die Prognose beeinflussen, wobei hier eine größere Rolle die chirurgische Technik spielt, die lediglich bei einer Pleurainvasion ohne Rippeninfiltration auch eine extrapleurale Lyse erlaubt und bei tieferer Infiltration eine Vollwandresektion erfordert (Evidenzgrad 3b).

Hintergrund inkomplette Resektion (R1/R2-Situation)

Im Fall einer inkompletten Resektion (R1/R2-Situation) sollte – wenn technisch möglich – eine Nachresektion mit dem Ziel der R0-Resektion erfolgen. Ist diese nicht möglich, wird trotz fehlender vergleichender Daten eine Strahlentherapie in konventioneller Fraktionierung (60 Gy in 6 Wochen) empfohlen. Aufgrund der generellen Wirksamkeit der Bestrahlung für die Reduktion lokaler Rezidive kann diese bei Brustwandinfiltration trotz histologisch dokumentierter R0-Resektion im Einzelfall in Frage kommen [738]. Prinzipiell sollte die weitere Vorgehensweise allerdings im Thorax-Onkologischen Tumorboard diskutiert und die weiteren Therapieoptionen (z.B. Nachresektion, Strahlentherapie, systemische Therapie) nach Abwägen von Nutzen und Risiko für den Patienten festgelegt werden.

8.3.3 Präoperative Systemtherapie

8.19	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Beim NSCLC im Stadium I führte eine präoperative Chemotherapie in randomisierten Studien bislang weder zu einer Verlängerung der rezidivfreien noch der Gesamtüberlebenszeit und wird deshalb außerhalb von Studien nicht empfohlen.	
Evidenzlevel 1	[759], [760], [761], [762], [763]	
	Starker Konsens	

Hintergrund alleinige neoadjuvante Chemotherapie

Die neoadjuvante Chemotherapie zur präoperativen Tumorreduktion als Bestandteil der „multimodalen“ Therapie ist bislang überwiegend im Stadium III untersucht worden. In einer randomisierten Studie zeigte sich in der Multivarianzanalyse eine signifikante Überlebensvorteil zugunsten einer neoadjuvanten Chemotherapie für Patienten im Stadium N0 oder N1 ($p = 0.027$, RR: 0.68) jedoch nicht für Patienten im Stadium N2 ($p = 0.85$, RR: 1.04) [759]. In zwei weiteren randomisierten Phase-III-Studien wurde die Effektivität einer neoadjuvanten Chemotherapie bei Patienten mit einem NSCLC im Stadium I – IIIA geprüft, wobei die meisten Patienten sich im Stadium I und II befanden. Während in der einen Studie weder für die progressionsfreie Überlebenszeit (HR 0.98; 95 % CI 0.77, 1.23) noch für die Gesamtüberlebenszeit (HR 1.04, 75 % CI 0.81, 1.35) ein Vorteil zugunsten einer präoperativen Chemotherapie gezeigt werden konnte [760], wurde in der anderen Studie ein Trend zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit im Chemotherapiearm beobachtet (Med. PFS: 33 M versus 21 M, präop. Chemotherapie + Operation versus Operation, HR 0.79, 75 % CI 0.60, 1.04), wobei die Gesamtüberlebenszeit vergleichbar war (HR 0.83; 75 % CI 0.61, 1.14) [764].

Seit 2009 wurden zwei weitere Studien und zwei Meta-Analysen zur Induktionstherapie veröffentlicht sowie eine weitere Studie zum Stellenwert der Strahlentherapie im Rahmen einer Induktionstherapie [761], [762].

Kein Unterschied im Überleben wurde in der Gesamtgruppe bei allerdings überwiegend Stadium I Patienten (75,1%) beobachtet, für die jedoch auch in der adjuvanten Therapie kein Überlebensvorteil belegt ist (5 Jahre Krankheitsfreies Überleben 38,3% vs. 32,1%, HR 0,92, $p=0,176$). Überleben im adjuvanten Arm vs. Operation war 36,6 vs. 34,1% (HR 0,96 $p=0,74$).

Zwei Metaanalysen untersuchten den Stellenwert einer Induktionstherapie und Operation vs. Operation. In der Metaanalyse von Song et al [765], wurden 13 randomisierte Studien mit insgesamt 3224 Patienten berücksichtigt. Die HR für das OS betrug 0,84 (95% CI 0,77-0,92, $p<0,0001$). Bei einer Subgruppenanalyse von Patienten im Stadium III betrug die HR 0,84 (95% CI 0,75-0,95, $p<0,005$). Subgruppenanalysen für Stadium I und II waren aufgrund fehlender OS-Daten für die Gruppen in den allermeisten Studien nicht möglich.

Die zweite Meta-Analyse inkludierte 15 Studien mit 2385 Patienten. Diese konnte eine HR von 0,87 (95% CI 0,78-0,96, p=0,007) für das Gesamtüberleben zeigen. Der absolute Effekt bzgl. des Gesamtüberlebens wurde mit 5 % nach 5 Jahren (40 % vs. 45 %) angegeben [763].

Aufgrund der Veränderungen der TNM Klassifikation werden aktuell Tumoren mit einer Größe von >4cm im Stadium T2b klassifiziert, welches mindestens einem Stadium IIA entspricht. Diese Änderung ist bedeutsam, da Tumoren mit einer Größe 4-5cm und N0 vormals im Stadium Ib eingruppiert waren. Jüngere Studien schlossen zwar das Stadium Ib teilweise mit ein (bei Verwendung einer älteren TNM Klassifikation) allerdings mit dem zusätzlichen Kriterium einer Tumorgöße ab 4 cm.

8.3.4 Postoperative Systemtherapie

8.20	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium I soll nach R0-Resektion und systematischer Lymphknotendissektion eine adjuvante Chemotherapie <u>nicht</u> angeboten werden.	
Evidenzlevel 1	[766], [767], [768], [769], [770]	
	Starker Konsens	

8.21	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad B	Patienten mit NSCLC im Stadium IB und einer aktivierenden EGFR-Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R), sollte nach primärer R0-Resektion eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.	
Evidenzlevel ⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊕⊖	⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊕⊖: siehe Evidenzbericht [771], [772]	
	Konsens	

Hintergrund adjuvante Chemotherapie

Die Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie wurde in einer Reihe von randomisierten Studien untersucht. Darüber hinaus liegt eine zusammenfassende Auswertung der Daten in Form von verschiedenen Metaanalysen vor [766], [769], [770].

Alle Studienergebnisse wurden mit Hilfe einer früheren TNM-Klassifikation ausgewertet. In der aktuellen 8. Klassifikation werden beispielsweise Tumoren mit einer Größe zwischen 4 und 5 cm (T2b) und N0 Status nicht mehr als Stadium IB sondern als IIA eingeordnet.

In 2 Studien wurde eine kombinierte adjuvante Chemoradiotherapie gegen eine alleinige adjuvante Strahlentherapie untersucht [773], [727].

In mehreren Studien wurden die Ergebnisse möglicherweise durch die Verwendung von alten Chemotherapiekombinationen beeinflusst [773], [774], [775], [776], [777], [778].

Alle Studienergebnisse wurden mit Hilfe einer früheren TNM-Klassifikation ausgewertet. In der aktuellen 8. Klassifikation werden beispielsweise Tumoren mit einer Größe zwischen 4 und 5 cm (T2b) und N0 Status nicht mehr als Stadium IB sondern als IIA eingeordnet.

Der positive Effekt der adjuvanten Chemotherapie wurde beobachtet bei Kollektiven mit Patienten im Stadium IB, II und IIIA inzidentell (d.h. operativ diagnostizierter mediastinaler Lymphknotenbefall bei unauffälliger zytologisch/histologisch oder bildgebender präoperativer mediastinaler Diagnostik). Nicht geklärt ist die Wirksamkeit der adjuvanten Chemotherapie im Stadium IB [779], [780]. Subgruppenanalysen aus Phase-III-Studien zeigten keine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit im Stadium IB. Explorative Analysen deuteten zunächst an, dass möglicherweise Patienten mit Tumoren mit einem Durchmesser ≥ 4 cm einen Überlebensvorteil bei Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie haben könnten [779], [781]. In einer Langzeitanalyse einer randomisierten Studie, die ausschließlich bei Patienten im Stadium IB durchgeführt worden war, konnte ein signifikanter Einfluss der Chemotherapie auf die Überlebenszeit nicht bestätigt werden im Gegensatz zu den früher publizierten 4-Jahres Überlebensraten [781]. Allerdings zeigte sich weiterhin eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von 78 auf 89 Monate ($p = 0.03$). Bestätigt wurden diese Daten durch die Metaanalyse von Pignon mit einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit im Stadium II (HR 0.83) und komplett reseziertem IIIA (HR 0.83), nicht jedoch im Stadium IA (HR 1.41) oder IB (HR 0.92) [782]. Demgegenüber stehen die Ergebnisse einer randomisierten Phase-II-Studie mit signifikanter Verlängerung sowohl von tumorfreiem ($p = 0.02$) und Gesamtüberlebenszeit (5-Jahres Überlebensrate: 45 % versus 63 %, $p = 0.04$) [783] und einer monozentrischen randomisierten Phase-III-Studie ebenfalls mit signifikanter Verlängerung der tumorfreien ($p = 0.0001$) und Gesamtüberlebenszeit (5-Jahres Überlebensrate: 42 % versus 62 %, $p = 0.02$) [778].

In einer weiteren Studie wurde die Kombination von Carboplatin (AUC 5) und Paclitaxel (200 mg/m²) im Stadium IB verwendet. Allerdings zeigte diese Studie keinen signifikanten Überlebensvorteil zugunsten einer adjuvanten Chemotherapie [781]. Eine andere, noch nicht voll publizierte, prospektive Studie war das Gesamtüberleben bei 1278 Patienten mit pathologischem Stadium I (8. TNM Klassifikation) durch eine adjuvante Chemotherapie nur bei Patienten mit Risikofaktoren (Alter ≥ 70 Jahre; invasive Komponente > 2 cm; viscerale Pleurabeteiligung; lymphatische oder Gefäßinvasion) verbessert [784].

Hintergrund adjuvante zielgerichtete Therapie

Mit Osimertinib ist im Mai 2021 auch der erste Tyrosinkinaseinhibitor als adjuvante Therapieoption durch die EMA zugelassen worden: Die Phase III Studie ADAURA [785] untersuchte bei 682 NSCLC Patienten im Stadium Ib-IIIA und nachgewiesener EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) den adjuvanten Einsatz von Osimertinib

nach ggfs Durchführung einer adjuvanten platinhaltigen Chemotherapie gemäß Standard of Care. In der ersten Datenauswertung nach einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 22,1 Monaten für Osimertinib-behandelte Patienten wurde das primäre Studienziel, die Verbesserung des krankheits-freien Überlebens im Stadium II-IIIa signifikant erreicht (hazard ratio 0,17; 99,06% CI, 0,11-0,26; $P < 0,001$). Das Ausmaß der Verbesserung des DFS im Stadium IB war etwas geringer (hazard ratio 0,39; 95% CI 0,18-0,76). Nach zwei Jahren waren 89% der Patienten in der mit Osimertinib behandelten Studie am Leben und krankheitsfrei gegenüber 53% unter Placebo. Konsistente DFS-Ergebnisse wurden in allen Untergruppen beobachtet, einschließlich Patienten, die mit einer Operation mit anschließender Chemotherapie behandelt wurden, und Patienten, die nur eine Operation erhielten, sowie bei asiatischen und nicht-asiatischen Patienten. Auch das 5-Jahres Gesamtüberleben war signifikant verbessert (hazard ratio 0,49, $p < 0,001$; 85% versus 73%) in der Patientengruppe im Stadium II-IIIa. In der Gesamtpopulation (Stadium IB-IIIa) war der Überlebensvorteil ähnlich (hazard ratio 0,49, $p < 0,001$) [772]. Die Sicherheit und Verträglichkeit von Osimertinib in dieser Studie war konsistent mit früheren Studien im metastasierenden Setting. Unerwünschte Ereignisse des Grades 3 oder höher aller Ursachen traten nach Einschätzung des Forschers bei 10% der Patienten in der Osimertinib-Gruppe gegenüber 3% in der Placebo-Gruppe auf. Aufgrund der Zulassung ist nun die molekulare Testung auf EGFR-Mutationen (Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) auch in den frühen Stadien zwingend notwendig. Da in dieser Studie (wie auch in der Zulassung) Patienten mit Stadium IB ohne weitere Beschränkung der Tumorgroße eingeschlossen wurden, können daher Patienten mit einer Tumorgroße von ≥ 3 cm und < 4 cm bei N0 Status eine adjuvante Therapie mit Osimertinib angeboten werden. Eine Subgruppenanalyse für diese Teilpopulation wurde in der Studie nicht durchgeführt.

Mit Alectinib wurde im Juni 2024 der erste ALK-Inhibitor für die adjuvante Therapie bei ALK positiven NSCLC Patienten zugelassen. Die Zulassung beruht auf der ALINA-Studie, eine Phase III Studie, die bei 257 Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIa (7. TNM Klassifikation) und ALK Translokation nach kompletter Resektion randomisiert eine adjuvante, Platin-basierte Chemotherapie mit einer 2-jährigen Therapie mit Alectinib verglich. Einschlusskriterium war u.a. eine Tumorgroße ≥ 4 cm was sich auch in der Zulassung widerspiegelt.

8.3.5 Postoperative Radiotherapie

Hintergrund

Die postoperative Strahlentherapie ist eine der ältesten supplementären Therapien nach Resektion des NSCLC. In einer Cochrane Analyse wurde die Effektivität und Toxizität der adjuvanten Radiotherapie anhand der Daten von 2232 Patienten aus 10 randomisierten Studien bzw. anhand der publizierten Studien untersucht [786]. Der Stellenwert einer simultanen postoperativen Chemoradiotherapie wurde in einer randomisierten und in einer nicht randomisierten Studie sowie in einer retrospektiven Analyse untersucht [787], [788], [789].

Die randomisierten Studien zur Radiotherapie, die in der initialen PORT-Metaanalyse aus dem Jahre 1998 zusammengefasst wurden, und den Hauptteil der verfügbaren Evidenz ausmachen, rekrutierten Patienten zwischen 1965 und 1995 mit dem Hauptteil der Patienten in den 70iger und 80iger Jahren und verwendeten eine heute veraltete Strahlentherapietechnik. In der adjuvanten Situation wurden Strahlendosen von 30-60 Gy in 10-30 Fraktionen verwendet. Ein Überlebensvorteil wurde in diesen Stu-

dien für die postoperative Strahlentherapie nicht gefunden. Wohl durch die therapie-assoziierte Morbidität wurden die Überlebensraten durch die postoperative Strahlentherapie in der Gesamtanalyse der Patienten im Stadium I – III tendenziell und in der letzten Analyse von 2006 nicht signifikant vermindert (HR 1.1 (1.00-1.22, $p=0.058$)). In einer Subgruppenanalyse war dieser Effekt am deutlichsten im Stadium I (HR 1.42 (1.1-1.6-1.75)) und im Stadium II (HR 1.26 (1.04-1.52)), nicht aber im Stadium III (HR 0.97 (0.57-1.47)) ausgeprägt. Es gab signifikante Inkonsistenzen zwischen den Resultaten der verschiedenen Studien im Stadium I und II. Die letzte in der initialen PORT Metaanalyse von 1998 noch nicht eingeschlossene italienische Studie [790] zeigte mit moderner Strahlentherapietechnik einen signifikanten Vorteil bezüglich des rezidiv-freien Überlebens bei Patienten im Stadium I.

Weder eine postoperative Radiotherapie noch eine postoperative Radiochemotherapie führen nach der vorliegenden Evidenz im Stadium I oder II zu einer Verlängerung der Überlebens- bzw. der rezidivfreien Überlebenszeit.

8.3.6 Flowchart Stadium I

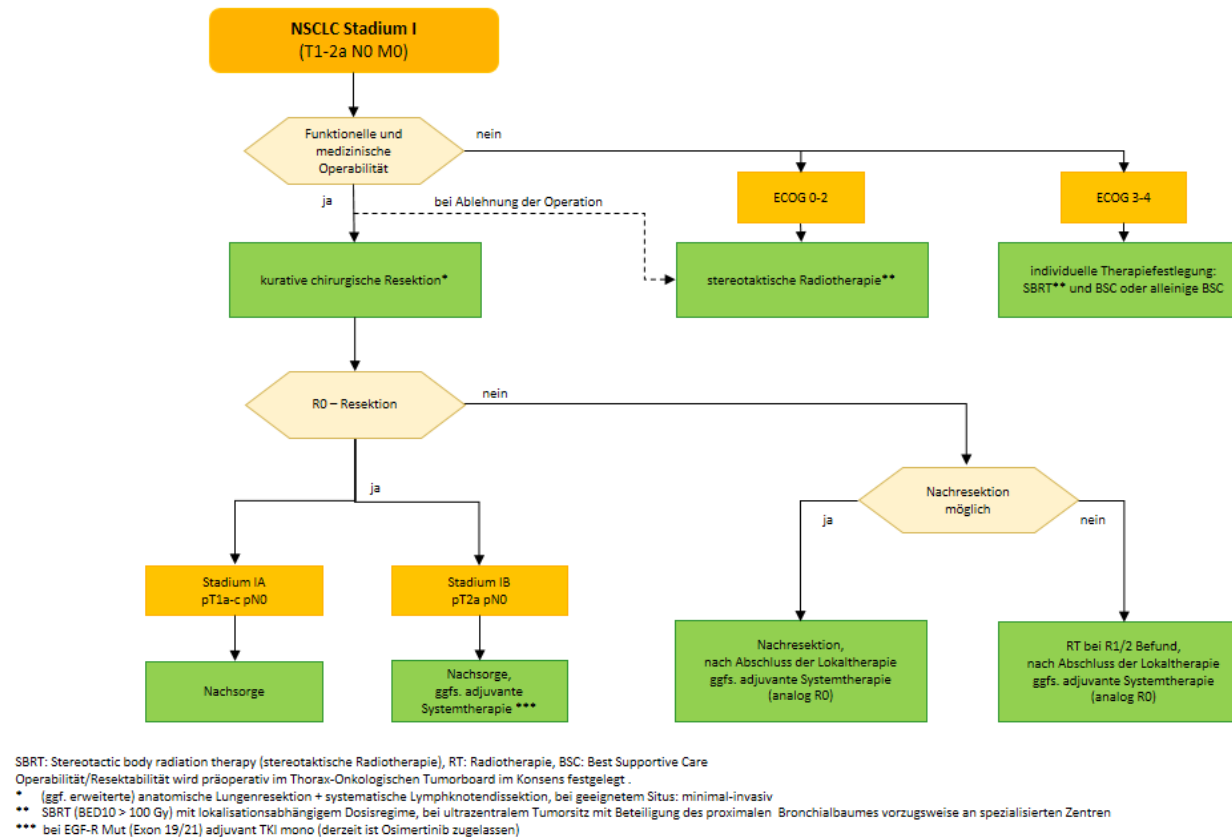


Abbildung 12: Flowchart zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium I

8.4 Pancoast-Tumor

8.22	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) in Form des Pancoast-Tumors (Sulcus-superior-Tumors) der Stadien T3-4 N0-1 M0 sollten im Thorax-Onkologischen Tumorboard (Pneumologen, Onkologen, Thoraxchirurgen, Strahlentherapeuten, Pathologen, Radiologen und Nuklearmedizinern) bezüglich der Durchführbarkeit eines trimodalen Therapiekonzeptes (Induktionstherapie basierend auf einer simultanen Radiochemotherapie gefolgt von Resektion) evaluiert werden.	
	Starker Konsens	

8.23	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) in Form des Pancoast-Tumors (Sulcus-superior-Tumors) der Stadien T3 N0-1 M0 sollte abweichend von den allgemeinen Vorgehensweisen für diese Stadiengruppe bei vorhandener technischer und funktioneller Operabilität eine Induktionstherapie basierend auf einer simultanen Radiochemotherapie gefolgt von einer Resektion durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 4	[791] , [792]	
	Starker Konsens	

8.24	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) in Form des Pancoast-Tumors (Sulcus-superior-Tumors) der Stadien T4 N0-1 M0 sollte abweichend von den allgemeinen Vorgehensweisen für diese Stadiengruppe bei potentiell erreichbarer technischer und funktioneller Operabilität eine Induktionstherapie basierend auf einer simultanen Radiochemotherapie, eine unmittelbare erneute Evaluation bezüglich der Operabilität und dann entweder die Resektion oder bei Inoperabilität die unmittelbare Komplettierung der Radiochemotherapie erfolgen.	
Evidenzlevel 4	[791] , [792]	
	Starker Konsens	

8.25	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) in Form des Pancoast-Tumors (Sulcus-superior-Tumors) der Stadien T3-4 N0-1 M0 und nicht vorhandener sowie auch nicht potentiell erreichbarer technischer und funktioneller Operabilität sollte die Therapie wie bei Tumoren dieser Stadiengruppe an anderer Lokalisation erfolgen (Kapitel 8.5.6).	
Evidenzlevel 2	[793]	
	Starker Konsens	

Als Pancoast-Tumoren werden Lungenkarzinome (T3 bzw. T4) mit Pancoast-Syndrom (z.B. Infiltration von Plexus brachialis, Ganglion stellatum, Rippen, Wirbelkörper) bezeichnet. Sie entstehen im Lungenapex und wachsen per continuitatem in die o.g. Strukturen. Dabei infiltrieren sie häufig die obere Thoraxwand mit Rippen und Wirbelkörpern. Ein Wachstum in den Plexus brachialis, das Ganglion stellatum und die subklavikulären Gefäße ist ebenfalls häufig. Je nach den infiltrierten Strukturen können Armschmerzen, Armparese, Horner-Syndrom (23 % der Patienten) oder Armvenenthrombosen das klinische Leitbild sein. Pancoast-Tumoren stellen eine prognostisch eigenständige klinische Entität dar, die aber dennoch in sich eine große klinische Heterogenität aufweist. Die entscheidenden Faktoren dafür sind hierbei die unterschiedlichen Tumorstadien. Ein besonderer Nutzen eines trimodalen Vorgehens konzentriert sich auch auf die Tumorstadien T3-4 N0-1, da hier die Operation in das Gesamtbehandlungskonzept einbezogen werden kann. Patienten mit einem Pancoast-Tumor des Stadiums cTX N2 oder N3 gelten als onkologisch inoperabel und werden deshalb analog dem üblichen Vorgehen (Kapitel 8.5.4) behandelt. Aufgrund der Seltenheit dieses Krankheitsbildes gibt es bislang keine prospektiv-randomisierten, klinischen Untersuchungen. Vor diesem Hintergrund kommt den einerseits monozentrischen Daten aus großen interdisziplinären Arbeitsgruppen bzw. den ersten multizentrischen Phase-II-Untersuchungen aus Nordamerika (Southwest Oncology Group Trial 9416) [\[791\]](#) die entscheidende therapeutische Relevanz zu.

Die Aktualisierungsrecherche für den Zeitraum 2010 bis 2019 erbrachte insgesamt 179 Treffer. Einschlusskriterien waren systematische Übersichtsarbeiten und vergleichende Studien bzw. prospektive Serien. Nach Sichtung interessierender Treffer wurden keine neuen prospektiven Studien zum Thema identifiziert. Bisherige Studien sind in den identifizierten Übersichtsarbeiten zusammengefasst, die jedoch methodisch nicht die Kriterien eines systematischen Reviews erfüllen [\[792\]](#) oder nur eine kleine Teilgruppe des Kollektivs betrachten (Pancoast-Tumor mit Wirbelkörperinfiltration; [\[794\]](#)). Die Erkenntnisse aus der Aktualisierungsrecherche bestätigen die Bedeutung des trimodalen Behandlungskonzeptes basierend auf den Daten der SWOG-Studie 9416 (Intergroup 0160).

Trotz der ungünstigen Krankheitslokalisation im Sulcus superior (Infiltration von: Plexus cervicalis und/oder brachialis, Brustwand, Wirbelkörper, Rückenmark) ist die

komplette Resektion des Tumors (R0: mikroskopisch freie Resektatränder) von entscheidender Bedeutung für die langfristige Prognose bei fehlendem Lymphknotenbefall. Eine präoperative Radiotherapie kann als Induktionsbehandlung die lokale Kontrolle durch Optimierung der kompletten Resektabilität weiter verbessern. Die simultane Radiochemotherapie (45 Gy mit Cisplatin 50 mg/m² an den Tagen 1, 8, 29, 36 und Etoposid 50 mg/m² Tag 1-5 und 29-33) als Induktionsbehandlung hat nach den Daten der multizentrischen Nordamerikanischen SWOG-Phase-II-Studie 9416 (Intergroup Trial 0160) [791] zu einer deutlichen Verbesserung der lokalen Kontrollrate und des Langzeitüberlebens geführt. Die R0-Resektionsrate betrug 94%, in 32 von 88 operierten Patienten (36%) konnte eine pathologische Komplettremission nachgewiesen werden. Früh postoperativ verstarben 2,3% der Patienten. 56% der operierten Patienten erhielten zwei weitere Zyklen Cisplatin / Etoposid. Das 5-Jahres-Überleben nach kompletter Resektion betrug 54%, das Erreichen einer pathologischen Komplettresektion, nicht jedoch das T-Stadium (T3 vs. T4) waren prognostisch. In den Folgejahren wurde in retrospektiven Studien für die Anwendung von trimodalen Konzepten (Induktions-Radiochemotherapie gefolgt von Resektion) bei einer Varianz der Einschlusskriterien und der Therapiekonzepte das Konzept des Intergroup Trial bestätigt, es wurden 5-Jahres-Überlebensraten im Bereich von 36% bis 59% berichtet (Übersicht in [792]).

Das histopathologische Ansprechen (pathologische CR) nach Vorbehandlung mittels Radiochemotherapie ist bei dieser Entität typischerweise deutlich günstiger als bildgebend im CT vermutet. In der SWOG-Intergroup-Studie hatten von den 32 Patienten mit pathologischer Komplettremission nur 53% zuvor bildgebend eine messbare partielle Remission aufgewiesen. In aktuellen histopathologischen Serien wird sowohl das Vorliegen der pathologischen Komplettremission (vs. keine pCR; 5-Jahres-Überleben 70% vs. 20%) als auch der Nachweis von <10% vitalen Tumorzellen (vs. >10% vitale Tumorzellen; 5-Jahres-Überleben 65% vs. 18%) als Prognosefaktor bestätigt [795].

Die bisher publizierten Daten umfassen einerseits konventionelle Fraktionierungsschemata mit 1,8 bzw. 2 Gy pro die bis präferentiell 40 bis 50 Gy. Die best etablierte Gesamtdosis beträgt 45 Gy (SWOG/Intergroup-Studie) Andererseits sind dosisdichte Radiotherapieschemata mit hyperfraktioniert akzelerierter Therapie (2 x täglich 1.5 Gy bis 45 Gy mit simultan Cisplatin / Etoposid, nach drei Zyklen Cisplatin plus Etoposid oder Paclitaxel) berichtet worden, wobei die 30-Tages-Mortalität 6,9% betrug, das 5-Jahres-Gesamtüberleben 46%. [796].

In der deutschen ESPATUE-Studie zur trimodalen Therapie, in der jedoch keine spezifischen Daten für die anatomische Lokalisation des Pancoast-Tumors berichtet wurden, kam im operativen Arm ein ähnlich intensives Konzept zur Anwendung (drei Zyklen Cisplatin / Paclitaxel, Radiotherapie 45 Gy mit 2 x 1,5 Gy pro Tag mit simultan Cisplatin / Vinorelbin) und es wurde ein 5-Jahresüberleben von 44% erreicht, bei therapieassoziierter Mortalität von 6,1% (vgl. Kapitel Stadium III) [797].

Die eingesetzten Chemotherapieprotokolle umfassen die typische Chemotherapiekombination aus Cisplatin und Etoposid. Mitomycinhaltige Protokolle sind aufgrund berichteter perioperativer Toxizitätsdaten nicht präferentiell einzusetzen [798]. Aus Daten zu neueren Chemotherapiekombinationen (z.B. Cisplatin und Taxol-Induktion/Cisplatin und Vinorelbin simultan) kann ein optimales Behandlungsschema nicht definiert werden. Präferentiell sollte aber Cisplatin der Kombinationspartner der Strahlentherapie sein.

Nach den Daten des Southwest Oncology Group Trials 9416 stellt die simultane Radiochemotherapie präoperativ den Goldstandard in der multimodalen Behandlung der Pancoast-Tumoren dar [791]. Konzepte mit hyperfraktionierter Bestrahlung (2 x 1,5 Gy bis 45 Gy) erreichten mindestens vergleichbare pCR-Raten (45% in der Serie Marra, 2007 [796]).

In einer Folgestudie zur SWOG 9416-Intergroup 0160-Studie der Phase II wurde eine konsolidierende Docetaxel-Behandlung im Anschluss an das trimodale Konzept evaluiert [799]. Hier zeigte sich kein Hinweis auf eine weitere Verbesserung des Gesamtüberlebens (3-Jahres-Gesamtüberleben 61%) im Vergleich zum SWOG-9416-Protokoll. Die Autoren der Folgestudie stellten in Frage, ob irgendeine Form von Konsolidierungstherapie die Effektivität verbessert [799].

Die inzwischen als Standard geltende konsolidierende Immuntherapie mit Durvalumab bei PDL1 positiven, nicht operablen Patienten im Stadium III (Kapitel 8.5) wurde bei Patienten mit Pancoast Tumoren bisher nicht untersucht. Patienten mit inoperablen Pancoasttumoren sollten analog zu anderen nicht operablen Patienten im Stadium III bei Nachweis von PDL1 mit Durvalumab als konsolidierender Therapie behandelt werden.

In der prospektiven Studie der Southwest Oncology Group [791] bestand eine perioperative Morbidität von 52,9 % nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie und anschließender Tumorresektion. Es handelte sich überwiegend um Atelektasen (15%), Pneumonien (14%), Vorhoffarrhythmien (11%) und Emphyeme (6%). Diese erhöhte Morbidität wird auf die aggressive Vorbehandlung und auch auf die baldige postoperative Chemotherapie zurückgeführt [791]. Die perioperative Letalität betrug 2,3 % und ist damit mit der Letalität nach Standard-Lungenresektion vergleichbar.

Im Rahmen der Leitlinienaktualisierung 2023 wurde die Rolle der Immuntherapie im Rahmen der Neoadjuvanz bei operablem bzw. potentiell operablem Pancoasttumor betrachtet. Während bei NSCLC im operablen Stadium IIIA – außerhalb des Pancoasttumors – aktuell eine Immunchemotherapie innerhalb von neoadjuvanten Konzepten eingesetzt werden kann (siehe Kapitel 8.5.3), ist die diesbezügliche Datenlage beim Pancoasttumor derzeit noch limitiert. Einerseits wird in Studien die Integration der Immuntherapie in ein trimodales Konzept mit Radiotherapie, Chemotherapie und OP untersucht [800], hier liegen noch keine Ergebnisse vor. Andererseits kann die Frage diskutiert werden, inwiefern eine neoadjuvante Chemoimmuntherapie ohne Strahlentherapie, analog zu dem Vorgehen in der Checkmate-816-Studie, ggf. auch beim Pancoasttumor eingesetzt werden könnte. Für wichtige prospektive Studien zur trimodalen Therapie beim Pancoasttumor wurden Raten pathologischer Komplettremission von 28% bzw. 29% berichtet [791], [799]. In einem aktuellen systematischen Review aller Studien zur neoadjuvanten Immun- bzw. Immunchemotherapie des NSCLC (außerhalb des Pancoasttumors) betrug die gepoolte Rate pathologischer Komplettremissionen 28% ([801]; siehe Kapitel 8.5.3.3), letztere beinhaltete aber die Stadiengruppen I bis III, also auch niedrigere Stadien. Die Sichtweise internationaler Leitlinien zu dem spezifischen Vorgehen bei Pancoasttumor ist heterogen. Während die US-amerikanische NCCN-Guideline auch in 2023 die trimodale Therapie – gefolgt von Targettherapie oder Immuntherapie – als Standard empfiehlt [NCCN 2023], rät die britische NICE-Guideline seit 2011, Pancoasttumore wie andere NSCLC in Abhängigkeit von Resektabilität, Tumorstadium und Zustand des Patienten zu behandeln [NICE 2019].

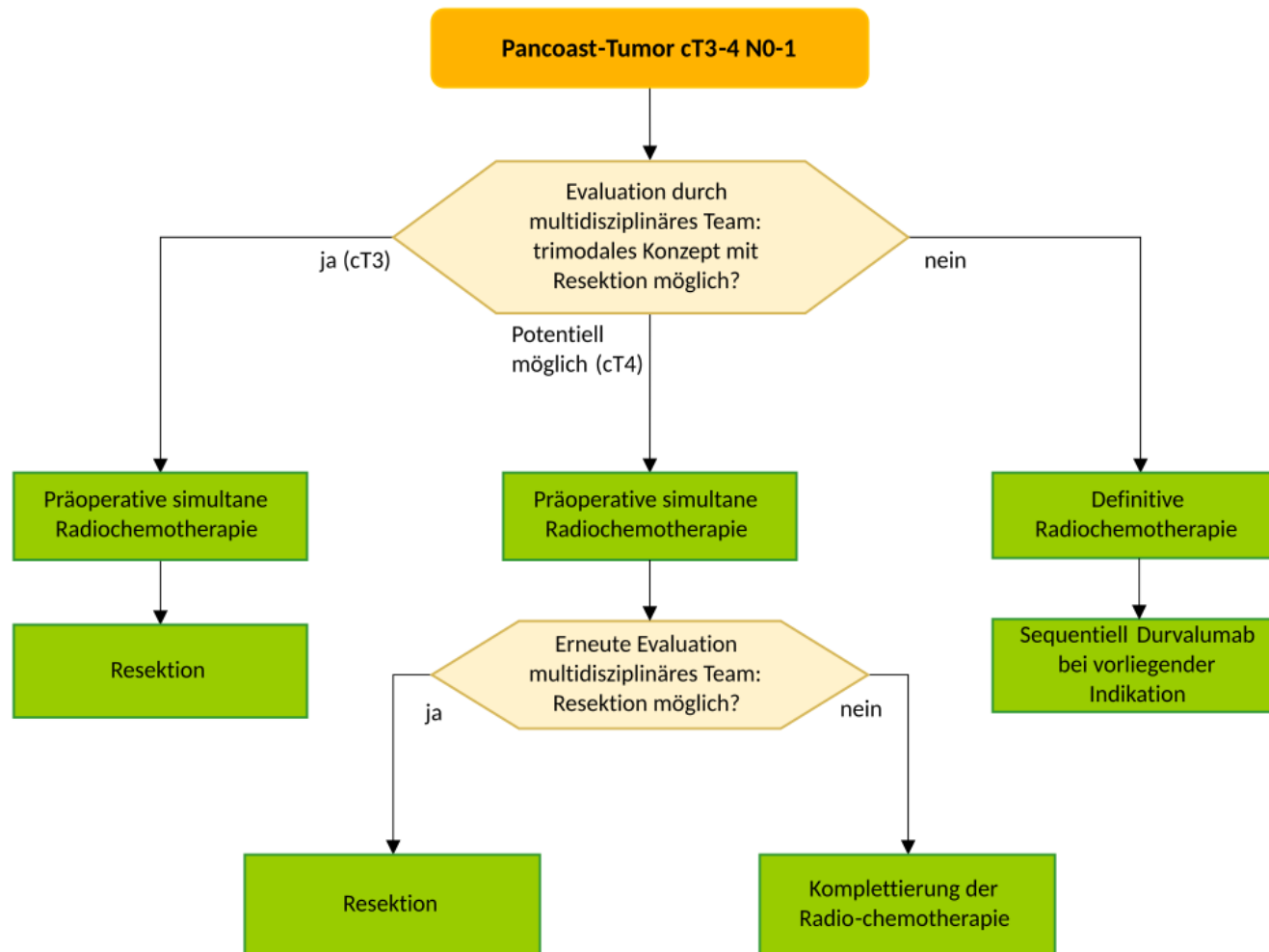


Abbildung 13: Flowchart zur Therapie von Pancoast-Tumoren

8.5 Stadium II/III

8.5.1 Therapiewahl NSCLC Stadium II-III – Klinische Diagnose, Stadieneinteilung und relevante prognostische Faktoren unter klinisch-therapeutischen Gesichtspunkten

8.26	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2026
EK	Bei Patienten mit NSCLC im klinischen Stadium II/III soll im Rahmen des Thorax-Onkologischen Tumorboards im Konsens die Operabilität festgelegt und dokumentiert werden. Diese umfasst sowohl die chirurgisch-technische Resektabilität als auch die funktionelle und die onkologische Operabilität.	
	Starker Konsens	

8.27	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2026
ST	Die Unterscheidung von Subgruppen hat beim NSCLC im Stadium III A/B/C für Therapiewahl und Prognose eine große Bedeutung. Hierzu soll die aktuelle TNM – Klassifikation (Version 9 inkl. der neuen T- und N-Deskriptoren) die Grundlage darstellen.	
Evidenzlevel 2	[802] , [803] , [804] , [444] , [445] , [739]	
	Starker Konsens	

8.28	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2026
EK	Bei Patienten mit NSCLC Stadium IIIA/IIIB und unsicherer Resektabilität sollte die Empfehlung zur Art der multimodalen Therapie, insbesondere Konzepte mit vs. ohne OP, erst nach erweiterter Diagnostik und eingehender Diskussion im Thorax-Onkologischen Tumorboard sowie unter besonderer Berücksichtigung der Patientenpräferenz ausgesprochen werden.	
	Starker Konsens	

8.29	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2026
EK	Zur Beurteilung der onkologischen Resektabilität im Stadium II/III soll die folgende Diagnostik (nicht älter als 4 Wochen) vorliegen: • hochauflösendes diagnostisches CT im i. v. KM • FDG-PET/CT • systematische EBUS/EUS-Diagnostik mit Punktion und Zytologie-Diagnostik im Zellblock aus: LN Station #2 rechts und links, LN Station #4 rechts und links, LN Station Nr. 7, LN Station #10 und #11 ipsilateral • alternativ (ggf. ergänzend) zur EBUS/EUS-Diagnostik mediastinales Staging mittels MESK, VAMLA oder VATS	
	Starker Konsens	

8.30	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Ausgehend von diesen Befunden soll in einem initialen Thorx-Onkologischem Tumorboard die Entscheidung aufgrund von Risikokonstellationen (N0, Anzahl der N1 LK, Größe der N1 LK, Anzahl N2 LK, Größe der N2 LK, infiltrativer Befall der Lymphknoten mit Einwachsen in das umgebende Gewebe, N3-Befall, T3 bzw. T4-Befall, T1-Befall, Resektionsmöglichkeiten, PET-CT Befund, EBUS/EUS Befund, Tumorkalisation) getroffen werden, ob primäre Resektabilität, ob Notwendigkeit Pneumonektomie oder fehlende R0-Resektabilität vorliegt. Diese Festlegung soll dokumentiert werden.	
	Starker Konsens	

8.31	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2026
EK	Nach neoadjuvanter Therapie soll ein CT mit i. v. KM zum Ausschluß Progress durchgeführt, sowie erneut die funktionelle Operabilität überprüft werden.	
	Starker Konsens	

8.32	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Für Patienten mit NSCLC im klinischen Stadium III, die für eine kurativ intendierte Therapie vorgesehen sind, soll nach der zuvor durchgeführten PET/CT-Diagnostik, eine systematische mediastinale Ausbreitungsdiagnostik präferentiell mittels EBUS/EUS (bei unklarem Befund Ergänzung durch Mediastinoskopie oder VATS) und eine feingewebliche Sicherung erfolgen.	
	Starker Konsens	

8.33	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad A	Das Lebensalter soll kein alleiniges Ausschlusskriterium für eine definitive multimodale Therapie beim NSCLC im Stadium IIIA/IIIB/IIIC sein. Dies erfordert eine besondere, auch internistisch/geriatriische Begleitevaluation mit kardiopulmonaler Risikoabschätzung.	
Evidenzlevel 3	[805] , [806] , [807] , [808] , [809] , [810] , [811] , [812] , [813] , [814] , [815] , [816] , [817]	
	Starker Konsens	

8.34	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Relevante Prognosefaktoren, wie z.B. Gewichtsverlust, ECOG, LDH, sollen besonders bei Patienten mit NSCLC im Stadium III erfasst und bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden.	
	Starker Konsens	

Das Stadium III des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms beinhaltet lokal fortgeschrittene Tumorformen. Es umfasst prognostisch heterogene Gruppen, die auch unterschiedlich in multimodalen Konzepten behandelt werden.

Aktuell wird das Stadium III nach der Version 9 der TNM-Klassifikation [\[439\]](#), [\[448\]](#) eingeteilt. Für das Stadium III ergeben sich dadurch eine Unterteilung in IIIA, IIIB und IIIC. Aber auch diese Untergruppen sind bezüglich der Tumorausbreitung noch heterogen und rechtfertigen teilweise ein unterschiedliches Vorgehen. Das Stadium III A umfasst die Kategorien T4 N0, T3 N1, T3 N2a, T4 N1, T1 N2a und T1 N2b. Stadium III B beinhaltet T3 N2b, T4 N2a, T4 N2b, T1 N3 und T2 N2b sowie T2 N3. Im Stadium IIIC werden die T3- und T4-Tumoren mit kontralateralem mediastinalem Lymphknotenbefall (N3) zusammengefasst. Die prognostische Relevanz ist anhand der IASLC-

Daten in Tabelle "[Tabelle 32](#)" dargelegt. Die Prognose hängt auch davon ab, mit welcher Genauigkeit das Stadium erhoben wird, wie sich hier nach der Klassifikation „klinisches“ versus „pathologisches“ zeigt, sowie die Selektion zur Lokaltherapie unter Einschluß der Chirurgie im Rahmen der multimodalen Therapie.

Tabelle 32: 5-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der Untereinteilung im Stadium III nach der Datenbank der International Association for the Study of Lung Cancer.

TNM 9	Klinisches Stadium	Pathologisches Stadium
III A	44	50
III B	31	35
III C	21	21
Modifiziert nach Daten von [448]		

In der 9ten Revision der TNM Klassifikation wurde in zwischen dem Befall einer einzigen Lymphknotenstation (N2a) und mehreren Lymphknotenstationen bei ipsilateralem mediastinalem Lymphknotenbefall unterschieden, deren Abgrenzung prognostische Bedeutung nach hat [\[443\]](#); [\[818\]](#). Zwischen den klinischen und pathologischen N-Kategorien finden sich in der IASLC Datenbank deutliche Unterschiede im Überleben, die in Tabelle [Tabelle 33](#) dargestellt sind.

Tabelle 33: 5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit vom mediastinalen ipsilateralen Lymphknotenbefall

Art des N2-Befalls	5-Jahres-Überleben (%)
pN2a	54
pN2b	40
pN3	28
cN2a	42
cN2b	31
cN3	25
cN2a/b: Nachweis des Befalls einer oder mehrerer ipsilateraler mediastinaler Lymph-knotenstationen im klinisch Staging.cN3: Nachweis von Lymphknotenmetastasen im kontralateralen Mediastinum.pN2a/b: Pathologisches N-Stadium von Patienten nach Tumorresektion, die die Einschlußkriterien für die IASLC Datenbank erfüllten [448]	

Neben der Unterscheidung in N2a, N2b und N3 sind auch die Feststellung von bulky mediastinalen Lymphknoten mit einem Durchmesser von mehr als 2.5 cm im kleineren Durchmesser oder ein infiltratives Wachstum ins Mediastinum oder Hinweise auf extrakapsulären Lymphknotenbefall relevant für die Prognose und die Wahl der Therapie [819]; [820]; [821]; [822].

Definition der Resektabilität bei lokal fortgeschrittenem NSCLC

Die Beurteilung der Resektabilität, insbesondere im Stadium III, ist für die Festlegung eines evidenz-basierten Therapiekonzeptes von elementarer Bedeutung. Sämtliche zulassungs-relevanten Phase-III- Studien zur Untersuchung multimodaler Therapiekonzepte unter Einschluss der Operation [823], [824], [825], [826], [827] oder der Radiochemotherapie (PACIFIC-Regime) [828], [829], [793] hatten als grundlegendes Einschlusskriterium entweder die Resektabilität oder die Nicht-Resektabilität gefordert. Eine klare Definition der Resektabilität anhand von objektiven Kriterien findet sich dagegen in keinem der Studienprotokolle und ist nicht in internationalen Leitlinien einheitlich verankert.

Die Beurteilung der Resektabilität hängt damit maßgeblich von der individuellen Erfahrung des Zentrums und der Interpretation der diagnostischen Bildgebung ab. Dies resultiert in heterogenen Behandlungsempfehlungen [830], [831] und steht auch einem objektiven Studienvergleich entgegen. Die EORTC und weitere nationale Fachgesellschaften bemühen sich deshalb derzeit um die Etablierung eines internationalen Konsenses zur Definition der Resektabilität [819], [820], [832].

In den bislang publizierten Leitlinien und Consensus-Statements besteht Übereinstimmung, dass die Beurteilung der Resektabilität des Lungenkarzinoms im lokal fortgeschrittenen Stadium sowohl die technische Resektabilität als auch die funktionelle und die onkologische Operabilität umfassen muss und im Konsens im multidisziplinären Tumorboard festgelegt werden soll [820], [833]. Die Beurteilung der funktionellen Operabilität soll sich an den bekannten fachübergreifenden Leitlinien orientieren [834], [835], [836]. Die onkologische Operabilität wird durch Krankheitsstadien definiert, bei denen ein prognostischer Vorteil durch eine chirurgische Therapie zu erwarten ist und umfasst auch die Definition der vollständigen lokalen Tumorresektion. Eine vollständige Tumorresektion (R0) soll bei allen Patienten nach IASLC Kriterien an den Resektaten überprüft werden, um die Lokaltherapie im Stadium III zu optimieren. Eine R0 Resektion liegt nur dann vor, wenn der Primärtumor in sano mit mikroskopisch freien Absetzungsrändern reseziert wurde, mindestens drei mediastinale und mindestens eine hiläre Lymphknotenstation disseziert wurde und der am weitesten kranial und kaudal entfernte mediastinale Lymphknoten in der abschließenden Untersuchung negativ war [837], [439], [838]. Eine extranodale Ausbreitung eines hilären oder mediastinalen Lymphknotens entspricht einer R1 Resektion. Patienten mit inkompletter Resektion (R1/R2) oder Patienten mit unsicherer residualer Tumorsituation R(un) weisen eine signifikant schlechtere Gesamtprognose auf [439], [838].

Nur wenn alle der oben genannten Voraussetzungen mit hoher Wahrscheinlichkeit erfüllt werden können, ist der Tumor als resektabel einzustufen. Konsens besteht ferner darin, dass diese Beurteilung vor Therapieeinleitung erfolgen muss und hierfür eine erweiterte Diagnostik mit invasiver systematischer Untersuchung der mediastinalen Lymphknoten durchzuführen ist [832], [839].

Die weiter ausgeführte Beurteilung zur technischen und onkologischen Resektabilität gilt zudem nur für funktionell operabel eingestufte Patienten.

Technische Resektabilität

Die technische Resektabilität des Primärtumors wird wesentlich durch das lokale Wachstum bestimmt, das sich im T-Deskriptor widerspiegelt. Die Frage der lokalen technischen Resektabilität wird häufig kontrovers beurteilt, da eine hohe Heterogenität hinsichtlich der technischen Expertise, aber auch der interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen verschiedenen chirurgischen Disziplinen bei komplexer Lokalsituation besteht. Von Aigner et al. wurde deshalb vorgeschlagen, zwischen einer „Standard-Resektabilität“ und einer „Resektabilität mit erweiterten technischen Anforderungen“ zu differenzieren [840].

cT3 Tumore sind in der Regel als technisch resektabel einzustufen, wobei die R0-Resektion einen entscheidenden Faktor für das Langzeitüberleben darstellt. Bei allen in der IASLC-Datenbank erfassten Patienten mit T3-Tumoren aufgrund der Größe wurde eine R0-Resektion in 97,1 % der Fälle erreicht, bei parietaler Pleurainfiltration in 91,6 %, bei Thoraxwandinfiltration in 90,2 % sowie bei separaten Tumorknoten im selben Lungenlappen in 96,7 %. Bestanden multiple T3-Kriterien, lag die R0-Rate bei 83,8 % [23]. Tumoren mit Infiltration des parietalen Perikardiums oder des N. phrenicus wurden nur wenige operiert. Die Pneumonektomierate lag bei 0,2 %. Obwohl die chirurgische Literatur die lokale Resektabilität in einer Vielzahl unterschiedlicher T3-Tumorsituationen bestätigt, zeigte eine EORTC-Umfrage eine erhebliche Variabilität in der Einschätzung der Resektabilität bei T3-Tumoren [11]. Diese ergibt sich zum einen aus dem N2-Status. Zum anderen wurde die Resektabilität von invasiven Tumoren in die Brustwand, den Nervus phrenicus oder das Perikard zurückhaltender beurteilt. Nicht in diese Strukturen invasive T3N1 Tumoren wurden mit großem Konsens als grundsätzlich resektabel eingestuft [819], [820], [833].

T4-Tumoren stellen eine heterogene Gruppe dar, die sich durch eine Tumorgröße von > 7 cm, Satellitenherde in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen oder durch Invasion benachbarter Strukturen wie Mediastinum, große Gefäße, Trachea, Nervus recurrens, Herz, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina unterscheiden [441]. Diese Heterogenität spiegelt sich in einer variablen Prognose wider: Ohne Berücksichtigung der Therapiemodalität variiert das 5-Jahres-Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit des klinisch festgestellten T-Kriteriums, bei nodal-negativen Patienten zwischen 27 % und 43 % [441] (Supplement Fig. S-16). Fünf-Jahres-Überlebensraten über 35 % hatten jedoch nur Patienten mit den T4-Kriterien Tumorgröße oder Satellitenherde. Bis auf Tumoren nach den ersten drei Kriterien der oben genannten Aufzählung waren Tumoren nach den übrigen Kriterien in der IASLC Datenbank mit unter 100 Patienten selten, so dass es sich um Ergebnisse an hochselektionierten Patienten handelt. Bei Betrachtung der chirurgisch therapierten Patienten lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei präoperativer cT4 Situation (N any, R any) bei 48 % [441] (Suppl. Fig. S18). Nach erfolgter Operation zeigt das Gesamtüberleben eine eindeutige Abhängigkeit vom T-Kriterium: Die höchste 5-Jahres Überlebensrate (49 %) zeigten Patienten mit T4 Tumoren aufgrund der Tumorgröße während in der Gruppe mit multiplen T4 Kriterien die 5 Jahres Überlebensrate bei 37 % lag. Ungünstige prognostische Faktoren umfassen Lymphknotenmetastasen, inkomplette Resektion sowie Infiltratives Wachstum im Vergleich zum T4 Kriterium aufgrund der Tumorgröße.

In der aktuellen EORTC-Umfrage bestand eine gewisse Heterogenität bei der Beurteilung der Resektabilität von T4 Tumoren [819]. T4-Tumoren nach jedwedem Kriterium mit Multilevel-N2, N2-bulky oder N2-invasion-Befall wurden mit großer Mehrheit als inoperabel eingestuft. Bis auf T4-Tumoren nach dem Größenkriterium wurden T4 Tumoren mit single level N2 Befall mehrheitlich als inoperabel eingestuft. Bei N1 Befall

hielt eine Mehrheit der befragten T4 Tumoren nach dem Größenkriterium für resektabel, während bei in Nachbarstrukturen invasive T4 Tumoren von 43% der Befragten als nicht resektabel eingestuft wurden, 44% waren unentschieden. Während eine Invasion des Herzens mehrheitlich als unresektabel eingestuft wurde, sahen bei T4-Tumoren mit Infiltration von Ösophagus, großen Gefäßen, Trachea, Carina, Wirbelsäule, Mediastinum, Nervus recurrens und Zwerchfell weniger als 75% der Befragten eine primäre Resektabilität als gegeben an. An High-volume Zentren wurden cT4-Tumoren häufiger als operabel eingestuft, was vermutlich auf eine größere Erfahrung mit komplexen Fällen und dem Zugang zu extrakorporalen Verfahren wie der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) zurückzuführen ist [819]. Komplexe Rekonstruktionen der Atemwege mit ECMO-Unterstützung oder unter Jet-Ventilation bei cT4-NSCLC mit Hauptkarinabefall gelten als machbar und sicher und können nach R0-Resektion und bei fehlenden mediastinalen Lymphknotenmetastasen mit einer guten Langzeitprognose assoziiert sein [841],[842]. Allerdings war die Pneumonektomierate bei Lungenkarzinomen mit 69% sehr hoch und die postoperative 30-Tage Letalität betrug 7.5%. Die Evidenz bezüglich technischer Machbarkeit, R0-Resektionsrate und onkologischem Langzeitergebnis beruht allerdings auf retrospektiven Kohortenanalysen mit vergleichsweise geringen Fallzahlen. Prospektive, randomisierte Studien zur Untersuchung des Nutzens der chirurgischen Therapie im direkten Vergleich zu multimodalen Therapiekonzepten mit Einschluss der Radiotherapie und der Immuntherapie liegen derzeit nicht vor.

Zusammengefasst können nodal negative T4 Tumore aufgrund einer Tumorgroße von >7cm oder aufgrund von einem Satellitenherd in einem anderen ipsilateralen Lappen meist als resektabel eingestuft werden, sofern das Resektionsausmaß keine Pneumonektomie erfordert. T4 Tumoren aufgrund von Invasivität sollten außerhalb von High-Volume Zentren mit Zugang zu erweiterten technischen Möglichkeiten primär als nicht-resektabel eingestuft werden. T4 Tumore mit N2 Metastasierung sind als primär nicht-resektabel einzustufen [820].

Onkologische Operabilität

Die onkologische Operabilität wird hauptsächlich durch die lymphatische und hämatologische Ausbreitung des Tumors und die daraus folgende Überlebensprognose nach operativer Resektion bestimmt. Die N2-Lymphknotenbeteiligung wird gemäß TNM9 in Abhängigkeit der Anzahl der befallenen Lymphknotenstationen in die Subgruppe N2 single-Station (N2a) und N2 multi-Station (N2b) unterteilt [443]. Die Subgruppen sind von bedeutender prognostischer Relevanz für das Gesamtüberleben. Aufgrund des lokalen Wachstumsmusters ist eine weitere Differenzierung in N2-"bulky" sowie N2-invasiv in zahlreichen Leitlinien üblich. Die Charakterisierung der Lymphknotenmetastasierung variiert jedoch in den Leitlinien [830]. Unter einer „non-bulky“-Metastasierung werden meist positive Lymphknoten mit einem Durchmesser von weniger als 3 cm beschrieben, die leicht messbar und abgrenzbar von größeren mediastinalen Strukturen wie der Trachea oder den großen Gefäßen sind oder ein geringes Volumen zeigen. Auf die Kurzachse bezogen wird ein Durchmesser von > 2.5 cm als Kriterium für einen "bulky" Lymphknoten genannt [820]. Eindeutige Volumengrenzwerte sind jedoch nicht festgelegt [832].

Patienten mit einem technisch resektablen cT1-3 Primärtumor und N1 hilärer Lymphknotenmetastasierung sind Kandidaten für eine onkologische Resektion im multimodalen Therapiekonzept. In den aktuellen Umfragen und Consensus-Statements besteht hohe Übereinstimmung, dass Patienten mit intrapulmonalen cT1-3 Tumoren und N1 Lymphknotenbefall als onkologisch und technisch resektabel einzustufen

sind [819], [820], [833]. Hingegen stuften in der EORTC-Umfrage eine Mehrheit der Befragten T3 Tumoren mit Einwachsen in die Thoraxwand, den N. Phrenikus, oder das Perikard mit N1 Befall nur als möglicherweise (43%) und oder als nicht resektabel (11%) ein [819].

Die Resektabilität bei Patienten mit non-bulky und nicht-invasiver N2-Metastasierung wird in den Umfragen und Consensus-Statements heterogen und teilweise kontrovers beurteilt. Die Resektabilität sollte deshalb bei diesen Patienten immer im Einzelfall sehr differenziert nach vollständigem Staging im Tumorboard beurteilt werden und neben dem genauen Ausmaß und Muster der mediastinalen Lymphknotenmetastasierung auch den T-Status, das Resektionsausmaß und weitere prognoserelevante tumorbiologische Faktoren wie beispielsweise den PDL-1 Status berücksichtigen.

Der Anteil an rekrutierten Patienten mit als resektabel eingeschätzter N2-Erkrankung lag in den aktuellen Phase III Studien zur Untersuchung neoadjuvanter oder perioperativer Therapiekonzepte zwischen 40% [827] und 74% [843]. Patienten mit cT1-2 Tumoren und single-station non-bulky N2 Metastasen ohne Hinweis auf kapselüberschreitendes Tumorwachstum wurden in der EORTC-Umfrage von 60% der Befragten als resektabel eingestuft, von 35% als vielleicht resektabel und von 5% als nicht resektabel [832]. Bei cT3 Tumoren mit N2-single Station Befall war die Einschätzung der Resektabilität abhängig vom T3-Kriterium. Bei einem T3 Kriterium aufgrund der Größe hielten 42% die Resektabilität für gegeben, 45% für vielleicht gegeben und 13% für nicht gegeben. Bei T3 Tumoren aufgrund von Invasivität wurde der Tumor dagegen nur von 20% als resektabel, von 51 % als vielleicht resektabel und von 29% als nicht resektabel eingestuft. Bei T4 Tumoren aufgrund der Tumorgöße wurde die Resektabilität von 22% positiv bewertet, von 47 % als vielleicht resektabel und von 34% als nicht resektabel. T4 Tumore aufgrund von Invasivität wurden nur von 5% als resektabel eingestuft während 66% die Tumore als nicht-resektabel einstufen.

Das Expert Consensus Dokument der amerikanischen thoraxchirurgischen Fachgesellschaft, an dem neben Thoraxchirurgen auch Strahlentherapeuten und Onkologen beteiligt waren, empfiehlt für Patienten mit T1-3 Tumoren mit single station non-bulky N2 Metastasierung eine Operation im multimodalen Behandlungskonzept und stuft diese Tumore damit als resektabel ein [820]. Diese Einschätzung deckt sich mit der Consensus Umfrage der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie, an der im Gegensatz zum amerikanischen Consensus Statement jedoch keine Strahlentherapeuten oder Onkologen beteiligt waren [833].

Bei Patienten mit N2b-Metastasierung wird die onkologische Operabilität kontrovers diskutiert. Operierte Patienten mit N2b-Befall haben im Vergleich zu Patienten mit N2a-Befall gemäß der IASLC Überlebensdaten eine signifikant schlechtere Prognose [443]. Die schlechtere Prognose stellt ein Argument gegen eine sinnvolle onkologische Operabilität bei dieser Patientengruppe dar. Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Überlebensanalysen auf einem Patientenkollektiv vor der Zulassung der neoadjuvanten Chemoimmuntherapie basieren. Es bleibt deshalb abzuwarten, in wie weit sich diese Ergebnisse auf die Zeit nach der breiten Zulassung der neoadjuvanten und perioperativen Chemoimmuntherapie außerhalb von klinischen Studien auch prospektiv übertragen lassen. Aus den aktuellen Phase-III-Studien sind bislang wenige Subgruppenanalysen mit Stratifizierung nach dem Ausmaß der N2-Lymphknotenmetastasierung bekannt. Der Anteil an eingeschlossenen Patienten mit multi-station N2-Metastasierung lag in der AEGEAN-Studie im Therapiearm bei 9,3% und in der CM77T Studie bei 13,5%. Für Patienten mit multi-station-N2-Befall konnte in der Sub-

gruppenanalyse der AEGEAN-Studie ein EFS-Vorteil nach perioperativer Durvalumab/Chemotherapie im Vergleich zur Kontrollgruppe gezeigt werden (HR 0,69 [95 %-KI: 0,33–1,38]) [825]. Der Effekt war im Vergleich zur Gruppe mit single-station Befall jedoch geringer ausgeprägt (HR 0,61 [KI 0.39-0.94]) und die Rate an pathologisch kompletter Remission (pCR) lag bei Patienten mit multi-station Befall mit 8.8% (95 %-KI: 1,9 to 23,7) rund 10% niedriger als bei Patienten mit single-station Metastasierung (18,4%; 95 %-KI: 12,4-25,8). Die pCR-Rate unterschied sich damit nur marginal von der pCR-Rate in der Kontrollgruppe (5.0%; 95 %-KI: 0.6-6.9).

In der CM77T-Studie betrug die pCR-Rate in der Subgruppe mit multi-station N2 dagegen 29.0% (vs. 2,7% im Placebo-Arm) und war damit bei einer geringen Fallzahl von 31 Patienten mit multi-station N2 Befall numerisch höher als bei Patienten mit nur einer betroffenen N2-Lymphknotenstation (dort 18,6%) [844]. In der Subgruppenanalyse der CM77T-Studie lag die HR für das EFS bei Patienten mit multi-station-Metastasierung bei 0.43 (0.21–0.88) und bei Patienten mit single-station-Metastasierung bei 0.49 (0.29–0.84) [827]. In diesem Zusammenhang gilt es auch zu berücksichtigen, dass die neoadjuvante Nivolumab/Chemotherapie in Europa nur für PD-L1 positive Tumore zugelassen ist.

Die Daten zeigen noch einmal die sehr große Heterogenität des Stadium III. Bisherige Studien im Stadium III zum randomisierten Vergleich der simultanen Radiochemotherapie mit einer neoadjuvanten Chemo- oder Radiochemotherapie und Operation bei potentiell resektablen Tumoren zeigten keinen Unterschied im Langzeitüberleben zwischen den Armen [797], [845]. Diese wurden allerdings mehr als 10 Jahre vor der Einführung der neoadjuvanten Chemoimmuntherapie durchgeführt. Dies unterstreicht die Notwendigkeit der äußerst differenzierten gemeinsamen Einzelfallbetrachtung im Tumorboard.

Nach der EORTC Erhebung wurden Lungenkarzinome mit N2 multi-station Lymphknoten-Befall in Kombination mit allen T-Stadien von der Mehrzahl der Befragten als nicht-resektabel eingestuft. T1-2 und intrapulmonale T3 Tumoren wurden von bis zu 40% der befragten Experten als vielleicht resektabel eingestuft. Für resektabel hielten Tumore mit N2b Befall weniger als 10% der Befragten für alle T-Kategorien [819]. Das amerikanische Consensus Dokument empfiehlt aufgrund der ungünstigen Prognose insbesondere bei N2-bulky kein operatives Therapiekonzept und stuft die Gruppe deshalb als nicht-resektabel ein. In Einzelfällen kann bei non-bulky N2b Situation mit 2-3- betroffenen Stationen Im Tumorboard eine Resektion erwogen werden, wenn die Resektion mittels Lobektomie erfolgen kann [820]. In der DGT-Umfrage wird bei non-bulky und nicht-invasiver multi-station N2 Situation mit hohem Konsens eine Operation im multimodalen Behandlungskonzept befürwortet und damit auch N2b Tumore mit non-bulky und non-invasivem Lymphknotenmetastasen als resektabel eingestuft.

Die dargelegten Ergebnisse sprechen im Kontext einer neoadjuvanten Chemoimmuntherapie derzeit dafür, dass Patienten mit N2b-Metastasierung ohne bulky“ oder invasives Wachstumsmuster nur in gut selektionierten Einzelfällen im Konsens im Tumorboard als resektabel eingestuft werden können, wenn die vollständige Tumorsektion nach IASLC Kriterien [837] keine Pneumonektomie oder andere extensive, komplexe operative Therapieverfahren erfordert.

Patienten mit N2-Lymphknotenmetastasen mit invasivem oder "bulky" Wachstumsmuster sind dagegen primär als nicht-resektabel einzustufen, unabhängig davon, ob es sich um eine N2a- oder N2b-Situation handelt. Hierüber besteht breiter Konsens in allen derzeit verfügbaren Consensus-Statements [819], [820], [833].

Im Zeitalter verbesserter systemischer Therapien und damit verbundenen höheren Ansprechraten auf eine neoadjuvante Therapie besteht der Bedarf, die Definition der onkologischen Operabilität kontinuierlich zu überdenken und den Entwicklungen der neuen multimodalen Behandlungskonzepte anzupassen.

Für Evidenz-basierte Empfehlungen bezüglich der Beurteilung der Resektabilität im Verlauf einer neoadjuvanten Therapie mit dem Ziel des Downsizings oder Downstagings bei Boderline-Resektabilität liegen bislang keine Ergebnisse aus prospektiven Studien vor. Bei Orientierung an den aktuell zu Verfügung stehenden Einschlusskriterien und Ergebnissen aus den Phase-III-Studien sind diese Patienten in der klinischen Routine als primär nicht-resektabel einzustufen und sollten nur im Rahmen von klinischen Studien in Therapieregimen mit neoadjuvanter Chemoimmuntherapie oder neoadjuvanter Radiochemotherapie unter Einbeziehung der Immuntherapie in das Gesamtkonzept und anschließender Reevaluation der Resektabilität behandelt werden (z.B. MDT-BRIDGE Studie NCT05925530, ESPADURVA NCT04202809).

Hintergrund multimodale Therapien

Im lokal fortgeschritten Stadium des NSCLC stehen verschiedene definitive multimodale Therapie-Regime zur Verfügung. Welches zur Anwendung kommt, wird wesentlich von der genauen Tumorausdehnung bestimmt. Neben dem Ausschluss einer extrathorakalen Fernmetastasierung ist die Ausdehnung der Tumorerkrankung im Mediastinum von entscheidender Bedeutung für die Prognose und das weitere interdisziplinäre therapeutische Vorgehen [846], [804], [803], [847], [848].

Eine präoperative PET-CT-Untersuchung ist für einen mediastinalen Lymphknotenbefall sensitiver und spezifischer als ein Computertomogramm und korreliert signifikant mit dem histopathologischen Befund. Allerdings kommen falsch positive Befunde insbesondere im kontralateralen Hilus in einer relevanten Häufigkeit vor, so dass eine weitere Abklärung mittel Feinnadelbiopsie zur exakten Stadieneinteilung notwendig ist [Guberina et al. 2021 PMID: 33547554; Vilman PMID: 26030890; de Leyn PMID: 24578407]. Trotz negativem PET-CT ist eine feingewebliche Abklärung empfehlenswert, wenn im CT verdächtige N1-Lymphknoten vorliegen oder der Primärtumor im Durchmesser größer als 3 cm ist und hohe FDG-Aktivität aufweist, da in diesen Situationen häufig okkulte mediastinale Lymphknotenmetastasen vorhanden sind [849]; [850]; [851].

Ebenso werden mit dem PET/CT in 10 bis 15 % nicht mit den Standardmethoden gefundene Fernmetastasen nachgewiesen [852], [328]. Damit ist die PET-CT für eine exakte bildgebende Ausbreitungsdiagnostik unerlässlich. Nach Induktionstherapie ist ein PET-CT zur Beurteilung der N2-Lymphknoten sogar besser geeignet als eine Re-Mediastinoskopie [853].

Insgesamt liegt eine reichhaltige Literatur und Diskussion zu den Vorteilen des PET-CT zur Ausbreitungsdiagnostik vor [847], [328], [821], [854], [855].

Für die feingewebliche Untersuchung des mediastinalen Lymphknotenbefalls stehen verschiedene Techniken zur Verfügung. Die am häufigsten verwendeten sind der endobronchiale Ultraschall mit Feinnadelaspiration/ -Stanze (EBUS-TBNA) und die Mediastinoskopie. Primär wird der endobronchiale Ultraschall zum Einsatz kommen. Der endobronchiale Ultraschall hat eine Sensitivität zwischen 83 % und 94 % [821]. Im randomisierten Vergleich zwischen EBUS-TBNA und Mediastinoskopie ergaben sich keine relevanten Unterschiede in Sensitivität und negativem prädiktiven Wert [856]. Da die

Komplikationen und die Belastung für den Patienten mit EBUS-TBNA niedriger sind als mit der Mediastinoskopie wird diese als erster Schritt empfohlen. Ob nach negativer EBUS-TBNA noch eine Mediastinoskopie angeschlossen wird, hängt u.a. von der lokalen Qualität der EBUS-Diagnostik [857], [858], [859], 20) und den zu ziehenden therapeutischen Konsequenzen ab. In thoraxonkologischen Zentren sollte aber in Deutschland eine entsprechende Qualität der EBUS-Diagnostik dokumentiert sein. Falls sich eine therapeutische Konsequenz für die Durchführung einer Operation ergeben kann und weiterhin der klare Verdacht auf einen mediastinalen Lymphknotenbefall besteht, sollte ein negativer EBUS Befund bei positiver PET-Anreicherung mediastinoskopisch oder durch VATS abgeklärt werden.

Deshalb bot es sich an, Immun-Checkpoint-Inhibitoren zusätzlich zur Chemostrahlentherapie zu prüfen [860], [861], [862], [863]. Es laufen derzeit noch eine Reihe von Studien, die weitere Antworten geben werden. Es sind aber bereits die Daten einer Phase-III-Studie mit Durvalumab, einem PD-L1-Antikörper nach Chemostrahlentherapie publiziert [864], [865]. In der PACIFIC-Studie wurden Patienten mit NSCLC im Stadium III nach Abschluss der Chemoradiotherapie und zumindest stabiler Erkrankung für ein Jahr in einen Arm mit Konsolidierungstherapie mit Durvalumab oder einen Arm mit Beobachtung randomisiert. Die Daten zum Staging und exakten TNM-Stadium fehlen. Es zeigte sich ein signifikanter PFS-Vorteil mit im Median 16,8 Monaten (95% CI 13,0–18,1) versus 5,6 Monate (95% CI 4,6–7,8) mit einem stratifizierten HR von 0,52 (95% CI 0,42–0,65; $p < 0,001$). Das Gesamtüberleben war mit einem stratifizierten HR von 0,68 ebenfalls signifikant verlängert ($p = 0,0025$). Die Nebenwirkungsraten waren etwas vermehrt. In den EORTC-Fragebögen QLQ.C30 und QLQ-LC13 fand sich keine wesentliche Beeinträchtigung durch die zusätzliche Gabe von Durvalumab [866]. Daten zur Rezidivtherapie fehlen. 15,4 % der Patienten im Durvalumab-Arm und 9,8 % der Patienten im Beobachtungsbereich beendeten die Studie wegen Nebenwirkungen. Eine von der EMA geforderte Subgruppen-Analyse zeigte keinen Überlebensvorteil für die Patienten, die keine PD-L1-Expression aufwiesen [867]. Entsprechend wurde die Zulassung im EMA-Bereich auf Tumoren beschränkt, die eine PD-L1-Expression aufweisen. Im operablen Stadium III zeigen sich in Studien der Phase I und II vielversprechende Ergebnisse in der Induktionstherapie durch Zugabe von PD-1- und PD-L1-Inhibitoren [868], [869], [870], [871], [872], [873]. Randomisierte Phase-III-Studien sowohl im neoadjuvanten als auch adjuvanten Ansatz sind aktiv. Eine Studie mit Atezolizumab nach adjuvanter Chemotherapie zeigte im resezierten Stadium II – IIIA gegenüber best supportive care einen Vorteil im krankheitsfreien Überleben. Dieser Effekt war stärker bei vorhandener PD-L1-Expression [874].

Aufgrund dieser Daten ist im inoperablen Stadium III beim Nachweis von PD-L1 die Chemoradiotherapie gefolgt von Durvalumab derzeitiger Standard. Im operablen Stadium wird sich vermutlich die Inhibition von PD-1 bzw. PD-L1 ebenfalls etablieren. Die Frage des besten multimodalen therapeutischen Vorgehens ist meistens im Thorax-Onkologischen Tumorboard zu klären. Die Frage, ob ein operatives Vorgehen gewählt werden soll, ist bei der Diagnostik meistens noch nicht abschließend beantwortbar. Somit soll der PD-L1-Status bei Patienten im Stadium III erhoben werden.

In der multimodalen Behandlung des NSCLC hat die molekular gezielte Therapie bisher bei Patienten mit lokal-begrenzter oder lokal-fortgeschrittener Erkrankung noch keine etablierte Rolle gespielt [875], [876], [877], [878], [879], [880]. Es gab allerdings für Patienten im Stadium IB bis IIIA schon erste Daten aus randomisierten Studien, die allerdings nur Subgruppenanalysen dieser Studien darstellten [875], [880]. Diese Studien waren nicht primäre für Patienten mit molekularer Alteration (z.B. EGF-R Mutation) konzipiert, sondern hatten zum Teil noch EGF-R Expressionsanalysen als

Einschlusskriterien [880]. Nur eine Chinesische Studie hatte primär Patienten mit EGF-R Mutation als Einschlusskriterium [881]. Die Daten dieser Studie zeigten einen Benefit beim Disease-free Survival aber nicht beim Overall-Survival [881]. Eine Adjuvante Therapie mit EGF-R TKI hat sich deshalb bisher nicht durchgesetzt. Nun sind aktuell erste Daten der ADAURA-Studie vorgestellt und publiziert worden, die bei Patienten mit klassischer EGF-R Mutation (del 19, L858R) in den Stadien IB, IIA und IIIA randomisiert die adjuvante Gabe des EGF-R TKI Osimertinib gegen Placebo getestet hat [785]. Nicht alle Patienten hatten davor adjuvant eine Chemotherapie bekommen. Die Daten zeigen einen erheblichen Benefit beim Disease-free Survival für den Arm, der die molekular-gezielte Therapie erhalten hat [882]. Allerdings sind die Ergebnisse noch präliminär, was das Gesamtüberleben anbetrifft. Wir rechnen erst in diesem oder nächsten Jahr mit den abschließenden Daten des Gesamtüberlebens [882]. Da der Benefit beim DFS aber schon jetzt auf die Bewertung von ADAURA als Landmark-Studie hinweist (extrem günstige Hazard Rate für die Osimertinibgabe) ist diese Behandlung nach kritischer Bewertung des Risiko-Nutzen-Profiles Als Standardtherapie bereits von der EMA zugelassen worden [882], [883]. Darüber hinaus ist es jetzt schon von erheblicher Bedeutung, frühzeitig die molekularen Befunde der Patienten im Stadium III vorliegen zu haben. Es wurde deshalb als Expertenempfehlung nach Abstimmung in die Leitlinie aufgenommen, bei Patienten im Stadium III diejenigen molekularen Marker zu bestimmen, bei denen eine konsekutive medikamentöse Behandlungsoption als relevante, evidenzbasierte Maßnahme nachgewiesen wurde. Daten zu Patienten mit ALK-Translokation und ROS1-Mutation sowie Braf-Mutation V600E sind bisher noch nicht im randomisierten Vergleich vorliegend.

Hintergrund Alter und multimodale Therapien

Studien der multimodalen Therapie im Stadium III, die spezifisch das Alter als wesentlichen Parameter für Effektivität und Nebenwirkungen prüfen, sind selten. Insbesondere wird das Alter nicht unabhängig von Komorbiditäten betrachtet. Ebenso wird im klinischen Alltag in der Regel kein geriatrisches Assessment durchgeführt. Von der thoraxchirurgischen Situation wissen wir, dass Alter per se keine Kontraindikation gegen eine Operation darstellt, dass aber Alter häufig mit Komorbiditäten assoziiert ist. Ähnliches ist von der systemischen Therapie im Stadium IV bekannt.

Für die Chemoradiotherapie gibt es vier retrospektive Subgruppen-Analysen von randomisierten Studien. Diese zeigten ähnliches Überleben und höhere Toxizität [808], [809], [810], [811]

Ältere Patienten (70 Jahre oder älter) hatten in einer zusammenfassenden Analyse der simultanen Chemoradiotherapie-Studien der US-amerikanischen Studiengruppen beim NSCLC ein ungünstigeres Gesamtüberleben, eine höhere Toxizitätsrate und mehr Therapie-assoziierte Todesfälle [812]. In die Analyse wurden 2768 Patienten unter 70 Jahren mit 832 älteren Patienten verglichen.

In der japanischen Phase-III-Studie JCOG0301 wurden 200 Patienten >70 Jahre zwischen Strahlentherapie und Radiochemotherapie mit täglichem niedrig dosierten Carboplatin randomisiert [813], [814]. Hierbei zeigte sich ein besseres Gesamtüberleben nach Radiochemotherapie (HR 0,743, p=0,0239) bei vergleichbarer höhergradiger Toxizität in beiden Armen.

In einer prospektiven Studie wurde der Wert eines comprehensive geriatric assessments (CGA) [815] und des vulnerable elders survey VES-13 [816] für den Einsatz einer platin-basierten simultanen Radiochemotherapie an 85 Patienten analysiert [817].

15 % der Patienten wurden als nicht für diese Therapie geeignet eingestuft. Diese Tests waren bezüglich des Überlebens prognostisch. Der VES-13 sagte zusätzlich Toxizität voraus. Der VES-13 könnte als Screening-Instrument verwendet werden, um die Patienten zu finden, die kein CGA benötigen.

Damit kann bei beschränktem Wissen derzeit im höheren Alter eine definitive multimodale Therapie im Stadium III durchgeführt werden, wenn Komorbiditäten berücksichtigt werden und eine geriatrische Einschätzung erfolgt.

Hintergrund Prognosefaktoren

Hinweise auf deutliche Krankheitsaktivität („Tumorkrankheit“) wie prätherapeutischer Gewichtsverlust, prätherapeutischer Allgemeinzustand (nach ECOG: ECOG 2) oder die Befunde der prätherapeutisch bestimmten Serum-LDH als allgemeiner Hinweis auf Tumorbulk und Tumorumfang haben auch im Stadium III Relevanz bezüglich Gesamtüberleben (OS) [884], [885], [886], [887], [888]. Auch Tumordurchmesser (T-Faktor im Staging, mittlerweile nach Durchmesser in cm gruppiert) bleibt ein klassischer prätherapeutischer Prognosefaktor wie bei allen soliden Tumoren [889], [890], [442], [891]. Bezüglich der gesamten Befunde des Stagings zur prognostischen Einteilung im Stadium III siehe die Ausführungen zur modifizierten aktuellen Stadieneinteilung nach TNM und UICC9/IASLC oben [442][448]. Weitere Parameter wie CRP, Tumormarker oder zirkulierende Tumor-DNA als Krankheitsaktivitätsmarker werden intensiv wissenschaftlich analysiert, sind aber noch nicht abschließend bezüglich prognostischer Relevanz validiert worden [892], [893], [894], [895]. Interessanterweise gibt es bisher keine klaren Aussagen zu dem prognostischen Effekt unterschiedlicher Tumorphistologien im Stadium III [896].

8.5.2 NSCLC Stadium II/III - primäre Operation

8.35	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2026
EK	Um eine Pneumonektomie zu vermeiden, sollte bei zentralen Tumoren im Stadium II oder III, falls die technische Operabilität dafür vorliegt sowie eine OP erfolgt, eine parenchymsparende Manschettenresektion durchgeführt werden.	
	Konsens	

Eine Pneumonektomie sollte vermieden werden, sofern durch eine Manschettenresektion (broncho- und / oder angioplastische Operation) eine R0-Resektion erreicht werden kann. Sollte eine Manschettenresektion technisch nicht möglich sein, ist die Pneumonektomie insbesondere an thoraxchirurgischen Zentren eine therapeutische Option, die ein Langzeitüberleben für Patienten mit fortgeschrittenen NSCLC ermöglichen kann. Exemplarisch sei auf die Publikation von Riquet et al. [897] verwiesen. Für 1121 Pneumonektomien (davon 345 erweiterte Pneumonektomien) lag die perioperative Letalität bei (6.3%). Das 5-Jahres bzw. 10-Jahres – Gesamtüberleben lag bei 32 bzw. 19%, wobei 250 Patienten länger als 10 Jahre nach der Operation lebten. Aktuellen Studien zufolge beträgt die 30-Tage-Letalität 4.6 bis 7% und die 90-Tage-Letalität 7 to 12% [898].

Auf Grund der höheren perioperativen Letalität, der höheren Komplikationsrate und der signifikant stärkeren Einschränkung der Patienten nach Pneumonektomien im

Vergleich zu anderen anatomischen Resektionen sollten Pneumonektomien möglichst vermieden werden [898]. Broncho- und / oder angioplastische Operationen zeigen zumindest vergleichbare onkologische Ergebnisse bei deutlich geringerer Morbidität und Letalität [899]; [900]; [901]. In einer retrospektiven Analyse von Deslauriers et al. [899] lag die perioperative Letalität bei 1,6% (3/184) nach Manschettenresektion gegenüber 5,3% (55/1046) nach Pneumonektomie, das 5-Jahres OS bei 52% gegenüber 31%. Die Lokalrezidivrate war nach Manschettenresektionen mit 22% geringer gegenüber 35% nach Pneumonektomien. Eine Meta-Analyse aus 2007 (12 Studien aus den Jahren 1996 bis 2006) bestätigt ein besseres Gesamtüberleben nach Manschettenresektion und zeigt keinen Vorteil durch eine größere Radikalität i.S. der Pneumonektomie bei höheren Tumorstadien [902]. Bei entsprechender Expertise sind auch erweiterte Manschettenresektionen mit guten Ergebnissen möglich [903].

8.36	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2026
Empfehlungsgrad B	Beim NSCLC im Stadium II/III werden nach minimal-invasiver VATS- oder RATS-Lobektomie im Vergleich zur konventionellen offenen Lobektomie - bei gleichwertigem onkologischem Ergebnis - weniger postoperative Komplikationen und weniger postoperative Schmerzen beobachtet, woraus eine verbesserte Lebensqualität und ein kürzerer Krankenhausaufenthalt resultiert. Deswegen sollte die minimalinvasive Lobektomie der konventionellen offenen Lobektomie beim NSCLC im Stadium II/III vorgezogen werden.	
Evidenzlevel 2	[718], [719], [720], [721], [722], [723], [724]	
	Starker Konsens	

Es liegen derzeit keine Ergebnisse von prospektiv randomisierten kontrollierten Studien zur Analyse der Kurz- und Langzeitergebnisse nach minimal-invasiver Operation im Vergleich zur offenen Operation beim Lungenkarzinom im Stadium II oder III vor. Die ausgesprochene Empfehlung zur Präferenz eines minimal-invasiven Operationsverfahrens basiert überwiegend auf den Ergebnissen von retrospektiven Kohortenstudien, häufig mit Propensity-Score-Matching, sowie aus systematischen Reviews und Metaanalysen dieser Studien [904]; [905]; [906].

Bezüglich der onkologischen Langzeitergebnisse zeigen die meisten Studien für das Stadium II und selektierte Stadium-III-Patienten keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben oder krankheitsfreien Überleben zwischen minimal-invasiven und offenen Verfahren [904]; [905]; [906]; [907]. Mehrere Propensity-matched-Studien und Metaanalysen belegen, dass VATS- oder robotische Lobektomien onkologisch nicht unterlegen sind. Dies trifft auch auf erweiterte Resektionen [908] oder auf das onkologische Langzeitergebnis nach neoadjuvanter Chemoimmuntherapie zu [909]. Die Ergebnisse nach neoadjuvanter Chemoimmuntherapie müssen jedoch aufgrund der noch vergleichsweise kurzen Nachbeobachtungszeit vorsichtig interpretiert werden und beziehen sich häufig lediglich auf Überlebens- und Rezidivraten 2 Jahre nach Operation [909].

Ein zentraler onkologischer Aspekt ist die Radikalität der Resektion. Die verfügbare Evidenz zeigt, dass R0-Resektionsraten sowie Anzahl und Qualität der systematischen Lymphknotendisektion zwischen minimal-invasiven und offenen Verfahren vergleichbar sind [910]; [911]. Damit gibt es keine überzeugenden Hinweise darauf, dass die minimal-invasive Technik im Stadium II-III zu einer schlechteren onkologischen Qualität der Operation führt.

Bezüglich der kurzfristigen perioperativen Ergebnisse zeigen nahezu alle Studien konsistent Vorteile der minimal-invasiven Chirurgie gegenüber der Thorakotomie, auch bei fortgeschrittenen Stadien. Zu den Vorteilen zählen eine geringere postoperative Morbidität, weniger pulmonale Komplikationen, geringerer Blutverlust, kürzere Drainage- und Krankenhausverweildauer sowie eine schnellere postoperative Erholung [904]; [905]; [910]; [909]. Die perioperative Mortalität ist in den meisten Analysen vergleichbar.

Die derzeitige Datenlage rechtfertigt damit den Einsatz minimal-invasiver Verfahren im Stadium II und III, solange eine vollständige anatomische Resektion mit systematischer Lymphknotendisektion technisch gewährleistet werden kann. Die fehlenden randomisierten Studien stellen jedoch weiterhin eine Limitation bei der Interpretation der Ergebnisse dar. Die Wahl des Operationsverfahrens sollte sich deshalb maßgeblich an der individuellen Expertise der Operateurin und der Erfahrung des Zentrums orientieren.

8.37	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2026
Empfehlungsgrad A	Ist bei Patienten mit NSCLC im klinischen Stadium II eine Lobektomie aufgrund von Komorbiditäten oder Lungenfunktionseinschränkung nicht möglich, soll als chirurgisches Verfahren eine anatomische Segmentresektion angestrebt werden.	
Evidenzlevel 3	[912], [913], [914]	

Für NSCLC im Frühstadium sind gute onkologische Ergebnisse nach Segmentresektionen belegt. Für diese Karzinome (<2cm, N0) stellt die anatomische Segmentresektion unter Beachtung der Indikationskriterien bereits den Standardeingriff dar. Es konnte gezeigt werden, dass nach minimalinvasiven anatomischen Segmentresektionen eine schnellere Erholung der Patienten und eine geringere Einschränkung der Lungenfunktion erreicht werden kann [912]. Insbesondere ältere Patienten und Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion scheinen von der Segmentresektion zu profitieren [912]; [913]. In einer Studie zu Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko zeigte sich ein größerer Sicherheitsabstand und eine vollständigere Lymphadenektomie in der Segmentresektionsgruppe im Vergleich zu atypischen Keilresektionen [915]. Bei Karzinomen >2cm konnte eine geringere Lokalrezidivrate im Vergleich zu Keilresektionen nachgewiesen werden [914]. Die Segmentresektion ist für Patienten mit einem NSCLC im Stadium II und eingeschränkter Lungenfunktion bzw. relevanten Co-Morbiditäten mit guten Ergebnissen möglich [914] und wird in klinischen Leitlinien empfohlen www.albertahealthservices.ca

8.38	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2026
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten, die einer kurativen Resektion zugeführt werden, soll eine systematische Lymphknotendisektion nach ESTS-Kriterien erfolgen, um ein genaues Staging zu ermöglichen und um möglicherweise die Prognose zu verbessern.	
Evidenzlevel 2	[730] , [916] , [917] , [918] , [919]	
	Starker Konsens	

Die Kriterien der ESTS (European Society of Thoracic Surgeons) hinsichtlich der intraoperativen Lymphadenektomie im Rahmen der onkologischen Resektion von Lungenkarzinomen basieren auf einem Konsensus unter Berücksichtigung relevanter Publikationen und den Erfahrungen / Meinungen der ESTS Mitglieder. Die Empfehlung für die hier betrachteten NSCLC im Stadium II/III ist eine systematische Lymphadenektomie die mindestens die Entfernung von 3 hilären und interlobären LK (N1) sowie 3 mediastinalen LK aus 3 verschiedenen N2-Stationen (darunter immer die Station 7 - subkariinal) erfordert [\[916\]](#). Zusammen mit den Empfehlungen zur histologischen Untersuchung der LK könnte so eine belastbare Grundlage für die Indikationsstellung zur adjuvanten Therapie und eine Vergleichbarkeit von Studien gewährleistet werden [\[916\]](#). In einem randomisierten Vergleich (479 Patienten wurden randomisiert) zwischen systematischer Lymphadenektomie und LK-Sampling zeigte sich ein Vorteil im medianen Überleben von 59 Monaten gegenüber 34 Monaten zugunsten der Gruppe mit systematischer Lymphadenektomie [\[730\]](#). In einem systematischen Review basierend auf 5 randomisierten Studien sowie Metaanalysen zeigte sich ein Vorteil hinsichtlich OS und perioperativer Letalität zugunsten der systematischen Lymphadenektomie im Vergleich zu einem LK-Sampling, bei tendentiell höherer Komplikationsrate im Zusammenhang mit der systematischen Lymphadenektomie [\[917\]](#). Durch eine sich anatomisch am N. phrenicus und N. vagus orientierenden en-bloc-Resektion der mediastinalen Lymphknoten mit dem umgebenden Fettgewebe [\[918\]](#) kann eine vollständige Entfernung der Lymphknoten mit geringer Komplikationsrate erreicht werden [\[919\]](#).

8.39	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2026
EK	Bei einer Pleurainvasion ohne tiefere Brustwandinfiltration kann eine extrapleurale Lyse erfolgen.	
	Starker Konsens	

8.40	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2026
EK	Bei tieferer Brustwandinfiltration soll eine Vollwandresektion durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Etwa 10 % der resektablen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome weisen eine Brustwandinfiltration auf. Ca. 60 % dieser Patienten weisen einen pN0 Lymphknotenstatus und ca. 40 % einen pN1 Lymphknotenstatus auf [\[631\]](#).

Die en-bloc-Resektion von Lungenkarzinomen mit Anteilen der Brustwand ist mit einer höheren Morbidität im Vergleich zu einfachen Lobektomien assoziiert [\[920\]](#). Auf der anderen Seite ist die R0-en-bloc-Resektion entscheidend für das onkologische Outcome im Falle einer vorliegenden Brustwandinfiltration [\[737\]](#). In der retrospektiven Studie von Downey et al. [\[737\]](#) lag die 5-JÜR nach R0-Resektion bei 32% (n=175) gegenüber 4% nach R1 oder R2-Resektion (n=94). Allerdings wurden in dieser Studie auch die Tiefe der Brustwandinfiltration und die Lk-Beteiligung als wichtige Prognosefaktoren herausgearbeitet. Hinsichtlich der OP-Technik erscheint eine extrapleurale Auslösung (Lyse) ausreichend, sofern eine R0-Resektion erreicht werden kann. Die Unterscheidung zwischen chronisch entzündlichen Verwachsungen und einer Infiltration der Strukturen durch das Karzinom kann im Einzelfall schwierig sein [\[920\]](#). In einer retrospektiven Analyse wurden 63 Patienten mit einer extrapleuralen Auslösung und 47 Patienten mit einer en-bloc-Brustwandresektion verglichen. Wesentlicher negativer Prognosefaktor waren Lymphknotenmetastasen (sowohl N1 als auch N2). Für Patienten mit einer N0-Situation zeigte sich ein Überlebensvorteil nach Brustwandresektion [\[921\]](#). Operationstechniken mit erweiterter Resektion von Brustwandstrukturen unter Erhalt der Rippen wurden beschrieben [\[922\]](#). Zusammenfassend ist die en-bloc-R0-Resektion prognostisch entscheidend. Sofern Zweifel an der sicheren R0-Resektion durch eine extrapleurale Auslösung bestehen, sollte die vollständige Brustwandresektion durchgeführt werden.

8.41	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad A	Bei allen NSCLC-Patienten mit Resektion im Stadium II/III soll das Thorax-Onkologische Tumorboard den detaillierten R-Status im Bereich der Lymphknoten und lokal (IASLC-Klassifikation) betrachten und die lokalen und systemischen Rezidivrisiken betrachten und eine Empfehlung zu einem multimodalen Therapiekonzept unter Evaluation lokaler Verfahren (Nachresektion, Strahlentherapie) abgeben.	
Evidenzlevel 3	[797] , [923] , [924] , [925] , [926] , [927] , [928] , [929] , [930] , [931] , [722] , [457] , [727] , [789] , [932] , [933]	
	Starker Konsens	

8.42	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad A	NSCLC-Patienten mit postoperativem Stadium II/III (ohne EGFR- oder ALK-Alteration) und R0-Resektion, ohne neoadjuvante Vorbehandlung, soll - bei fehlenden Kontra-Indikationen - eine adjuvante Kombinationschemotherapie angeboten werden. Die Chemotherapie soll nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach Resektion erfolgen.	
Evidenzlevel 1	[934] , [935] , [936] , [937] , [938] , [939] , [940] , [769] , [803] , [776] , [941] , [779] , [780] , [942]	
	Starker Konsens	

Verknüpfte Empfehlungen		
8.43, 8.44	Verknüpfte Empfehlungen: Evidenzbasiert	modifiziert 2026: 8.43, 8.44
B	8.43 Die adjuvante Chemotherapie beim NSCLC im Stadium II/III sollte bei fehlender Kontraindikation als eine cisplatinhaltige Kombination über 4 Zyklen erfolgen.	2 [797] , [937] , [938] , [943] , [944] , [945] , [946] , [947] , [948] , [949] , [950] , [951] , [952] , [953] , [954] , [955] , [956] , [776] , [941] , [779] , [780] , [957] , [958] , [887] , [959] , [942]
A	8.44 Nur bei klaren Kontraindikation gegen Cisplatin bzw. erwartbarer schwerer Toxizität soll der Einsatz von Carboplatin erwogen werden.	2 [797] , [937] , [938] , [943] , [944] , [945] , [946] , [947] , [948] , [949] , [950] , [951] , [952] , [953] , [954] , [955] , [956] , [776] , [941] , [779] , [780] , [957] , [958] , [887] , [959] , [942]
Starker Konsens: 8.43, 8.44		

8.45	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Bei Patienten mit NSCLC im Stadium II/III mit klinisch relevanter Komorbidität aufgrund der vorangegangenen Resektion oder vorbestehender Erkrankungen sollte die Durchführung einer adjuvanten Kombinationschemotherapie individuell geprüft und in einem interdisziplinär ausgerichteten Team mit entsprechender Erfahrung erfolgen.	
	Starker Konsens	

8.46	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium II/III und einer aktivierenden EGFR-Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) soll nach primärer R0-Resektion und adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.	
Evidenzlevel ⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊕⊖	[785] , [772]	
	Starker Konsens	

8.47	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium II/III und einer aktivierenden EGFR-Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R), bei denen nach primärer R0-Resektion keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden kann, soll eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.	
Evidenzlevel ⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊕⊖	[960] , [772]	
	Starker Konsens	

8.48	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad B	Patienten mit NSCLC im Stadium II/III und einer ALK-Translokation sollte nach primärer R0-Resektion eine adjuvante Therapie mit Alectinib über 2 Jahre angeboten werden.	
Evidenzlevel ⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊕⊕	⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊕⊕: siehe Evidenzbericht [961]	
	Starker Konsens	

8.49	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium II/III mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ (ohne EGFR- oder ALK-Alteration) soll, nach primärer R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	
Evidenzlevel ⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊕⊕	[874] , [962]	
	Starker Konsens	

8.50	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad B	Patienten mit NSCLC im Stadium II/III (ohne EGFR- oder ALK-Alteration) sollte, nach primärer R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, unabhängig vom PD-L1 Status eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	
Evidenzlevel 1	[963]	
	Starker Konsens	

8.51	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad B	Für Patienten mit R0 Resektion und mediastinalem Lymphknotenbefall im NSCLC-Stadium III(N2a oder N2b) sollte zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Indikation zur postoperativen Mediastinalbestrahlung individuell geprüft aber nicht routinemäßig gestellt werden.	
Evidenzlevel 1	[964] , [965] , [966] , [967] , [968] , [969] , [970]	
	Starker Konsens	

8.52	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2026
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium II soll nach R0-Resektion eine adjuvante Strahlentherapie <u>nicht</u> angeboten werden.	
Evidenzlevel 1		
	Starker Konsens	

Hintergrund kurative Resektion Kapitel 8.3.2

Hintergrund Resektionsstatus

Kontrollierte Studien für diese seltene Situation und des Randomisierungshindernisses für einen Kontrollarm existieren nicht. Wichtiges Ziel und Ergebnis der prätherapeutischen, interdisziplinären Absprachen und Konzeptplanung in den zertifizierten Zentren ist, die Zahl der inkompletten Resektionen weiter zu reduzieren [\[971\]](#), [\[972\]](#), [\[973\]](#).

Bei Vorliegen einer R1- oder R2-Resektion soll in der interdisziplinären Gruppe der Tumorkonferenz eine gemeinsame Entscheidung basierend auf dem intraoperativen Befund sowie dem pathologischen Befund des Resektates für das mögliche weitere Vorgehen erfolgen [\[932\]](#). Der Operateur soll in Absprache mit dem Pathologen evaluieren, ob eine radikalere Nachresektion möglich ist [\[923\]](#), [\[924\]](#), [\[457\]](#). Zweiteingriffe sind nicht einfach. Dennoch können Nachresektionen wie Bilobektomien oder Pneumonektomie in Einzelfällen sinnvoll und machbar sein [\[457\]](#). Wegen des Stadiums III muss auch gemeinsam mit dem thorakalen Onkologen die anschließende Durchführbarkeit einer adjuvanten Chemotherapie bejaht werden. Adjuvante Chemotherapie nach Pneumonektomie ist prinzipiell möglich, aber nicht unproblematisch [\[925\]](#), [\[926\]](#). Der Patient soll in diese Entscheidungen transparent eingebunden werden.

Im Falle einer inkompletten Resektion soll ebenfalls interdisziplinär in der Tumorkonferenz eine postoperative Strahlentherapie diskutiert werden [932], [923]. In einer monoinstitutionellen Auswertung aus China hatten 113 von 1547 Patienten im Stadium IIIA-N2 eine R+ Resektion, davon waren 76 Patienten R1. Das mediane Überleben betrug 52 Monate für Patienten mit Nachbestrahlung versus 22 Monate für Patienten ohne Lokaltherapie. Patienten mit R2 Resektion profitierten nicht. In der Registerstudie des NCI (3395 Patienten mit R1 Resektion zwischen 2005 und 2011) erhielten 1207 Patienten eine postoperative Bestrahlung zwischen 50 und 74 Gy. Unabhängig vom Lymphknotenstatus war das Überleben in der bestrahlten Gruppe signifikant besser (5-Jahres-Überleben 32.4% versus 23.7 %; HR 0.8 (CI 0.7 – 0.92) [Wang EH]. In einer Fallserie aus Warschau (81 bestrahlte Patienten nach R1 Resektion) betrug die In-Feld Kontrolle 85 % bei einem 3 Jahresüberleben von 36 %. Isolierte, angrenzende Lymphknotenrezidive waren erhöht, wenn nur die R1-Region bestrahlt wurde.

Derzeit typische Vorgehensweisen sind die Durchführung der adjuvanten Chemotherapie über vier Zyklen und danach sequentiell die Gabe einer alleinigen Radiotherapie von 50-60 Gy über fünf bis sechs Wochen [927], [928]. Bei Überwiegen des lokalen Risikos kann eine umgekehrte Sequenz oder ein simultanes Vorgehen diskutiert werden. Solche Entscheidungen können nur individuell unter Abwägung der Strahlentherapierisiken vorgenommen werden. Eine nordamerikanische randomisierte Studie im operierten Stadium IIIA(N2), die eine alleinige postoperative Bestrahlung mit einer simultanen, platinbasierten Radiochemotherapie verglich ergab keinen Unterschied zwischen den Studienarmen, jedoch ein 5-Jahres Überleben von 35 %. In dieser Studie wurde postoperativ die Radiotherapie simultan zur Chemotherapie eingesetzt [727]. In der Langzeitnachsbeobachtung waren interkurrente Todesfälle nicht erhöht [789].

Die enge Absprache zwischen Operateur und Strahlentherapeut kann die Komplikationsrate der postoperativen Radiotherapie im Vergleich zu alten Daten, die meist aus den 90er Jahren stammen, deutlich reduzieren. [933], [929], [930], [931].

Hintergrund adjuvante Chemotherapie

Insgesamt ist die präoperative Diagnostik in den letzten zehn Jahren durch die flächendeckende Einführung des PET-CT sowie die deutlich häufigeren Möglichkeiten des endobronchialen Ultraschalls in Deutschland eindeutig exakter geworden [934], [935], [974], [975], [936]. Dies bedeutet, dass man bei deutlich weniger Patienten erst intraoperativ oder nach der Aufarbeitung der Resektate der mediastinalen Lymphadenektomie (LAD) einen mediastinal ipsilateralen Lymphknotenbefall mikroskopisch oder makroskopisch bestätigt bekommt [975], [936]. Die Selektion dieser Patienten lässt mittlerweile hoffen, dass durch ein multimodales Vorgehen in dieser Situation durchaus sehr günstige Langzeitergebnisse zu erwarten sind [936], [803]. Seit der Publikation der LACE-Metanalyse ist klar, dass diese Patienten postoperativ im optimalen Fall einer adjuvanten Chemotherapie bedürfen [776], [937], [976], [779], [780], [942], [769].

Die LACE-Metanalyse fasste die wichtigsten in den 90er/2000er Jahren mit moderner supportiver und antiemetischer Therapie durchgeführten Studien zur adjuvanten Chemotherapie nach kompletter Tumoresektion versus Best Supportive Care zusammen [776], [937], [976], [779], [780], [942], [769], [938].

Im Stadium II und III waren die Daten für die postoperative Chemotherapie signifikant, so dass bei Patienten mit makroskopischem oder mikroskopischem N2 intraoperativ – über die wir hier in dieser Stellungnahme reden – die Empfehlung eindeutig zu einer

adjuvanten Chemotherapie ausgesprochen werden kann. Das Zeitfenster von 60 Tagen ergibt sich aus den Einschlusskriterien aller Phase-III Studien, die jeweils bei zwei Monaten/60 Tagen von der Operation bis zum Beginn der adjuvanten Chemotherapie-Applikation lagen [769]. Für einen späteren Beginn der adjuvanten Chemotherapie gibt es aus der Datenlage der randomisierten Studien keine valide Evidenz, allerdings die doch sehr interessanten Daten aus einer großen Propensity Score Matched Vergleichsanalyse in einem retrospektiven Kollektiv [939]. Man sollte also in so einer Situation die Entscheidung zur adjuvanten Chemotherapie sehr individuell gestalten und immer überlegen, ob alternativ auch ein eher engmaschiges Nachsorgeschema möglich ist, um ein Rezidiv der Erkrankung möglichst frühzeitig zu entdecken und dann eine First-line Therapie für eine metastasierte Erkrankung zu wählen gegebenenfalls unter Einschluss von lokal-therapeutischen Maßnahmen je nach Ausdehnung und Lokalisation des Rezidivs [940].

Hintergrund adjuvante Chemotherapie, Wahl der Substanzen

Cisplatin ist und bleibt die wichtigste zytostatische Substanz, die vor allem in der Kuration der Hodentumoren beim Mann eine herausragende Bedeutung hat und ohne deren Einsatz die dort mögliche Kuration in 98% der Patienten nie möglich geworden wäre [943], [944], [945], [946]. Worauf genau diese hohe Effektivität dieser Substanz bei dem geschilderten Tumor letztendlich beruht, ist heute immer noch nicht abschliessend geklärt [945], [946]. Dennoch gab und gibt es auch beim Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom Hinweise zur hohen Effektivität des Cisplatin gegenüber seinem Derivat, dem Carboplatin.

1. In der metastasierten Erkrankung ergeben Cisplatin-haltige Kombinationen versus Carboplatin-basierte Kombinationen signifikant höherer Remissionsergebnisse (Metaanalyse Ardizzoni et al - basierend auf individuellen Patientendaten) [959]
2. Bei neueren Substanzkombinationen aus Platin + Neue Substanz ist in dieser Meta-Analyse in der metastasierten Situation auch ein signifikanter Überlebensvorteil durch die Cisplatin-basierte Kombination darstellbar [959].
3. Cisplatin wirkt bei Tumorzellen auch auf G0-Zellen (außerhalb des Zyklus, nicht proliferierend) zytotoxisch [947].

Alle diese Punkte lassen es sinnvoll erscheinen, dass in der adjuvanten Chemotherapie-situation - bei einem Einsatz gegen die minimal-residuelle Erkrankung - die Cisplatin-basierte Therapiekombination den Vorzug erhalten sollte.

In der Tat konnte die LACE-Meta-Analyse genau diesen Punkt herausarbeiten. Für einen Benefit beim Gesamtüberleben war besonders eine kumulative Cisplatin-Dosis von 300 mg/m² notwendig (Subgruppenanalyse) [942]. Basierend auf diesen Daten ist die weiterhin bestehende Empfehlung zur adjuvanten Chemotherapie basiert auf Cisplatin-kombinationen eindeutig.

Die aktuelle Empfehlung kann deshalb nur Cisplatin-basierte Kombinationen zum Einsatz in der adjuvanten Chemotherapie umfassen.

Die einzige Studie, die Carboplatin/Paclitaxel primär in dieser Situation geprüft hat (CALGB-Studie), ist prompt negativ bezüglich des Überlebensendpunktes verlaufen und nur eine Subgruppenanalyse von Patienten mit Tumoren über 4 cm zeigte einen

gewissen positiven Effekt der Chemotherapie [938]. Dennoch bestand in allen randomisierten Studien mit primärem Cisplatineinsatz unisono die Option bei Intoleranz der Cisplatintherapie auf die Carboplatin-Kombination zu wechseln [776], [937], [941], [779], [780].

Mit den heutigen Standards der Antiemese und der Hyperhydratation als Supportion unter Cisplatin sowie der einfachen Möglichkeit der Splittung der Cisplatin-Dosis auf zwei bis drei geteilte Dosierungen (33-50 mg/m²) sollte allerdings die Compliance zur Cisplatintherapie deutlich zugenommen haben [779], [780]. Wir würden heute eher die höheren Cisplatindosierungen an einem Tag verlassen (80-100 mg/m²) und dafür Tag 1 und Tag 8 Applikationen präferieren (50 mg/(m² d 1+8) oder Dreitagesregime durchführen (33 mg/m² d1,d2,d3) [779], [780], [948], [949], [887], [950], [797], [958], [951]. Bei anderen soliden Tumoren sind solche Applikationsweisen des Cisplatin bereits seit den 80er Jahren voll akzeptiert und anerkannt [977], [956], [952], [953]. Beim Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom spricht nichts dagegen, die Cisplatingabe entsprechend zu modifizieren. Einzelne Studien in der Adjuvant (NCI-Canada-Studie) haben dieses Vorgehen bereits sehr erfolgreich und mit hoher Patientencompliance und letztlich auch mit hervorragenden Überlebensdaten vorgeführt [779].

Typische Regime zur postoperativen Chemotherapie als adjuvante Chemotherapie sind die Kombinationen aus Cisplatin und Vinorelbin und die (alte) Kombination aus Cisplatin und Etoposid. Cisplatin und Pemetrexed ist leider für diese Indikation nicht zugelassen worden [779], [954], [955]. Bisher ist nur eine randomisierte Phase-II Studie für diese Kombination publiziert worden, aus deren Daten natürlich keine validen Survival-Ergebnisse abgeleitet werden können. Die zusätzliche Einführung einer anti-angiogenetischen Substanz (Bevacizumab) ist in einer grossen randomisierten Phase-III Studie getestet worden [957]. Es ergab sich kein Benefit für die Zugabe von Bevacizumab zu einer Cisplatin-basierten Kombinationschemotherapie, so dass der Standard Cisplatin + X (Vinorelbin) sich hiernach aktuell auch nicht geändert hat [942], [779].

Da die momentane Situation an den Deutschen Lungenkrebszentren relativ klar aufzeigt, dass die Durchführung der adjuvanten Chemotherapie nach kompletter Resektion im Wesentlichen aufgrund von relevanten Comorbiditäten (kardial, vaskulär, pulmonal, endokrin, Infektion, verzögerte operative Wundheilung, operative und postoperative Komplikationen) nur in zirka 35 bis 65% der Patienten wirklich stattfindet, macht es dennoch Sinn, bei solchen Patienten auch die primäre Gabe einer Carboplatinkombination zu erwägen [959]. So ein Vorgehen sollte aber Einzelfall, und nicht die Regel sein.

Hintergrund adjuvante Chemotherapie bei Komorbidität

Charakteristisch für das operierte Lungenkarzinom im Vergleich zu anderen operierten soliden Tumoren (z.B. Mammakarzinom, Kolonkarzinom, Ovarialkarzinom) ist das deutlich höhere mediane Alter der Behandlungskollektive und die Anzahl und klinische Bedeutung der vorhandenen Komorbiditäten der Patienten [974], [972], [973], [932], [932]. Da weiterhin mehr als 85% der Lungenkarzinompatienten eine jahrelange Raucheranamnese besitzen, stehen im Vordergrund pulmonale Grunderkrankungen (COPD, Emphysem) und kardiale Befunde (KHK) [978]. Wenn man hierzu die aktuellen Daten der Deutschen Lungenkrebszentren zu Rate zieht, wird klar, dass nur etwa ein Anteil von 35 bis ca. 65% der Patienten nach kompletter Resektion in den entsprechenden Stadien letztlich wirklich eine adjuvante Chemotherapie erhält [974],

[972], [973], [932]. Faktoren, die hier eine relevante Rolle spielen, sind einerseits der Wunsch des Patienten, andererseits aber auch die ganz objektive Einschätzung des potentiellen Risikos einer adjuvanten Chemotherapie (z.B. Sepsis, Pneumonie, Lungenembolie, Herzinfarkt, Schlaganfall) durch das behandelnde interdisziplinäre Team.

Insbesondere ist auf allgemeine Risiken wie eine stark eingeschränkte kardiopulmonale Reserve, die jede komplikationsträchtige Zusatztherapie verbietet und spezifische Risiken abzuheben:

- Niereninsuffizienz und Cisplatin/Pemetrexed
- Diabetes mellitus und Taxan/Pemetrexed (wenn keine höherdosierten Kortikosteroide möglich sind)
- Embolien oder Thrombosen und Vinorelbin
- Pneumonitis / COPD und Gemcitabin

Es versteht sich, dass eine Entscheidung interdisziplinär zu fällen ist. In den zertifizierten Zentren wird in der gemeinsamen Tumorkonferenz durch Onkologen, Pneumologen, Strahlentherapeuten, Thoraxchirurgen und Radiologen eine gemeinsame Absprache vorgenommen [979]. Anhand dieses Votums wird dann der Patient aufgeklärt und ihm die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie nahegelegt oder alternativ abgeraten. Bei den Patienten mit hohen Risiken für Komplikationen muss natürlich die Kuration durch die adjuvante Chemotherapie mittlerweile auch – im Falle eines Rezidivs – einer möglichen Langzeitbehandlung durch Immuntherapie oder molekular-gezielter Therapie gegenübergestellt werden [980], [981], [982], [983], [984], [985]. Bei den Patienten, bei denen eine adjuvante Therapie nicht durchgeführt wird, sollte deshalb mittlerweile auch eine enge Überwachung durchgeführt werden, damit auftretende Rezidive frühzeitig erneut behandelt werden können und eine zwar „palliativ“ intendierte systemische Behandlung durchaus noch jahrelanges Überleben bei guter Lebensqualität möglich machen kann [986], [987], [988], [989]. Postoperative Komplikationen nach der Resektion können den frühzeitigen Beginn der adjuvanten Chemotherapie innerhalb des 60-Tage-Zeitfenster eventuell unmöglich machen. Auch hier sollte dann als Alternative eine engmaschige Nachsorge angeschlossen werden, ohne den Patienten unkalkulierbaren Infektionsrisiken oder erneuten Komplikationen auszusetzen. Bei späterer Evaluation zur adjuvanten Chemotherapie als nach 60 Tagen kann dies nur basierend auf einer sehr individuellen Einzelfallentscheidung geschehen (siehe Zitate und Abschnitt unter F10). Da die adjuvante Chemotherapie bereits seit zirka 2008 zum Standard beim R0-resezierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom geworden ist und die zertifizierten deutschen Lungenkrebszentren seit zirka 2009 dies auch anhand der Daten evaluieren, ist in den größeren Zentren mittlerweile auch eine ausreichende Kompetenz der Einschätzung dieser sensiblen Entscheidung vorhanden [990], [974], [972], [973].

Hintergrund adjuvante zielgerichtete Therapie

Mit Osimertinib ist im Mai 2021 auch der erste Tyrosinkinaseinhibitor als adjuvante Therapieoption durch die EMA zugelassen worden: Die Phase III Studie ADAURA [882] untersuchte bei 682 NSCLC Patienten im Stadium Ib-IIIa und nachgewiesener EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) den adjuvanten Einsatz von Osimertinib nach ggfs Durchführung einer adjuvanten platinhaltigen Chemotherapie gemäß Standard of Care. In der ersten Datenauswertung nach einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 22,1 Monaten für Osimertinib-behandelte Patienten wurde das primäre Studienziel, die Verbesserung des Krankheits-freien Überlebens im Stadium II-

IIIA signifikant erreicht (hazard ratio 0,17; 99,06% CI, 0,11-0,26; $P < 0,001$). Das Ausmaß der Verbesserung des DFS im Stadium IB war etwas geringer (hazard ratio 0,39; 95% CI 0,18-0,76). Nach zwei Jahren waren 89% der Patienten in der mit Osimertinib behandelten Studie am Leben und krankheitsfrei gegenüber 53% unter Placebo. Konsistente DFS-Ergebnisse wurden in allen Untergruppen beobachtet, einschließlich Patienten, die mit einer Operation mit anschließender Chemotherapie behandelt wurden, und Patienten, die nur eine Operation erhielten, sowie bei asiatischen und nicht-asiatischen Patienten. Auch das 5-Jahres Gesamtüberleben war signifikant verbessert (hazard ratio 0,49; 85% versus 73%) in der Patientengruppe im Stadium II-IIIa. In der Gesamtpopulation (Stadium IB-IIIa) war der Überlebensvorteil ähnlich (hazard ratio 0,49) [772]. Die Sicherheit und Verträglichkeit von Osimertinib in dieser Studie war konsistent mit früheren Studien im metastasierenden Setting. Unerwünschte Ereignisse des Grades 3 oder höher aller Ursachen traten nach Einschätzung des Forschers bei 10% der Patienten in der Osimertinib-Gruppe gegenüber 3% in der Placebo-Gruppe auf. Aufgrund der Zulassung ist nun die molekulare Testung auf EGFR-Mutationen (Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) auch in den frühen Stadien zwingend notwendig.

Mit Alectinib wurde im Juni 2024 der erste ALK-Inhibitor für die adjuvante Therapie bei ALK positiven NSCLC Patienten zugelassen. Die Zulassung beruht auf der ALINA-Studie, eine Phase III Studie, die bei 257 Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIa (7. TNM Klassifikation) und EML-ALK Translokation nach kompletter Resektion randomisiert eine adjuvante, Platin-basierte Chemotherapie mit einer 2-jährigen Therapie mit Alectinib verglich. Als Chemotherapie waren die Kombinationen Cisplatin/Pemetrexed, Cisplatin/Vinorelbine oder Cisplatin/Gemcitabine erlaubt; allerdings wurden basierend auf Erfahrungen der Profile 1007-Studie, die die Überlegenheit von Pemetrexed gegenüber Docetaxel eindrücklich aufzeigte, 80% der Patienten mit Platin/Pemetrexed behandelt. Die Phase III JIPANG-Studie zeigte zudem die Überlegenheit einer adjuvanten Chemotherapie mit Cisplatin/Pemetrexed versus Cisplatin/Vinorelbine bei Stadium II-IIIa nicht-squamösen NSCLC Patienten mit Verbesserungen des medianen Progressionsfreien Überlebens um 5,9 Monate (hazard ratio 0,95) und des 5-Jahres Gesamtüberlebens von 87% versus 75%. In der ALINA-Studie wurde der primäre Endpunkt (Krankheits-freies Überleben) bei einem medianen Follow-up von 29,95 Monaten für die Gesamtpopulation erreicht (Stadium IB-IIIa 7. TNM-Klassifikation, hazard ratio 0,24 (95%, CI 0,13-0,43; $p < 0,001$); 3-Jahres DFS 88,7% versus 54,0%). Die Verbesserung des DFS wurde in allen Stadien beobachtet (Stadium IB: hazard ratio 0,21; Stadium II: 0,24; Stadium IIIa: 0,25), wobei im Stadium IB nur 20 Patienten eingeschlossen waren. Auch das ZNS-spezifische Krankheitsfreie Überleben war deutlich besser (hazard ratio 0,22). Es gab keine neuen Sicherheitsaspekte [961].

Auch für diese Patientengruppe mit molekularer Treiberalteration ist damit die adjuvante Therapie mit einem niedermolekularen spezifischen Alk-Inhibitor (Alectinib) deshalb zur Standardbehandlung geworden. Patienten mit kompletter Resektion in den Stadien IB bis IIIa sollten deshalb auf jeden Fall vor Therapieentscheidung routinemäßig auf das Vorliegen von ALK-Translokationen getestet werden.

Hintergrund adjuvante Checkpointinhibitorthherapie

Für die adjuvante Therapie nach kompletter Resektion eines NSCLC sind die Checkpointinhibitoren Atezolizumab (basierend auf den Daten der IMpower010-Studie [874]; [962]; [991] und Pembrolizumab (basierend auf den Daten der KEYNOTE-091-Studie [963] zugelassen.

Die IMpower010-Studie ist eine randomisierte, open-label Phase-III-Studie, in der 1005 Patienten mit komplett reseziertem NSCLC in den Stadien IB bis IIIA nach obligatorischer cisplatin-basierter Chemotherapie (ITT-Population) randomisiert wurden zur Gabe von Atezolizumab für ein Jahr oder zu best supportive care. Primärer Endpunkt war das vom Investigator erhobene DFS. Das DFS wird hierarchisch getestet: zunächst (a) in den Stadien II und IIIA mit einer PD-L1-Expression von mindestens 1%, dann (b) in allen Stadien II und IIIA und schließlich (c) in der ITT-Population. Wichtige sekundäre Endpunkte waren das OS in der ITT-Population und das DFS in den Stadien II und IIIA mit einer PD-L1-Expression von mindestens 50%.

In der ersten Interimsanalyse fand sich das DFS (a) in den Stadien II und IIIA mit einer PD-L1-Expression von mindestens 1% mit einer stratifizierten HR von 0,66 (95% CI 0,50–0,88; $p=0,0039$) und (b) in allen Stadien II und IIIA mit einer HR von 0,79 (0,64–0,96; $p=0,020$) signifikant verlängert, während (c) das DFS für die ITT-Population die Signifikanz nicht erreichte [874]. Auch in der finalen DFS-Analyse war dieses in der ITT-Population nicht signifikant. Ebenso das OS war in dieser Interimsanalyse nicht signifikant verlängert [991]. In dieser jüngsten Analyse fand sich für die Stadien II und IIIA mit einer PD-L1-Expression von mindestens 50% die unstratifizierte HR für das DFS mit 0,48 (95%CI, 0,32–0,72) und für das OS mit 0,47 (95%CI, 0,28–0,77). Nach Ausschluss der Tumore mit onkogener EGFR- und ALK-Alteration betrugen diese HR 0,49 (95% CI, 0,32–0,75) bzw 0,44 (95% CI, 0,26–0,74) [991].

Atezolizumab ist zur adjuvanten Therapie des NSCLC nach kompletter Resektion und nach platinbasierter Chemotherapie bei hohem Rezidivrisiko zugelassen für Tumore, die eine PD-L1-Expression von mindestens 50% auf den Tumorzellen aber keine onkogene EGFR- oder ALK-Alteration aufweisen.

Die KEYNOTE-091-Studie ist eine randomisierte, dreifach blinde Phase-III-Studie, in der 1177 Patienten mit komplett reseziertem NSCLC in den Stadien IB (ab 4 cm Durchmesser) bis IIIA nach erfolgter platin-basierter Chemotherapie oder ohne Chemotherapie (ITT-Population) randomisiert wurden zur Gabe von Pembrolizumab oder Placebo für ein Jahr. Duale primäre Endpunkte waren das DFS in der Gesamtpopulation und das DFS bei Tumoren mit einem PD-L1-TPS von mindestens 50% [963].

Das DFS in der Gesamtpopulation war in der vorliegenden Interimsanalyse mit einer HR von 0,76 [95% CI 0,63–0,91], $p=0,0014$ signifikant verlängert. In der Population mit einem PD-L1-TPS von mindestens 50% war das DFS nicht signifikant verlängert (HR 0,82 [95% CI 0,57–1,18]; $p=0,14$). Die Subgruppenanalyse zeigt, dass nur Patienten nach adjuvanter Chemotherapie von der Therapie mit Pembrolizumab profitieren.

Pembrolizumab ist zur adjuvanten Therapie des NSCLC nach kompletter Resektion und nach platinbasierter Chemotherapie bei hohem Rezidivrisiko zugelassen.

Hintergrund postoperative mediastinale Radiotherapie

Eine postoperative Bestrahlung im Stadium III mit N2-Befall führt zu einer signifikanten Reduktion lokoregionärer Rezidive. Ein Überlebensvorteil für unselektierte Kollektive ist jedoch nicht gesichert. Historisch hatten die PORT-Metaanalyse [969] sowie spätere Daten gezeigt, dass das Risiko eines Lokalrezidives unter der postoperativen Radiotherapie bei N2-Situation vermindert werden kann [964]. Nach Erfolgen der perioperativen Chemotherapie in den 2000er Jahren wurde die Frage der adjuvanten Bestrahlung erneut aufgeworfen, da aufgrund konkurrierender Risiken bei Verbesserung

der systemischen Kontrolle das lokale Risiko wieder stärker in den Vordergrund rücken könnte.

In den Studien zur neoadjuvanten Chemotherapie von Patienten im Stadium IIIA beträgt die Rate kompletter Resektionen unter den operierten Patienten 70-85% [992], [977], [993]. Isolierte lokoregionale Rezidive wurden nach neoadjuvanter Chemotherapie und Operation in 25-30% beobachtet, wobei 16-21% der Patienten in diesen Studien eine postoperative Strahlentherapie bei Vorhandensein von Risikofaktoren erhalten haben [977], [993], [994]. Die postoperative Strahlentherapie senkt nach der Metaanalyse randomisierter Studien von Billiet die Häufigkeit lokoregionaler Rezidive bei Patienten im Stadium IIIA deutlich, um etwa die Hälfte [994]. Dies wird auch durch neuere, randomisierte Studien zur postoperativen Chemotherapie versus Chemotherapie und Strahlentherapie bei Patienten mit komplett resezierten NSCLC im Stadium IIIA [995], [996] bestätigt. In der ANITA-Studie zur postoperativen Chemotherapie wurde die postoperative Strahlentherapie im Stadium IIIA nach einer grundsätzlichen Entscheidung jeder teilnehmenden Institution vor Beginn der Studie eingesetzt oder nicht eingesetzt, wobei 60% der Patienten im Stadium IIIA/pN2 eine postoperative Strahlentherapie erhielten. Insgesamt war nach postoperativer Strahlentherapie die Rate lokoregionaler Rezidive etwa halb so hoch wie ohne postoperative Strahlentherapie [965]. Dies war aber eine ungeplante Subgruppenanalyse und kein randomisierter Vergleich. Auch eine retrospektive Auswertung auf dem Boden der National-Cancer Center-Database zeigte Vorteile für zusätzliche postoperative Radiotherapie [966]. Zudem ergab die Analyse der SEER Initiative - also ein sogenannter „Outcome Rese-arch“ Ansatz- mit 7465 zwischen 1988-2002 behandelten Patienten einen signifikanten Vorteil für die postoperative Bestrahlung im Stadium N2 bei nicht erhöhter Begleitmortalität [970]. In einer Metaanalyse der randomisierten Studien zur postoperativen Strahlentherapie konnte ein Vorteil bei breiter Anwendung auf alle komplett resezierten Patienten im Stadium IIIA nicht gefunden werden, wonach die postoperative Strahlentherapie nicht unselektioniert in diesem Stadium eingesetzt werden sollte [997]. Allerdings flossen in diese Metaanalyse auch sehr alte Studien mit einer veralteten Strahlentherapietechnik ein. Für den einzelnen Patienten mit hohem individuellem, lokoregionalen Rückfallrisiko kann jedoch eine Risikoreduktion durch die postoperative Strahlentherapie sehr wohl von erheblicher Bedeutung sein.

In 2021 wurde durch die internationale Phase-III LUNG-ART Studie hierzu neue randomisierte Evidenz publiziert. Es wurden 501 Patienten mit N2-Erkrankung (komplett reseziert), überwiegend (96%) nach perioperativer Chemotherapie, in eine Weiterbehandlung mit Radiotherapie (54 Gy in 5.5 Wochen) versus BSC randomisiert. Bei knapp 40 % der Patienten erfolgte die N2-Diagnose erst postoperativ und in knapp 50% war nur eine Lymphknotenstation im Mediastinum betroffen [998]. Die Studie ergab zwar einen hochsignifikanten Vorteil bezüglich der lokoregionären Rezidivfreiheit für die bestrahlte Gruppe (mediastinale Rezidive 25 vs. 46 %), jedoch keinen Überlebensvorteil. Die Rate nicht tumorbedingter Mortalität und die pulmonale Toxizität waren erhöht. Wichtige Diskussionspunkte zu dieser randomisierten Phase-III Studie sind allerdings in der weiteren wissenschaftlichen Aufarbeitung deutlich geworden. So ist das Gesamtkollektiv der Studie heterogen, insbesondere bezüglich des initialen N2-Nachweises und der perioperativen Chemotherapie. Auch wurden viele Patienten mit aus heutiger Sicht veralteten Bestrahlungstechniken (89% 3D-CRT) behandelt. Es wurde allerdings 2021 eine ähnliche chinesische Studie (PORT-C) zur postoperativen Strahlentherapie bei Patienten mit pIIIA-N2 publiziert [999], die unter Einsatz modernerer Bestrahlungstechniken ebenfalls keinen Vorteil der postoperati-

ven Strahlentherapie bezüglich Gesamtüberleben zeigen konnte. Insgesamt wird aufgrund von sekundären Analysen vor allem die Dosisbelastung thorakaler Normalgewebe als Ursache dafür gesehen, dass der klare Vorteil der postoperativen Bestrahlung bezüglich der lokoregionären Kontrolle nicht zu einem Überlebensvorteil führte.

Eine obligate postoperative Bestrahlung für jedes N2 Stadium nach R0 Resektion ist aufgrund der obigen Datenlage nicht mehr als Standard anzusehen. Die internationale wissenschaftliche Diskussion nach Publikation der LungART-Daten, wie z.B. interdisziplinäre Übersichtsarbeiten [1000] oder eine decision-tree Analyse [1001] unter 22 internationalen radioonkologischen Experten ergibt jedoch weiterhin eine klare Empfehlung zur mediastinalen Strahlentherapie bei R+-Resektion (diese Situation wurde in der LungART-Studie nicht abgebildet). Die interdisziplinäre Falldiskussion im Tumorboard zur Indikationsstellung für eine adjuvante Mediastinalbestrahlung sollte zunächst das Vorliegen von Risikofaktoren wie extrakapsulärer nodaler Tumorextension, inkompletter Lymphadenektomie, Multilevel- N2- Befall, hoher mediastinaler Tumormasse (z.B. illustriert durch die Rate positiver vs. resezierter Lymphknoten nahe 1), Befall des obersten dissezierten Lymphknotens, und Ineligibilität für eine adjuvante Systemtherapie evaluieren. Postoperative Risikofaktoren sind eine R1-R2 Resektion oder ein unsicherer R(un) Resektionsstatus [1002], [924]. Dabei führt ein Lymphknotenbefall mit extrakapsulärer Extension zu einem R1 Status. Folgende Kriterien führen zu einem R(un)-Status: weniger als 3 analysierte N1 oder N2 Lymphknoten; der höchste entfernte mediastinale Lymphknoten ist positiv; ein Carcinoma in situ am Bronchusabsetzungsrand; weniger Lymphknotenstationen wurden disseziert als bei einer Lappen-spezifischen Lymphknotendissektion. Auch ist die Anzahl von befallenen Lymphknoten oder das Verhältnis aus positiven zu entfernten Lymphknoten ein wichtiger Prognosefaktor für das Überleben [806], [1003], [1004].

Zudem sind zur Abwägung einer drohenden Normalgewebs-Toxizität cardiopulmonale Risikofaktoren in Betracht zu ziehen.

Das Zielvolumen richtet sich nach den postoperativ identifizierten Hochrisikoregionen. Billiet et al 2016 zeigten die Rezidivlokalisationen bei 150 Patienten im Stadium IIIA/N2 nach Induktionstherapie und Operation auf, wobei 86 Patienten eine postoperative Strahlentherapie erhielten [1005]. Die Rezidivlokalisationen entsprachen dem bekannten lappenspezifischen Lymphknotenbefallsmuster, wobei Rezidive im Level 7 bei allen Primärtumorlokalisationen mehr als 10% aller Rezidive ausmachten. Bei linksseitigen Unterlappentumoren fanden sich in 19% aller Rezidive kontralaterale Rezidive in Level 4R, was bei der Zielvolumenwahl Berücksichtigung finden kann. Insgesamt wurden bei 7 von 58 Patienten mit postoperativer Strahlentherapie regionale Rezidive außerhalb des Zielvolumens beobachtet, das auf den bronchialen Absetzungsrand, den ipsilateralen Hilus, die Lymphknotenstation 7 und die befallenen Lymphknotenstationen gerichtet war. Die Risikoregionen für regionale Rezidive lagen in dem vom Sitz des Primärtumors abhängigen, Lungenlappen-spezifischen Lymphabflussgebiet [1005]. Insgesamt soll die postoperative Strahlentherapie eng an die Region mit hohem Risiko angepasst werden, um Toxizitäten zu minimieren. Hierzu gehört auch der Einsatz der intensitätsmodulierten Strahlentherapie, um den Hochdosisbereich eng an das Zielvolumen anzupassen und damit das Risiko einer Pneumonitis oder Herzbelastung zu minimieren [1006]. Während die Analysen der Daten des „Surveillance, Epidemiology, and End Results“ (SEER) Registers oder der „International Association for the Study of Lung Cancer“ (IASLC) keine Hinweise auf eine Übersterblichkeit an kardiopulmonalen Ursachen nach postoperativer Strahlentherapie gefunden haben [1007], [1008], gab es Hinweise darauf aus der Adjuvant Navelbine International Trialist Association Studie und der LungArt Studie [965], [968].

Bezüglich der Dosierung der postoperativen Strahlentherapie in konventioneller Fraktionierung wurden in den verschiedenen Studien Gesamtdosen von 50-56 Gy am häufigsten verwendet [968], [995], [996], [1005], NSCLC Meta-analyses Collaborative Group 2010), wobei in den Studien mit simultaner postoperativer Strahlentherapie 50 Gy verwendet wurden. Nach R1/R2-Resektion und alleiniger postoperativer Strahlentherapie ist aber auch eine kleinvolumige Dosiserhöhung bis zu einer Gesamtdosis von 54-60 Gy vertretbar [1009].

8.5.3 NSCLC Stadium II und Stadium IIIA/IIIB – Multimodale Therapiekonzepte inklusive Operation

8.53	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2026
Empfehlungsgrad B	Beim NSCLC im Stadium II (N1) sollte interdisziplinär diskutiert werden, ob eine systemische, anti-neoplastische Induktionstherapie, gefolgt von Resektion, als alternative Therapieoption durchgeführt wird. Entscheidungskriterien sind Expression von PD-L1, Risiken R1/R2-Resektion, Komorbiditäten, Compliance-Einschätzung und Patientenwunsch.	
Evidenzlevel 3		
	Starker Konsens	

8.54	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2026
Empfehlungsgrad B	NSCLC-Patienten mit resektablen Tumoren im Stadium II (N1, und ohne EGFR- und ALK-Alteration) und Empfehlung einer Induktionstherapie, soll eine kombinierte Immunchemotherapie angeboten werden. Die Checkpointinhibitorthherapie kann, abhängig vom Zulassungsstatus, postoperativ fortgesetzt werden.	
Evidenzlevel 1		
	Starker Konsens	

8.55	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2026
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium II soll nach R0-Resektion eine adjuvante Strahlentherapie <u>nicht</u> angeboten werden.	
Evidenzlevel 1		

8.56	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA/IIIB sollen, bei technischer und funktioneller und onkologischer Operabilität, multimodal behandelt werden. Derzeitige multimodale Optionen sind Konzepte mit Operation nach neoadjuvanter Therapie oder die definitive Radiochemotherapie ohne OP +/- Durvalumab oder Osimertinib je nach Zulassung.	
Evidenzlevel 2	[1010], [1011], [936], [1012], [1013], [1014], [1015], [1016], [845], [1017], [950], [977], [929], [1018], [1019], [1020], [1021], [1022], [1023], [1024], [1025], [1026], [1027], [463], [887], [933], [1028], [1029]	
	Starker Konsens	

8.57	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad B	Wird bei Patienten mit NSCLC Stadium IIIA (N2a) im Rahmen einer Neoadjuvanz eine Phase alleiniger Chemotherapie eingesetzt, sollte präferentiell eine Kombination aus Cisplatin und einem Taxan eingesetzt werden.	
Evidenzlevel 2	[797], [950], [977], [1030], [1031], [1032], [1033]	
	Konsens	

8.58	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Bei NSCLC Patienten mit resektablen Tumoren im Stadium IIIA/IIIB (ohne EGFR- oder ALK-Alteration) und Empfehlung einer neoadjuvanten rein medikamentösen Induktionstherapie soll eine kombinierte Immunchemotherapie angeboten werden. Die Checkpointinhibitorthherapie kann postoperativ, abhängig vom Zulassungsstatus, fortgesetzt werden.	
	Starker Konsens	

8.59	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2026
EK	In den Subgruppen NSCLC T4N0 und T4N1 des Stadiums IIIA ist nach interdisziplinärer Evaluation im Thorax-Onkologischen Tumorboard je nach T4-Lokalisation auch die primäre Operation bzw. die Integration der Operation in das Gesamtbehandlungskonzept bei technischer und funktioneller Operabilität möglich. Dies sollte gegen die Vorteile eines neoadjuvanten Vorgehens abgewogen werden.	
	Starker Konsens	

8.60	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Bei primär eingeschmolzenen Tumoren sollten Risiken einer Radiochemotherapie oder einer neoadjuvanten Systemtherapie gegenüber denen einer primären Operation abgewogen werden.	
	Starker Konsens	

8.61	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad 0	Bei unsicherer Resektabilität im Stadium IIIB ist die definitive Radiochemotherapie + Durvalumab oder Osimertinib, je nach Zulassung, eine in kurativer Intention breit einsetzbare Behandlungsoption. Patienten mit NSCLC Stadium IIIB (N2a oder N2b) können bei interdisziplinär konsensueller Feststellung der technisch/funktionellen und onkologischen Operabilität multimodal unter Einschluss der Operation behandelt werden, sofern eine R0-Resektion sehr wahrscheinlich ist.	
Evidenzlevel 2	[864] , [1034] , [793] , [1035] , [1016] , [845] , [1036] , [951] , [1037] , [1023] , [1038] , [797] , [1039] , [977] , [887] , [1040] , [1041] , [924]	
	Starker Konsens	

8.62	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad B	Bei alleiniger neoadjuvanter rein medikamentöser Therapie sollte nach Operation und R0-Resektion eines NSCLC im Stadium III eine Evaluation im Thorax-Onkologischen Tumorboard und bei erhöhtem Lokoregionärem Rezidivrisiko eine mediastinale Radiotherapie erfolgen. Die Dosis sollte 50-54 Gy in 5-6 Wochen betragen.	
Evidenzlevel 2	[977], [993], [994], [995], [996], [968], [965], [997], [1005], [1006], [1007], [1008], [1002], [924], [804], [1003], [1004]	
	Starker Konsens	

Hintergrund multimodale Therapiekonzepte

Aktuell sind mehrere Studien zur neoadjuvanten Chemoimmuntherapie mit und ohne kombinierte Immuntherapie im Vergleich zur neoadjuvanten Chemotherapie für Patienten mit resektablen NSCLC im Stadium II-III veröffentlicht worden, die zur Zulassung PD-1 oder PD-L1 Antikörpern bei diesen Patienten geführt haben. Eine Übersicht über die Effektivitätsergebnisse dieser Studien gibt die [Tabelle 34](#). Außer der Checkmate 816 Studie verwendeten die anderen Studien neben der neoadjuvanten Platinbasierten Kombinationschemotherapie mit und ohne Checkpoint-Inhibitor Applikation auch eine adjuvante Immuntherapiephase. Nivolumab ist als einziger Immun-Checkpoint-Inhibitor nur für Patienten mit NSCLC einer Tumorzell-PD-L1-Expression > 1% zugelassen, bei den anderen Checkpoint-Inhibitoren gibt es keine Einschränkung bezüglich der PD-L1 Expression. Die genannten Studien hatten ein breites Spektrum von Einschlusskriterien. In die Checkmate 816 Studie wurden Patienten mit resektablen NSCLC im Stadium II und IIIA nach der 7ten Auflage der TNM-Klassifikation eingeschlossen. Weiter wurden in diese Studie Patienten Stadium IB (>4 cm) aufgenommen, die aber in der Zulassung nicht als Patienten mit erhöhtem Risiko berücksichtigt wurden. Die Checkmate 77T, Aegaeon, und die Keynote 617 Studie schlossen Patienten mit resektablen Tumoren im Stadium IIA (> 4 cm) bis IIIB (T3-T4 N2) nach der 8. Auflage der TNM Klassifikation ein. Patienten mit bekannten EGFR und Alk Mutationen wurden für die Effektivitätsanalyse ausgeschlossen. Eine systematische Testung auf EGFR Mutationen wurde bei der Checkmate 77T Studie durchgeführt und eine Testung auf EGFR-Mutationen oder Alk-Translokation im Laufe der Rekrutierung bei der Aegaeon Studie zusätzlich eingeführt. Im Vergleich zum Behandlungsarm ohne Immuntherapie wurde durch die zusätzliche Checkpoint-Inhibition das ereignisfreie Überleben deutlich verbessert. Die beobachteten Hazard Ratios für das ereignisfreie Überleben lagen zwischen 0.58 und 0.68. Sie hingen vom PD-L1 TPS score ab und lagen für Patienten mit PD-L1 TPS Status unter 1% in der Keynote 671, Checkmate 77T und der Aegaeon Studie zwischen 0.73 und 0.76. In der Checkmate 816 Studie lag das Hazard Ratio bei 0.85. Die Keynote 671 und die Checkmate 816 Studien mit aktuell längerem Follow-up zeigten auf dem Endpunkt des Gesamtüberlebens ein Hazard-Ratio von 0.72. Die Raten von Patienten mit pathologisch kompletter Remission in den intent-to-treat Kohorten sind in der Tabelle xy wiedergegeben. Die Raten von R0 Resektionen betrugen nach neoadjuvanter Chemoimmuntherapie 83,2%, 89,3%, 92,0% und 94,7% in der Checkmate 816, Checkmate 77T, Keynote-671 und Aegaeon Studie. Eine postoperative Strahlentherapie erhielten 6,4%, 8,7% und 11,1% und 16,8% in der Aegaeon,

Checkmate 77T, Keynote 671 und in der Checkmate 816 Studie. Die Pneumonektomieraten betrugen 7,4%, 9,0%, 11,4% in den Armen mit neoadjuvanter Chemoimmuntherapie der Aegean, Checkmate 77T und der Keynote 761 Studien. In einem Protokoll-Amendment wurden Patienten mit geplanter Pneumonektomie bei Einschluss in die Studie oder mit invasiven T4 Tumoren während der Laufzeit der Studie vom Einschluss in die Studie ausgenommen.

In der Checkmate 816 Studie wurden die Rezidivlokalisationen bei den Patienten weiter analysiert, die eine definitive Operation erhalten haben. Für Patienten im Stadium IIIA betrug die Häufigkeit loko-regionaler Rezidive nach Chemo-Immuntherapie und Resektion 24.5% und nach alleiniger Chemotherapie und Resektion 31%, wobei Rezidive in Lymphknoten am häufigsten waren. Fernmetastasen traten bei 12.8% bzw. 19.0% der Patienten auf und waren damit in beiden Armen deutlich seltener als loko-regionale Rezidive. Eine geringe Fernmetastasierungsrate lässt auf eine günstige Patientenselektion im Stadium III schließen (Forde 2025). Von der Keynote 671 Studie wurde die Häufigkeit isolierter Lokalrezidive über alle Patienten mit 17% im Chemo-Immun-Arm und mit 28% im Arm mit alleiniger neoadjuvanter Chemotherapie angegeben, wobei das Stadium III in dieser Studie 70% der Patienten ausgemacht hat. Die Rate an Fernmetastasen betrug in dieser Studie jeweils 14% und 24% in den entsprechenden Armen [826].

Chemo-Immuntherapie-bedingte letale Nebenwirkungen traten in den genannten vier Studien um 1% (0.0% - 1.7%) der Patienten auf [827], [824], [1042], [825].

Letale Komplikationen während oder bis zu 24 Stunden nach Operation traten bei 1,7% der Patienten in Checkmate 77T, bei 1.4% der Patienten in der Checkmate 861 und bei keinem Patienten in der Aegean Studie auf [827], [824], Mitsudomi 2025). Innerhalb von 90 Tagen nach Operation betrug die Frühsterblichkeit in der Keynote 617 Studie 5.0% im Chemoimmun-Arm und 1.6% im alleinigen Chemotherapie-Arm [1042]. Die entsprechenden Raten betrugen in der Aegean Studie 4.4% und 3.7% [1043].

Die Autoren schlossen, dass die Immuntherapie keine wesentliche Erhöhung der post-operativen Komplikationen im Vergleich zur alleinigen neoadjuvanten Chemotherapie zur Folge hat [1043], [1044].

Tabelle 34: Resultate der zulassungsrelevanten Studien zur neoadjuvanten Chemoimmuntherapie

	neoadj. ARM	N total	N2 (IIIA)	Definitive Chirurgie	pCR	pCR bei SCC	Pneumon- ektomie- rate	Ereignis- freies Überleben nach 24 M	Gesamt- überleben
KEYNOTE- 671 [1042] [826]	4xCTx+Pe mbro	397	42,3%	82,1%	18,1%	n.g.	11,4%	62,4%	71% (3 J)
	4xCTx	400	46,8%	79,5%	4,0%	n.g.	12,3%	40,6%	64% (3 J)
CheckMate 816 [824] [823]	3xCTx+Niv o	179	63,1%	83,2%	24,0%	25,3%	16,2%	63,8%	65.4% (5 J)
	3xCTx	179	64,2%	75,4%	2,2%	4,2%	25,2%	45,3%	55.0% (5 J)
AEGEAN [825]	4xCTx+Dur va	366	49,5%	77,6%	17,2%	21,3%	7,4%	63,3%	
	4xCTx	374	49,5%	76,7%	4,3%	5,2%	7,8%	52,4%	
CheckMate 77T [827]	4xCTx+Niv o	229	39,7%	77,7%	25,3%	28,4%	9,0%	65.0%	
	4xCTx	232	39,2%	76,7%	4,7%	5,9%	13,5%	48,0%	

Als wichtige Voraussetzung für den Einschluss in die oben genannten Studien zur neoadjuvanten Chemoimmuntherapie im Stadium III gehörte die Resektabilität bei Studieneinschluss. Zur Definition der Resektabilität sei auf das Kapitel 8.5.1 verwiesen. Unter diesem Einschlusskriterium wurde bei den oben genannten Studien R0 Resektionsraten um 90% in den Armen mit neoadjuvanter Chemoimmuntherapie erreicht. Patienten mit einer R1-Resektion oder mit unklarem Resektionsstatus haben nach der systematischen Analyse von [440] eine deutlich schlechtere Prognose als nach R0-Resektion. Insbesondere bei unklarer Resektabilität hat die Therapieentscheidung vor dem Hintergrund alternativer Therapiestrategien im Tumorboard interdisziplinär stattzufinden. Hierzu gehören die definitive Radiochemotherapie und die Induktionschemotherapie, gefolgt von neoadjuvanter Radiochemotherapie. So lag das ereignisfreie Überleben im Arm mit neoadjuvanter Chemotherapie in den Studien mit aktuell längerer Nachbeobachtungszeit im neoadjuvanten Chemoimmuntherapie-Arm in der Keynote-671 Studie für Patienten im klinischen Stadium nach IIIB nach 3 Jahren bei 39%, in der Checkmate 816 Studie für Patienten im Stadium IIIA nach 4 Jahren bei 49% [826], [823]. Zum Vergleich lag das progressionsfreie Überleben in der Pacific Studie nach definitiver Radiochemotherapie und konsolidierender Immuntherapie für Patienten mit irresektablen Tumoren im Stadium III nach 3 Jahren bei 40% und war damit ähnlich [828]. Die 5-Jahre Langzeitdaten betrugen im Therapiearm mit Durvalumab 42.9% [828]. In der Pacific-Studie wurden die Patienten nach Abschluss der Radiochemotherapie randomisiert. In diese Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die keine Progression unter Strahlenchemotherapie hatten, was nach den RTOG-Daten weniger als 5% der Patienten betrifft [1034]. Unter den genannten Bedingungen hatten Patienten im klinischen Stadium IIIA die gleiche Prognose wie Patienten im Stadium IIIB. Durvalumab konnte die Häufigkeit von loko-regionalen Rezidiven, von Hirnmetastasen und extrazerebralen Fernmetastasen signifikant senken [793].

Die neoadjuvante Radiochemotherapie ist in mehreren prospektiv randomisierten Studien untersucht worden [797], [977], [845]. Insbesondere nach Cisplatin-Taxol haltiger Induktionschemotherapie und hyperfraktioniert-akzelerierter Strahlentherapie, die mittels intensitätsmodulierter Strahlentherapie sehr konformal durchgeführt wird, und simultaner Cisplatin-basierter Kombinationschemotherapie sind die histopathologischen Remissionsraten sehr hoch [1045], [797]. Die PCR Raten betrugen für Plattenepithelkarzinome nach Resektion 46%, für Nichtplattenepithelkarzinome 27%. Die Raten majorer pathologischer Remission betrugen bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Stadium III 79%, bei Patienten mit Nichtplattenepithelkarzinomen 56%. Dies hohen Raten an majorer histopathologischer Remission wurden auch durch die Japanische Squat Studie zur simultanen neoadjuvanten Chemoimmuntherapie und adjuvanten Durvalumabtherapie bestätigt [1046].

In der ESPATUE Studie zur Induktionschemotherapie, simultanen neoadjuvanten Radiochemotherapie gefolgt von einer Resektion im Vergleich zur Induktionschemotherapie und definitiven Radiochemotherapie für Patienten im Stadium III [797] hatten ein Drittel der eingeschlossenen Patienten T4 N0/1 Tumoren, ein Drittel einen N3 Befall oder T4N2 Tumoren. Randomisiert wurden nach neoadjuvanter Radiochemotherapie ausschließlich Patienten, die nach neoadjuvanter Radiochemotherapie als R0-resektabel erschienen. Die neoadjuvante Radiochemotherapie wurde als Induktionschemotherapie mit drei Zyklen Cisplatin und Paclitaxel durchgeführt. Dann wurde eine simultane Chemostrahlentherapie mit Cisplatin und Vinorelbin und zweimal täglicher Radiotherapie bis 45 Gy kombiniert. In der letzten Woche der Chemoradiotherapie wurde ein Restaging mittels CT oder PET-CT durchgeführt und die Resektabilität in der gemeinsamen multimodalen Gruppe evaluiert. Die 5-Jahres-Überlebensraten nach

Randomisation lagen im bimodalen Arm bei 40% und im trimodalen Arm bei 44% nach 5 Jahren. Sie unterschieden sich damit nicht signifikant ($p=0,34$). Bei Patienten, die nach der neoadjuvanten hyperfraktioniert-akzelerierten Strahlenchemotherapie als nicht operabel erschienen, wurde die neoadjuvante Radiochemotherapie ohne Unterbrechung bis zu einer definitiven Dosis von 65 Gy fortgeführt.

In der nordamerikanischen Intergroup-Studie 0139 ($n = 396$) zur definitiven Radiochemotherapie versus neoadjuvanter Radiochemotherapie und zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen ($p = 0,67$) [845]. Diese Studie zeigte im operativen Arm nach Lobektomie günstigere Überlebensraten als nach Pneumonektomie. Auf dem sekundären Endpunkt isolierter loko-regionaler Erstrezidive zeigte sich eine Reduktion im operativen Arm mit 10% versus 22% nach definitiver Radiochemotherapie.

Die randomisierte SAKK 16/00-Studie zur neoadjuvanten Chemotherapie und Resektion gefolgt von einer Strahlentherapie bei postoperativen Risikofaktoren im Stadium IIIA versus neoadjuvante sequentielle Radiochemotherapie plus Operation zeigte, dass die Raten postoperativer Komplikationen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und Chemotherapie gleich waren [977].

Während die Durvalumab-Konsolidierung nach definitiver Radiochemotherapie bei Patienten mit einer PD-L1 Expression im Tumor von $>1\%$ Standard geworden ist; ist die Integration der Immuntherapie bei neoadjuvanter Radiochemotherapie Gegenstand laufender und zukünftiger Studien (EudraCT number 2019-000058-77). Eine adjuvante Immuntherapie nach Induktionschemotherapie und Chemostrahlentherapie und R0 Resektion in Anlehnung an die Pearls/Keynote-091 Studie [963] oder bei hoher PD-L1 Expression $> 50\%$ nach der IMPower10 Studie [874] bleibt der nach individuellen Risiko-Nutzenabschätzung dem behandelnden Zentrum überlassen.

Hintergrund eingeschmolzene Tumore

Das Vorliegen einer Tumorraumforderung mit Einschmelzungen schon vor Beginn einer simultanen Radiochemotherapie ist ein Risikofaktor für schwere und schwerste Komplikationen. Einschmelzungen finden sich vermehrt bei Plattenepithelkarzinomen und Tumoren grösser 8 cm. In drei retrospektiven Patientenkohorten lag das Risiko für tödliche Lungenblutungen im ersten Jahr nach Behandlung zwischen 30% und 37 %, wenn eine initiale Tumoreinschmelzung vorhanden war gegenüber 2 – 5 % bei Patienten ohne diesen Risikofaktor [1047]. In einer weiteren grossen retrospektiven Studie fanden die Autoren, dass das Vorhandensein von Tumorkavitäten mit einer schlechteren Prognose, nicht aber mit einer signifikant erhöhten Rate akuter oder chronischer Nebenwirkungen der verbunden ist [1048]. Tödliche Blutungen nach simultaner Radiochemotherapie wurden hier bei keinem von 95 Patienten mit eingeschmolzenen Lungentumoren gesehen. Insgesamt stellen das Vorhandensein von Tumorkavitäten keine Kontraindikation gegen eine Radiochemotherapie dar, ist aber ein Risikofaktor für ein schlechteres Therapieergebnis.

Die Operation einschmelzender NSCLC (bzw. von NSCLC mit intratumoraler Abszedierung) ist technisch anspruchsvoll und im Gegensatz zu einem elektiven Eingriff besteht durch die Infektsituation eine ungünstigere Ausgangssituation [1049], [1050]. Für diese Patienten besteht ein deutlich erhöhtes perioperatives Risiko, so dass eine verantwortungsvolle interdisziplinäre Indikationsstellung essentiell ist [1049]. Sind diese Voraussetzungen erfüllt, können auch fortgeschrittenere Karzinome mit deut-

lich erhöhter Komplikationsrate aber vertretbarer Letalität und akzeptablen onkologischen Ergebnissen reseziert werden (z.B. Yamanashi et al.: 11 Pat., keine perioperative Letalität, 5-JÜR 43.3%, Stad. IIa bis IV) [1050]. Es gibt derzeit keine belastbaren Leitlinien zur Therapie von einschmelzenden Lungenkarzinomen [1051]. Die Koinzidenz von Lungenkarzinomen und intratumoralen Einschmelzungen bzw. Abszedierungen stellen eine besondere Risikokonstellation dar [1051]. Die Ergebnisse von Operationen wegen einschmelzender Lungenkarzinome finden sich häufig in Publikationen zur „Rescue Surgery“ (Ziel ist die Kontrolle akuter lebensbedrohlicher Situationen, die durch den Tumor selbst, systemische Behandlungen oder Strahlentherapie hervorgerufen wurden ohne onkologische Intention) [1052] oder zur „Salvage Surgery“ (Operation nach kurativ intendierter System- oder Strahlentherapie) [1053]. Diese Publikationen, hier stellen Patienten mit einschmelzenden Karzinomen nur einen Teil des Gesamtkollektivs dar, belegen bei korrekter interdisziplinärer Indikationsstellung gute Ergebnisse [1049], [1053]. Die geringe perioperative Letalität, die sichere Beherrschung der Infektsituation und die guten Langzeitergebnisse sprechen bei gewissenhafter interdisziplinärer Indikationsstellung für das zeitnahe operative Vorgehen [1050], [1051].

8.5.4 NSCLC Stadium II/III – Multimodale Therapiekonzepte bei klarer Inoperabilität

8.63	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Die definitive Radiochemotherapie ist bei NSCLC im Stadium III eine in kurativer Intention breit einsetzbare Behandlungsoption. Patienten sollen in der Regel – wenn Allgemeinzustand und Tumorausdehnung dies zulassen – eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie und ggf. einer Konsolidierungstherapie mit Durvalumab oder Osimertinib, je nach Zulassung, erhalten. Die Chemotherapie soll bei definitiver Radiochemotherapie simultan und nur bei medizinischer Kontraindikation allein sequentiell durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

8.64	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad B	Beim NSCLC Stadium III sollten sowohl bei der simultanen als auch einer sequentiellen Radiochemotherapie mindestens zwei Zyklen einer voll-dosierten Cisplatin-basierten Kombinationschemotherapie (Zyklusdauer 3-4 Wochen) appliziert werden. Kombinationspartner ist in der simultanen Therapie in der Regel Vinorelbine.	
Evidenzlevel 1	[1054], [1055], [1056], [1057], [1058], [1059], [1060], [1061], [1062], [950], [797], [1063], [1064], [765], [812], [813], [1065]	
	Starker Konsens	

8.65	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad B	Die Strahlentherapie sollte nach dem involved field Prinzip auf der Basis eines aktuellen prätherapeutischen, im Rahmen der Bestrahlungsplanung, durchgeführten-PET-CT und des feingeweblichen Stagings erfolgen. Herz-und Lungenschonung sollten nach dem Stand der Technik optimiert werden.	
Evidenzlevel 3	[1066] , [1067] , [1068] , [1069] , [699] , [1006] , [1070] , [1071] , [1072]	
	Starker Konsens	

8.66	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Die Dosierung der Strahlentherapie soll biologisch einer Gesamtdosis zwischen 60 und 70 Gy bei konventioneller Fraktionierung (1,8-2 Gy/die) entsprechen.	
Evidenzlevel 2	[797] , [1073] , [1074] , [1075] , [1076] , [1077]	
	Starker Konsens	

8.67	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Eine Prolongierung der Strahlentherapie durch Unterbrechungen soll vermieden werden.	
Evidenzlevel 4	[797] , [1073] , [1074] , [1075] , [1076] , [1077]	
	Starker Konsens	

8.68	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC Stadium III nach definitiver Radiochemotherapie ohne Progress, die keine typische aktivierende EGFR-Mutation (del 19, L858R) aufweisen, soll bei PD-L1 Expression von $\geq 1\%$ auf Tumorzellen eine Konsolidierung mit dem PD-L1 Antikörper Durvalumab über 1 Jahr angeboten werden.	
Evidenzlevel 2	[793] , [867] , [1078] , [1079] , [1080] , [1035] , [1081] , [1082]	
	Starker Konsens	

8.69	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Patienten mit NSCLC Stadium III nach definitiver Radiochemotherapie ohne Progress, die eine typische aktivierende EGFR-Mutation (del 19, L858R) aufweisen, sollte eine Konsolidierung (bis zur Krankheitsprogression) mit dem EGFR-TKI Osimertinib angeboten werden, unabhängig von der PD-L1 Expression.	
	Starker Konsens	

8.70	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Nach definitiver Radiochemotherapie beim NSCLC Stadium III sollte keine konsolidierende Chemotherapie erfolgen.	
Evidenzlevel 2	[1083] , [845] , [1016] , [1084] , [1085] , [1086]	
	Starker Konsens	

8.71	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom Stadium III soll keine prophylaktische Ganzhirn-Bestrahlung durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

8.72	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2026
Empfehlungsgrad A	Bei allgemein oder funktionell inoperablen Patienten mit einem NSCLC Stadium IIA (N0) soll eine stereotaktische Strahlentherapie angeboten werden.	
Evidenzlevel 1		
	Starker Konsens	

8.73	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Bei Patienten mit NSCLC im Stadium III und fehlender Möglichkeit einer multimodalen Therapie oder einer Radiochemotherapie kann die alleinige Radiotherapie angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.74	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad B	Patienten mit NSCLC Stadium III, für die kurative Therapiekonzepte trotz lokaler Krankheitssituation nicht geeignet sind, sollte bei bestehender oder bevorstehender thorakaler Symptomatik eine palliative thorakale Strahlentherapie angeboten werden. Verkürzte Fraktionierungsschemata sollten in Abhängigkeit vom Zustand und Wunsch des Patienten eingesetzt werden.	
Evidenzlevel 2	[1087] , [1088] , [1089] , [1090] , [1091] , [1092] , [1093] , [1094] , [1095]	
	Starker Konsens	

8.75	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit NSCLC im Stadium III, die nach Entscheidung im Thorax-Onkologischen Tumorboard, nicht für eine Operation oder Radio-Chemotherapie geeignet sind, kann, abhängig vom PD-L1 Status, eine alleinige Immun-Monotherapie oder eine Chemo-Immuntherapie angeboten werden: • Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie (bei PD-L1 Expression $\geq 1\%$), alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von Cemiplimab alle 3 Wochen oder • Cemiplimab (bei PD-L1 Expression $\geq 50\%$), alle 3 Wochen	
Evidenzlevel ⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊕	[1096] , [1097] , [1098]	
	Konsens	

Hintergrund Radiochemotherapie

Die Metaanalyse von Auperin et al. 2010 von 7 zu diesem Zeitpunkt verfügbaren randomisierten Studien bildet die Evidenzgrundlage für die Aussage, dass eine simultane Kombination aus Strahlentherapie und simultaner platinhaltiger Chemotherapie effektiver ist als eine sequentielle Kombination [\[1099\]](#). Es wurde ein signifikanter Überlebensvorteil in den Armen mit simultaner Radiochemotherapie gefunden (HR 0,84: 95% CI: 0,74-0,95) sowie eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle. Diese Aussage wird in einer aktuelleren Metaanalyse auf dem Endpunkt der Überlebensraten nach 2-5 Jahren bestätigt [\[1100\]](#). An Nebenwirkungen war die Hämatotoxizität und das Risiko einer Ösophagitis vom Grad 3-4 bei simultaner Radiochemotherapie erhöht [\[1099\]](#), [\[1100\]](#). Seither wurden die großen randomisierten Studien zur definitiven Radiochemotherapie mit sehr guten Langzeitergebnissen mit simultaner, platinhaltiger Kombinationschemotherapie durchgeführt [\[793\]](#), [\[1035\]](#), [\[797\]](#), [\[1101\]](#), [\[1066\]](#), [\[1016\]](#).

Inoperable Patienten mit Kontraindikation gegen sowohl eine simultane als auch eine sequentielle Radiochemotherapie können dennoch für eine kurativ intendierte alleinige Strahlentherapie infrage kommen. Beispielhaft sei die T4-Situation aufgrund eines ipsilateralen Zweitbefundes genannt, hier können ggf. beide Läsionen einer ablativen stereotaktischen Strahlentherapie (SBRT) zugeführt werden. Auch für große Tumorkontrollraten von 64 bis 96% nach ein bis zwei Jahren erreicht werden [\[1102\]](#).

Hintergrund Radiochemotherapie - Wahl der Chemotherapie

Unter den sechs randomisierten Studien, auf denen die Metaanalyse von Auperin et al. 2010 und der Standard einer simultanen Strahlenchemotherapie beim NSCLC im Stadium III beruht, wird eine simultane Zweierkombination aus Cisplatin/Etoposid [\[1054\]](#) oder Cisplatin und einem Vinca-Alcaloid als Grundgerüst der simultanen Chemotherapie über 2 Zyklen verwendet [\[1055\]](#), [\[1056\]](#). Etoposid/Cisplatin zeigte in einzelnen randomisierten Studien im Vergleich zu Carboplatin/Paclitaxel bei simultaner Radiochemotherapie ein günstigeres Toxizitäts- und Effektivitätsprofil [\[1057\]](#), [\[1058\]](#).

Die Studie von Bi et al. wurde mit Patienten im Performance-Status ECOG2 durchgeführt [1057]. Eine erhöhte Wirksamkeit von Etoposid/Cisplatin im Vergleich zu Paclitaxel/Platin-Derivat wurde im direkten Vergleich auch in einer Metaanalyse gefunden [1059]. In der internationalen Registerstudie von Palma et al. 2013 mit 819 Patienten wurden nach simultaner Radiochemotherapie mit Carboplatin/Taxol höhere Raten von therapieassoziierten Pneumonitiden gefunden als mit Cisplatin/Etoposid [1060]. Dies wurde in den randomisierten Studien von Bi et al. (2020) und Liang et al. (2017) bestätigt. Größere randomisierte Studien mit Cisplatin/Etoposid oder Cisplatin/Vinorelbin simultan zur Strahlentherapie wurden von Fournel et al. 2005 und Senan et al. 2016 bzw. Zatloukal et al. 2004 und Eberhardt et al. 2015 durchgeführt. Im Vergleich der Vinca-Alkaloide als Kombinationspartner mit Cisplatin zeigte Cisplatin/Vinorelbin im Stadium IV eine höhere Wirksamkeit als Cisplatin/Vindesin [1061]. Cisplatin/Vinorelbin als palliative Chemotherapie im Stadium IV ist weniger hämatotoxisch als Cisplatin/Vindesin/Mitomycin [1062]. Nach vorausgegangener Induktionschemotherapie mit Cisplatin/Taxol war die Rate an Grad 4 Thrombozytopenien unter Cisplatin/Navelbine simultan zur Strahlentherapie mit 3% deutlich niedriger als unter Cisplatin/Etoposid mit 22% [950], [797].

In der PACIFIC-Studie erhielten 208 Patienten ein Taxan, 114 Patienten Etoposid und 125 Navelbine als Kombinationspartner von Cisplatin oder Carboplatin simultan zur Strahlentherapie [1063]. Die unter der Durvalumab-Konsolidationstherapie beobachteten Toxizitäten unterschieden sich in Abhängigkeit von den verschiedenen vorausgegangenen Zytostatikakombinationen nicht [1063].

Der Nutzen einer Induktions- oder Konsolidationschemo(immun)therapie über eine simultane Radiochemotherapie hinaus wurde bisher nicht direkt durch randomisierte Studien nachgewiesen [1064], [1103], [1104], [1105].

Da eine Durvalumab-Konsolidation Standard für Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren geworden ist, wird aktuell nur die Induktionschemotherapie zusätzlich zur simultanen Radiochemotherapie von einigen Gruppen eingesetzt. Unter den in die Pacific-Studie aufgenommenen Patienten erhielten 27% der Patienten eine Induktionschemotherapie. Bemerkenswert war, dass Severe Adverse Events unter der Durvalumab-Konsolidation bei Patienten mit Induktionschemotherapie seltener beobachtet wurden als bei Patienten ohne Induktion (18% vs. 33%, [864]. Eine Effektivität der Induktionschemotherapie wurde hingegen in randomisierten Studien vor OP bei Patienten mit NSCLC im Stadium III gefunden. Hier wurden 2-3 Zyklen appliziert [765].

Insgesamt müssen Allgemeinzustand und Komorbidität und Alter der Patienten bei der individuellen Therapieauswahl Berücksichtigung finden. So haben ältere Patienten mehr Nebenwirkungen bis hin zu Todesfällen unter simultaner Radiochemotherapie [812]. Im Einzelfall kann auch eine niedrigdosierte tägliche simultane Carboplatin- oder Cisplatin-Therapie bei älteren Patienten oder Patienten mit Komorbiditäten erwogen werden, die nicht für eine voll-dosierte Kombinationschemotherapie geeignet sind. Entsprechende Schemata haben in randomisierten Studien ihre Effektivität im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie gezeigt [813], [1065].

In den vergangenen Jahren haben mehrere Phase II [1106] und eine Phase-III-Studie zur simultanen Gabe von Immuncheckpoint-Inhibitoren während der Radiochemotherapie (cCRT) – insbesondere PACIFIC-2 [1107] – keinen Vorteil gezeigt.

In der PACIFIC-2-Studie [1107], [1108], [1109] – wurden 328 therapie-naive Patientinnen und Patienten mit inoperablem NSCLC im Stadium III eingeschlossen, darunter

etwa ein Drittel mit einer PD-L1-Tumorzell-Expression $<1\%$. Die Randomisierung erfolgte zu cCRT mit simultanem Durvalumab und anschließender Durvalumab-Konsolidierung bis zur Progression oder zu cCRT gefolgt von Placebo. Der experimentelle Arm zeigte weder im progressionsfreien Überleben (median 13,8 vs. 9,4 Monate; HR 0,85; $p = 0,2$) noch im Gesamtüberleben (median 36,4 vs. 29,5 Monate; HR 1,03; $p = 0,8$) einen signifikanten Vorteil. Pneumonitiden traten bei bis zu 30 % der Patientinnen und Patienten auf, ohne relevante Zunahme höhergradiger Nebenwirkungen unter Durvalumab.

Hintergrund Strahlentherapie

Eine aktuelle PET-CT Untersuchung und eine minimal invasive Ausbreitungsdiagnostik des mediastinalen Lymphabflusses, in der Regel mittels endoskopisch ultraschallgesteuerter transbronchialer Nadelaspirationsbiopsien (EBUS-TBNA), sowie der Bronchoskopie-Befund bilden die Grundlage der Bestrahlungsplanung für Patienten mit NSCLC im Stadium III. Bei etwa 5-10% der Patienten kann mittels EBUS-TBNA ein Befall PET-negativer Lymphknoten histopathologisch nachgewiesen werden [1067]. Auch kann die Falscherkennungsrate des PET/CT insbesondere in vom Primärtumor entfernt gelegenen Lymphknoten und außerhalb des lappenspezifischen Lymphabflusses recht hoch sein [1068], [1067]. Insgesamt ist eine Bestrahlungsplanung auf der Basis eines PET/CT ergänzt durch eine minimalinvasive mediastinale Ausbreitungsdiagnostik nach den Ergebnissen vergleichender Untersuchungen präziser als die Bestrahlungsplanung mit elektiver Lymphknotenbestrahlung nach einer Lungenlappen-spezifischen Ausbreitungswahrscheinlichkeit. Die loko-regionalen Tumorkontrolle war in der PET-Plan-Studie nach PET-basierter Bestrahlungsplanung einer größervolumigen Strahlentherapie mit Einbeziehung elektiver Lymphknotenareale und von CT-positiven Lymphknoten in einer per Protokoll Analyse nicht unterlegen [1066]. In dieser Studie wurde die gesamte befallene, Lymphknotenstation mit einem PET-positiven Lymphknoten ins klinische Zielvolumen einbezogen. Das Planungszielvolumen enthielt zur Berücksichtigung von Lagerungsabweichungen und internen Bewegungen einen zusätzlichen Saum von 8-10 mm. Im PET-basierten Behandlungsarm wurden gering höhere Gesamtdosen appliziert, was bei den etwas kleineren Zielvolumina innerhalb der Organtoleranzen möglich war. Die RTOG 0617 Studie beruhte auch auf einer PET-basierten Bestrahlungsplanung, bei der PET- oder CT-positive Lymphknoten ins Gross Target Volume einbezogen wurden. Dieses wurde zur Erfassung mikroskopischer Tumorausläufer um 0,5 -1,0 cm zum klinischen Zielvolumen expandiert. Zusätzlich wurden Atmungsbewegung und Set-up Fehler bei der Festlegung der Planungszielvolumens großzügig berücksichtigt (Bradley 2020). Zur Zielvolumenkonturierung nach dem Involved-field-Prinzip nach PET-CT und klinisch-pathologischen Befunden sei auf die Konsensus-basierten Reports der ESTRO-ACROP und der EORTC Arbeitsgruppen verwiesen [699], [1069].

Zur Herz- und Lungenschonung kann der Hochdosisbereich mittels Intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT) mit statischen Feldern oder der volumenmodulierten-Rotations-IMRT (VMAT) eng an das Zielvolumen angepasst werden und damit das Risiko einer Pneumonitis oder auch die Herzbelastung im Vergleich zur 3D-konformalen Strahlentherapie gesenkt werden [1006]. Daten über einen Zusammenhang zwischen Dosis-Volumen-Parametern der Herzbelastung und dem Langzeitüberleben der Patienten sind widersprüchlich [1070]. Welche Substrukturen des Herzens besonders bei der Formung der Dosisverteilung zu berücksichtigen sind, ist Gegenstand laufender Untersuchungen [1071]. Interaktionen zwischen medikamentöser Tumorthherapie und Strahlentherapie sind besonders zu berücksichtigen [1072].

Eine Dosis von 60 Gy in sechs Wochen ist effektiver als niedrigere Gesamtdosen [1073], [1074]. Die CHART-Studie (ohne gleichzeitige Chemotherapie) legte nahe, dass eine Steigerung der biologisch effektiven Dosis über 60 Gy hinaus eine Verbesserung der Langzeitergebnisse bringen kann [1075]. Mit der Entwicklung hochkonformaler Bestrahlungstechniken wurden teils erhebliche Dosisescalationen (bis 90 Gy, meist in Phase I/II Studien) untersucht. Die Metaanalyse von Ramroth (3795 Patienten aus 25 randomisierten Vergleichen zur Frage der Strahlendosis) kam aber zu dem Ergebnis, dass eine Dosisescalation über 70 Gy bei simultaner Chemotherapie zu einem schlechteren Überleben führt. In den Studien mit alleiniger Radiotherapie korrelierte die Erhöhung der biologisch effektiven Dosis mit einer besseren Tumorkontrolle und einem Überlebensvorteil.

Die RTOG 0617 randomisierte zwei Dosisstufen (n = 544; 60 Gy/30 Fraktionen versus 74 Gy /37 Fraktionen) einer simultanen Radiochemotherapie (2 Zyklen Carboplatin / Paclitaxel) gefolgt von zwei weiteren Gaben von Carboplatin/Paclitaxel. Der Hochdosisarm zeigte ein signifikant schlechteres Überleben (HR 1.8 CI 1,09-1,76). Es kam zu vermehrten Protokollverstößen und einer schlechteren lokalen Tumorkontrolle (p=0,07), aber auch zu erhöhter kardialer und ösophagealer Toxizität.

Die referierten Daten beruhen auf einer sogenannten konventionellen Fraktionierung mit täglichen Einzeldosen von 1.8 -2 Gy. Eine Erhöhung der biologischen Wirksamkeit wurde auch durch eine Änderung der Fraktionierung, meist mit Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit untersucht. Die akzelerierte hyperfraktionierte Strahlentherapie bis zu einer Gesamtdosis von 65 Gy -71 Gy in 5,5 Bestrahlungswochen liegt im selben effektiven Dosisbereich wie eine konventionell fraktionierte Strahlentherapiesserie bis 60-70 Gy und führte mit der Trimodalität einschließlich Operation zu vergleichbaren Ergebnissen [797]. In der Metaanalyse von Mauguenetal. (1637 Patienten im Stadium III NSCLC; 10 Studien) war das 5 Jahresüberleben geringfügig besser (10.8 vs. 8.3 %), allerdings ohne Vorteil für das progressionsfreie Überleben. Die Ösophagustoxizität war relevant höher (> 3: 19 versus 9 Prozent) und der logistische Aufwand erheblich. Inwieweit moderne integrierte Boostkonzepte das Nutzenverhältnis verbessern, bedarf kontrollierter Studien. Eine Verlängerung der Behandlungszeit durch geplante oder unvorgesehene Unterbrechungen der Strahlenbehandlung ist strahlenbiologisch aufgrund der schnellen Repopulierung von Lungenkarzinomen ungünstig [1076] und hat zu einer Verschlechterung der Ergebnisse geführt [1077].

Hintergrund medikamentöse Konsolidierung nach definitiver Radiochemotherapie

Die Hinzunahme von Immuntherapie zur definitiven Radiochemotherapie stellt einen der erheblichen therapeutischen Fortschritte im Stadium III dar. Das randomisierte STAR Trial (Vaccinierung mit Tecemotide nach Radiochemotherapie jeglicher Art; n = 1239, 2:1 Randomisierung) hatte bei insgesamt fehlendem Überlebensvorteil ein starkes Signal in der Gruppe der Patienten mit simultaner Radiochemotherapie ergeben (p= 0,016; medianes Überleben 30,8 versus 20,6 Monate). Im PACIFIC Trial (713 Patienten 2:1 Randomisierung gegen Placebo) wurde der PD-L1 Inhibitor Durvalumab (3-wöchentlich über 12 Monate nach Ansprechen auf eine platinbasierte simultane Radiochemotherapie untersucht. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der Radiochemotherapie für nicht progrediente Patienten. Ein prätherapeutisches PET-Staging war nicht obligat und die Stagingmodalitäten waren nicht festgelegt. Diese Aspekte sollten für Interstudienvergleiche bewusst sein, dürften aber für Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachrangig sein. Sowohl das mediane Überleben (48 vs. 29 Monate) wie das 4 Jahres Überleben (50 vs. 36%) waren für die Konsolidierung

mit Durvalumab signifikant besser. Ein ausgeprägter Effekt war für das metastasenfreie Überleben nachweisbar. In multivariater (post hoc) Analyse hatten nur die Patienten mit einer PD-L1 Expression < 1% keinen Vorteil. Nebenwirkungen waren geringfügig erhöht (G3/4 31% vs. 26% im Placebo-Arm, speziell Pneumonien und Schilddrüsenveränderungen). [793], [867].

Die einarmige Phase-II-Studie PACIFIC-6 [1110] untersuchte eine Konsolidierungstherapie mit Durvalumab über einen Zeitraum von bis zu 24 Monaten bei Patientinnen und Patienten ohne Krankheitsprogression nach sequentieller Radiochemotherapie (sCRT). Dabei zeigte sich eine vielversprechende Wirksamkeit mit einem medianen progressionsfreien Überleben (PFS) von 13,1 Monaten, einem medianen Gesamtüberleben (OS) von 39,0 Monaten sowie einer 2-Jahres-OS-Rate von 67,2 %. In der randomisierten, doppelblinden Phase-III- PACIFIC 5 (Wu et al, PMID: 41354932) Studie bei inoperablem NSCLC im Stadium III ohne Progress nach cCRT oder sCRT verbesserte Durvalumab das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu Placebo signifikant (median 14,0 vs. 6,5 Monate; HR 0,75; p = 0,038).

In einer Subgruppenanalyse des PACIFIC Trial wurden nur Patienten mit lokal bestätigter EGFR-Mutation betrachtet (n.35) und in dieser Subgruppe betrug das mediane progressionsfreie Überleben im Durvalumab-Arm 11,2 Monate (95% CI: 7,3-20,7) sowie im Kontrollarm 10,9 Monate (95% CI: 1,9 - nicht ermittelbar) (HR 0,91, 95% CI: 0,39-2,13). Das mediane Gesamtüberleben betrug im Durvalumab-Arm 46,8 Monate (95% CI: 29,9 Monate - nicht ermittelbar) sowie im Kontrollarm 43,0 Monate (95% CI: 14,9 Monate - nicht ermittelbar) (HR 1,02, 95% CI: 0,39-2,63) [1082]. Der Vorteil von Durvalumab in der Gesamtkohorte war somit in der kleinen Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation nicht erkennbar.

Die Phase-III-Studie GEMSTONE-301 [1111] zeigte bei inoperablem NSCLC im Stadium III ohne Progress nach cCRT oder sCRT einen signifikanten Vorteil von Sugemalimab gegenüber Placebo im progressionsfreien Überleben (median 10,5 vs. 6,4 Monate; HR 0,65). Ein PFS-Benefit bestand sowohl nach cCRT als auch nach sCRT. Zudem verbesserte Sugemalimab das Gesamtüberleben (3-Jahres-OS 55,0 % vs. 29,5 %). Eine PD-L1-Subgruppenanalyse war aufgrund fehlender obligater Testung nicht möglich; höhergradige therapierelatierte Nebenwirkungen traten häufiger unter Sugemalimab auf (11,4 % vs. 5,6 %).

Im Gegensatz zur Immuntherapie zeigten Ansätze mit zielgerichteten Substanzen (EGFR-Inhibitoren, Antiangiogenese) bisher keine positiven Ergebnisse (Übersicht bei Reck et al.) Viele Studien (Phase I/II) mit gleichzeitiger Gabe wurden vorzeitig aufgrund von teils schwerwiegenden Komplikationen abgebrochen.

In 2024 wurden die Daten der LAURA-Studie publiziert, in der 216 Patienten im Stadium III mit aktivierender EGFR-Mutation (del 19, L858R) und ohne Progression während oder nach der Radiochemotherapie auf die Gabe von Osimertinib 80 mg täglich bis zum Progress oder Placebo 2:1 randomisiert wurden [1112]. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 39,1 Monate im Osimertinib-Arm und 5,6 Monate im Placebo-Arm (HR 0,16, 95% CI: 0,10 - 0,24, p<0,001). Das 1-Jahres-progressionsfreie Überleben betrug 74% (95% CI: 65 - 80%) im Osimertinib-Arm und 22% (95% CI: 13 - 32%) im Placebo-Arm. Vorläufige Daten zum 3-Jahres-Gesamtüberleben betrugen 84% für Osimertinib und 74% für Placebo (HR 0,81, 95% CI 0,42 - 1,56, p=0,53). Toxizitäten Grad 3 oder höher traten in 35% bei Osimertinib und in 12% bei Placebo auf.

In der RTOG-Studie 0617 (n = 544) wurde neben einer Dosisescalation die Hinzunahme von Cetuximab in einem 2x2 (faktoriellen) Design geprüft. Cetuximab wurde parallel zu Carboplatin/Paclitaxel während der Strahlentherapie gegeben. Diese wurde von einer Konsolidierung mit weiteren 2 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel gefolgt. Cetuximab führte zu keiner Verbesserung des Überlebens (HR 1,07 CI 0,84-1,35). Grad 3-5 Nebenwirkungen waren signifikant erhöht. (86 versus 76 %).

Während eine Induktionschemotherapie mit Carboplatin-basierten Protokollen zur simultanen Chemo-/Radiotherapie die Ergebnisse nicht verbessern konnte, wurde in einer multizentrischen Phase-II-Studie mit einer Konsolidierungschemotherapie (3 Zyklen Docetaxel) im Nachgang zu einer volldosierten simultanen Radiochemotherapie (61 Gy, 2 Zyklen Cisplatin Etoposid) ein medianes Überleben von 26 Monaten und ein 3-Jahres Überleben von 37 % erreicht [1083]. Dieses Konzept wurde in der randomisierten Studie INT 0139 (IIIA) als Standard für den Radiochemotherapie Arm übernommen [845]. Auch in der PROCLAIM-Studie zum Stellenwert von Pemetrexed/Platin für die simultane Radiochemotherapie war eine Konsolidierungschemotherapie Teil des Protokolls [1016].

Ein randomisierter Phase-III-Vergleich der Hoosier Oncology Group [1084] des obigen Konsolidierungsprotokolls gegen die alleinige simultane Radiochemotherapie wurde allerdings nach 203 Patienten vorzeitig abgebrochen, da gemäß einer Interimsanalyse keine signifikante Ergebnisverbesserung mehr erreicht werden konnte. Das mediane Überleben betrug in beiden Armen 21.7 Monate, das 3-Jahres Überleben 27 %. Im Konsolidierungsarm war die Morbidität erhöht und die therapieassoziierte Letalität mit 7 % auffällig. Auch die koreanische KCSG—Lu05-04 (Konsolidierung mit Docetaxel) [1085] und die deutsche GILT-Studie (Konsolidierung mit cisPT/Vinorelbine) [1101] zeigen keinen Vorteil für eine Konsolidierungschemotherapie, sodass alle 3 zur Frage der Konsolidierungschemotherapie randomisierten Studien mit voll-dosierter Chemotherapie während der Strahlentherapie negativ ausfielen. Ungeklärt ist die Bedeutung zusätzlicher Chemotherapie nach einer schwächer dosierten Radiochemotherapie (z.B. wöchentliche Gabe von Carboplatin/Taxanen).

Hintergrund prophylaktische Ganzhirn-Bestrahlung

Zwischen 20 und 40 % der Patienten mit NSCLC entwickeln Hirnmetastasen [1113]. Im Gegensatz zur Situation beim kleinzelligen Lungenkarzinom führt eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom jedoch zu keiner Verbesserung des Gesamtüberlebens, obwohl eine hoch signifikante Reduktion für das Auftreten von Hirnmetastasen in allen bisher publizierten 8 randomisierten Studien nachweisbar war. Mehrheitlich wurden Dosen von 30 Gy in 10-15 Fraktionen verwendet. In der Metaanalyse von Li et al. [1114] unter Erfassung von 1462 Patienten wurde das Risiko für das Auftreten von Hirnmetastasen durch die PCI reduziert - (RR 0,37, 95% CI 0,26-0,52). Das Gesamtüberleben war jedoch gleich (HR 1,01, 95% CI 0,87-1,22).

Hintergrund thorakale Strahlentherapie

Etwa 20-35% der Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC können aufgrund Tumorgroße, Allgemeinzustand und Komorbiditäten keine definitive multimodale Therapie erhalten [1087].

Prinzipiell kommt bei Patienten mit NSCLC Stadium II oder III, die weder für eine operative Therapie noch für eine multimodale Behandlung einschließlich einer Systemtherapie geeignet sind, eine alleinige Strahlentherapie in kurativer Intention in Frage.

Patienten im Stadium IIA (N0) nach der 9. Version der TNM-Klassifikation soll eine stereotaktische Strahlentherapie entsprechend den Empfehlungen bezüglich Stadium I angeboten werden. Es handelt sich hierbei um Tumore des T-Stadium 2b (Tumorgröße 4-5 cm), für diese gelten die Anforderungen an die stereotaktische Strahlentherapie wie im Kapitel Stadium I dargelegt.

Auch sonstige Patienten des Stadium II, die nicht für ein stereotaktisches Konzept geeignet sind, sowie Patienten des Stadium III erhalten mit einer voll dosierten alleinigen Strahlentherapie eine potentiell kurative Therapie. So zeigt eine retrospektive kanadische Analyse von Therapieergebnissen im Stadium II, dass die Subgruppe mit alleiniger kurativ intendierter Strahlentherapie (n=132), definiert als stereotaktische Therapie oder normofraktierte Strahlentherapie mit mindestens 50 Gy, ein 5-Jahres-Überleben von immerhin 26% erzielte, gegenüber 5% in der rein palliativ behandelten Subgruppe (n=158) [1115]. Analog zeigte sich in einem koreanischen Kollektiv von Patienten im Stadium II oder III, die keine Kombinationstherapie erhalten konnten, nach alleiniger volldosierter Strahlentherapie (66 Gy in 30 Fraktionen) ein 3-Jahres-Überleben von 23% [1116].

Wenn eine kurativ dosierte Strahlentherapie nicht eingesetzt werden kann, ist eine thorakale Bestrahlung zur Symptomlinderung oder Verhinderung von kurzfristig drohenden Komplikationen ist ausgesprochen wirksam (Übersicht bei [1088]). Verkürzte Fraktionierungsschemata mit reduzierter biologisch effektiver Gesamtdosis (z.B. 1 x 10 Gy, 2 x 8.5 Gy, 5 x 4 Gy, 10 x 3 Gy, 13-15 x 3 Gy) wurden in prospektiv randomisierten Studien validiert. Bezgl. Effektivität fanden sich sowohl im Cochrane Review von Stevens et al. [1089] wie in der Metaanalyse von Fairchild et al. [1090] keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Fraktionierungen. Das mediane Überleben lag bei knapp 9 Monaten. Allerdings scheinen Patienten in gutem Allgemeinzustand bzgl. 2 Jahresüberleben von höheren Gesamtdosen (> 35 Gy BED10) zu profitieren. Auch die aktualisierte ASTRO-Leitlinie zur palliativen thorakalen Strahlentherapie von 2018 [1091], die auf der Basis von 3 randomisierten Studien [1092], [1093] und [1094] auf einen möglichen Überlebensvorteil durch simultane Radiochemotherapie bei Patienten, die für eine Chemotherapie in Frage kommen, hinweist, empfiehlt, die Dauer und Intensität der Bestrahlung zu individualisieren. Allerdings sind die Kriterien für eine entsprechende Patientenselektion noch nicht klar definiert. Inwieweit der gezielte Einsatz von Immun-Check-Point Inhibitoren die Krankheitsdynamik und Indikation zur umschriebenen lokalen Therapie verändert, ist derzeit noch unklar (siehe auch Kapitel Oligometastasierung). In einer großen retrospektiven Studie betrugen die symptombezogenen Ansprechraten auf eine palliative Strahlentherapie 68% für Hämoptysen, 54% für einen tumorbedingten Husten, 51% für Thoraxschmerzen, 38% für Dyspnoe und 8% für eine Dysphagie [1095].

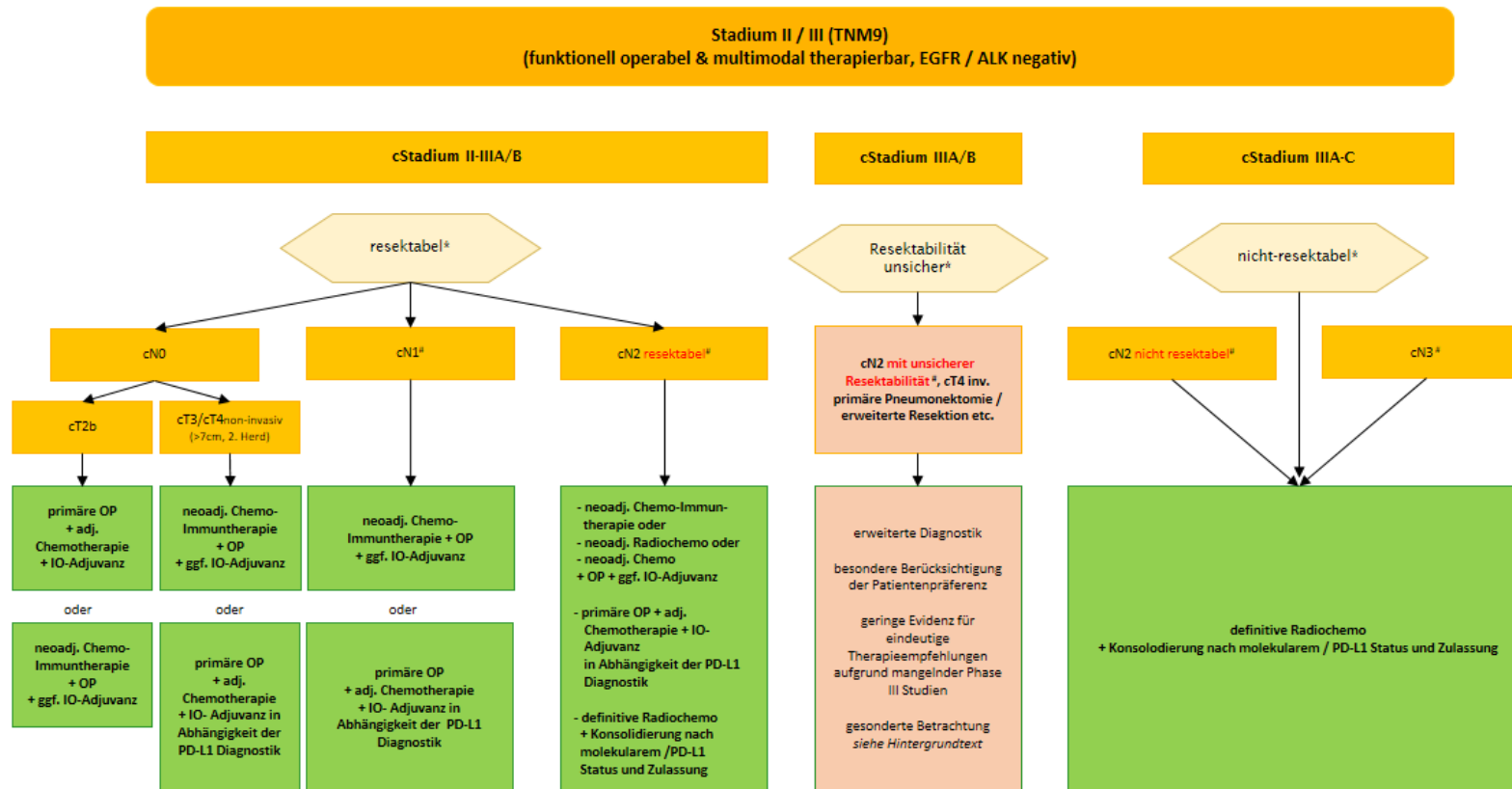
Hintergrund Cemiplimab

In der Zulassungsstudie EMPOWER-Lung-1, die platinbasierte Chemotherapie gegenüber Monotherapie mit Cemiplimab geprüft hatte, waren auch 87 Patienten mit einem Stadium III mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ eingeschlossen, die nicht für eine definitive Radiochemotherapie in Frage kamen. Eine zusätzliche palliative Radiotherapie war erlaubt. Patienten, die Cemiplimab erhalten hatten, profitierten sowohl hinsichtlich des

progressionsfreien Überlebens (HR 0,564 (95% CI 0,336-0,946)) als auch im Trend bezüglich des Gesamtüberlebens (HR 0,683 (95% CI 0,398-1,173)) gegenüber Patienten mit platinhaltiger Chemotherapie [\[1098\]](#)[\[1117\]](#).

In der EMPOWER-Lung-3-Studie wurden, bei nicht für eine definitive Radiochemotherapie geeigneten Patienten mit jeglichem PD-L1-Status, eine Chemotherapie (Platin-Dublette) mit Chemotherapie plus Cemiplimab verglichen. Es wurden 69 Patienten im Stadium III eingeschlossen, für welche eine Subgruppenanalyse einen Vorteil im Gesamtüberleben für die Kombination Chemotherapie plus Cemiplimab (HR 0,50 (95% CI 0,27-0,95); $p=0,0293$; mOS 24,1 vs. 13,8 Monate) zeigte [\[1098\]](#).

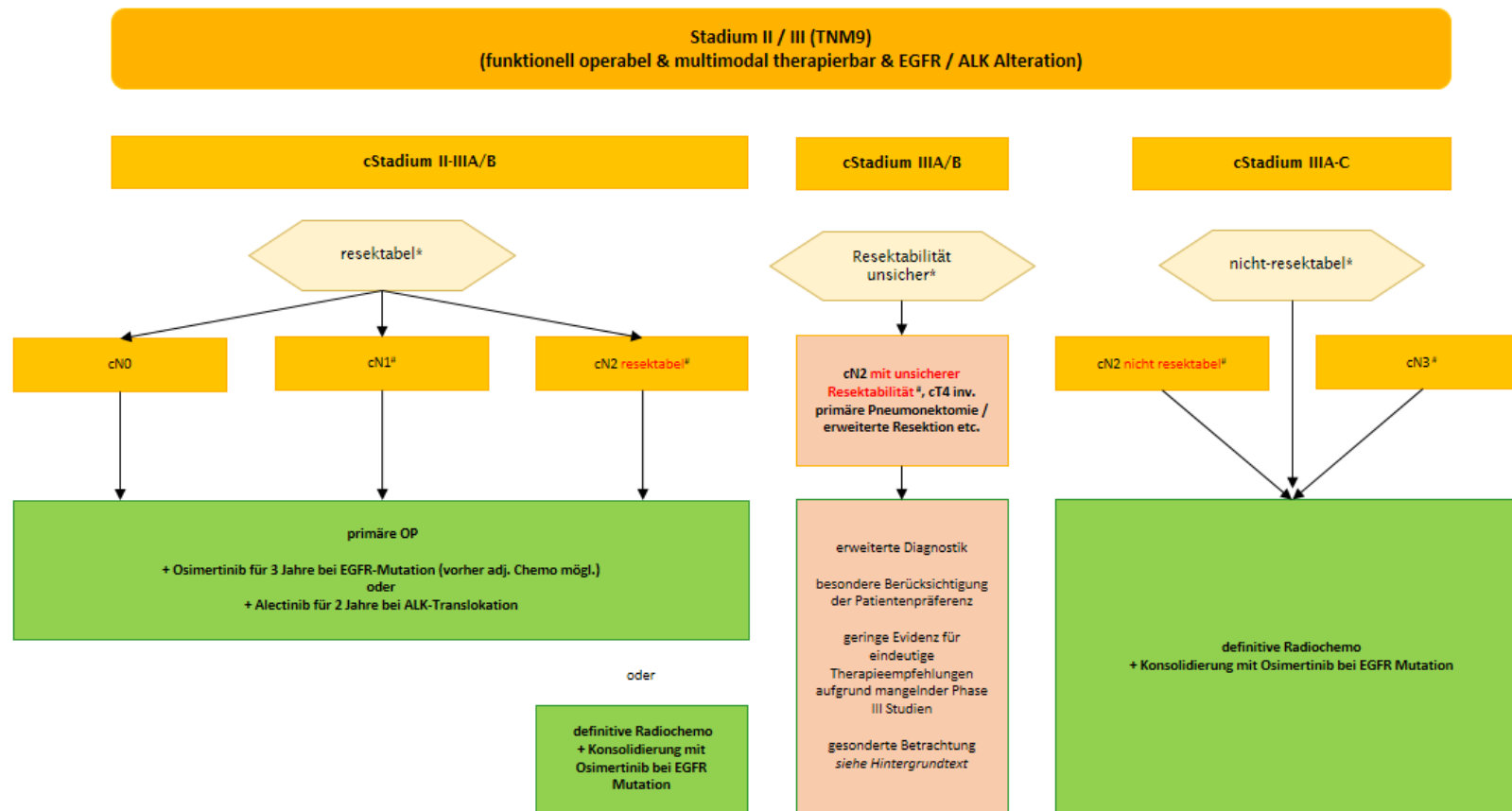
8.5.5 Flowcharts Stadium III



* Definition Resektabilität gemäß Empfehlung „Link“ (siehe auch Hintergrundtext)

Nodalstatus zytologisch (EBUS, EUS) oder histologisch (MESK, VATS) gesichert

Abbildung 14: Flowchart NSCLC Stadium II/III multimodale Therapie (ohne EGFR und ALK)



* Definition Resektabilität gemäß Empfehlung „Link“ (siehe auch Hintergrundtext)

Nodalstatus zytologisch (EBUS, EUS) oder histologisch (MESK, VATS) gesichert

Abbildung 15: Flowchart NSCLC Stadium II/III multimodale Therapie (mit EGFR und ALK)

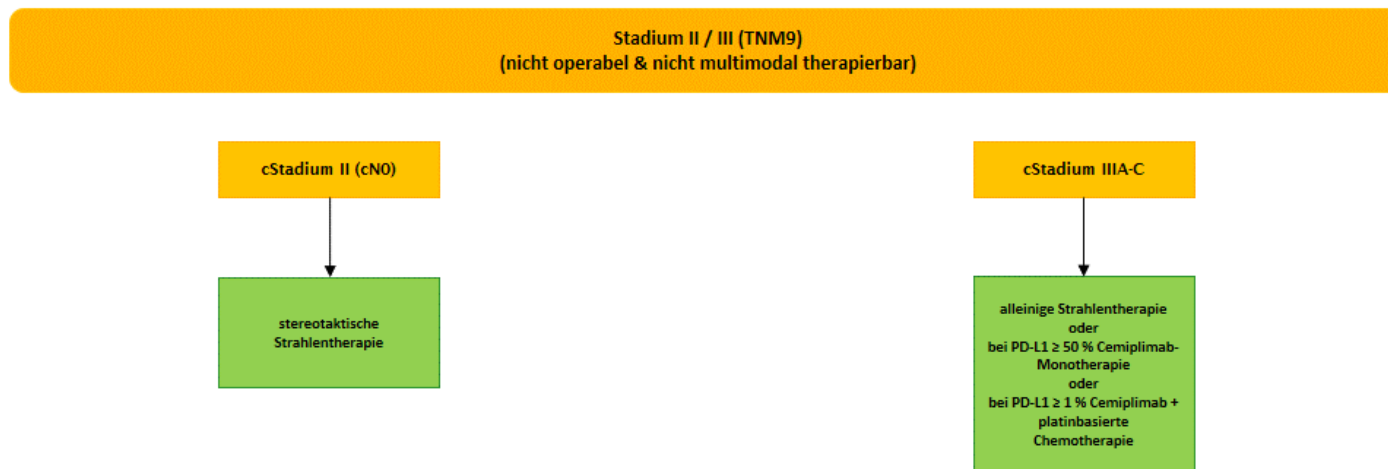


Abbildung 16: Flowchart NSCLC Stadium II/III nicht resektabel und nicht multimodal

8.6 Stadium IV (ohne Indikation zur definitiven Lokaltherapie)

8.6.1 Allgemeine Prinzipien (inkl. molekul. Testung und Erhebung des Performance Status)

8.76	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit NSCLC im Stadium IV beträgt bei unselektionierter Behandlung 8-18 Monate und ist deutlich günstiger bei der zielgerichteten Therapie von ausgewählten, therapeutisch angehbaren molekularen Veränderungen (Median bis > 4 Jahre). In dieser Situation sollte von Beginn der Behandlung an ein stabiler und zuverlässiger Betreuungskontext hergestellt werden. Dafür sollte auch der unmittelbare Zugang zu einem interdisziplinären Betreuungskonzept (z. B. in zertifizierten Krebszentren) ermöglicht werden.	
	Konsens	

8.77	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Neben der medizinischen Behandlung sollten die Möglichkeiten zur Rehabilitation, psychoonkologischen Unterstützung, Sozialberatung bzw. Unterstützung durch Selbsthilfegruppen und der frühen palliativen Therapie angesprochen werden.	
	Starker Konsens	

8.78	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Im gesamten Krankheitsverlauf sollen bei Bedarf lokale Maßnahmen rasch eingeleitet werden, z.B. bei Hirnmetastasen, Pleuraerguss, drohender Querschnittslähmung, Bronchialobstruktion.	
	Starker Konsens	

8.79	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei prätherapeutischer Vorstellung in einem interdisziplinären Zentrum sollte eine zeitnahe Entscheidungsfindung (möglichst innerhalb 10 Arbeitstagen nach Diagnosestellung) und -Umsetzung (interdisziplinäre Tumorkonferenz; Dokumentation der empfohlenen Therapie) gewährleistet sein.	
	Starker Konsens	

8.80	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Vor Einleitung der Therapie soll der ECOG Performance Status erhoben werden.	
	Starker Konsens	

8.81	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Vor Einleitung einer Therapie soll geprüft werden, ob eine OMD (oligometastatic disease) Situation mit einem potentiell kurativen Ansatz vorliegt.	
	Starker Konsens	

Tabelle 35: Empfehlungen zur molekularen Testung

EK	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.
EK	In den Gewebeproben von Therapie-naiven Patienten im Stadium IV soll parallel zu den molekularpathologischen Untersuchungen eine immunhistochemische Untersuchung auf PD-L1-Expression durchgeführt werden*. Soweit nur zytologische Präparate mit Tumorzellen zur Verfügung stehen, soll bei entsprechenden Patienten eine Aufarbeitung in Zellblocktechnik mit nachfolgender immunzytochemischer Untersuchung auf PD-L1-Expression (TPS, s.u.) erfolgen. Das Ergebnis ist als Prozentsatz membranös positiver Tumorzellen (Tumour Proportion Score, TPS) und als Prozentsatz positiver Immunzellen (Immun Cell Score, IC-Score) anzugeben. Eine externe Qualitätssicherung im Rahmen von Ringversuchen soll nachgewiesen werden. *Die Empfehlung zur Untersuchung der PD-L1-Expression gilt für alle histologischen NSCLC-Typen (siehe auch Therapiealgorithmus NSCLC IV)
EK	Bei den molekularpathologischen Untersuchungen soll eine Methodik eingesetzt werden, die innerhalb von 10 Arbeitstagen zu einer definitiven Diagnose kommt, und die sensitiv genug ist, um Mutationen auch in Geweben mit nur 10 % Tumoranteil nachweisen zu können. Für den Nachweis von Fusionen sollen Fluoreszenz-in-situ Hybridisierungen und immunhistochemische Nachweise oder Sequenzierverfahren nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie verwendet werden⁵. Es soll eine qualitätsgesicherte, gewebesparende und umfassende (therapierelevante Targets) Methodik zum Einsatz kommen. Eine externe Qualitätssicherung im Rahmen von Ringversuchen soll nachgewiesen werden. ⁵ siehe [1118]
EK	Bei nicht ausreichendem Gewebe für eine molekulare Diagnostik, und wenn eine erneute Biopsie nicht mit vertretbarem Risiko durchgeführt werden kann, soll eine Liquid Biopsy durchgeführt werden, vorausgesetzt eine histologische/zytologische Diagnosesicherung ist gegeben.
Empfehlungen zur molekularen Testung (siehe Kapitel 6.6.10)	

Hintergrund

Im Gesamtkollektiv der Patienten im Stadium IV sowie Stadium IIIB ohne Indikation zur definitiven Lokalthherapie (altes Stadium IIIB, welches aufgrund der Größe bzw. Lage des Tumors oder Vorliegen eines Pleuraergusses nicht einer kurativen Radiotherapie zugeführt werden kann) liegt die mediane Überlebenszeit bei 8-18 Monaten [1119], [1120], [1121]. Im Vergleich zum metastasierten Kolon- oder Mammakarzinom (mediane Überlebenszeit 20-24 Monate) ist diese Zeitspanne deutlich kürzer und der Altersmedian (67 Jahre) sowie die Frequenz von Komorbiditäten (COPD, KHK, pAVK) höher. In diesem Zeitfenster treten neben sonstigen Manifestationen häufig schmerzhafte oder frakturgefährdete Skelettmetastasen sowie Hirnmetastasen (meist mit zunächst diskreter Symptomatik) auf. Zum Erhalt der Lebensqualität ist eine rasche Diagnostik und Therapieeinleitung notwendig; gleichermaßen auch bei einer lokoregionären Progression mit interventioneller Behandlungsnotwendigkeit (Pleuraerguss; endobronchial okkludierendes, intramural stenosierendes oder extrabronchial komprimierendes Tumorwachstum in Lappen- oder Hauptbronchus bzw. Trachea) oder der Notwendigkeit zur palliativen lokoregionären Kontrolle (Einschmelzung mit drohender Infektion oder Blutung; Brustwandinfiltration). Hierzu bedarf es des Zugangs zu einem Betreuungskontext, in dem schnell, kompetent und sicher entschieden und therapiert wird. Voraussetzung dafür ist ein rascher Zugang zu interdisziplinär mit adäquater Expertise getroffenen Entscheidungen (Tumorkonferenz). Grundsätzlich sollten hier onkologisch erfahrene Pneumologen, Thoraxchirurgen, Radioonkologen, internistische Onkologen und im Bedarfsfall Palliativmediziner einbezogen sein.

Für eine gute Lebensqualität ist neben der kompetenten Durchführung der symptomorientierten, spezifischen Therapiemaßnahmen auch die adäquate Information des Patient und seiner Angehörigen notwendig, um Sicherheit im Behandlungsablauf zu vermitteln und zugleich die Möglichkeit einer aktiven und betreuten Auseinandersetzung mit der begrenzten Lebensperspektive zu eröffnen. Voraussetzung hierfür ist die Information über Art, Charakter, Prognose und Behandlungsmöglichkeiten der Erkrankung für Patient und Angehörige, sowie die fortlaufende Reflexion hierzu im Behandlungsverlauf. Die Herausforderungen in physischer, psychischer, sozialer und spiritueller Dimension sind komplex. Präferenzsensitive Betreuung bedeutet, die für den einzelnen Patienten notwendigen Maßnahmen, die individuellen Ziele und die individuellen Präferenzen während des Krankheitsverlaufes auf den genannten Ebenen jeweils adäquat zu erfassen und darauf einzugehen. Grundlage ist eine realitätsbezogene, stützende Kommunikationslinie (Prognose der Erkrankung; potentieller Nutzen krankheitsspezifischer Maßnahmen; potentielle Bedeutung palliativmedizinischer Maßnahmen mit oder ohne Verbindung zu alternativen Behandlungskonzepten) [594], [646], [1122].

Die so strukturierte Kommunikation sollte frühzeitig beginnen – spätestens innerhalb von zwei Monaten nach Diagnosestellung einer metastasierten Erkrankung mit einem Erwartungswert für die mediane Überlebenszeit unter 12 Monaten (siehe Kapitel 8.2). Durch die so strukturierten Kontakte werden positive Effekte (Lebensqualität; Management von Symptomen; psychische Belastung bei Patient und Angehörigen) dann erzielt, wenn diese wenigstens in monatlichen Abständen über zumindest drei Folgekontakte geführt werden (siehe Kapitel 8.2).

Eine Besonderheit beim metastasierten Lungenkarzinom, im Vergleich zu anderen metastasierten Karzinomen, ist, dass das verfügbare Zeitfenster oft vergleichsweise kurz ist. Für den betreuenden Haus- oder Facharzt sollte die Möglichkeit bestehen,

Patienten und Angehörige an eine hierfür kompetente Beratungsstelle zu vermitteln. . Dafür sollte der Zugang zu einem entsprechend ausgerichteten Zentrum (Einbindung von Pneumologie; Radioonkologie; Thoraxchirurgie; Onkologie; Ernährungsberatung und -therapie; psychologische Beratung und Betreuung; Sozialdienst; Palliativmedizin; sowie im Bedarfsfall Tumororthopädie und Neurochirurgie) ermöglicht werden. Angesichts der kurzen Lebenszeit ist es wichtig, diesen Betreuungskontext vom Diagnosezeitpunkt an verbindlich und kontinuierlich herzustellen. Damit wird ein von gegenseitigem Kennen und Vertrauen geprägtes Umfeld etabliert, das den Patienten bis hin in die terminale Lebensphase trägt [780].

In der metastasierten Situation existieren potentiell kurative Situationen, die als OMD (oligometastasierte Erkrankung) bezeichnet werden und von dem rein palliativen Ansatz im Stadium IV klar abgegrenzt werden sollten, Diese Patienten sind wie Patienten in den limitierten Stadien unter kurativem Konzept zu führen (siehe Kapitel 8.6.14).

8.6.2 Systemtherapie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen

Die Behandlung von NSCLC-Patienten Stadium IV mit plattenepithelialer Histologie soll systemisch erfolgen.

Die initiale Beurteilung der Symptomlast des Patienten, der Tumorgesamtlast und der daraus resultierende Remissionsdruck sind neben dem ECOG-PS und der Patientenpräferenz wichtige Parameter für die Auswahl der Substanzen bzw. Substanzkombinationen.

Komorbiditäten der Erkrankten spielen bei plattenepithelialer Histologie eine wichtige Rolle und sind in der Wahl der Therapie in Bezug auf die Nebenwirkungen zu berücksichtigen, um eine effektive Fortführung der Therapie zu gewährleisten.

8.6.2.1 Systemtherapie (Erstlinie) bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen

8.82	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad A	Bei NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im UICC Stadium IV sowie ECOG 0-1, welche keine therapierbaren Mutationen und keine Kontraindikation gegenüber Checkpoint-Inhibitoren aufweisen, soll, unabhängig vom PD-L1 Status, in der Erstlinientherapie eine Chemo-Immuntherapie angeboten werden: • Carboplatin + Paclitaxel oder NabPaclitaxel + Pembrolizumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab • platinbasierte Chemotherapie + Nivolumab + Ipilimumab über 2 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Nivolumab + Ipilimumab über 2 Jahre. • platinbasierte Chemotherapie + Durvalumab + Tremelimumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab alle 4 Wochen und einer 5. Dosis Tremelimumab; zusammen mit der 6. Dosis Durvalumab • platinbasierte Chemotherapie + Cemiplimab (bei PD-L1 Status $\geq 1\%$), alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von Cemiplimab alle 3 Wochen • Carboplatin + Paclitaxel oder NabPaclitaxel + Tislelizumab, alle 3 Wochen über 4 bis 6 Zyklen, gefolgt von Tislelizumab Erhaltungstherapie	
Evidenzlevel ⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊕⊖	[1123] , [1124] , [983] , [1125] , [1126] , [1127] , [126] , [1128] , [1129] , [1130]	
	Starker Konsens	

8.83	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Bei NSCLC-Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom, welche keine therapierbaren Mutationen (z. B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) aufweisen, und welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $>10\%$ auf Immunzellen aufweisen, soll eine Monotherapie mit • Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten), • Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) als Erstlinientherapie angeboten werden, sofern nicht patienten- oder tumorbezogene Gründe für eine Kombinationsbehandlung sprechen.	
Evidenzlevel ⊕⊕⊕⊖	[1123] , [1125] , [1127] , [1126] , [126]	
	Starker Konsens	

8.84	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	In aller Regel sollte bei NSCLC im Stadium IV nach 2 Zyklen Therapie (6 Wochen), spätestens aber nach 3 Zyklen (9 Wochen) eine radiologische Verlaufskontrolle erfolgen.	
	Starker Konsens	

8.85	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Bei NSCLC-Patienten im Stadium IV mit radiologischem Ansprechen oder Stabilisierung und entsprechender Verträglichkeit soll nach studienanaloger Zyklenzahl der platinhaltigen Chemo-/Immuntherapie eine Erhaltungstherapie erfolgen.	
Evidenzlevel 1a	[1126] , [768] , [1131] , [1123] , [984] , [1132] , [1133] , [982] , [1134] , [1135] , [1136] , [126] , [1127] , [1130]	
	Starker Konsens	

8.86	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Die Gesamtdauer der Chemo-Immuntherapie in der Erhaltung bzw. der Immun-Monotherapie bei NSCLC Stadium IV ist noch nicht hinreichend geklärt. Die Checkpointinhibitoren Pembrolizumab und Cemiplimab wurden in den zulassungsrelevanten Studien über zwei Jahre verabreicht. Eine Fortsetzung der Therapie über dieses Intervall hinaus kann bei weiter bestehender Tumorkontrolle und Verträglichkeit dem Patienten angeboten werden. Für Atezolizumab und Tislelizumab wurde in der Zulassungsstudie keine Begrenzung der Therapiedauer festgelegt.	
	Starker Konsens	

8.87	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	<u>Patienten mit NSCLC Stadium IV mit besonderen Risikofaktoren für eine Immuntherapie</u> Patienten mit Autoimmunerkrankungen und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann eine Immun- (Kombinations-) Therapie angeboten werden, wenn die Autoimmunerkrankung nicht lebensbedrohlich und nicht aktiv ist. Ein engmaschiges Monitoring ist in solchen Fällen besonders notwendig. Bei der Wahl der immunonkologischen Therapie sollte das relevante Nebenwirkungsspektrum berücksichtigt werden. Patienten mit kontrollierter Hepatitis B oder C oder einer kontrollierten HIV Erkrankung und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann eine Immun- (Kombinations-) Therapie angeboten werden. Ein engmaschiges Monitoring ist in solchen Fällen besonders notwendig.	
	Starker Konsens	

8.88	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im UICC Stadium IV sowie ECOG 0-1, welche keine therapierbaren Mutationen aufweisen und für eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren nicht geeignet sind, sollen 4-6 Zyklen einer platinbasierten Kombinationschemotherapie angeboten werden. Folgende Schemata werden empfohlen: • Carboplatin + nab-Paclitaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Paclitaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Vinorelbine, • Cisplatin/Carboplatin + Docetaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Gemcitabin.	
Evidenzlevel 1	[1137] , [959] , [1138] , [1139] , [1140] , [1141] , [1142] , [1143] , [1144] , [1145]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Therapie von Patienten mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1-Expression $\geq 50\%$ sowie ECOG 0-1

In einer Phase-III-Studie (KEYNOTE-024 [\[1125\]](#) mit 305 unbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC wurde platinbasierte Standardchemotherapie (investigator´s

choice) mit Pembrolizumab Monotherapie (200 mg i. v. alle 3 Wochen) verglichen. Eingeschlossen wurden Patienten, die auf mindestens 50 % ihrer Tumorzellen PD-L1 exprimierten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation oder ALK-Fusion. Ein Crossover vom Chemotherapiearm zu Pembrolizumab-Therapie bei Krankheitsprogression war erlaubt. Primärer Endpunkt war das mediane PFS im zentralen Review. Das mediane PFS mit Pembrolizumab betrug 10,3 Monate (95 % KI 6,7 bis nicht erreicht) und war damit signifikant dem Chemotherapiearm überlegen (6,0 Monate, KI 4,2-6,2). Die Hazard Ratio für Progression betrug 0,5 (95 % KI 0,37-0,68, $p < 0.001$). Das Überleben nach 6 Monaten betrug 80,2 % in der Pembrolizumab-Gruppe vs. 72,4 % in der Chemotherapie-Gruppe (HR 0,6, 95 % KI 0,41-0,89, $p = 0.005$). Überlebensdaten nach einer medianen Beobachtungszeit von 25,2 Monaten zeigten eine mediane Überlebenszeit von 30,0 Monaten in der Pembrolizumab-Gruppe und 14,2 Monaten in der Chemotherapie-Gruppe (HR 0,63; 95 % CI 0,47 - 0,86). Die Ansprechrates betrug in der Pembrolizumab-Gruppe 44,8 % vs. 27,8 % in der Chemotherapie-Gruppe. Die Therapie mit Pembrolizumab war weniger toxisch sowohl bezüglich aller gelisteten Nebenwirkungen (adverse events grade 1-5; Pembrolizumab 73,4 %, Chemotherapie 90,0 %) als auch bezüglich der schweren Nebenwirkungen (adverse events grade 3,4,5; Pembrolizumab 26,6 % vs. Chemotherapie 53,3 %). Neue Signale bezüglich der Art der Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Die Überlegenheit des Pembrolizumab war in allen Subgruppen gegeben (Histologie, Alter, Ethnizität u. a.). Eine Lebensqualitätsanalyse erfasste 299 der 305 in der KEY-NOTE-024-Studie untersuchten Patienten. Eine Verschlechterung der Lebensqualität trat unter Pembrolizumab seltener auf und die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität war unter Pembrolizumab länger als unter Chemotherapie. In der Pembrolizumab-Gruppe, nicht aber in der Chemotherapie-Gruppe wurde eine Verbesserung der Lebensqualität nach 15 Wochen berichtet.

Nach Versagen der Erstlinientherapie mit Pembrolizumab wird den Patienten als Zweitlinientherapie vorzugsweise eine Kombination aus Zytostatika angeboten – entsprechend einer „Erstlinien-Kombinationstherapie“.

In einer Phase-III-Studie (Impower 110, [1126]) wurden 572 Patienten mit unbehandeltem, fortgeschrittenem NSCLC zu einer Monotherapie mit Atezolizumab (1200mg i.v. alle 3 Wochen) oder Platin-basierter Chemotherapie (4 oder 6 Zyklen) mit Cisplatin (75mg/m²) bzw. Carboplatin AUC 5 in Kombination mit Gemcitabine (1250mg/m² bei Kombination mit Cisplatin, 1000mg/m² bei Kombination mit Carboplatin) bei einer Plattenepithelhistologie oder Cisplatin (75mg/m²) bzw. Carboplatin AUC 6 in Kombination mit Pemetrexed (500mg/m²) bei einer nicht-plattenepithelen Histologie randomisiert.

Der Primärendpunkt war Gesamtüberleben bei Patienten mit hoher PD-L1 Expression (50% der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten) und EGFR- sowie ALK-Wildtyp. Gesamtüberleben war signifikant länger in der Subgruppe mit hoher PD-L1 Expression und EGFR/ALK-Wildtyp (20.2 Monate) verglichen mit Chemotherapie (13.1 Monate) (HR, 0.59; 95% confidence interval [CI], 0.40 to 0.89; $P = 0.01$).

Eine randomisierte Phase III Studie (EMPOWER-Lung 1 [1096]) untersuchte den PD-1 Inhibitor Cemiplimab, vs. Platin-basierte Chemotherapie bei Patienten mit NSCLC. Nie-Raucher wurden ausgeschlossen. Cross-over war erlaubt und erfolgte bei 74% der Patienten. Bei der finalen Auswertung nach 5 Jahren Nachbeobachtungszeit [1146] zeigten 565 von 712 eingeschlossenen Patienten eine Tumor PD-L1 Expression von mindestens 50% (22C3 Assay). Eine geplante Analyse dieser Subgruppe zeigte einen Vorteil für Cemiplimab gegenüber Chemotherapie im OS (OS Cemiplimab 26,1 Monate (95% CI 22,1-31,9); Chemotherapie 13,3 Monate (95% CI 10,5-16,2); hazard ratio HR

0,585 (95% CI 0,48-0,72), $p < 0,0001$). Das mediane PFS betrug 8,1 Monate (95% CI 6,2-8,8) unter Cemiplimab gegenüber 5,3 Monate (95% CI 4,3-6,1) unter Chemotherapie (HR 0,500 (95% CI 0,41-0,61), $p < 0,0001$). Eine Subgruppenauswertung mit 245 Patienten mit plattenepithelalem NSCLC und PD-L1 Expression von mindestens 50% [1147] ergab ein medianes OS unter Cemiplimab ($n=123$) von 22,7 Monaten (95% CI 17,3-31,5) gegenüber 13,5 Monaten (95% CI 10,0-16,2) unter Chemotherapie ($n=122$; HR 0,51 (95% CI 0,38-0,69)).

In einer Phase-III-Studie (CheckMate 026; [1148]) wurden 541 Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem NSCLC randomisiert zwischen platin-basierter Standardchemotherapie (Histologie-abhängig) und Nivolumab (3 mg/kg i. v. alle 2 Wochen) verglichen. Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten mit einer PD-L1-Expression auf mindestens 1 % der Tumorzellen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation oder ALK-Fusion. Primärer Endpunkt ist das PFS im zentralen Review in der Patientengruppe mit ≥ 5 % PD-L1 positiven Tumorzellen. Die Studie war negativ. Bei den 423 Patienten mit einer PD-L1 Expression ≥ 5 % zeigte sich ein medianes PFS von 4,2 Monate im Nivolumabarm vs. 5,9 Monate im Chemotherapiearm (HR 1,15; 95 % CI 0,91-1,45). Auch bezüglich Gesamtüberleben zeigte sich kein Unterschied: 14,4 in der Nivolumabgruppe vs. 13,2 Monate in der Chemotherapie-Gruppe (HR 1,02; 95 % CI 0,80-1,30).

Eine gepoolte Analyse der KEYNOTE-001, -024 und -042 Studien [1149] untersuchte das Nutzen der Pembrolizumabmonotherapie bei älteren Patienten > 75 Jahre. 132 ältere Patienten mit einer PD-L1-Expression > 50 % wurden in der Analyse berücksichtigt. Die Erstlinientherapie mit Pembrolizumab führte zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich mit Chemotherapie. Dabei traten Nebenwirkungen unter der Pembrolizumabmonotherapie im Vergleich zu Chemotherapie seltener auf.

Die KEYNOTE 407 [1150] untersuchte die gleichzeitige Gabe von Chemotherapie (Carboplatin und Paclitaxel oder nabPaclitaxel) mit Pembrolizumab vs. Chemotherapie allein bei unbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Lunge unabhängig von der PD-L1 Expression. Eine Subgruppe der Patienten hatten PD-L1 Expression auf mehr als 50 % der Tumorzellen in der Biopsie. Alle untersuchten PD-L1-Subgruppen profitierten von der Kombinationstherapie im Vergleich zu Chemotherapie allein. Der Vorteil war in der Subgruppe mit mehr als 50 % PD-L1 Expression besonders stark (HR 0,37; 95 % CI 0,24-0,58). Bisher gibt es keine Studie, die eine Monotherapie mit Pembrolizumab mit einer Chemotherapie/Pembrolizumab-Kombination vergleicht.

In die Checkmate9LA-Studie waren ebenfalls Patienten mit Plattenepithelkarzinom eingeschlossen worden. Hier wurden in einem 2:1-Design 2 Zyklen einer platinhaltigen Chemotherapie mit Nivolumab und Ipilimumab gegen Chemotherapie allein geprüft. Im experimentellen Arm wurden Nivolumab und Ipilimumab bis zum Progress oder Auftreten inakzeptabler Toxizität als Erhaltungstherapie verabreicht [1123]. Durch Hinzunahme der Immuncheckpointinhibitor-Kombination zeigte sich eine Verbesserung des Gesamtüberlebens für alle Histologien von 15,6 Monaten vs. 10,9 Monaten (HR 0,66) gegenüber der Standardchemotherapie.

Therapie von Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit einer PD-L1-Expression < 50 % und ECOG 0-1

In einer Phase-III-Studie (KEYNOTE-407) wurden 559 Patienten mit gutem ECOG-PS 0

oder 1 in einem 1:1-Design entweder mit einer Kombination von Paclitaxel bzw. Nab-Paclitaxel, Carboplatin und Pembrolizumab oder Chemotherapie allein, unabhängig von der PD-L1-Expression, behandelt. Nach einem medianen Follow-up von 7,8 Monaten zeigte sich eine signifikante Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens von 15,9 vs. 11,3 Monaten {HR 0,64; $p < 0,001$ } durch die Hinzunahme von Pembrolizumab. Der Vorteil war unabhängig von dem Grad der PD-L1-Expression. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 6,4 vs. 4,8 Monate {HR 0,56; $p < 0,001$ }. Unerwünschte Nebenwirkungen der Grade 3 und höher traten in 69,8% bei Patienten in der Pembrolizumab-Gruppe und 68,2% im Vergleichsarm auf. Nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche waren mit 13,3% vs. 6,4% häufiger im Pembrolizumab-Arm [1150]. In einer Analyse der Subgruppe mit einem PD-L1-Status von 1 bis 49 % betrug die HR für das progressionsfreie Überleben 0,8 und das Gesamtüberleben 0,74 zugunsten der Therapie mit Pembrolizumab [1124]. Im Rahmen der Pembrolizumab-Erhaltung nach 4 Zyklen Kombinationstherapie ist eine erhöhte immunassoziierte Toxizität zu berücksichtigen.

In der EMPOWER-Lung-3-Studie erhielten Patienten in einer 2:1-Randomisierung Cemiplimab und bis zu 4 Zyklen platinhaltige Kombinationschemotherapie oder Placebo und Chemotherapie, anschließend Cemiplimab alle 3 Wochen bzw. Placebo. Eingeschlossen waren auch 146 Patienten mit plattenepithelialer Histologie. Es konnte eine signifikante Verbesserung des Ansprechens (47,9 vs. 22,7%), progressionsfreien (8,3 vs. 5,5 Monate, HR 0,48) und Gesamtüberlebens (23,5 vs. 12,1 Monate, HR 0,51) gezeigt werden. Patienten mit plattenepithelialer Histologie und Nicht-Plattenepithelkarzinom profitierten gleichermaßen. Kein Vorteil im Gesamtüberleben ergab sich bei PD-L1-Negativität, weswegen eine Zulassung nur für Patienten mit mindestens 1% PD-L1-exprimierenden Tumorzellen ausgesprochen wurde [1128].

In einer Phase III-Studie [1130] erhielten 360 Patienten in einer 1:1:1-Randomisierung Tislelizumab in Kombination mit Paclitaxel plus Carboplatin (T+PC-Arm) oder Tislelizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel (T+nPC-Arm) oder Paclitaxel plus Carboplatin allein (PC-Arm). Die Behandlung wurde in einem 3-Wochen-Zyklus für 4 bis 6 Zyklen verabreicht. Die Patienten in den T+PC- und T+nPC-Armen erhielten Tislelizumab bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität. Patienten im PC-Arm, bei denen die Erkrankung fortgeschritten war, erhielten die Möglichkeit, auf eine Tislelizumab-Monotherapie in einem 3-Wochen-Zyklus zu wechseln. Es wurde eine statistisch signifikante Verbesserung des medianen progressionsfreien Überlebens unter Tislelizumab in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie (T+PC-Arm und T+nPC-Arm) gegenüber platinhaltiger Chemotherapie allein (PC-Arm) gezeigt. Das mediane progressionsfreie Überleben lag im T+PC-Arm bei 7,6 Monaten, im T+nPC-Arm bei 7,6 Monaten und im PC-Arm bei 5,4 Monaten. Die medianen Gesamtüberlebens-Nachbeobachtungszeiten nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode betrugen 8,8 Monate im T+PC-Arm, 8,8 Monate im T+nPC-Arm und 8 Monate im PC-Arm. Subgruppenanalysen zeigten einen konsistenten PFS-Behandlungseffekt über wichtige Subgruppen hinweg, einschließlich der PD-L1-Expression von <1 %, 1 bis 49 % und ≥ 50 % und der Krankheitsstadien IIIB und IV.

Bei dem Therapiekonzept der Checkmate-9LA-Studie wurden 2 Zyklen einer platinhaltigen Chemotherapie mit Nivolumab und Ipilimumab kombiniert. Anschließend erfolgt eine Erhaltungstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab bis zum Progress oder Auftreten inakzeptabler Toxizität [1123]. In einem 2:1-Studiendesign zeigte sich eine Verbesserung des Gesamtüberlebens von 15,6 Monaten vs. 10,9 Monaten (HR 0,66)

durch Hinzunahme von Nivolumab und Ipilimumab gegenüber der Standardchemotherapie.

Die Ansprechraten waren in der Patientengruppe mit einer PD-L1-Expression zwischen 1 und 49 % sowohl mit der Dreifachkombination (Keynote 407) als auch mit dem Vierfach-Regime (Checkmate9LA) niedriger als bei der Gruppe der Patienten mit mehr als 50% PD-L1-exprimierenden Tumorzellen.

In der längerfristigen Beobachtung zeigte sich allerdings, dass insbesondere Patienten mit weniger als 1% PD-L1-exprimierender Tumorzellen von der doppelten Checkpointinhibition gegenüber Chemotherapie profitieren.

Die immunassoziierte Toxizität war bei der Vierfachkombination, gefolgt von der Erhaltungstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab höher als bei der Therapie mit nur einem Checkpointinhibitor. Insbesondere kam es vermehrt zum Auftreten von endokrinologischen (vornehmlich Schilddrüse) und gastrointestinalen (Kolitis, Hepatitis) Nebenwirkungen kommen.

Eine weitere Kombination zweier Checkpoint-Inhibitoren mit Chemotherapie wurde in der POSEIDON-Studie [1129] untersucht und führte 04/2023 zur Zulassung. Bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom wurden Platin/Gemcitabine oder Nab-Paclitaxel mit Durvalumab und Tremelimumab kombiniert. In der Subgruppe mit plattenepithelialer Histologie wurde (nach Ausschluss einer EGFR-Mutation und ALK-Fusion und entsprechend der Randomisierung) bei 124/128/122 Patienten die Kombination aus Chemo- und doppelter Immuntherapie, Chemotherapie und Durvalumab bzw. Chemotherapie allein verglichen. Subgruppenanalysen ergaben Hinweise auf ein besseres progressionsfreies Überleben, sofern die Chemotherapie Paclitaxel enthielt. Die Mehrheit der Patienten erhielt jedoch aufgrund der globalen Verteilung Gemcitabine. Vorteile im progressionsfreien Überleben (HR 0,77 95%KI 0,58-1,01) und Gesamtüberleben (HR 0,88 95%KI 0,68-1,16) waren deutlich geringer als in der Subgruppe mit nicht-plattenepithelialer Histologie (PFS HR 0,66 95%KI 0,52-0,84; OS HR 0,70 95%KI 0,56-0,87). Die 5 Jahres OS Daten bestätigten den Langzeit-Vorteil der 4-fach Kombination gegenüber der Chemotherapie (HR ITT 0.76, KI 0.64-0.89) [Peters et al 2023](#).

Die Kombination aus doppelter Immuntherapie mit Chemotherapie führte zu einer deutlich höheren Abbruchquote von 15,5 % versus 9,9 % bei alleiniger Chemotherapie. Die Gruppe mit Durvalumab plus Chemotherapie wies Vorteile hinsichtlich des bestätigten Ansprechens (41,5 vs. 24,4%), progressionsfreiem Überleben (HR 0,68 95%KI 0,52-0,90) und Gesamtüberleben (HR 0,84 95%KI 0,64-1,10) gegenüber alleiniger Chemotherapie auf. Die Abbruchquote betrug 14,1%. Die Dreifachkombination kam aber nicht zur Zulassung.

Best Supportive Care (BSC) versus Kombinationschemotherapie und BSC

In die 1995 publizierte Metaanalyse eingeschlossen waren 11 Studien, darunter 8 mit einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie (778 Patienten). In den Studien mit cisplatinbasierter Kombination belegt die Metaanalyse eine signifikante, wenn auch absolut geringe Verbesserung der medianen Überlebenszeit im Vergleich zu BSC (HR 0,73; $p < 0,0001$; mediane Überlebensverlängerung 6 Wochen bzw. 10 %ige Verbesserung des Überlebens nach einem Jahr 5 % vs. 15 %) [673]. Dies zeigt auch eine randomisierte Phase-III-Studie (725 Patienten) im Vergleich von 4 verschiedenen cisplatinbasierten Chemotherapieregimen gegenüber BSC (HR 0,77; $p = 0,0006$, medianes

Überleben 8 vs. 5,7 Mon.) [353], [670]. Zudem belegen zwei weitere kleinere Phase-III-Studien einen signifikanten Überlebensvorteil zugunsten einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie [671], [672]. In einer dieser Studien wurde die Lebensqualität bewertet; es zeigte sich eine Verbesserung unter cisplatinbasierter Kombinationschemotherapie, nicht aber unter BSC [671]. Für Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) kann somit die Evidenz für einen Überlebensvorteil einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie gegenüber BSC als sicher angesehen werden.

Somit kann bei Patienten im Stadium IV eine Chemotherapie zur Verbesserung der Überlebenszeit, der Krankheitskontrolle und der Lebensqualität als Therapieoption angeboten werden.

Platinfreie versus platinhaltige Kombinationschemotherapie

Die Frage des Stellenwerts einer platinfreien Kombinationstherapie gegenüber einer platinhaltigen Kombinationstherapie wurde in einer Metaanalyse, die 37 Studien mit 7633 Patienten einschloss, untersucht [686]. Demgemäß ist die Behandlung der Wahl eine platinbasierte Kombinationstherapie. Bei Kontraindikationen gegen eine platinhaltige Chemotherapie kann eine platinfreie Drittgenerations-Zytostatika-Kombinationstherapie empfohlen werden.

Evidenz zu nab-Paclitaxel

Der Nutzen von nab-Paclitaxel (=nab = nanoparticle albumin bound) wurde in einer Phase-III-Studie bei 1052 Patienten mit Stadium IIIB und IV untersucht [1151], [1152]. Geprüft wurde eine Therapie mit nab-Paclitaxel 100mg/m² wöchentlich und Carboplatin AUC 6,0 alle 3 Wochen im Vergleich zu Paclitaxel 200mg/m² und Carboplatin AUC 6,0 alle 3 Wochen. Der primäre Endpunkt war die objektive Ansprechrates. Die Studienpatienten waren stratifiziert nach Stadium IIIB vs. IV, Alter (unter oder über 70 Jahre), Geschlecht, Histologie (Plattenepithel- vs. Adenokarzinom vs. andere) und geographische Region (Nordamerika vs. Russland/Ukraine vs. Japan vs. Australien). Nab-Paclitaxel zeigte eine signifikant höhere Ansprechrates (ORR 33 vs. 25%, ORR Ratio 1,313, 95 % CI der Response Ratio 1,082 – 1,592, $p < 0,005$). Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom betrug die Ansprechrates 41 vs. 24 % (Response rate ratio 1,680, 95 % CI 1,271 – 2,221, $p=0,001$). Bezüglich des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Gesamtkollektiv. Bei Patienten über 70 Jahre ergaben sich im Rahmen einer Subgruppenanalyse Hinweise auf einen deutlichen Überlebensvorteil (19,9 vs. 10,4 Monate, $p<0,009$). Grad-3-Neuropathien, Neutropenien, Arthralgien und Myalgien traten signifikant weniger häufig unter nab-Paclitaxel als unter Paclitaxel auf. Im Paclitaxel-Arm traten weniger Thrombozytopenien und Anämien auf.

Ein Vorteil von nab-Paclitaxel scheint die kürzere Infusionsdauer sowie wegen der veränderten Darreichungsform und damit besserer Akutverträglichkeit die fehlende Notwendigkeit der Komedikation mit hochdosierten Steroiden zu sein.

Stellenwert von Drittgenerationszytostatika

Als Kombinationspartner stehen die Zytostatika der zweiten Generation wie Etoposid, Vindesin, Mitomycin und Ifosfamid oder der dritten Generation, wie Gemcitabin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Docetaxel und Vinorelbin zur Verfügung. Im Vergleich zu Best-Supportive-Care haben die Drittgenerationszytostatika in der Mono-chemotherapie

ihren Vorteil für das Gesamtüberleben gezeigt [674], [677], und sind mittlerweile in der Kombination mit Cisplatin als untereinander äquieffektiv [678], [679], [680].

Die Frage der Überlegenheit von Drittgenerations-Cisplatin Kombinationen gegenüber Zweitgenerations-Cisplatin-Kombinationen wurde in einer Reihe von Phase-III-Studien ohne einheitliches Ergebnis überprüft [682], [683], [731], [684], [693], [687].

Drei prospektiv randomisierte Studien zeigen einen signifikanten Überlebensvorteil von Drittgenerations-Kombinationen gegenüber Zweitgenerations-Kombinationen (Cisplatin/Vinorelbin versus Cisplatin/Vindesin [787]; Carboplatin/Gemcitabin versus Mitomycin, Cisplatin, Ifosfamid) [687]; Cisplatin/Docetaxel versus Cisplatin/Vindesin [688].

In zwei Metaanalysen wurden Effekte von Drittgenerations-Zytostatika gegenüber Zweitgenerationszytostatika untersucht. Eine Metaanalyse überprüfte die Effektivität von Gemcitabin-Kombinationen gegenüber einer Monotherapie sowie einer Zwei- bzw. Dreifachtherapie von II. und III. Generationssubstanzen. Die getrennte Analyse der Studien mit Kombinationschemotherapie zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für die Kombination Gemcitabin und Cisplatin gegenüber der Kombination von Platin-derivat und Zweitgenerationszytostatikum [689][690]. Diese Metaanalyse wurde auf Basis individueller Patientendaten aktualisiert und kommt zum identischen Ergebnis hinsichtlich der klinischen Effektivität [691].

Mono- versus Kombinationschemotherapie

Zweitgenerationszytostatika

Zwei Metaanalysen, überwiegend mit Zweitgenerationszytostatika durchgeführt, belegen einen signifikanten Vorteil einer Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie [704], [692]. Die Kombinationstherapie ergibt ein besseres Ansprechen (20 - 35 %) und ein minimal verbessertes 1-Jahres -Überleben (24,4 % bzw. 21,7 %), allerdings bei gesteigerter Toxizität und therapieassoziiierter Mortalität (< 1 % vs. 2-3 %).

Drittgenerationszytostatika

Auch für die Drittgenerationszytostatika wurde ein Vorteil der Kombination gegenüber einer Cisplatin-Monotherapie mit verbessertem Ansprechen und Überleben gezeigt [1153], [759], [760], [764].

In einer Metaanalyse wurde die Frage einer Monotherapie vs. Kombinationstherapie untersucht. Die platinhaltige Kombinationstherapie war gegenüber III. Generations-Monotherapien hinsichtlich Ansprechen (OR= 2,62; 95 % CI, 2,22 bis 3,09; P< 0.0001) und Überleben (OR= 1,38; 95 % CI, 1,17 bis 1,63; P=0,0001, OS nach einem Jahr 35 % vs. 25 %) signifikant überlegen [686].

Therapiedauer

In zwei randomisierten Studien wurde die Zeitdauer der Chemotherapie geprüft. Eine Studie sollte einen Unterschied der 6-monatigen Überlebensrate von > 33 % bzw. der medianen Überlebenszeit (MÜZ) von 4 auf 6 Monate beim Vergleich von 3 versus 6 Zyklen Mitomycin/Vinblastin/Cisplatin zeigen. Ein Unterschied wurde nicht festgestellt (MÜZ 6 versus 7 Monate; p = 0,2); allerdings erhielten im Vergleichsarm nur 31

% der Patienten 6 Zyklen Chemotherapie [761]. In einer weiteren Studie sollte ein Unterschied in der 1-Jahres-Überlebensrate von 15 % gezeigt werden. Geprüft wurde die Gabe von 4 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel versus fortlaufender Gabe von Carboplatin/Paclitaxel bis zur Erkrankungsprogression. Im Falle der Erkrankungsprogression wurde in beiden Armen auf wöchentliche Gabe von Paclitaxel umgestellt. Weder für die Überlebenszeit noch Lebensqualität konnte die Überlegenheit eines Therapiearmes nachgewiesen werden [762]. Aus beiden Studien wird kein Vorteil im Hinblick auf Überlebenszeit oder Lebensqualität für eine über vier Therapiezyklen hinausgehende Behandlung offensichtlich. In einer auf IPD-Basis (individual patient data) geführten Metaanalyse unter Einschluss aller randomisierten Studien, die in der Erstlinie sechs Zyklen versus eine niedrigere Zyklenanzahl einer platinbasierten Kombinationschemotherapie prüften, wird dies bestätigt [762], [1154]. Auf Basis von vier eingeschlossenen Studien (1139 Patienten) zeigt die Analyse (3-4 Zyklen versus 6 Zyklen) lediglich einen Unterschied für das progressionsfreie Überleben (Median) von 23 Tagen (5,33 vs. 6,09 Monate; HR = 0,79, $p = 0,007$); nicht jedoch für die Remissionsrate (36,5 % vs. 41,3 %; $p = 0,16$) bzw. das Gesamtüberleben (8,68 vs. 9,54 Monate; HR = 0,94, $p = 0,33$). Die Ansprechrates sind mit 41,3 % vs. 36,5 % geringfügig höher, wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ist ($p=0,16$). Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigt die Metaanalyse eine höhere Rate von schweren Anämien (> Grad 3) bei Therapieregimen mit 6 Zyklen 7,8 % vs. 2,9 %).

Stellenwert der Erhaltungstherapie

Das Konzept einer Erhaltungstherapie wurde in mehreren randomisierten Studien bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (PS 0 und I) getestet. Hier wurden zur Verlängerung des Effektes einer Erstlinientherapie entweder eine Fortführung der Therapie mit einer Substanz der Erstlinientherapie (continuation maintenance) oder ein Wechsel der Substanz nach 4 Zyklen einer platinhaltigen Erstlinientherapie (switch maintenance) untersucht. Hintergrund dieser Therapiestrategie ist das Ziel Chemotherapie-Resistenz zu vermindern, den Tumor mittels einer verlängerten Exposition gegenüber einer wirksamen Substanz zu kontrollieren sowie antiangiogene Effekte und eine Veränderung der Antitumorimmunität möglicherweise zu nutzen.

Die Studie von Fidias et al. setzte einen Meilenstein in der Entwicklung der Erhaltungstherapie. 566 Patienten wurden in dieser Phase-III-Studie untersucht [1121]. Nach 4 Zyklen Carboplatin und Gemcitabin erfolgte eine Switch Maintenance (d. h. die sofortige Gabe von Docetaxel) vs. einer Standard-Zweitlinientherapie mit Docetaxel bei Progress. Es zeigte sich eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens von 2,7 auf 5,7 Monate ($p=0,001$), jedoch konnte kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden (12,3 vs. 9,7 Monate ($p=0,0853$)). Die Studie war jedoch auch nicht gepowert, um einen Überlebensvorteil nachzuweisen. Nur 31 % der Patienten konnten eine Zweitlinientherapie mit Docetaxel erhalten, was für einen Vorteil der Substanz bei frühem Einsatz spricht.

Eine Therapie mit Paclitaxel, Gemcitabin oder Vinorelbin konnte keinen Überlebensvorteil in der Erhaltungstherapie nachweisen, wobei ein signifikanter Vorteil für Gemcitabin im PFS in der IFCT-GFPC 0502-Studie nachgewiesen wurde [1155], [1156], [1157], [1158], [1159], [1160], [1161]. Hier wurde eine Continuation-Maintenance mit Gemcitabin mit einer Switch Maintenance mit Erlotinib und Best Supportive Care verglichen. Das Mediane PFS für Gemcitabin vs. Erlotinib vs. Best supportive Care war 3,8

Monate ($p < 0.001$, HR = 0.56, 95 %CI: 0.44-0.72) vs. 2,9 Monate ($p = 0.003$, HR = 0.69, 95 % CI: 0.54-0.88) vs 1,9 Monate. Das mediane OS betrug für Gemcitabin vs Erlotinib vs Best Supportive Care 12,1 Monate vs. 11,4 Monate vs. 10,8 Monate. Patienten mit Plattenepithelkarzinom zeigten ebenfalls ein Ansprechen auf die Therapie ohne signifikanten Überlebensvorteil.

Faktoren, die somit für einen Erfolg der Erhaltungstherapie sprechen, sind Grad des Ansprechens auf die Erstlinienchemotherapie, Performance Status, Histologie und molekulare Marker. Erheblicher Diskussionsbedarf besteht weiterhin bezüglich der Studienendpunkte, der Anzahl der Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhielten, der Lebensqualität, dem Stellenwert einer Therapiepause sowie den Kosten der Therapie.

Ziele der Behandlung im Stadium IV sind:

- die Reduktion tumorbedingter Symptome und
- die Verlängerung der Überlebenszeit.

Der Stellenwert einer platinbasierten Kombinationschemotherapie gegenüber alleiniger BSC („Best Supportive Care“) im Hinblick auf diese Punkte wurde sowohl in einer Metaanalyse als auch in weiteren Studien belegt [1162], [1163], [1164], [1165], [1166], [1167], [1168]. Hinsichtlich der Lebensqualität gab es in einer Studie keine Unterschiede zwischen den Therapiearmen [1168], während sich in der Studie von Thongprasert et al. [1143] eine Verbesserung der Lebensqualität im Interventionsarm zeigte, nicht jedoch im BSC-Arm.

Die in diese Studien/Analysen eingeschlossenen Patienten hatten in der Regel einen guten Allgemeinzustand (ECOG 0-1).

Im Rahmen von retrospektiven Meta-Analysen von Chemotherapiestudien wurden Faktoren identifiziert, die prädiktiven Charakter für den Effekt der Chemotherapie auf das Überleben zeigen. Positive Faktoren für das Überleben waren Einsatz einer Kombinationschemotherapie und Einsatz von Cisplatin und/oder Taxan sowie ein guter Performance-Status (ECOG 0,1), Oligometastasierung, Hämoglobin > 11 g/dl, Alter < 70 Jahre, Normalwerte für LDH, Lactat und Calcium.

Auch unter einer laufenden Therapie müssen regelmäßige Kontrollen erfolgen, um eine akute Symptomatik, die einer Intervention (bronchologische Intervention; palliative Radiotherapie; palliative Operation) bedarf, frühzeitig zu erkennen. Für alle Patienten mit Lungenkarzinomen muss der Zugang zu den oben genannten Techniken und Verfahren zeitnah gewährleistet sein.

8.6.2.2

Systemtherapie (Zweitlinie) bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen

Ziel einer Zweitlinientherapie ist die Verbesserung der Überlebenszeit sowie die Kontrolle von tumorassoziierten Symptomen. In Phase-III-Studien, die den Stellenwert einer Zweitlinientherapie überprüften, wurden Patienten mit ECOG 0-1 untersucht. Die Therapiemöglichkeiten sind differenzierter geworden, sodass eine Darstellung nach immunohistochemischem Phänotyp vorgenommen wird.

8.89	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Stadium IV in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Kombinations-Chemotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitor Therapie soll eine Zweitlinientherapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten angeboten werden.	
Evidenzlevel 2	[1169] , [1170] , [1171] , [1172] , [1173] , [980] , [1174]	
	Starker Konsens	

8.90	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Stadium IV nach Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) und ohne Kontraindikationen gegenüber einer Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie, soll ein PD1- bzw. PD-L1 Antikörper in der Zweitlinientherapie angeboten werden.	
Evidenzlevel 2	[980] , [1175]	
	Starker Konsens	

8.91	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Stadium IV mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ und ECOG 0-2 ohne Kontraindikation, die in der Erstlinie einen Immuncheckpoint-Inhibitor als Monotherapie erhalten haben, sollte für die Zweitlinie eine platinbasierte Chemotherapie angeboten werden. Therapieoptionen sind: Cis-oder Carboplatin + Taxan oder Gemcitabine oder Vinorelbin.	
	Starker Konsens	

8.92	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad 0	Bei NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Stadium IV nach Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie mit ECOG 2 ohne Kontraindikationen gegenüber einer Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie kann • Atezolizumab oder Nivolumab (unabhängig vom PD-L1 Status) oder • Pembrolizumab (PD-L1 $\geq 1\%$) oder • Tislelizumab (unabhängig vom PD-L1 Status) in der Zweitlinientherapie angeboten werden.	
Evidenzlevel 5	[1175] , [980] , [1176]	
	Starker Konsens	

8.93	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV nach Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie mit/ohne Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) und ohne Kontraindikationen gegen einen Angiogenese-Inhibitor sollte eine Zweitlinientherapie mit Docetaxel +/- Ramucirumab angeboten werden. Eine Drittlinientherapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten, mit einer Monotherapie wie Gemcitabine oder Vinorelbine, kann bei gutem ECOG (0-1) angeboten werden	
Evidenzlevel 2	[1174]	
	Konsens	

8.94	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad 0	Bei NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Stadium IV, die als Zweitlinientherapie eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie erhalten haben und keine Kontraindikationen gegen eine Drittlinientherapie aufweisen, kann Docetaxel +/- Ramucirumab angeboten werden.	
Evidenzlevel 2	[980] , [1177]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Rezeptoren, die beim Lungenkarzinom eine klinisch relevante Rolle spielen, sind PD-1 und PDL-1: Der Rezeptor PD1 wird typischerweise auf T-Zellen exprimiert, der dazugehörige Ligand auf dendritischen Zellen und Tumorzellen. Die Rezeptor-Ligand-Interaktion führt zu einer Inhibition der zytotoxischen Effektorfunktion von T-Lymphozyten. Der erste Immun-Checkpoint-Inhibitor, der für die Therapie des Lungenkarzinoms zugelassen worden ist, war der voll humanisierte anti-PD1 Antikörper Nivolumab. Dieser PD-1 Antikörper inhibiert die PD1-PDL1-Interaktion und aktiviert das Immunsystem gegen den Tumor. In der Studie Checkmate 17 [\[980\]](#), wurde Nivolumab in der Zweitlinientherapie beim Plattenepithelkarzinom gegenüber der Standard-2nd line-Chemotherapie Docetaxel 75 mg/m² alle 3 Wochen in einer Phase-III-Studie geprüft. 272 Patienten mit Progress nach einer Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie und PS 0,1 wurden in die Studie eingeschlossen, der primäre Endpunkt war das Überleben. Das mediane Überleben betrug 9,2 Monate im Nivolumab-Arm versus 6,0 Monate im Docetaxel-Arm (HR 0.59, p<0.001). Das 1-Jahres-Überleben betrug 42 % mit Nivolumab versus 24 % mit Docetaxel. Das Ansprechen stieg von 9 % (Docetaxel) auf 20 % (Nivolumab) (P= 0.008). Das mediane PFS war statistisch signifikant mit 3,5 vs. 2,8 Monate (Nivolumab vs. Docetaxel) (HR 0.62; p<0.001) verbessert. Die Expression von PDL-1, die in einer explorativen Analyse retrospektiv untersucht wurde, war weder prognostisch noch prädiktiv für den klinischen Verlauf. Die Verträglichkeit war mit Nivolumab deutlich besser als mit Chemotherapie, therapiebezogene Grad 3 Nebenwirkungen wurden bei 7 % vs. 55 % der Patienten beobachtet (Nivolumab vs. Docetaxel). Auch die Lebensqualitätsanalysen waren signifikant günstiger für Nivolumab als für Docetaxel.

Formell liegen Daten zur Wirksamkeit von Nivolumab bei Plattenepithelkarzinomen PS 2-4 nicht vor, da diese in die Zulassungsstudien mit Kontrollarm Chemotherapie nicht eingeschlossen wurde. In Anbetracht des Toxizitätsprofils sollte jedoch auch bei Patienten in einem schlechteren Allgemeinzustand als PS 0 und 1 ohne Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie eine Behandlung mit Nivolumab erwogen werden.

In der Zweitlinientherapie führt Pembrolizumab Monotherapie gegenüber Docetaxel zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (HR 0,71; median 1,9 Monate), zu einer Steigerung der Remissionsrate und zu einer Reduktion schwerer Therapie Nebenwirkungen. Das progressionsfreie Überleben wurde nicht signifikant verlängert. Pembrolizumab ist in der Zweitlinientherapie nur zugelassen bei Patienten

mit immunhistochemischem Nachweis einer PD-L1-Expression bei mindestens 1% der Tumorzellen. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 unter Pembrolizumab sind Appetitlosigkeit (1 %), Fatigue (1%), Diarrhoe (1%), Anämie (1%), Übelkeit (<1 %), Hautausschlag (<1 %) und Asthenie (<1 %). Appetitlosigkeit und Fatigue waren auch die häufigsten aller Nebenwirkungen (jeweils 14 %) unter Pembrolizumab, gefolgt von Übelkeit (11 %), Hautausschlag (9 %) und Diarrhoe (7 %).

Atezolizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-L1. Atezolizumab führte in der Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC in der Zulassungsstudie und einer weiteren randomisierten Studie gegenüber Docetaxel zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (OAK: HR 0,73; Median 4,2 Monate; POP-LAR: HR 0,73; Median 2,9 Monate), unabhängig vom Nachweis einer PD-L1-Expression auf den Tumorzellen [1176], [1178]. Atezolizumab führte nicht zur Steigerung der Remissionsraten und nicht zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Die Rate schwerer Nebenwirkungen unter Atezolizumab ist niedriger als unter Docetaxel. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten mit insgesamt 37 % unter Atezolizumab deutlich seltener auf als unter Docetaxel mit 54 %. Fatigue (14 %), Übelkeit (95 %), Appetitlosigkeit (9%) und Asthenie (8 %) waren die häufigsten aller Nebenwirkungen unter Atezolizumab.

In der Phase-III-Studie [1175] wurde der Anti-PD-1-Antikörper Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel untersucht. Von der Studie ausgeschlossen waren unter anderem Patienten mit vorheriger PD-(L)1-Inhibitor- oder CTLA-4-Inhibitor-Behandlung. Insgesamt 805 Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert zu Tislelizumab alle 3 Wochen oder Docetaxel alle 3 Wochen. 57,0 % der Patienten hatten einen PD-L1-TC-Wert < 25 % und 42,5 % einen PD-L1-TC-Wert ≥ 25 %. Bei der Endauswertung wurde im PD-L1-Score ≥ 25 %-Analyseset eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens zugunsten des Tislelizumab-Arms (stratifizierte HR = 0,53; 95%-KI: 0,41, 0,70; p < 0,0001) mit einem medianen Gesamtüberleben von 19,3 Monaten im Tislelizumab-Arm und 11,5 Monaten im Docetaxel-Arm beobachtet. Bei der Endauswertung betrugen die medianen Nachbeobachtungszeiten nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode 31,1 Monate im Tislelizumab-Arm und 27,9 Monate im Docetaxel-Arm. Im IIT-Analyseset betrug das mediane Gesamtüberleben im Tislelizumab-Arm 16,9 Monate (95%-KI: 15,42; 19,09) vs. 11,9 Monate (9,63; 13,54) mit einer Hazard Ratio von 0,66 (95%-KI: 0,56; 0,79).

In der Revel-Studie wurde der anti-VEGFR 2 Antikörper Ramucirumab in einer Dosis von 10 mg/kg KG alle 3 Wochen in Kombination mit Docetaxel bei 1253 Patienten mit einem vorbehandelten NSCLC mit der Kombination Placebo/Docetaxel verglichen. Sowohl für die Überlebenszeit (Gewinn mediane Überlebenszeit 1.4 Monate, HR 0.86) wie auch für das PFS (Gewinn medianes PFS 1.5 Monate, HR 0.76) zeigte sich eine signifikante Verbesserung bei verstärkter Knochenmarkstoxizität und Fatigue [1174]. In der Subgruppe der Patienten mit Plattenepithelkarzinom wurde das Überleben signifikant von 8,2 Monaten (Docetaxel) auf 9,5 Monate (Docetaxel und Ramucirumab) erhöht, die HR betrug 0,88 [1174].

In der LUNAR-Studie wurde der Einfluss von Tumor Treating Fields (TTFields) mit systemischer Therapie vs. systemischer Therapie allein an 276 Patienten mit metastasiertem NSCLC (Plattenepithelkarzinom: 42 %) nach Platin-basierter Therapie untersucht. Dabei wurde das NovoTTF-System für mindestens 18 h/Tag eingesetzt. Die Patienten wurden 1:1 randomisiert. Die Standardtherapie bestand in Docetaxel oder einem Immuncheckpoint-Inhibitor (Nivolumab, Pembrolizumab oder Atezolizumab). Das mediane Gesamtüberleben war unter der Therapie mit TTFields und systemischer Therapie

signifikant verlängert (13,2 Monate (95-%KI: 10,3; 15,5) vs. 9,9 Monate (95-%KI: 8,1; 11,5) mit Standardtherapie allein). TTFiIs-bezogene Nebenwirkungen wurden in 71 % der Patienten berichtet, diese bestanden zu 85 % in Grad 1 – 2 Irritationen der Haut und des Unterhautgewebes [1179]. Da die derzeitige Datenlage auf einer Situation beruht, welche nicht mehr dem aktuellen Standard entspricht, kann momentan keine entsprechende Empfehlung zur TTFiIs Therapie abgegeben werden.

In einer weiteren Studie wurde bei Plattenepithelkarzinom eine Therapie mit Afatinib gegen Erlotinib, eine für die Zweitlinientherapie zugelassene Substanz bei Plattenepithelkarzinom geprüft [1173]. In die Studie wurden 795 Patienten mit Plattenepithelkarzinom im ECOG PS 0,1 nach mindestens 4 Zyklen einer Kombinationschemotherapie eingeschlossen. Der primäre Endpunkt PFS war statistisch signifikant besser unter Afatinib im Vergleich zu Erlotinib (2,4 vs. 1,9 Monate, HR 0,82, $p = 0,0427$). Das Gesamtüberleben betrug 7,9 vs. 6,8 Monate (HR 0,81, $p = 0,0077$). Die Ansprechrate war in beiden Armen identisch (6 % vs. 3 %, $p = 0,0551$). Das Nebenwirkungsprofil war in beiden Armen ähnlich mit unterschiedlichen Schwerpunkten (Afatinib Grad 3 Diarrhoe 10 % vs. 2 % bei Erlotinib, Grad 3 Stomatitis 4 % vs. 0 %). Akneiformes Exanthem war bei Erlotinib häufiger mit 10 % vs. 6 % bei Afatinib. Afatinib ist für die Zweitlinientherapie des Plattenepithelkarzinoms seit 2016 zugelassen.

In Anbetracht der Studienlage besteht eine Empfehlung, bei Patienten, die keine Kontraindikationen gegen eine Immuncheckpoint-Therapie haben, bei Progress nach einer Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie ohne immuno-onkologische Partner eine Behandlung mit PD1-PD-L1 Inhibitoren einzuleiten. Diese Therapie hat im direkten Vergleich zu Docetaxel einen Vorteil für alle klinisch relevanten Endpunkte gezeigt. Die anderen in der Zweitlinientherapie zugelassenen Substanzen und Substanzkombinationen (Docetaxel, Ramucirumab, Docetaxel, Afatinib) stehen ebenfalls zur Verfügung und können nach einer Immuntherapie in der Zweit- bzw. Drittlinie eingesetzt werden. Obwohl hierzu keine formellen Studiendaten vorliegen, wird diese Empfehlung aufgrund unterschiedlicher Toxizitätsprofile von Immuntherapie und Chemotherapie sowie der Tatsache, dass Patienten in den Immun-Checkpoint-Inhibitor-Studien eine nachfolgende Chemotherapie erhalten haben, ausgesprochen (40 % in der Keynote10 Studie [1177], 36% in der Checkmate-17-Studie [980]).

8.6.2.3

Systemtherapie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen und ECOG 2 oder ältere Patienten

Höheres Alter (> 70 Jahre) allein, sollte kein Ausschlussgrund von einer platinbasierten Kombinationstherapie ± Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie sein. Hier spielt weniger das biologische Alter eine Rolle als vielmehr weitere prognostische Faktoren, die häufig mit höherem Alter assoziiert sind. Dazu zählen ein schlechterer Allgemeinzustand (ECOG >1) und/oder Komorbiditäten. Zudem können Chemotherapeutika aufgrund einer schlechteren Verträglichkeit bzw. einer langsameren Metabolisierung oftmals nicht so hoch dosiert werden und/oder es müssen Therapiepausen eingelegt werden.

Der ECOG-PS 2 umfasst eine heterogene Patientengruppe. Die Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit können sowohl durch die Tumorerkrankung als auch schwerwiegende Co-Morbiditäten verursacht sein. In Studien sind diese Patienten unterrepräsentiert.

Real-World-Daten zeigen einen positiven Effekt der Checkpointinhibitor-Therapie bei Patienten mit ECOG-PS 2 und mindestens 50% PD-L1-exprimierenden Tumorzellen [1180].

Nach den Erfahrungen zahlreicher Behandler profitieren Patienten mit weniger als 50% PD-L1-exprimierenden Tumorzellen, deren ECOG-PS überwiegend durch die Tumorerkrankung und weniger durch Co-Morbiditäten beeinträchtigt ist, von einer Immunchemotherapie-Kombination.

Daher können diese Patienten analog zu den Empfehlungen im Kapitel 8.6.2.1 behandelt werden.

8.95	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei NSCLC-Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom und ECOG 2, welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $>10\%$ auf Immunzellen aufweisen, sollte eine Monotherapie mit • Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten) oder • Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) als Erstlinientherapie angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.96	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Stadium IV sowie ECOG 2 mit Komorbiditäten, welche eine platinhaltige Kombinationstherapie nicht erlauben, kann eine Mono-Chemotherapie angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.97	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Stadium IV und ECOG 2-3 oder ältere Patienten ≥ 70 Jahre kann in der palliativen Erstlinientherapie unabhängig vom PD-L1 Status eine Monotherapie mit Atezolizumab angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit einer PD-L1-Expression von < 50 % und ECOG-PS 2

Die Indikation, NSCLC-Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (PS 2 oder ECOG 2) eine palliative Chemotherapie anzubieten, ist interdisziplinär zu beraten. ECOG 2 beschreibt gehfähige und selbstversorgende Patienten, die nicht arbeitsfähig, aber mehr als 50 % der Wachzeit auf den Beinen, außerhalb von Bett oder Sessel, sind [1181]. In den ECOG Performance Score gehen tumorbedingte Symptome, aber auch vorbestehende Komorbiditäten ein, sodass zwischen reversiblen Tumorsymptomen und generellen Einschränkungen des Gesundheitszustandes unterschieden werden muss.

Vermutlich 30 – 48 % der tatsächlich behandelten NSCLC-Patienten befinden sich im ECOG Performance Score (PS) 2 [1182], wobei die Einschätzungen der Patienten (48 % ECOG 2) und Behandler (34 % im ECOG 2) nur mäßig übereinstimmen. Im Vergleich zu anderen Malignomen ist bei Lungenkarzinompatienten die Rate an PS 2-Patienten deutlich erhöht [1182].

Üblicherweise werden ECOG-2-Patienten von Therapiestudien ausgeschlossen, sodass die Datenlage zu diesem Patientenkollektiv limitiert ist. Für ECOG 3-4-Patienten existieren keine ausreichenden Daten zur Therapie. Für einige große Phase-III-Studien existieren Subgruppenanalysen von eingeschlossenen ECOG-2-Patienten, es gibt einige Phase II- und III – Studien und eine Metaanalyse. In einigen Studien werden ECOG-2-Patienten und Ältere (über 65 oder über 70 Jahre) gemeinsam betrachtet, wobei es Überschneidungen, aber auch Unterschiede zwischen diesen Patientengruppen gibt. Bei Älteren werden im Vergleich zu Jüngeren mehr Komorbiditäten und zum Teil höhere Toxizitäten beobachtet, sodass bei Älteren, ähnlich wie beim ECOG 2, lange die Monotherapie als Therapie der Wahl galt.

Nicht zuletzt aufgrund der eingeschränkten Datenlage bleibt die aktuelle ASCO- Leitlinie 2017 bezüglich der ECOG-2-Patienten unbestimmt und erlaubt für diese Patienten die Kombinations-Chemotherapie, die Mono-Chemo- oder eine alleinige palliative Therapie [1183].

Die Evidenz zur Empfehlung von Atezolizumab unabhängig vom PD-L1 Status (IPSOS; Phase III Studie; NCT 03191786) findet sich ausführlich im Kapitel 8.6.3.3

Weitere Evidenz zu Patienten mit ECOG 2 findet sich ebenfalls im Hintergrundtext in Kapitel 8.6.2.2

Immunchemotherapie versus Kombinationschemotherapie bei ECOG 2

2018 publizierten Paz-Ares und Kollegen ([983]) eine Studie, in der Pembrolizumab oder Placebo in Kombination mit Paclitaxel oder nab-Paclitaxel sowie Carboplatin verglichen wurde. Die Chemotherapie wurde nach 4 Zyklen beendet. In dieser Studie zeigte sich ein Vorteil beim OS mit einem HR von 0,56 [95 % KI 0,38; 0,82] $p=0,003$ (AD: + 3,3 Monate), dem patientenberichteten Symptom Dysphagie mit einem HR von 0,52 [95 % KI 0,31; 0,86] $p=0,011$, patientenberichteter körperlicher Funktion mit einem HR von 0,71 [95 % KI 0,52; 0,96] $p=0,028$ und schweren unerwünschten Ereignissen mit einem HR von 0,69 [95% 0,53; 0,90] $p=0,006$ bei einem HR von 3,09 [95 % KI 1,66; 5,77] $p<0,001$ bei immunvermittelten UEs [1154].

Stellenwert der Monochemotherapie bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten (> 70 Jahre) wurde in einer randomisierten Studie (ECOG 2, 24%; > 2 Komorbiditäten, 21%) der Stellenwert einer Monochemotherapie (Vinorelbin) im Vergleich zu BSC geprüft. Tumorbedingte Symptome (Schmerz, Dyspnoe) und mediane Überlebenszeit waren signifikant gebessert bzw. verlängert, während chemotherapiebedingte Nebenwirkungen (Neuropathie; Obstipation) signifikant zunahmen. In einer weiteren randomisierten Studie bei älteren Patienten (> 70 Jahre; ECOG 2, 19%; > 2 Komorbiditäten, 66 %) wurde eine Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Vinorelbin im Vergleich zur Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin geprüft. Eine Überlegenheit (Verbesserung der medianen Überlebenszeit) der Kombination im Vergleich zur Monotherapie konnte nicht gezeigt werden [677]. Die Studien zeigen, dass Patienten, bei denen aufgrund von Komorbidität oder Allgemeinzustand eine platinbasierte Kombinationschemotherapie nicht möglich ist, von einer Monotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum profitieren (Symptomenkontrolle; mediane Überlebenszeit).

Stellenwert der Kombinationschemotherapie bei älteren Patienten

Höheres Alter (> 75 Jahre) allein sollte kein Ausschlussgrund von einer platinbasierten Kombinationstherapie sein. Die retrospektiven Kohortenanalyse einer Phase-III-Studie, in der Cisplatin mit verschiedenen Kombinationspartnern geprüft wurde, zeigt, dass bei Patienten > 70 Jahre ohne relevante Komorbidität die cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie gleiche Effektivität/Nebenwirkungen hatte wie bei Patienten < 70 Jahre [763]. Die Frage, ob eine orale Therapie mit Vinorelbin einer intravenösen Vinorelbin-Therapie unterlegen ist, wurde in einer randomisierten Phase-II-Studie überprüft. In dieser Studie war die orale Vinorelbin-Applikation statistisch signifikant schlechter für Überleben und progressionsfreies Überleben als die intravenöse Vinorelbin-Applikation. Dies traf insbesondere auf die PS2-Patienten zu [766].

Aus der Subgruppenanalyse einer Phase-III-Studie ergaben sich zudem Hinweise auf Vorteile bezüglich des Überlebens bei Patienten über 70 Jahre unter nab-Paclitaxel plus Carboplatin vs. Paclitaxel plus Carboplatin (siehe Evidenz zu Nab-Paclitaxel).

8.6.3 Systemtherapie bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen

8.6.3.1 Systemtherapie (Erstlinie) bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen

Die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC Stadium IV sollte systemisch erfolgen. Eine Ausnahme kann das oligometastasierte NSCLC darstellen (vergleiche hierzu Kapitel zur Kapitel 8.6.14. Bei der Auswahl der geeigneten Medikamente müssen folgende Faktoren berücksichtigt werden: Histologie (Plattenepithel-Karzinom versus nicht-Plattenepithel-Karzinom) Nachweis einer therapierbaren Mutation oder Translokation (z.B. EGFR, BRAF, ALK, ROS1, NTRK, RET, MET, KRAS, NRG1, HER2 (ERBB2)), die immunhistochemische PD-L1 Expression sowie Alter, Ko-Morbiditäten und der Allgemeinzustand (nach Karnofsky oder ECOG). Die Erstlinien-Therapie eines nicht plattenepithelialen NSCLC mit therapierbarer Mutation oder Translokation sollte, wenn nicht wichtige Ausschlusskriterien vorliegen, mit geeigneten und zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) als orale Therapie erfolgen.

Für Patienten mit einem nicht plattenepithelialen NSCLC ohne therapierbare Treibermutation und in palliativer Therapiesituation, war die platinbasierte Kombinations-Chemotherapie mit einem Pemetrexed haltigem Schema, gefolgt von einer Mono-Erhaltungstherapie, bislang der Standard in der Erstlinien-Behandlung.

In den letzten Jahren wurden Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) entweder als Monotherapie, oder als Kombinationstherapie gegenüber alleiniger Chemotherapie in Phase II und III Studien getestet. Die Ergebnisse dieser Studien waren zum großen Teil so eindeutig, dass eine ICI-basierte Therapie den derzeitigen Standard der palliativen Erstlinien-Therapie von Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0 oder 1) und ohne weitere Ausschlusskriterien darstellt.

Immun-Checkpoints werden von einer Reihe co-stimulierender und co-inhibitorischer Moleküle orchestriert, die die Aktivität und Effektorfunktionen von T-Lymphozyten regulieren. Dieses komplexe Konstrukt steuert sich unter normalen physiologischen Bedingungen selbst, wird aber während der malignen Transformation manipuliert [1184]. Immun-Checkpoints, die vor allem durch die Oberflächenproteine CTLA-4 und PD-1 sowie dessen Liganden PD-L1 repräsentiert werden, hemmen die T-Zell Funktion. So führen die Immun-Checkpoint vermittelten Signalwege etwa zu einer Verringerung der T-Zell Proliferation, des Zytokin-Ausstoßes sowie der Sekretion zytotoxischer Granula [1185]. In den letzten Jahren wurden Antikörper, so genannte Immun-Checkpoint Inhibitoren (ICI) entwickelt, die die T-Zell Funktion wiederherstellen sollen. Beim NSCLC wurden ICI gegen PD-1 und PD-L1 sowie CTLA-4 getestet. In Phase III Studien wurde des Weiteren der Einsatz von ICI bzw. ICI+ICI in Kombination mit Chemotherapie und Chemotherapie+Antiangiogenese überprüft. Eine Monotherapie mit Pembrolizumab (bei Vorliegen einer PD-L1 Expression bei $\geq 50\%$ der Tumorzellen (TC)) oder Atezolizumab (bei Vorliegen einer PD-L1 Expression bei $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $\geq 10\%$ der tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC)) sowie mehrere ICI+Chemotherapie(+Bevacizumab)-Kombinationen sind mittlerweile für die palliative Erstlinientherapie des nicht-plattenepithelialen NSCLC (ohne Treibermutation) zugelassen.

8.98	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad A	Bei NSCLC-Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie im UICC Stadium IV sowie ECOG 0-1, welche keine therapierbaren Mutationen und keine Kontraindikation gegenüber Checkpoint-Inhibitoren aufweisen, soll, unabhängig vom PD-L1 Status, in der Erstlinientherapie eine Chemo-Immuntherapie angeboten werden. • Cisplatin/Carboplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed und Pembrolizumab • Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab + Atezolizumab, alle 3 Wochen über 4-6 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab und Atezolizumab • Carboplatin + nab-Paclitaxel + Atezolizumab alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Atezolizumab • platinbasierte Chemotherapie + Nivolumab + Ipilimumab über 2 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Nivolumab + Ipilimumab über 2 Jahre • platinbasierte Chemotherapie + Durvalumab + Tremelimumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab alle 4 Wochen und einer 5. Dosis Tremelimumab; zusammen mit der 6. Dosis Durvalumab. (In der Zulassungsstudie konnte zudem Pemetrexed in der Erhaltung alle 4 Wochen fortgesetzt werden, wenn es als Kombinationspartner zu Platin in den ersten vier Zyklen eingesetzt wurde.) • platinbasierte Chemotherapie + Cemiplimab (bei PD-L1 Status $\geq 1\%$), alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von Cemiplimab alle 3 Wochen. (In der Zulassungsstudie konnte zudem Pemetrexed in der Erhaltung alle 3 Wochen fortgesetzt werden, wenn es als Kombinationspartner zu Platin in den ersten vier Zyklen eingesetzt wurde.) • Carboplatin + Pemetrexed + Sugemalimab* alle 3 Wochen über bis zu 4 Zyklen, gefolgt von Sugemalimab und Pemetrexed als Erhaltungstherapie alle 3 Wochen • Platinbasierte Kombinationschemotherapie mit Pemetrexed + Tislelizumab (bei PD-L1 Status $\geq 50\%$) über 4-6 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed und Tislelizumab * Cave: momentan nicht marktverfügbar in DE (Stand 04/2026)	
Evidenzlevel ⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊕⊖	[768] , [1123] , [1133] , [1186] , [1134] , [1187] , [1136] , [1131] , [984] , [126] , [1127] , [1132] , [1126] , [1128] , [1129] , [1188] , [1189] , [1111]	
	Starker Konsens	

8.99	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Bei NSCLC-Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IV, welche keine therapierbaren Mutationen (z. B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) aufweisen, und welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $>10\%$ auf Immunzellen aufweisen, soll eine Monotherapie mit • Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten) oder • Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) als Erstlinientherapie angeboten werden, sofern nicht patienten- oder tumorbezogene Gründe für eine Kombinationsbehandlung sprechen.	
Evidenzlevel ⊕⊕⊕⊖	[1126] , [1123] , [1125]	
	Konsens	

8.100	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	In aller Regel sollte bei NSCLC im Stadium IV nach 2 Zyklen Therapie (6 Wochen), spätestens aber nach 3 Zyklen (9 Wochen) eine radiologische Verlaufskontrolle erfolgen.	
	Starker Konsens	

8.101	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Bei NSCLC-Patienten im Stadium IV mit radiologischem Ansprechen oder Stabilisierung und entsprechender Verträglichkeit soll nach studienanaloger Zyklenzahl der platinhaltigen Chemo-/Immuntherapie eine Erhaltungstherapie erfolgen.	
Evidenzlevel 2	[1126] , [768] , [1131] , [1123] , [984] , [1132] , [1133] , [982] , [1134] , [1135] , [1136] , [126] , [1127]	
	Starker Konsens	

8.102	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Die Gesamtdauer der Chemo-Immun-Therapie bzw. der Immun-Monotherapie bei NSCLC Stadium IV ist derzeit noch nicht hinreichend geklärt. Die Checkpointinhibitoren Pembrolizumab und Cemiplimab wurden in den zulassungsrelevanten Studien über zwei Jahre verabreicht. Eine Fortsetzung der Therapie über dieses Intervall hinaus kann bei weiter bestehender Tumorkontrolle und Verträglichkeit dem Patienten angeboten werden. Für Atezolizumab wurde in der Zulassungsstudie keine Begrenzung der Therapiedauer festgelegt.	
	Starker Konsens	

8.103	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	<u>Patienten mit NSCLC Stadium IV mit besonderen Risikofaktoren für eine Immun-Therapie</u> Patienten mit Autoimmunerkrankungen und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann eine Immun- (Kombinations-) Therapie angeboten werden, wenn die Autoimmunerkrankung nicht lebensbedrohlich und nicht aktiv ist. Ein engmaschiges Monitoring ist in solchen Fällen besonders notwendig. Patienten mit kontrollierter Hepatitis B oder C oder einer kontrollierten HIV Erkrankung und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann eine Immun- (Kombinations-) Therapie angeboten werden. Ein engmaschiges Monitoring ist in solchen Fällen besonders notwendig.	
	Konsens	

8.104	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einem NSCLC im UICC Stadium IV und mit nichtplattenepithelialer Histologie, die für eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren nicht geeignet sind und einen guten Allgemeinzustand aufweisen (ECOG 0-1) sollen 4-6 Zyklen einer platinbasierten Kombinationschemotherapie angeboten werden. Folgende Schemata werden empfohlen: • Cisplatin/Carboplatin+Pemetrexed über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed, • Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab über 4-6 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab bei geeigneten Patienten, • Carboplatin + nab-Paclitaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Paclitaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Vinorelbine, • Cisplatin/Carboplatin + Docetaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Gemcitabin.	
Evidenzlevel 2	[1190] , [781] , [783] , [1191] , [1192] , [708] , [1193] , [1194] , [1195] , [1196] , [787] , [790] , [1197] , [1198] , [1199] , [1121] , [1155] , [1156] , [1157] , [1158] , [1159] , [1160] , [1161] , [1200] , [1201] , [1202] , [1203]	
	Starker Konsens	

Hintergrund Chemo-Immuntherapie, Erstlinientherapie

In einer Phase III Studie (Keynote 189, NCT02578680) [\[1133\]](#), [\[1204\]](#), [\[982\]](#) wurde bei unbehandelten NSCLC Patienten mit nicht-Plattenepithel-Ca die Kombination einer Chemo-Immuntherapie bestehend aus Platin plus Pemetrexed (PP) plus Pembrolizumab verglichen mit PP. In einem 2:1 Schema wurden insgesamt 616 Patienten randomisiert. Die primären Endpunkte waren Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben. Die Therapie erfolgte unabhängig vom PD-L1 Status, wurde aber stratifiziert (<1% vs >1%). Weitere Stratifikationsmerkmale waren das verwendete Platin (Cisplatin versus Carboplatin) und der Raucherstatus. Im PP Arm war das cross-over nach Progress zu einer Pembrolizumab Monotherapie möglich, was von 40,8% der Pat. in diesem Arm wahrgenommen wurde. Das Ansprechen der Gesamtgruppe lag im PP Arm bei 19,4 %, im Chemo-Immuntherapie-Arm war es mit 48 % mehr als doppelt so hoch. Der co-primäre Endpunkt PFS wurde erreicht mit einem mPFS von 9,0 Monaten versus 4,9 Monaten im PP Arm (HR 0,49). Auch der andere co-primäre Endpunkt OS wurde erreicht mit einem medianen Gesamtüberleben von 22 Monaten versus 10,6 Monaten im PP Arm (HR 0,56). Des Weiteren waren sowohl PFS als auch OS für alle drei PD-L1 Expressionsgrade (<1%, 1-49 % > 50 %) signifikant für den Kombinations-Arm. Bei Patienten mit hoher PD-L1 Expression (>50%) lag dabei die hazard ratio bei 0,59 für das OS und 0,36 für das PFS. Bei Patienten ohne PD-L1 Expression zeigte sich eine HR von 0,51 für das OS und 0,64 für das PFS. Die Toxizität (CTC Grad 3-5 betrug im PP Arm 66,8 %, im Chemo+Pembrolizumab-Arm 72,1 %; wobei CTC Grad 5 (Tod) in beiden Armen bei etwa 7 % lag. Mit 33,6 % mussten im Kombinations-Arm mehr als doppelt so viele Patienten zumindest einen Teil der Therapie abbrechen als im PP

Arm. Es traten keine überraschenden Nebenwirkungsereignisse auf, die Nebenwirkungen waren beherrschbar.

In einer Phase III Studie (ImPOWER 132, NCT 026573434) [1134] wurde ebenfalls eine platinbasierte Chemotherapie mit Pemetrexed (PP) verglichen mit dieser Chemotherapie plus in dieser Studie Atezolizumab (APP). Nach 4-6 Therapiezyklen konnte eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed im PP Arm oder Atezolizumab+Pemetrexed im APP Arm durchgeführt werden. 578 Patienten wurden 1:1 randomisiert. Die co-primären Endpunkte waren PFS und OS (durch den Investigator beurteilt). Der PD-L1 Status war kein Einschlusskriterium und wurde auch nicht stratifiziert. Stratifizierungsmerkmale waren das Geschlecht der Raucherstatus der Allgemeinzustand nach ECOG sowie das eingesetzte Chemotherapie-Regime. Der primäre Endpunkt PFS in der ITT Population war signifikant positiv für die Chemo-Immuntherapie mit einem PFS von 7,6 Monaten (versus 5,2 Monaten im Chemotherapie-Arm); HR 0,60, $P < 0.0001$. In der Subgruppenanalyse waren alle stratifizierten Patientencharakteristika ebenfalls signifikant in Bezug auf ein besseres PFS unter Chemoimmuntherapie. Lediglich die Patientengruppe mit Lebermetastasen zeigte mit einer HR von 0,77 keine Signifikanz (PFS unter PP 4,0 Monate vs 4,4 Monate unter APP). Im co-primären Endpunkt Gesamtüberleben konnte für die ITT Population jedoch keine Signifikanz erreicht werden. Hier zeigte sich ein medianes Überleben von 18,1 Monaten unter der 3-fach-Therapie versus 13,6 Monaten unter Chemotherapie (HR 0,81, $P = 0,0797$). In der Subgruppenanalyse der stratifizierten Merkmale zeigte sich für das Gesamtüberleben lediglich die Gruppe ohne Lebermetastasen signifikant mit einer HR von 0,76 (medianes Überleben 19,9 Monate (APP) versus 14,2 Monate (PP)).

In einer Phase III Studie (ImPower 130, NCT02367781) [768] wurde die Kombination aus einer Chemotherapie (Carboplatin plus nab-Paclitaxel (CnP) und Atezolizumab verglichen mit der alleinigen Chemotherapie (CnP). In einem 2:1 Schema wurden insgesamt 723 Patienten randomisiert. Der PD-L1 Status war kein Einschluss- aber Stratifikationsmerkmal. Weitere Stratifikationsmerkmale waren Geschlecht und das Vorhandensein von Lebermetastasen. Die co-primären Endpunkte waren PFS und OS. Als Erhaltungstherapie wurden im CnP Arm Pemetrexed alle drei Wochen oder beste supportive Maßnahmen (BSC) angeboten, im Atezolizumab+CnP Arm war es Atezolizumab. 40,8% erhielten im CnP-Arm nach Progress eine Zweitlinien-Therapie mit Atezolizumab. Stratifikationsmerkmale waren das Geschlecht, Lebermetastasen bei Studieneinschluss sowie die PD-L1 Tumorexpression. In beiden Armen hatten knapp 20 % eine hohe PD-L1 Expression; PD-L1 negativ waren etwa 52 %. Das Ansprechen lag in der Gesamtgruppe bei 49,2 % für die Kombinationstherapie; bei 31,9 % für den CnP Arm. Das PFS lag im CnP-Arm bei 5,5 Monaten, im Chemo-Immuntherapie-Arm bei 7 Monaten (HR 0,64; $P < 0.0001$). Auch der andere co-primäre Endpunkt OS war für die EDT Population signifikant positiv mit einer HR von 0,79 ($P = 0.033$). Das mediane Gesamtüberleben lag im CnP Arm bei 13,9 Monaten, im CnP+Atezolizumab-Arm bei 18,6 Monaten. Das PFS war für alle drei unterschiedenen PD-L1 Gruppen (hoch/niedrig/ negativ) signifikant besser für die Dreifach-Therapie mit jeweiligen hazard ratios von 0,41, 0,61 und 0,72. Im Gesamtüberleben konnte jedoch im Gegensatz zur Gesamt-Population in keiner der drei PD-L1 Gruppen eine Signifikanz erreicht werden. Die CTC Grad 3-5 Toxizität (behandlungsbedingt) lag im Kontrollarm bei 60,7 %, im Chemo-Immuntherapie-Arm bei 74,9 %. Dabei verstarben im CnP+ Atezolizumab-Arm acht Patienten (1,7 %), im CnP Arm ein Patient (0,4 %). Unerwünschte Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Therapie führten, lagen im CnP-Arm bei 22 % vor, im Drei-

fach-Therapie-Arm bei 26,4 %. Das Sicherheitsprofil von Atezolizumab plus Chemotherapie stimmte mit den unerwünschten Ereignissen der Einzelsubstanzen überein, ohne neue Sicherheitssignale.

In einer Phase III Studie (ImPOWER 150, NCT02366143) [1205], [1187], [1206], [1207] wurden 1.202 Patienten mit NSCLC im Stadium IV in drei Arme randomisiert: Arm A: Carboplatin+Paclitaxel+Atezolizumab, Arm B: Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab+Atezolizumab, Arm C: Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab (sog. „Sandler-Schema“). Stratifikationsmerkmale waren das Geschlecht der PD-L1 Status sowie Lebermetastasen. Co-primäre Endpunkte waren das PFS in der ITT Population, das PFS in einer molekularen Subgruppe (Expression der Gene PD-L1, CXCL9 und Interferon-g (Teff-high)) sowie das Gesamtüberleben der ITT Population. Das statistische Design sah vor, zunächst Arm B versus Arm C zu testen. Falls hier das Gesamtüberleben signifikant positiv ist, dann auch Arm A versus am C auszuwerten. Das PFS war signifikant positiv für die 4-fach Kombination im Vergleich zum Sandler Schema (Arm C). Das mediane PFS lag bei 8,3 Monaten versus 6,8 Monaten; HR 0,59; $P < 0.0001$. Auch das Gesamtüberleben als co-primärer Endpunkt war signifikant positiv mit einem medianen OS von 19,2 Monaten für die 4-Therapie im Vergleich zu 14,7 Monaten für das Sandler Schema, HR 0,78; $P = 0.0164$. Schließlich war auch der dritte co-primäre Endpunkt TEFF-high in Bezug auf das PFS zwischen Arm B und C signifikant positiv (HR 0,505, $P < 0.0001$). In allen drei getesteten PD-L1 Subgruppen (PD-L1 negativ/niedrig/hoch) zeichnete sich ein Trend für die 4-fach Therapie ab mit diesbezüglichen hazard ratios von 0,82, 0,80 und 0,70, es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Vorteil. Auch das Gesamtüberleben zwischen Arm C (4-fach Therapie) gegenüber Arm A (Chemo+Immuntherapie) zeigte sich lediglich ein Trend zur Signifikanz mit einer hazard ratio von 0,88 und einem P-Wert von 0.2041. Das Ansprechen war in Arm B (4-fach Therapie) am höchsten mit 56 %, in Arm A und C niedriger mit jeweils 40 bzw. 41 %. Eine besonders hohe Ansprechrate zeigte die Subgruppe der PD-L1 hoch exprimierenden Tumore mit 69 % (versus 49 % im Sandler Schema Arm). Nebenwirkungen der CTC Grade 3-5 waren im Arm der 4-fach Therapie mit 60 % am höchsten, gefolgt vom Arm C (Sandler-Schema) mit 51 %. Die niedrigste Toxizität wies Arm A (Chemo+ Immuntherapie) mit 44 % auf. Auch behandlungsbedingte Todesfälle zeigten sich im Arm B mit 3 % am häufigsten, im Arm C mit 2 % und im Arm A mit 1%. Es traten keine neuen oder überraschenden Toxizitätssignale auf. Die 4-fach Therapie führte nicht zu einem häufigeren Therapieabbruch als die 3-fach Therapie. Für diese Studie liegen auch Auswertungen zur Lebensqualität vor. Bis Zyklus 13 gab es in keinem Arm eine klinisch relevante Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes oder der körperlichen Funktionsfähigkeit. Durchschnittlich verschlechterten sich beide Parameter während der Zyklen 2-6 und verbesserten sich nach der Chemotherapie (ab Zyklus sechs) wieder. Des Weiteren waren die Mittelwerte für den allgemeinen Gesundheitszustand und die körperliche Funktionsfähigkeit in beiden Armen ähnlich.

In einer sehr komplexen Phase III Studie (CheckMate 227 Part eins) [1208], [1131] wurde versucht in einem 6-armigen Design verschiedene Fragestellungen bzgl. der Effektivität einer kombinierten Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie bestehend aus Nivolumab 3 mg/kg alle zwei Wochen Plus Ipilimumab 1 mg/kg alle sechs Wochen zu beantworten. Verglichen wurde diese Immun-Immun-Therapie mit Chemotherapie. In der $\geq 1\%$ PDL-1 exprimierenden Kohorte gab es einen weiteren Arm mit Nivolumab-Monotherapie. In der $< 1\%$ PDL-1 Kohorte war ein weiterer Arm mit Nivolumab+Chemotherapie vorhanden. Die sechs Arme wurden in zwei Gruppen aufgeteilt

mit PDL-1 Expression $\geq 1\%$ (N = 1.189 Patienten) und einer Gruppe $<1\%$ PDL-1 Expression (N = 550 Patienten). Die co-primären Endpunkte waren das Gesamtüberleben in PDL-1 selektierten Patientengruppen, sowie das PFS in TMB (Tumor mutational burden; Mutationslast) selektierten Populationen, die mit Nivolumab und Ipilimumab versus Chemotherapie behandelt wurden. Einschlusskriterien waren ein bisher unbehandeltes NSCLC im Stadium IV ohne EGFR/ALK Alteration und ein Allgemeinzustand ECOG 0-1. Stratifiziert wurde nach Plattenepithel-versus Nicht-Plattenepithel-Karzinom-Histologie. Die Daten zum progressionsfreien Überleben der Kohorte mit $<1\%$ PDL-1 Expression zeigen unabhängig von der Histologie, einen signifikanten Vorteil für das progressionsfreie Überleben der Patienten, die mit Chemotherapie+Nivolumab behandelt wurden, im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie. Das mediane PFS betrug 5,6 Monate im Chemotherapie+ Nivolumab-Arm und 4,7 Monate im Chemotherapie-Arm (HR 0,73; 95%KI 0.56-0,93). In der Subgruppe der nicht-plattenepithelialen NSCLC war die HR mit 0,68 signifikant in Bezug auf das PFS. Zudem zeigte sich für Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie eine Signifikanz für das PFS von Tumoren mit einer TMB ≥ 10 mut/MB (0.58 (97.5% CI, 0.41–0.81). In Tumoren mit einer niedrigeren TMB <10 mut/MB verliefen die Kaplan-Meier-Kurven für das PFS für Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie nahezu identisch mit einer HR von 1,07 (95 KI 0,84–1,35). Das mediane PFS lag bei 7,2 Monaten für die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab (bei Vorliegen einer TMB ≥ 10 mut/MB). Das Gesamtüberleben der Nivo-Ipi Kohorte mit einer PD-L1 Expression $<1\%$ lag bei 17.2 Monaten versus 12.2 Monaten für die Chemo-Kohorte (HR 0.62; 95%CI 0.48-0.78). In der Kohorte mit einer PD-L1 Expression $\geq 1\%$ wurde der primäre Endpunkt OS erreicht. Die Nivo+Ipi Kohorte zeigte hier ein mOS von 17,1 Monaten im Vergleich zum Chemo-Vergleichsarm mit einem mOS von 14,9 Monaten (HR 0.79; p=0.007). In der Gruppe der Patienten mit einer PD-L1 Expression von $\geq 50\%$ zeigte sich ein mOS von 21.2 Monaten; der Kontrollarm blieb vom mOS unverändert (HR 0.70).

Fazit: Die CheckMate 227 Studie erreichte den primären Endpunkt OS in der Gruppe der Pat. mit PD-L1 Status $\geq 1\%$. Auch für die Gruppe der Pat. mit PD-L1 Status $<1\%$ konnte in Bezug auf das mOS ein deutliches Signal generiert werden. Der Zulassungsantrag für die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab bei der EMA wurde jedoch von der Firma zurückgezogen, so dass hier keine Zulassung kommen wird.

In einer Phase III Studie (CheckMate 9LA) [\[1123\]](#) wurden 719 Patienten mit NSCLC im Stadium IV in zwei Arme randomisiert: Arm A Nivolumab 360 mg alle 3w und Ipilimumab 1 mg/kg alle 6w sowie eine systemische Chemotherapie alle 3 Wochen über 2 Zyklen. Arm B: Chemotherapie (bei nicht-Plattenepithel-CA Pat. war dies wie in Arm A Platin + Pemetrexed alle 3w, allerdings 4 Zyklen mit einer Möglichkeit der Pemetrexed Erhaltungstherapie. Stratifiziert wurde nach PD-L1 Status, Geschlecht und Histologie, der primäre Endpunkt war das OS. Dieser wurde erreicht mit einer HR von 0,66, p=0,0006. Dabei lag das mediane OS in Arm A bei 15,6 Monaten und in Arm B bei 10,9 Monaten. In der Subgruppe der Nicht-Plattenepithel-Karzinome lag das mOS in der Chemo-ICI-ICI Gruppe bei 17,0 Monaten, das der Kontrollgruppe bei 11,9 Monaten (HR 0,69). Die OS Daten waren sowohl für die PD-L1 negative Gruppe als auch für die Gruppe mit PD-L1 $>1\%$ positiv mit HR Raten von 0,62 und 0,64. In der PD-L1 Gruppe $>50\%$ lag die HR bei 0,66. Auch die mPFS Daten zeigten sich positiv gegenüber dem Behandlungsarm mit 6,7 Monaten vs 5,0 Monaten (HR 0,68). Die Länge des Ansprechens lag in Arm A bei 11,3 Monaten vs 5,6 Monaten in Arm B, wobei sich die Kurven bereits nach 3 Monaten trennen. Hinsichtlich der Toxizität zeigte sich eine Rate von CTC Grad 3 /4 Nebenwirkungen von 47% im Behandlungsarm vs 38% im

Kontrollarm. CTC Grad 5 Nebenwirkungen traten in beiden Armen mit 2% auf. Aufgrund der niedrigeren Zyklenzahl an Chemotherapie im Behandlungsarm zeigten sich weniger hämatologische Nebenwirkungen, jedoch immun-bedingte Toxizität mit CTC Graden 3/4 bezüglich Haut (4%), endokrine Organe (3%), Gastro-Intestinum (6%) und Leber (4%). Es liegen 5 Jahres Daten vor (OS ITT HR 0,73 KI 0,62-0,85, OS in nicht-plattenepithelialer Histologie HR 0,77 KI 0,64-0,94) [1209].

In einer Phase III Studie (EMPOWER-Lung 3, NCT 03409614) [1128] wurde eine platinbasierte Chemotherapie verglichen mit dieser Chemotherapie plus Cemiplimab(CEM). Nach 4 Zyklen ohne Progress konnte eine Erhaltungstherapie mit CEM alle 3 Wochen für 108 Wochen oder bis zum Progress fortgesetzt werden (in der Zulassung wurde der Passus 108 Wochen entfernt). Außerdem konnte Pemetrexed ebenfalls als Erhaltungstherapie alle 3 Wochen fortgesetzt werden, wenn dies als Kombinationspartner zum Pemetrexed während der ersten vier Kurse verabreicht wurde. 466 Patienten wurden 2:1 (zugunsten der Chemo-CEM Kombination) randomisiert. Der primäre Endpunkt war das OS, besonders wichtige sekundäre Endpunkte PFS und RR. Die Patienten wurden nach Histologie und PD-L1 Status stratifiziert. Es konnten auch Patienten in den Stadien IIIB und IIIC eingeschlossen werden, wenn diese für eine definitive Radiochemotherapie nicht in Betracht kamen. EGFR-Mutationen sowie Translokationen im ALK und ROS1 Gen mussten vorher ausgeschlossen sein. Der primäre Endpunkt OS in der ITT Population war signifikant positiv für die Chemo-Immuntherapie mit einem mOS von 21,9 Monaten (versus 13 Monaten im Chemotherapie-Arm); HR 0,71, P=0.014. Das PFS war ebenfalls signifikant besser im Chemo-CEM Arm mit 8,2 Monaten (versus 5 Monaten im Chemotherapie Arm); HR 0,56, P<0.0001. In der stratifizierten Subgruppe der Pat. mit PD-L1 Expression <1% zeigt sich für das OS eine HR von 1,01 (für die PD-L1 Expressionsgrade 1-49% und ≥50% ergab sich eine HR von 0,52 und 0,51 zugunsten der Chemo-Immuntherapie). Daher ist in der Zulassung die Gruppe der Pat. mit PD-L1 <1% nicht enthalten. Auch der zweite wichtige Endpunkt RR wurde erreicht und war signifikant positiv (OR 2,68 (95%KI 1,72-4,19); P<0,0001.

In einer Phase III Studie (POSEIDON, NCT 03164616) [1129] wurde in einem drei-armigen Design (1:1:1) eine platinbasierte Chemotherapie mit platinbasierter Chemotherapie und Durvalumab (DUR) sowie mit platinbasierter Chemotherapie und DUR und Tremelimumab (TRE) verglichen. In den Interventionsarmen wurden 4 Zyklen (alle 3 Wochen) der Immunchemotherapie in der Induktionsphase verabreicht; im Chemotherapie Kontroll Arm konnten bis zu 6 Zyklen (alle 3 Wochen) appliziert werden. Als platinbasierte Chemotherapie standen bei nicht-plattenepithelialer Histologie Cis- bzw. Carboplatin in Kombination mit entweder Pemetrexed oder Carboplatin mit nab-Paclitaxel zur Auswahl. Als Erhaltungstherapie erhielten die Patienten im Chemo-DUR Arm bis zur Progression oder inakzeptabler Toxizität DUR (alle 4 Wochen). Im Chemo-DUR-TRE Arm wurde in der Erhaltung zusätzlich zu DUR (alle 4 Wochen bis zum Progress oder inakzeptabler Toxizität) eine einmalige 5. Dosis TRE (zum Zeitpunkt der 6. Gabe von DUR) appliziert. Patienten, die in der Induktionsphase die Substanz Pemetrexed erhalten hatten, konnten in allen Armen alle 4 Wochen mit Pemetrexed (bis zum Progress oder inakzeptabler Toxizität) weiterbehandelt werden. EGFR oder ALK Alterationen waren ausgeschlossen; neben dem Stadium (IVA vs. IVB) wurde nach Histologie sowie PD-L1 Status (≥50% vs. < 50% Expression) stratifiziert. Die gemeinsamen primären Endpunkte waren PFS und OS (jeweils Chemo und DUR versus Chemo). PFS und OS (Chemo+DUR+TRE versus Chemo) waren alpha kontrollierte sekundäre Endpunkte. Der primäre Endpunkt PFS wurde für Chemo+DUR erreicht mit einem mPFS von 5,5 Monaten (vs. 4,8 Monaten im Chemo-Arm); HR 0,74 (95%KI 0,62-0,89), P=0,00093; der zweite primäre Endpunkt wurde noch nicht erreicht (HR 0,86 (95%KI

0,72-1,02), $P=0,07581$. Bei den alpha kontrollierten sekundären Endpunkten waren sowohl das PFS als auch das OS für die Chemo+DUR+TRE behandelten Patienten signifikant besser als für die Patienten im Chemo Arm. Das mPFS lag hier bei 6,2 Monaten (vs. 4,8 Monaten Chemo), HR 0,72 (95%KI 0,60-0,86), $P=0,00031$ und das mOS bei 14,0 Monaten (vs. 11,7 Monaten Chemo) HR 0,77 (95%KI 0,65-0,92), $P=0,00304$. Die Histologie, die ein Stratifizierungsmerkmal war, zeigte lediglich für die Gruppe der Nicht-Plattenepithel-Karzinome einen signifikanten Unterschied für das OS (Chemo+DUR+TRE 17,2 Monate (vs 13,1 Monate Chemo)) HR 0,70 (95%KI 0,56-0,87); nicht jedoch für die Plattenepithel Karzinome (HR 0,88 (95%KI 0,68-1,16)). Für die Kombination aus Chemo+DUR war in keiner histologischen Subgruppe das OS signifikant verbessert (im Vergleich zu Chemo). Der PD-L1 Status war im Chemo+DUR+TRE Arm in Bezug auf das OS sowohl für die $\geq 50\%$ als auch für die $<50\%$ exprimierenden Tumoren signifikant mit einem Vorteil gegenüber dem Chemo Arm belegt. Daher erfolgte die Zulassung für die Kombination aus Chemo+DUR+TRE, unabhängig vom PD-L1 Status.

In einer Phase 3 Studie (RATIONALE-304, NCT 03663205) wurde bei unbehandelten NSCLC Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom die Kombination einer Chemoimmuntherapie bestehend aus Platin + Pemetrexed (PP) + Tislelizumab verglichen mit PP. In einem 2:1 Schema wurden insgesamt 332 Patienten behandelt. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben, überprüft durch ein unabhängiges Review Komitee. Die Therapie erfolgte unabhängig vom PD-L1 Status, wurde aber stratifiziert, in $<1\%$, $1-49\%$ und $\geq 50\%$; ein weiteres Stratifikationsmerkmal war das Stadium (IIIB versus IV). Im PP-Arm war das Cross over nach Progress in eine Tislelizumab Therapie möglich, was von insgesamt 26 Patienten wahrgenommen werden konnte. Das Ansprechen lag im PP-Arm bei 36,9%, im Chemo-Immun-Arm bei 57,4%. Der primäre Endpunkt PFS wurde erreicht mit einem medianen PFS von 7,6 Monaten im PP Arm und 9,7 Monaten im Chemo-Immun Arm (HR 0,645; 95% CI 0,462 bis 0,902; $P = 0,044$). In der stratifizierten Subgruppe der Patient mit einem PD-L1 Status $\geq 50\%$ lag das PFS bei 4,6 Monaten im PP-Arm und 11,5 Monaten im Chemo-Immun-Arm (HR 0,308; 95% CI: 0,167 bis 0,567). Das median Gesamtüberleben war in beiden Armen in der 1. Analyse noch nicht erreicht (mediane Nachbeobachtungszeit 9,8 Monate). Bzgl. der Toxizität zeigte sich ein TEAE (Treatment emergent adverse event) CTC Grad 3 und höher im PP Arm von 53,6%, im Chemo-Immun Arm von 67,6%. Zum Abbruch der Therapie kam es im PP-Arm bei 9,1%, im Chemo-Immun Arm bei 25,7%. Die Studie wurde an einem rein chinesischen Kollektiv durchgeführt [1188].

In einer Phase 3 Studie (Gemstone-302, NCT 03789604) wurde bei unbehandelten Patienten mit NSCLC im Stadium IV die Kombination einer platin basierten Chemotherapie (bei nicht-Plattenepithel Karzinomen Platin+Pemetrexed (PP)) + Sugemalimab verglichen mit PP. In einem 2:1 Schema wurden insgesamt 479 Patienten behandelt. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben, welches durch die Investigatoren beurteilt wurde. Weitere Stratifikationsmerkmale waren der Allgemeinzustand (ECOG 0 versus 1, die PD-L1 Expression $<1\%$ und $\geq 1\%$ sowie die Tumorhistologie (Platte versus nicht-Platte). Sugemalimab wurde im Studienarm für max. 35 Zyklen appliziert. Jedoch konnten Patienten mit einem klinischen Benefit auch über die 2 Jahre hinaus behandelt werden, was bei 18% der Patienten der Fall war. Ein cross over war möglich, was 46 Patienten genutzt haben. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 16,9 Monaten im PP-Arm und bei 25,2 Monaten im Chemo-Immun-Arm (HR 0,68; 95% CI 0,54 bis 0,85). In der präspezifizierten Subgruppe der Pat. mit Nicht-Plattenepithelkarzinom lag das mediane Gesamtüberleben bei 26 Monaten, im Kontrollarm bei 19,8 Monaten (HR 0,72; 95%CI 0,53 bis 0,98). Das mediane Gesamtüberleben war vom PD-

L1 Status deutlich abhängig und zeigte im Studienarm für einen PD-L1 Status $\geq 50\%$ 39,2 Monate, bei 1-49% 24,8 Monate und PD-L1 $<1\%$ 19,4 Monate). Das progressionsfreie Überleben als primärer Endpunkt war ebenfalls positiv mit einem medianen PFS von 4,9 Monaten im Kontrollarm und 9,0 Monaten im Studienarm (HR 0,49 – 95%, CI 0,39 bis 0,60). Die behandlungsbedingten Nebenwirkungsrate der CTC Grade 3 und 4 lagen bei 57% im Studienarm und 56% im Kontrollarm. Die häufigsten Nebenwirkungen (in beiden Armen) waren erniedrigte Neutrophile, Leukopenie, Anämie und Thrombopenie. Die Studie wurde nur an chinesischen Patienten durchgeführt [1189], [1111].

Therapie bei PD-L1 Expression von $\geq 50\%$ und ECOG 0-1

In einer Phase IB Multi-Cohorten-Studie (KEYNOTE-001, NCT01295827) [984] wurde eine Pembrolizumab Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC getestet. Dabei erfolgte die Behandlung sowohl in der palliativen Erstlinie als auch in weiteren Therapie-Linien. Pembrolizumab wurde in einer Dosis von 2 oder 10 mg/kg über 30 Minuten alle drei Wochen bzw. 10 mg/kg alle zwei Wochen infundiert. Das Ansprechen wurde zunächst als zentrale Beurteilung in 2016 bewertet; in der letzten Auswertung 2019 als „immun-related“ Ansprechen (irRC) durch die Investigatoren. 550 Patienten mit fortgeschrittenen NSCLC wurden eingeschlossen, davon 101 Therapie-naiv. Nur diese Subgruppe wird im Weiteren erläutert. Das Ansprechen lag hier bei 41,6 %, die Tumorkontrollrate (DCR) bei 84 %. Es konnte ein medianes Gesamtüberleben von 22,3 Monaten (17,1-32,3 Monaten) erreicht werden. Dabei lag das mediane Gesamtüberleben der Gruppe mit einer hohen PD-L1 Expression $\geq 50\%$ bei 35,4 Monaten, das der Gruppe mit einer PD-L1 Expression von 1-49 % bei 19,5 Monaten. Das 5-Jahres Überleben für die Gruppe mit einer hohen PD-L1 Expression $\geq 50\%$ wurde mit 29,6% angegeben, das der Gruppe mit einer PD-L1 Expression von 1-49 % mit 15,7%.

In einer Phase-III-Studie (KEYNOTE-024, NCT02142738) [126], [1127], [1210], [1127] mit 305 unbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC wurde platinbasierte Standardchemotherapie (investigator's choice) mit Pembrolizumab Monotherapie (200mg i.v. alle 3 Wochen) verglichen. Eingeschlossen wurden Patienten, die auf mindestens 50 % ihrer Tumorzellen PD-L1 exprimierten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation oder ALK-Fusion. Crossover vom Chemotherapie-Arm zur Pembrolizumab-Therapie bei Krankheitsprogression war erlaubt. Primärer Endpunkt war das mediane PFS im zentralen Review. Das mediane PFS mit Pembrolizumab betrug 10,3 Monate (95 % KI 6,7 bis nicht erreicht) und war damit signifikant dem Chemotherapiearm überlegen (6,0 Mon., KI 4,2-6,2). Die Hazard Ratio für Progression betrug 0,5 (95% KI 0,37-0,68, $p < 0.001$). Das mediane Gesamtüberleben war 30 Monate (95 % CI, 18,3 Monate bis noch nicht erreicht) im Pembrolizumab-Arm verglichen mit 14,2 Monaten (95% KI, 9,8-19 Monate) im Chemotherapie-Arm; HR 0,63; $P = 0.002$. Die Ansprechrate betrug in der Pembrolizumab-Gruppe 44,8 % vs. 27,8 % in der Chemotherapie-Gruppe. Die Therapie mit Pembrolizumab war weniger toxisch, sowohl bezüglich aller gelisteten Nebenwirkungen (adverse events grade 1-5; Pembrolizumab 73,4 %, Chemotherapie 90,0 %) als auch bezüglich der schweren Nebenwirkungen (Toxizität nach CTC 3-5; Pembrolizumab 26,6 % vs. Chemotherapie 53,3 %). Neue Signale bezüglich der Art der Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Die Überlegenheit von Pembrolizumab war in allen Subgruppen gegeben (Histologie, Alter, Ethnizität u.a.). Zusätzlich wurden Lebensqualitätsdaten dieser Studie berichtet. Die Lebensqualität wurde untersucht mit den QLQ-C30, QLQ-LC13 sowie EQ-5D-3L Fragebögen. Im QLQ-C30 Fragebogen zeigte sich ein Score von 6,9 für Pembrolizumab und -0,9 für die Chemotherapie mit einer Differenz von 7,8, ($P = 0.0020$). Auch

die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome war signifikant länger unter Behandlung mit Pembrolizumab als unter Chemotherapie (HR 0,66, $P = 0.029$). Zuletzt wurde eine 5-Jahresüberlebensrate von 31,9% für die Pembrolizumabgruppe berichtet [1210].

In einer weiteren Phase III Studie (KEYNOTE-042, NCT02220894) [1132] wurde Pembrolizumab versus einer platin-basierten Chemotherapie als Erstlinientherapie bei NSCLC Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Tumor untersucht. Im Kontrollarm waren als Chemotherapie-Schemata Carboplatin und Paclitaxel oder Carboplatin und Pemetrexed erlaubt. Ein cross-over nach Progress war nicht zulässig. In einem 1:1 Schema wurden jeweils 637 Patienten in die beiden Arme randomisiert. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben bei Patienten mit PD-L1 Status $\geq 50\%$, $\geq 20\%$ und $\geq 1\%$. Stratifikationsmerkmale waren die Region der Allgemeinzustand nach ECOG-PS, die Histologie sowie der PD-L1 Status. Das Gesamtüberleben der Patienten mit einem hohen PD-L1 Status $\geq 50\%$ war signifikant besser im Pembrolizumab-Arm als im Chemotherapie-Arm (20 Monate versus 12,2 Monate, HR 0,69; $P = 0.0003$). Signifikant waren auch die Gesamtüberlebensdaten für die PD-L1 Subgruppen $\geq 20\%$ und $\geq 1\%$. Nicht unterschiedlich aber klinisch relevant war die Kohorte der Patienten mit einem PD-L1 Status von 1-49 %. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben der Gruppen (13,4 Monate für Pembrolizumab versus 12,1 Monat für Chemotherapie, HR 0,92 (95 % KI 0.77-1.11)). Das progressionsfreie Überleben der PD-L1 hoch positiven Patienten war ebenfalls signifikant länger im Immuntherapie-Arm als im Chemotherapie-Arm (7,1 versus 6,4 Monate, HR 0,81, $P = 0.0170$). Für die anderen Subgruppen (PD-L1 ≥ 20 und $\geq 1\%$) zeigte sich kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben. Die Toxizität CTC Grad 3-5 lag bei 17,8 % im Pembrolizumab-Arm und bei 41,0 % im Chemotherapie-Arm. Mit ca. 9 % lag die Abbruchrate in beiden Armen gleich hoch.

In einer Phase-III-Studie (ImPower 110; NCT02409342) [1126] wurden in einem 1:1 Design 572 unbehandelte NSCLC Patienten aller Histologien randomisiert in einen Arm A mit Atezolizumab Monotherapie oder in den Arm B mit Standardchemotherapie (Platte: Ciplatin/Carboplatin + Gemcitabin; Nicht-Platte: Cisplatin/Carboplatin + Pemetrexed). Nach 4 oder 6 Zyklen wurde eine Erhaltungstherapie mit Atezolizumab (Arm A) oder Pemetrexed (Arm B Nicht-Platte) durchgeführt. Ein Cross-over war nicht erlaubt. Es wurden alle PD-L1 Expressionsgrade eingeschlossen, aber stratifiziert. Der primäre Endpunkt war das OS der Wildtyp Patienten (also ohne EGFR-Mutation oder ALK Translokation). Es zeigte sich insbesondere für die Gruppe der PD-L1 Hochexprimierer (TC3 oder IC3; $N=205$) ein signifikanter OS Unterschied von im Median 20, 2 Monaten im Atezolizumab Arm vs 12.1 Monaten im Chemotherapie Arm (HR 0,59; $p=0.0106$). Auch für die erweiterte Gruppe der TC2/3 oder IC2/3 exprimierenden Patienten zeigte sich noch eine Signifikanz (HR 0,72; $P=0.0416$). Diese dürfte aber, ähnlich wie in der KEYNOTE-042-Studie von den hoch-PD-L1 positiven Patienten beeinflusst sein. Auch das PFS als sekundärer Endpunkt war für die TC3 / IC3 Atezolizumab Gruppe signifikant (mPFS 8,1 Monate Arm A vs 5,0 Monate Arm B) (HR 0,63; $P=0.0070$). Es zeigten sich keine unerwarteten Toxizitäten in beiden Gruppen. In einer Phase-III-Studie (CheckMate 026; NCT02041533) [1148] wurden 541 Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem NSCLC randomisiert zwischen platinbasierter Standardchemotherapie (Histologie-abhängig) und Nivolumab (3mg/kg i.v. alle 2 Wochen) verglichen. Ein cross-over nach Progress war möglich und wurde von 60% der Patienten im Chemotherapie-Arm genutzt. Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten mit einer PD-L1-Expression auf mindestens 1 % der Tumorzellen. Ausgeschlossen

wurden Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation oder ALK-Fusion. Primärer Endpunkt war das PFS im zentralen Review in der Patientengruppe mit ≥ 5 % PD-L1 positiven Tumorzellen. Der primäre Endpunkt dieser Studie war negativ mit einem PFS von 4,2 Monaten im Nivolumab Arm versus 5,9 Monate im Chemotherapie-Arm (HR 1,15, $P = 0,25$). Auch das Gesamtüberleben war statistisch nicht signifikant mit einem medianen OS von 14,4 Monaten unter Nivolumab versus 13,2 Monaten für Chemotherapie (HR 1,02). Auch für die Subgruppe der PD-L1 hoch positiven Tumore (≥ 50 % PD-L1 Expression) zeigte sich weder für das PFS (HR 1,07) noch für das OS (HR 0,90) eine Signifikanz.

In einer Phase III Studie (EMPOWER Lung 1; NCT03088540) [Sazer et al., Lancet 2021] wurden in einem 1:1 Design 710 unbehandelte NSCLC Patienten aller Histologien mit einem PD-L1-Status $\geq 50\%$ randomisiert in einen Arm A mit Cemiplimab Monotherapie oder in den Arm B mit einer Standardchemotherapie. Ein Crossover von Chemotherapie zu Cemiplimab war bei Progress erlaubt. Co-primäre Endpunkte waren das PFS und OS nach Beurteilung durch ein unabhängiges Review Komitee. In der Intent to treat Population fanden sich aber auch 56 Patienten, die in einem validierten Retest einen PD-L1 Status $< 50\%$ aufwiesen und 91 Patienten bei denen der PD-L1 Status unklar war, da eine validierte Retestung nicht möglich war. Die gesicherte PD-L1 $\geq 50\%$ Gruppe bestand aus 563 Patienten, die gezielt ausgewertet wurden. Das mediane OS ist zum Zeitpunkt der Publikation (Februar 2021) für den Cemiplimab Arm (Pat mit PD-L1 Status $\geq 50\%$) noch nicht erreicht; im Chemotherapie Arm betrug es 14,2 Monate (HR 0,57). Das PFS betrug 8,2 Monate (Cem) versus 5,7 Monate (Chemotherapie) (HR 0,54, $p < 0,001$). CTC Grad 3/ 4 Nebenwirkungen traten in 28% der Patienten im Cemiplimab Arm und in 39% der Patienten im Chemotherapie Arm auf. CTC Grad 5 Toxizitäten die mit der Therapie assoziiert werden konnten traten in Cemiplimab Arm in 9 Patienten (3%) auf und waren in 4 Patienten kardiologischer Natur.

Fazit: für Pembrolizumab liegen zwei randomisierte Phase-III-Studien vor (für Atezolizumab und Cemiplimab eine), die die Überlegenheit der ICI in der Monotherapie gegenüber einer platin-basierten Chemotherapie in der Erstlinientherapie bei Patienten mit einem NSCLC mit einem PD-L1-Status ≥ 50 % bzw. TC3/IC3 zeigen. Außerdem ist die Nebenwirkungsrate unter ICI (ausgenommen immun-bezogener Nebenwirkungen) deutlich niedriger gewesen als unter Chemotherapie; zudem bei Pembrolizumab die Lebensqualität signifikant besser (für Atezolizumab liegen noch keine Ergebnisse vor). Zusammen mit einer 5-Jahres Überlebensrate von 29,6% für PD-L1 hoch positive Patienten in der Erstlinie (aus einer Phase IB Studie) stellt die Pembrolizumab-Monotherapie eine wichtige Therapieoption bei Patienten mit nicht-plattenepithelialen NSCLC und PD-L1-Überexpression (≥ 50 %) dar. Auch Atezolizumab kann als Monotherapie in dieser Gruppe eingesetzt werden. Für Patienten mit einem PD-L1 Status von 1-49 % (analog TC2/3 IC 2/3) ist die Therapie bestenfalls als gleichwertig zur Chemotherapie einzustufen. Für diese Subgruppe von Patienten mit mittlerer PD-L1 Expression liegt derzeit jedoch keine Zulassung vor. Die neueste Zulassung stellt Cemiplimab dar, das bei NSCLC Patienten mit einer PD-L1 Expression von $\geq 50\%$ einer Chemotherapie überlegen war. Eine Zulassung liegt hier auch für Patienten im Stadium III vor, bei denen eine Radiochemotherapie nicht durchgeführt werden kann. Nach einer negativen Studie gibt es für den Einsatz von Nivolumab (oder andere ICI) in der palliativen Erstlinientherapie als Monotherapie derzeit keine Empfehlung und keine Zulassung.

Hintergrund Dauer der Systemtherapie

Bezüglich der Dauer der Systemtherapie liegen lediglich die Studiendaten vor, die in aller Regel 4 Zyklen einer Kombinationstherapie aus Chemotherapie + ICI vorgaben, gefolgt von einer Erhaltungstherapie bis zur Progression oder nicht tolerablen Toxizität. In den Kombinations-Studien mit Atezolizumab waren 4 oder 6 Zyklen Therapie möglich.

In Phase-III-Studien variierte die Dauer der ICI Therapie von zwei Jahren bis hin zum Tumorprogress oder zum Verlust des klinischen Benefits. Daten von Phase-I-Studien zeigten unabhängig von der Dauer der Behandlung keinen Unterschied im Langzeitüberleben.

In den explorativen Analysen zum Überleben der Checkmate 153 Studie (Waterhouse), bei der die kontinuierliche Nivolumab-Gabe (Arm A) bis zum Progress versus Beendigung nach einem Jahr (Arm B) untersucht wurde, zeigte sich ein signifikant verlängertes PFS (HR 0,42;) und OS (HR 0,63) für Arm A. Dieser Benefit war unabhängig vom Ansprechen auf die Therapie. Auch wenn die Studie nicht adäquat gepowert war, die Effektivität zu überprüfen (der primäre Endpunkt waren Sicherheitsaspekte), zeigen die Ergebnisse doch, dass das Stoppen der Therapie nach einem Jahr das Risiko für einen Progress erhöht.

Das große Risiko eines Therapie-Stopps ist die Unwirksamkeit der ICI bei einer Re-Induktion. Es zeigt sich jedoch in Studien, dass, eine Re-Induktion bei Progress bei 70 % der Patienten zu einem erneuten klinischen Ansprechen führt. Allerdings scheint der klinische Benefit auf Patienten beschränkt zu sein, die A) alle Zyklen der Therapie per Protokoll erhalten haben, B) die frühestens ein Jahr nach ICI Stopp progredient werden und C) bei solchen Patienten die unter ICI Therapie ein Ansprechen hatten. Nach wie vor ist es jedoch im individuellen Fall eine große Herausforderung für die behandelten Kliniker zu entscheiden, wann die ICI-Therapie gegebenenfalls gestoppt wird.

Fazit: im palliativen Setting sollen in aller Regel 4 Zyklen der Chemo-ICI verabreicht werden. Nach Zwischenstaging ohne Progress sollte sich eine Erhaltungstherapie anschließen. In klinischen Studien wurden in aller Regel 2 Jahre Gesamtbehandlung durchgeführt. Da es aber bisher keine ausreichenden Daten zum Langzeitüberleben gibt, muss der Kliniker bei guter Verträglichkeit und Fehlen von Zeichen eines Progresses individuell mit dem Patienten über eine Fortführung der ICI sprechen. Die ICI Behandlung kann dann im Einzelfall bis zum Verlust des klinischen Benefits weitergeführt werden.

Hintergrund Autoimmunerkrankungen und virale Infektionen

In allen Studien zur palliativen Erstlinientherapie des NSCLC mit ICI oder Chemo-Immuntherapie waren bisher Patienten mit Autoimmunerkrankungen (wie etwa einer rheumatischen Arthritis oder einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung) ausgeschlossen. Auch Patienten mit Hepatitis oder HIV konnten nicht eingeschlossen werden. Es gibt aber neuere Erkenntnisse zu Patienten mit diesen Risikofaktoren, die im Folgenden dargestellt werden, um im Einzelfall eine Therapieentscheidung abzuwägen.

Autoimmunerkrankungen

Die Prävalenz von Autoimmunerkrankungen beim NSCLC beträgt 14 % und die meisten Erkrankungen betreffen die rheumatoide Arthritis, die Psoriasis und die Polymyalgie [1211]. Real World Daten zeigen, dass bis zu 22 % der Patienten mit NSCLC, die ICI erhalten, eine Vorgeschichte mit Autoimmunerkrankungen haben [1212], [1213].

Autoimmun-erkrankungen beim NSCLC sind des Weiteren nicht mit einer verstärkten Mortalität assoziiert [1214].

Jedoch ist die Aussagekraft der Daten zur Effektivität und Sicherheit von ICI bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen sehr eingeschränkt, Sicherheitsdaten zeigen dennoch, dass Tumor Patienten mit Autoimmunerkrankungen zwar eine höhere Inzidenz von immun bedingten Nebenwirkungen hatten, diese waren jedoch meist mild und gut zu beherrschen. Darüber hinaus führten sie sehr selten zum Abbruch der ICI Therapie [1215], [1216], [1213], [1217]. Die Inzidenz von Nebenwirkungen der CTC Grade ≥ 3 ist ähnlich zu denen der Gesamtpopulation ohne Autoimmunerkrankung [1215], [1217], [1216].

Patienten mit NSCLC und Autoimmunerkrankung haben eine Inzidenz von Nebenwirkungen der CTC Grade ≥ 3 von 11 %, sowie eine Abbruchrate von 14 %. Diese ist damit leicht höher, als die Raten, die in klinischen Studien berichtet werden. [1215]. Die Effektivität der ICI-Therapie bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen war dabei ähnlich zu der von Patienten ohne diese Erkrankungen; die Ansprechrate lag bei 22 % in einer NSCLC Kohorte [1215] und bis zu 39 % in anderen Kollektiven, die auch NSCLC Patienten beinhalteten [1217], [1216]. PFS und OS waren ähnlich für Patienten mit und ohne Autoimmunerkrankung. Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung jedoch hatten ein kürzeres Gesamtüberleben [1213], [1215], [1217], [1215]. Dabei bleibt weiterhin unklar, ob eine immunsuppressive Behandlung zu Beginn der Therapie für symptomatische Patienten, die mit ICI behandelt werden, einen möglicherweise ungünstigen Überlebens-effekt darstellt [1215], [1217]. Derzeit laufen prospektive Erhebungen für diese Patientenpopulation (NCT03656672, NCT 03816345).

virale Infektionen, vor allem Hepatis B und C sowie HIV

Klinische Studien beim hepatozellulären Karzinom, bei denen ICI eingesetzt wurden, zeigten eine Effektivität unabhängig vom Virusstatus und es wurden keine Fälle mit HPV/HCV Aktivierung berichtet [1218], [1219]. In einer weiteren Studie mit 14 Tumorpateinten die eine Hepatitis B aufwiesen, konnte keine vermehrte Toxizität in Bezug auf Viruslast gefunden werden [1220]. 223 Patienten mit Hepatitis C und fortgeschrittenen soliden Tumoren erhielten eine ICI Therapie. Keiner der Patienten hatte eine HCV Reaktivierung oder eine HCV assoziierte Hepatitis [1221].

Beim NSCLC wurden in einer Studie 237 Patienten mit ICI behandelt; davon hatten 14 % eine HPV Infektion. Die Inzidenz von immun-bedingten Nebenwirkungen war ähnlich zu der Gruppe von Patienten ohne HPV. Es zeigte sich aber häufiger eine CTC Grad ≥ 3 Hepatitis. (12,5 % versus 1,9 %; $P = 0,0021$) [1222].

Die Inzidenz von Lungenkarzinomen war bei HIV-Patienten generell höher als in der Kontrollgruppe ohne HIV (IRR 2,38); möglicherweise bedingt durch die höhere Prävalenz des Rauchens bei HIV infizierten Personen [1223]. Insgesamt sind bis zu 40 % der HIV Patienten Raucher, also etwa doppelt so viele wie in der allgemeinen Bevölkerung [1224]. Zusätzlich ist das generelle Überleben der Patienten mit HIV und Lungenkarzinomen schlechter als außerhalb dieser Subgruppe [1225].

In einer retrospektiven Auswertung von Tumorpateinten mit HIV, die eine ICI Therapie erhalten haben (davon waren 30 % NSCLC Patienten), konnte gezeigt werden, dass der HIV Status die Effektivität der ICI nicht einschränkt. Sie waren grundsätzlich gut toleriert worden und bei 93 % der Patienten blieb das HI Virus unter der Therapie weiterhin unterdrückt [1226]. Zusätzlich zeigten zwei prospektive Studien ein gut tolerables

Sicherheitsprofil ohne virale Reaktivierung sowie eine gute Aktivität bei fortgeschrittenen Tumoren, einschließlich dem NSCLC [1227], [1228]. Die ICI Therapie kann hypothetisch sogar die HIV spezifische Immunität erhöhen, da das durch die Immuntherapie gestärkte Immunsystem HIV Reservoirs zerstören kann, die trotz retroviraler Therapie im Körper verbleiben [1149]. Es wird empfohlen CD 4 und CD8 während der ICI Therapie engmaschig zu monitorieren.

Hintergrund Nicht-ICI-basierte Therapien

Wenn eine ICI basierte Therapie nicht in Frage kommt, der Patient aber in einem guten Allgemeinzustand (ECOG 0-1) ist, soll im Einzelfall eine platinbasierte Chemotherapie oder Monotherapie angeboten werden. Im Folgenden werden daher noch einmal einzelne Aspekte der palliativen Chemotherapie/Kombinations-Chemotherapie beleuchtet.

Platin-basierte Kombinationschemotherapie

In die 1995 publizierte Metaanalyse eingeschlossen waren 11 Studien, darunter 8 mit einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie (778 Patienten). In den Studien mit cisplatinbasierter Kombination belegt die Metaanalyse eine signifikante, wenn auch absolut geringe, Verbesserung der medianen Überlebenszeit im Vergleich zu BSC (HR 0,73; $p < 0,0001$; mediane Überlebensverlängerung 6 Wochen, bzw. 10%ige Verbesserung des Überlebens nach einem Jahr 5% vs. 15%) [782]. Dies zeigt auch eine randomisierte Phase-III-Studie (725 Patienten) im Vergleich von 4 verschiedenen cisplatinbasierten Chemotherapieregimen gegenüber BSC (HR 0,77; $p = 0,0006$, mediales Überleben 8 vs. 5,7 Mon.) [1190]. Zudem belegen zwei weitere kleinere Phase-III-Studien einen signifikanten Überlebensvorteil zugunsten einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie [781], [783]. In einer dieser Studien wurde die Lebensqualität bewertet; es zeigte sich eine Verbesserung unter cisplatinbasierter Kombinationschemotherapie, nicht aber unter BSC [781]. Für Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) kann somit die Evidenz für einen Überlebensvorteil einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie gegenüber BSC als sicher angesehen werden.

In Anbetracht der absolut gesehen nur geringen medianen Überlebensverlängerung ist die Evaluation des Allgemeinzustands und der Patientenpräferenz sowie die sorgfältige Aufklärung über Nutzen und Schaden der Therapie von besonderer Bedeutung.

Als Kombinationspartner stehen die Zytostatika der zweiten Generation wie Etoposid, Vindesin, Mitomycin und Ifosfamid oder der sog. dritten Generation, wie Gemcitabin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Docetaxel, Vinorelbin und Pemetrexed zur Verfügung. Im Vergleich zu best-supportive-care haben die Drittgenerationszytostatika in der Monotherapie ihren Vorteil für das Gesamtüberleben gezeigt [1191], [1192] und sind mittlerweile in der Kombination mit Cisplatin als untereinander äqui-effektiv etabliert [1193], [1194], [1195]. Für die Kombination Cisplatin/Pemetrexed wurde in einer randomisierten Studie Äquieffektivität zu Cisplatin/Gemcitabin gezeigt; eine explorative Subgruppenanalyse zeigte für nicht-Plattenepithelkarzinome eine um 1,4 Monate bessere mediane Überlebenszeit mit Cisplatin/Pemetrexed [1196] und führte zur Zulassung zur Behandlung von Nicht-Plattenepithelkarzinomen.

Die Frage der Überlegenheit von Drittgenerations-Cisplatin Kombinationen gegenüber Zweitgenerations-Cisplatin-Kombinationen wurde in einer Reihe von Phase-III-Studien ohne einheitliches Ergebnis überprüft [1195], [787], [762], [788], [789], [790].

Drei prospektiv randomisierte Studien zeigen einen signifikanten Überlebensvorteil von Drittgenerations-Kombinationen gegenüber Zweitgenerations-Kombinationen (Cisplatin / Vinorelbin versus Cisplatin / Vindesin [787]; Carboplatin / Gemcitabin versus Mitomycin, Cisplatin, Ifosfamid) [790]; Cisplatin / Docetaxel versus Cisplatin / Vindesin [1017].

In zwei Metaanalysen wurden Effekte von Drittgenerations-Zytostatika gegenüber Zweitgenerationszytostatika untersucht. Eine Metaanalyse überprüfte die Effektivität von Gemcitabin-Kombinationen gegenüber einer Monotherapie sowie einer Zwei- bzw. Dreifachtherapie von II. und III. Generationssubstanzen. Die getrennte Analyse der Studien mit Kombinationschemotherapie zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für die Kombination Gemcitabin und Cisplatin gegenüber der Kombination von Platin-derivat und Zweitgenerationszytostatikum [1197]. In einer zweiten Metaanalyse wurde in der platinbasierten Kombinationstherapie Docetaxel gegen Vincaalkaloide (Vinorelbin oder Vindesin) verglichen. Docetaxel war statistisch signifikant überlegen gegenüber Vinkaalkaloiden hinsichtlich Überleben und Toxizität [1198]. Diese Metaanalyse wurde auf Basis individueller Patientendaten aktualisiert und kommt zum identischen Ergebnis hinsichtlich der klinischen Effektivität [1199].

Therapiedauer

In zwei randomisierten Studien wurde die Zeitdauer der Chemotherapie geprüft. Eine Studie sollte einen Unterschied der 6-monatigen Überlebensrate von > 33% bzw. der medianen Überlebenszeit (MÜZ) von 4 auf 6 Monate beim Vergleich von 3 versus 6 Zyklen Mitomycin/Vinblastin/ Cisplatin zeigen. Ein Unterschied wurde nicht festgestellt (MÜZ 6 versus 7 Monate; $p = 0,2$); allerdings erhielten im Vergleichsarm nur 31% der Patienten 6 Zyklen Chemotherapie [1229]. In einer weiteren Studie sollte ein Unterschied in der 1-Jahres-Überlebensrate von 15% gezeigt werden. Geprüft wurde die Gabe von 4 Zyklen Carboplatin / Paclitaxel versus fortlaufender Gabe von Carboplatin / Paclitaxel bis zur Erkrankungsprogression. Im Falle der Erkrankungsprogression wurde in beiden Armen auf wöchentliche Gabe von Paclitaxel umgestellt. Weder für die Überlebenszeit noch Lebensqualität konnte die Überlegenheit eines Therapiearmes nachgewiesen werden [1230]. Aus beiden Studien wird kein Vorteil im Hinblick auf Überlebenszeit oder Lebensqualität für eine über vier Therapiezyklen hinausgehende Behandlung offensichtlich. In einer auf IPD-Basis (individual patient data) geführten Metaanalyse unter Einschluss aller randomisierten Studien, die in der Erstlinie sechs Zyklen versus eine niedrigere Zyklenanzahl einer platinbasierten Kombinationschemotherapie prüften, wird dies bestätigt [1231]. Auf Basis von vier eingeschlossenen Studien (1139 Patienten) zeigt die Analyse (3-4 Zyklen versus 6 Zyklen) lediglich einen Unterschied für das progressionsfreie Überleben (Median) von 23 Tagen (5,33 vs. 6,09 Monate; HR = 0,79, $p = 0,007$); nicht jedoch für die Remissionsrate (36,5% vs. 41,3%; $p = 0,16$) bzw. das Gesamtüberleben (8,68 vs. 9,54 Monate; HR = 0,94, $p = 0,33$). Die Ansprechrates sind mit 41,3% vs. 36,5% geringfügig höher, wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ist ($p=0,16$). Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigt die Metaanalyse eine höhere Rate von schweren Anämien (>Grad 3) bei Therapieregimen mit 6 Zyklen 7,8% vs. 2,9%) [1231].

Erhaltungstherapie (Maintenance)

Das Konzept einer Erhaltungstherapie wurde in mehreren randomisierten Studien bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (PS 0 und I) getestet. Hier wurden zur Verlängerung des Effektes einer Erstlinientherapie entweder eine Fortführung der Therapie

mit einer Substanz der Erstlinientherapie (continuation maintenance) oder ein Wechsel der Substanz nach 4 Zyklen einer platinhaltigen Erstlinientherapie (switch maintenance) untersucht. Hintergrund dieser Therapiestrategie ist das Ziel Chemotherapie-Resistenz zu vermindern, den Tumor mittels einer verlängerten Exposition gegenüber einer wirksamen Substanz zu kontrollieren sowie antiangiogene Effekte und eine Veränderung der Antitumorimmunität möglicherweise zu nutzen.

Die Studie von Fidias et al. setzte einen Meilenstein in der Entwicklung der Erhaltungstherapie. 566 Patienten wurden in dieser Phase-III-Studie untersucht [1121]. Nach 4 Zyklen Carboplatin und Gemcitabin erfolgte eine Switch Maintenance (d.h. die sofortige Gabe von Docetaxel) vs. einer Standard-Zweitlinientherapie mit Docetaxel bei Progress. Es zeigte sich eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens von 2,7 auf 5,7 Monate ($p=0,001$) jedoch konnte kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden (12,3 vs. 9,7 Monate ($p=0,0853$)). Die Studie war jedoch auch nicht gepowert, um einen Überlebensvorteil nachzuweisen. Nur 31% der Patienten konnten eine Zweitlinientherapie mit Docetaxel erhalten, was für einen Vorteil der Substanz bei frühem Einsatz spricht.

Eine Therapie mit Paclitaxel, Gemcitabin oder Vinorelbin konnte keinen Überlebensvorteil in der Erhaltungstherapie nachweisen wobei ein signifikanter Vorteil für Gemcitabin im PFS in der IFCT-GFPC 0502-Studie nachgewiesen wurde [1155], [1156], [1157], [1158], [1159], [1160], [1161]. Hier wurde eine Continuation-Maintenance mit Gemcitabin mit einer Switch Maintenance mit Erlotinib und Best Supportive Care verglichen wurden. Das Mediane PFS für Gemcitabine vs. Erlotinib vs. Best supportive Care war 3,8 Monate ($p < 0,001$, HR = 0,56, 95%CI: 0,44-0,72) vs. 2,9 Monate ($p = 0,003$, HR = 0,69, 95% CI: 0,54-0,88) vs. 1,9 Monate. Das medianes OS betrug für Gemcitabine vs Erlotinib vs Best Supportive Care 12,1 Monate vs. 11,4 Monate vs. 10,8 Monate. Patienten mit Plattenepithelkarzinom zeigten ebenfalls ein Ansprechen auf die Therapie ohne signifikanten Überlebensvorteil.

Pemetrexed zeigte in zwei randomisierten Phase-III-Studien eine Verbesserung des Überlebens (OS) und des progressionsfreien Überlebens (PFS) in der Erhaltungstherapie. In der ersten Studie (JMEN) wurde nach 4 Zyklen einer Kombinationschemotherapie und bei ausbleibendem Progress in einen Pemetrexed oder Placebo Arm randomisiert (switch maintenance). Pemetrexed verbesserte das PFS (4,3 gegen 2,6 Monate, HR 0,50 (95% CI 0,42–0,61); $p<0,0001$) und das Gesamtüberleben (13,4 gegen 10,6 Monate, HR 0,79 (95% CI 0,65–0,95); $p=0,012$). In einer geplanten Subgruppenanalyse zeigte sich kein Vorteil für Patienten mit Plattenepithelkarzinom ($n=128$) jedoch bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen ein 5-monatiger Überlebensvorteil mit Pemetrexed (15,5 Monate vs 10,3 Monate; HR, 0,70; 95% CI 0,56-0,88; $P=0,002$). Im Kontrollarm lag der Anteil der Patienten, die bei Progress mit Pemetrexed behandelt wurden, unter 20%. Somit lässt die Studie formal keine vergleichende Aussage über einen Maintenance-Einsatz von Pemetrexed vs. einem frühen Einsatz im Rezidiv zu.

In der zweiten Studie (PARAMOUNT) wurde Pemetrexed nach 4 Zyklen mit Cisplatin und Pemetrexed als Monotherapie (continuation maintenance) fortgeführt im Vergleich zu einem Placebo-Arm [1200], [1201], [1202], [1203]. Hier zeigte sich eine Verbesserung des PFS (4,1 vs. 2,8 Monate, HR 0,62 (95% CI 0,49–0,79); $p<0,0001$) und des Gesamtüberleben (13,9 versus 11,0 Monate, HR 0,78 (95% CI 0,64–0,96); $p=0,0195$). Allerdings erhielten weniger Patienten eine Zweitlinientherapie mit Pemetrexed-Arm bzw. eine Zweitlinienchemotherapie als im Therapiearm. Die Chemotherapie-assoziierten Grad 3,4 Nebenwirkungen betrugen im Pemetrexed /Placebo Arm: 9% / <1%, $p<0,0001$. Nicht-hämatologische NW der Grade 3-5 waren im

Pemetrexed-Arm höher als im Placebo-Arm: 9 vs. 4%, $p=0,080$). Die häufigste Therapie-assoziierte NW Grad 3-4 im Pemetrexed-Arm war Anämie (4%), Granulozytopenie (4%) und Fatigue (4%), im Placebo Arm (<1%), (0%), (<1%). Die Lebensqualität war mit der Pemetrexed-Erhaltungstherapie nicht negativ beeinflusst

Eine weitere Studie prüfte das Prinzip einer Switch Maintenance mit Erlotinib vs. einer Continuous Maintenance mit Gemcitabin nach einer Induktionstherapie mit Gemcitabin und Cisplatin [1232]. Primärer Endpunkt war das PFS, sekundärer Endpunkt das OS. Im dritten Arm wurde keine Erhaltungstherapie appliziert. Alle Patienten erhielten bei Progress eine Therapie mit Pemetrexed. Der primäre Endpunkt PFS war signifikant mit Gemcitabine (Median, 3,8 v 1,9 Monate, HR 0,56, $p < 0.001$) und mit Erlotinib (Median, 2,9 vs 1,9 Monaten HR, 0,69, $P = .003$) gegenüber Beobachtung verbessert. Das Überleben war nicht-signifikant verbessert.

Der Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib wurde in der SATURN-Studie in der Erhaltungstherapie untersucht [1233]. Nach 4 Zyklen einer Platindublette wurde Erlotinib gegen Placebo randomisiert. Das PFS verbesserte sich (12,3 vs. 11,1 Wochen, HR 0,79 (95% CI 0,51–0,82); $p < 0,0001$) und das Gesamtüberleben bei Patienten die kein Progress entsprechend RECIST nach der Erstlinientherapie hatten (11,9 vs. 9,6 Monate, HR 0,72 (95% CI 0,59–0,89); $p = 0,0019$). Nicht jedoch bei Patienten die eine partielle Remission oder besser erreichten (HR 0,94; 95% CI, 0,74–1,20; $p = 0,618$; medianes Gesamtüberleben 12,5 bzw. 12,0 Monate). Dies führte zunächst zur Zulassung von Erlotinib als Switch Maintenance bei Patienten mit stabiler Erkrankung nach Induktionstherapie.

In einer retrospektiven, explorativen Auswertung der Saturn Studie zeigte sich bei Patienten mit einer EGFR-Mutation ein deutlich besserer Effekt im PFS (HR 0,1, $p < 0.01$; Erlotinib vs Placebo) als bei den Patienten mit einem EGFR-Wildtyp (HR 0.78; $p = 0.019$). Allerdings stand nicht bei allen Patienten Material für eine molekulare Analyse zur Verfügung [1234].

In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie IUNO wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Erhaltungstherapie mit Erlotinib nach vier Zyklen einer platinbasierten First-Line-Standardchemotherapie bei Patienten mit nicht mutiertem NSCLC im Vergleich zu Erlotinib bei Progress nicht mehr positiv bewertet (HR = 1.02; 95% CI: 0.85, 1.22; $p = 0.8183$). Die Zulassung der First-Line-Erhaltungstherapie wurde deshalb beschränkt auf Patienten mit unverändertem Krankheitszustand nach Erstlinien-Chemotherapie, deren Tumoren eine aktivierende EGFR-Mutation aufweisen.

Faktoren, die somit für einen Erfolg der Erhaltungstherapie sprechen sind Grad des Ansprechens auf die Erstlinienchemotherapie, Performance Status, Histologie und molekulare Marker. Erheblicher Diskussionsbedarf besteht weiterhin bezüglich der Studienendpunkte, der Anzahl der Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhielten, der Lebensqualität, dem Stellenwert einer Therapiepause sowie den Kosten der Therapie.

Stellenwert der Monochemotherapie

Bei älteren Patienten (> 70 Jahre) wurde in einer randomisierten Studie (ECOG 2, 24%; > 2 Komorbiditäten, 21%) der Stellenwert einer Monochemotherapie (Vinorelbin) im Vergleich zu BSC geprüft. Tumorbedingte Symptome (Schmerz, Dyspnoe) und mediane Überlebenszeit waren signifikant gebessert bzw. verlängert, während chemotherapiebedingte Nebenwirkungen (Neuropathie; Obstipation) signifikant zunahmen. In einer weiteren randomisierten Studie bei älteren Patienten (> 70 Jahre; ECOG 2, 19%;

> 2 Komorbiditäten, 66%) wurde eine Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Vinorelbin im Vergleich zur Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin geprüft. Eine Überlegenheit (Verbesserung der medianen Überlebenszeit) der Kombination im Vergleich zur Monotherapie konnte nicht gezeigt werden [1192]. Die Studien zeigen, dass Patienten, bei denen aufgrund von Komorbidität oder Allgemeinzustand eine platinbasierte Kombinationschemotherapie nicht möglich ist, von einer Monotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum profitieren (Symptomenkontrolle; mediane Überlebenszeit).

Cisplatin versus Carboplatin in der Kombinationschemotherapie

In einer Metaanalyse auf non-IPD (Individual Patient Data) Basis wurden 8 randomisierte Studien eingeschlossen, die Cisplatin (75-120 mg/m²) + Kombinationspartner mit Carboplatin (in 3 Studien 300-500 mg/m²; in 5 Studien AUC 5-6) + Kombinationspartner verglichen. Kombinationspartner war in 3 Studien Etoposid, Vindesin, Vinblastin oder Mitomycin C und in 5 Studien Gemcitabin oder Taxan. Die Analyse aller Studien zeigt für Cisplatin eine signifikante Verbesserung der Remissionsrate (HRa 1,36; $p < 0,001$) ohne signifikante Verbesserung der Überlebenszeit. Die Subgruppenanalyse der Studien, in denen Gemcitabin oder Taxan als Kombinationspartner eingesetzt wurde, zeigt für Cisplatin eine signifikante Verbesserung der Remissionsrate (HR 1,38; $p = 0,001$) und eine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit (HR 1,1; $p = 0,04$) [1235].

In einer weiteren Metaanalyse auf IPD (Individual Patient Data) Basis wurden 9 randomisierte Studien eingeschlossen (Altersmedian der Patienten 60 Jahre; ECOG 0,1-83%). Für Cisplatin zeigt sich eine signifikante Verbesserung der Remissionsrate (30% vs. 24%; OR 1,37; $p < 0,001$) ohne signifikante Verbesserung der Überlebenszeit (OR 1,07; $p = 0,1$). Die Subgruppenanalyse der Studien, in denen Gemcitabin, Vinorelbin oder Taxan als Kombinationspartner eingesetzt wurde, zeigt für Cisplatin eine signifikante Verbesserung der Remissionsrate wie auch signifikante Verbesserung der Überlebenszeit (OR 1,11; $p < 0,05$) [1236].

Die Metaanalysen belegen, dass Cisplatin im Vergleich zu Carboplatin in der Kombinationstherapie mit einer weiteren Substanz zu einer signifikant höheren Remissionsrate führt und bei Kombination mit Gemcitabin, Taxan oder Vinorelbin auch die Überlebenszeit signifikant länger ist. Daher wird in der Erstlinientherapie bei Patienten ohne ausschließende Komorbidität bevorzugt die Behandlung mit Cisplatin empfohlen. Bei relevanter Komorbidität (Herzinsuffizienz; Niereninsuffizienz) sollte Carboplatin bevorzugt werden).

Ein aktuelles Update der Cochrane-Metaanalyse [1237], in der 2 weitere randomisierte Studien inkludiert wurden, relativiert den Vorteil von Cisplatin gegenüber Carboplatin weiter. Erneut konnte kein signifikanter Überlebensvorteil für Cisplatin festgestellt werden (HR 0.99, 95% CI: 0.82-1.20; 10 randomisierte Studien, $n=2515$). Auch die Subgruppenanalysen für Gemcitabine, Paclitaxel und Docetaxel blieben ohne signifikanten Überlebensvorteil. In einer weiteren Subgruppen(meta-)analyse von 6 randomisierten Studien zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil für Carboplatin, wenn im Vergleichsarm niedrige Cisplatin Dosen (40-80 mg/m²) zum Einsatz kamen (HR 1.15, 95% CI 1.03-1.28).

Allerdings sind in den publizierten Metaanalysen bislang weder die Studien mit Bevacizumab, bei denen als Kombinationspartner häufig Carboplatin eingesetzt wurde,

noch die Daten der Pemetrexed-Kombinationstherapie enthalten, welche als Chemotherapiestandard für das nicht-plattenepitheliale NSCLC in erster Linie gelten und auch die Basistherapie für die zugelassenen Chemo-Immuntherapien in dieser Indikation darstellen. Auch die Daten zur Kombination von nab-Paclitaxel und Carboplatin sind in der Metaanalyse nicht berücksichtigt. Die Frage, ob die vermeidlichen Unterschiede der Platinderivate in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit durch die Hinzunahme einer (oder zweier) ICI zur Erstlinientherapie betont oder abgeschwächt werden bleibt abzuwarten und kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht beantwortet werden. Daher sind bei erwarteten Komplikationen durch Cisplatin oder auch Patientenwunsch wegen der höheren Nebenwirkungen Kombinationen mit Carboplatin empfehlenswert.

8.6.3.2 Systemtherapie (Zweitlinie) bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen

8.105	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	NSCLC-Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IV mit ECOG 0-2 ohne Kontraindikationen sollte eine weitere Therapielinie angeboten werden. Diese richtet sich nach der erfolgten Erstlinientherapie.	
Evidenzlevel 2	[1238] , [1239] , [1240] , [1177] , [1176] , [1241] , [1242] , [1243]	
	Starker Konsens	

8.106	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	NSCLC-Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IV mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ und ECOG 0-2 ohne Kontraindikationen, die in der Erstlinie Atezolizumab oder Cemiplimab oder Pembrolizumab, erhalten haben, sollte für die Zweitlinie eine platinbasierte Chemotherapie angeboten werden. Therapieoptionen sind:	
	• Cis- oder Carboplatin, Pemetrexed, Gemcitabin oder Vinorelbin • Carboplatin, (nab-) Paclitaxel $\pm$ Bevacizumab	
Evidenzlevel 2	[1244] , [1240]	
	Starker Konsens	

8.107	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	NSCLC-Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IV, die in der Erstlinie eine Immunchemotherapie erhalten haben, sollte eine weitere Therapielinie angeboten werden. Therapieoptionen sind: • Docetaxel ± Nintedanib oder Ramucirumab • Pemetrexed	
Evidenzlevel 2	[1245], [1174]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie haben die meisten Patienten in der Erstlinie abhängig vom PD-L1 Status eine Immun-, bzw. Immunchemotherapie erhalten. Einschränkung muss daher erwähnt werden, dass für diese Therapiesituation keine prospektiv-randomisierten Studiendaten herangezogen werden können. Die Studien zu Docetaxel, ggf. in Kombination mit Angiogenese-, bzw. Multikinaseinhibitoren erfolgten sämtlich nach platinbasierter Chemotherapie.

In der Behandlung von vorbehandelten Patienten mit einem fortgeschrittenen nicht-plattenepithelialen NSCLC konnte in zwei randomisierten Phase-III-Studien eine verbesserte Wirksamkeit einer Kombination eines Angiogenese-Inhibitors mit einer Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Chemotherapie nachgewiesen werden [1174], [1240].

Nintedanib wurde in der LUME-Lung-1-Studie in Kombination mit Docetaxel bei 1314 Patienten mit einem vorbehandelten NSCLC mit der Kombination Placebo/Docetaxel verglichen. Die Nintedanib-Dosis betrug 200 mg zweimal täglich an den Tagen 2 bis 21 eines 3-wöchentlichen Behandlungszyklus mit Docetaxel.

In dieser Studie war das PFS zugunsten der Kombination mit Nintedanib signifikant verbessert (medianes PFS +0.7 Monate, HR 0.79, in der Population der Patienten mit einem Adenokarzinom: median 4,2 vs. 2,8 Monate, HR 0,84) [1240].

Bei vergleichbarer Überlebenszeit in der ITT fand sich eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit bei Patienten mit einem Adenokarzinom (Mediane Überlebenszeit: 12.6 versus 10,3 Monate, HR 0.83). Zusätzlich zeigte sich in einer präspezifizierten Analyse der Überlebenszeit von Patienten mit einem Adenokarzinom, die innerhalb von 9 Monaten nach Beginn der Erstlinientherapie einen Progress hatten, eine zusätzliche Verlängerung der Überlebenszeit für die Kombination Docetaxel/Nintedanib im Vergleich zu Docetaxel (Mediane Überlebenszeit: 10.9 versus 7.9 Monate, HR 0.75) [1240]. In einer weiteren explorativen Analyse für primär progrediente Patienten betrug die HR für das Überleben 0,62 (Mediane Überlebenszeit: 9.8 versus 6.3 Monate).

Unter der Kombination wurden gehäuft gastrointestinale Nebenwirkungen und ein transienter Anstieg der Leberenzyme beobachtet.

Die Kombination Docetaxel/Nintedanib nach vorangegangener Immuntherapie wurde in einer prospektiven nicht-interventionellen Studie untersucht, Ergebnisse sind bislang für 22 Patienten publiziert worden (Grohé C et al., Future Medicine 2019; DOI: 10.2217/fon-2019-0262). Das PFS betrug 5.5 Monate (95% CI: 1.9–8.7), die Ansprechrate lag bei 58%.

In der Revel-Studie wurde der anti-VEGFR 2 Antikörper Ramucirumab in einer Dosis von 10 mg/kg KG alle 3 Wochen in Kombination mit Docetaxel bei 1253 Patienten mit einem vorbehandelten NSCLC mit der Kombination Placebo/Docetaxel verglichen. Sowohl für die Überlebenszeit (Mediane Überlebenszeit: 10.5 versus 9.1 Monate, HR 0.86) wie auch für das PFS (Gewinn medianes PFS 1.5 Monate, HR 0.76) zeigte sich eine signifikante Verbesserung bei verstärkter Knochenmarkstoxizität, Mukositis und Fatigue. In der Subgruppenanalyse der nicht-Plattenepithelkarzinome betrug das Überleben 11,1 Monate vs. 9,7 Monate, HR 0,83) [1174].

Für Patienten ohne Immuntherapie in der Erstlinie liegen Daten zu den PD-1 Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab sowie für den PD-L1 Inhibitor Atezolizumab vor.

Die Checkmate 57-Studie [1239] überprüfte die Effektivität einer Zweitlinientherapie mit Nivolumab bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen gegenüber der Standard-Chemotherapie Docetaxel. 592 Patienten wurden auf eine Behandlung mit Nivolumab 3 mg / kg KG alle 2 Wochen bzw. einer Chemotherapie mit Docetaxel 75 mg/m² alle drei Wochen randomisiert. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Dieses war mit Nivolumab gegenüber der Chemotherapie signifikant verlängert (12,2 vs. 9,4 Monate, HR 0,73, p = 0.002). Das 1-Jahres-Überleben betrug 51 % vs. 39 % (Nivolumab vs. Docetaxel). Mit Nivolumab zeigte sich ebenfalls eine signifikant verbesserte Ansprechrate 19 % vs. 12 % (p=0.02). Hinsichtlich des PFS zeigte sich kein einheitliches Bild, dieses war mit Nivolumab kürzer als mit Docetaxel 2,3 vs. 4,2 Monate), allerdings war der Anteil an Patienten ohne Progress nach einem Jahr unter Nivolumab höher als mit Docetaxel (19 % vs. 8 %). Der Effekt von Nivolumab war abhängig von der PD-L1 Expression, die in einer retrospektiven Analyse explorativ ermittelt wurde. Bei Patienten mit einer Expression < 1 %, 5 % oder 10 % bestand kein Überlebensunterschied zwischen beiden Armen. Hingegen zeigte sich bei Patienten mit PD-L1 Expression > 1 %, 5 % oder 10 % ein signifikanter und mit dem Ausmaß der Expression zunehmender Überlebensvorteil gegenüber Docetaxel. Behandlungsassoziierte Nebenwirkungen traten unter Nivolumab deutlich seltener auf (54 % vs. 10 %) [1239].

Offensichtlich sind immuntherapeutische Ansätze mit Checkpoint-Inhibitoren somit vor allem bei Nachweis einer PD-L1 – Expression erfolgversprechend. In explorativen Analysen zeigte sich bei Patienten mit einer aktivierenden EGFR-Mutation und Nie- bzw. Wenigrauchern kein Vorteil einer Behandlung mit Nivolumab. Nivolumab ist bei nicht-plattenepithelialen NSCLC unabhängig vom PDL1-Status zugelassen.

Der zweite in der Zweitlinientherapie geprüfte Immun-Checkpoint-Inhibitor ist der nicht voll humanisierte anti-PD1 Antikörper Pembrolizumab. In einer Phase-I/II-Studie betrug das Ansprechen bei PD-L1 Hochexprimieren (≥50 %) 45,2 % [1246]. Diese Daten wurden in einer Phase-III-Studie gegenüber Docetaxel überprüft [1238]. Es wurden nur PD-L1 positive Patienten eingeschlossen, das Ergebnis der zentralen Testung musste abgewartet werden, dies führte zu einer Rekrutierung von etwa 60 % der ge-

screenten Patienten. 1034 Patienten wurden eingeschlossen, 345 erhielten Pembrolizumab 2 mg/kg, 346 Pembrolizumab 10 mg/kg, und 343 Docetaxel 75 mg/m². Das mediane OS betrug 10,4 Monate mit Pembrolizumab 2 mg/kg, 12,7 Monate mit Pembrolizumab 10 mg/kg, und 8,5 Monate mit Docetaxel. Die Unterschiede zwischen Pembrolizumab und Docetaxel waren jeweils signifikant (HR 0,71, 2 mg /kg KG, $p=0.0008$, HR 0.61, $p<0.0001$). Das mediane PFS betrug 3,9 Monate mit Pembrolizumab 2 mg/kg, 4,0 Monate mit Pembrolizumab 10 mg/kg, und 4,0 Monate mit Docetaxel, diese Unterschiede erreichten nicht das in der Studie präspezifizierte Signifikanzniveau von $p<0,001$. Bei Patienten mit einer PD-L1 Expression von mehr als 50 % war das mediane OS signifikant durch Pembrolizumab verlängert, 14,9 (2 mg) (HR 0,54, $p=0,0002$) bzw. 17,3 (HR 0,5, $p<0,0001$) vs. 8,2 Monate (Docetaxel). Grad 3–5 behandlungsassoziierte Nebenwirkungen traten unter Pembrolizumab seltener auf (13 % bei 2 mg/kg, 16 % bei 10 mg/kg, 35 % bei Docetaxel). Die Rate immunvermittelter Nebenwirkungen war mit Immuntherapie jedoch deutlich höher (21,5 vs. 9,1 %).

Der dritte Immuncheckpoint-Inhibitor, für den Phase-III-Daten vorliegen, ist der anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab. Dieser wurde in der OAK-Studie in der Zweitlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem NSCLC aller Histologien und unabhängig von der PD-L1-Expression gegen den Zweitlinienstandard Docetaxel überprüft. Im Gegensatz zu den Studien mit Nivolumab und Pembrolizumab wurde sowohl die Expression von PD-L1 auf Tumor (TC)- als auch Immunzellen (IC) untersucht und die Patienten anhand des Expressionsniveaus in drei Strata eingeteilt: Hohe Expression (TC3/IC3), mittlere Expression (TC1-2/IC1-2) und fehlende Expression (TC0/IC0). Von 2050 gescreenten Patienten wurden 1225 Patienten in die Studie eingeschlossen und auf Atezolizumab 1200 mg i.v. alle 3 Wochen und Docetaxel 75 mg/m² i.v. alle 3 Wochen randomisiert. Das statistische Design wurde im Laufe der Studie geändert und die Anzahl der rekrutierten Patienten von 850 auf 1225 erhöht. Der primäre Endpunkt war die Überlebenszeit in der ITT Population (850 Patienten) bzw. der TC1/2/3 oder IC 1/2/3 Population. Das mediane Überleben in der ITT-Population betrug mit Atezolizumab 13,8 gegenüber 9,6 Monaten für Docetaxel (HR 0,73, $p=0,0003$), bzw. 15,7 vs. 10,3 Monate in der TC1/2/3 oder IC 1/2/3 Subgruppe. Somit wurden die koprimären Endpunkte erreicht. In der Chemotherapiegruppe erhielten 17 % der Patienten nachfolgend eine Immuntherapie, in der Regel mit Nivolumab. Eine weitere Chemotherapie erhielten 41% der Patienten in der Atezolizumabgruppe gegenüber 31 % in der Docetaxelgruppe. Das PFS war ähnlich wie in der CheckMate 057-Studie mit einer HR von 0,95 nicht verbessert und betrug nominal 2,8 Monate mit Atezolizumab gegenüber 4,0 Monaten mit Docetaxel. Das mediane Überleben war unabhängig von der PD-L1 Expression in allen Subgruppen verbessert. Die deutlichste Verbesserung zeigte sich bei Patienten mit der höchsten PD-L1 Expression (TC/IC3, 16% der ITT, HR 0.41). EGFR-mutierte Patienten hatten wiederum keinen Nutzen durch die Immuntherapie (HR 1.24). Grad 3/4 Nebenwirkungen traten bei 37 % der Patienten mit Atezolizumab und 54 % mit auf. Schwere immunvermittelte Nebenwirkungen (CTCAE-Grad ≥ 3) waren unter Atezolizumab deutlich häufiger (6,2% vs. 1 %).

Daten zur Lebensqualität (Patient-reported outcomes, PRO) liegen für Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab vor. Diese wurden mit den standardisierten Lebensqualitätsfragebögen LCSS, EORTC QLQ C30, LC13 und eEUROQoL-5D erhoben.

Zeit zur Symptomverschlechterung/Health-related quality of life (HRQoL):

Eine Behandlung mit Nivolumab führte zwar zu keiner signifikanten Verbesserung des LCSS-Scores in Woche 12, anschließend verschlechtern sich die Symptome unter Docetaxel jedoch statistisch signifikant stärker als unter Nivolumab. [1242]

In der Keynote-010 Studie zeigte sich nach 12 Wochen Behandlung ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel von 8,3 Punkten [95% CI, 2,42-14, 26]; $P = 0.006$ [1243]

Atezolizumab führte in der OAK-Studie zu einer Verzögerung der Verschlechterung körperlicher Symptome (HR 0.75) und verbesserte numerisch die HRQoL, Insgesamt zeigten sich jedoch in beiden Armen nur moderate Unterschiede [1241].

TTFIELDS in der Zweitlinientherapie

Bei der Therapie mit TTFIELDS (Tumor Treating Fields) handelt es sich um eine Behandlung, die lokal über Arrays verabreicht wird, die auf der Haut platziert werden. TTFIELDS erzeugen elektrische Wechselfelder. Diese üben physikalische Kräfte auf elektrisch geladene Bestandteile aus, die an der Teilung von Tumorzellen beteiligt sind. Sie verlangsamen oder stoppen die Zellteilung, verursachen dadurch Zellstress und Zelltod, was zu einer Aktivierung des Immunsystems gegenüber Tumorzellen führen kann.

Die Wirksamkeit beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom wurde in der LUNAR-Studie [1179] gezeigt. Dabei handelte es sich um eine randomisierte Phase-III-Studie, in der die Behandlung mit TTFIELDS mit einer Frequenz von 150 kHz in Kombination mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor (ICI) oder Docetaxel gegenüber der Systemtherapie allein geprüft wurde.

Eingeschlossen wurden Patienten mit einem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom im Stadium IV nach Versagen einer platinbasierten Kombinationschemotherapie. Ebenfalls teilnehmen konnten Patienten, die in einem früheren Stadium eine Platinkombination erhalten hatten und progredient waren. 276 Patienten erhielten in einer 1:1-Randomisation TTFIELDS und die Systemtherapie entsprechend der Auswahl des Prüfarztes oder die alleinige Systemtherapie. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS). Sekundäre Endpunkte umfassten das OS in den ICI- bzw. Docetaxel-Subgruppen, die Lebensqualität sowie Sicherheit. Stratifikationsmerkmale waren die Systemtherapie (ICI vs. Docetaxel), die Histologie (Plattenepithelkarzinom vs. Nicht-Plattenepithelkarzinom) und die geographische Region.

Der primäre Endpunkt wurde erreicht. Die TTFIELDS-Therapie erbrachte in Kombination mit einem ICI oder Docetaxel einen signifikanten Vorteil im medianen Gesamtüberleben in der ITT-Population von 13,2 Monaten im Vergleich zu ICI oder Docetaxel allein mit 9,9 Monaten (HR: 0,74 [95% KI: 0,56; 0,98]; $p = 0,035$). Die 1-, 2-, und 3-Jahres-Überlebensraten betrugen 53%, 27% und 18% für die Population im experimentellen Arm gegenüber 42%, 21% und 7% in der Standardpopulation.

Das mediane OS der Subpopulation, die mit TTFIELDS und ICI behandelt wurde, wurde mit 18,5 versus 10,8 Monaten signifikant gegenüber ICI allein verlängert (HR: 0,63 [95% KI: 0,41; 0,96]; $p = 0,030$). Das mediane OS der Subpopulation, die TTFIELDS und Docetaxel erhalten hatten, wurde gegenüber Docetaxel allein nicht statistisch-signifikant verlängert. Der tendenzielle Vorteil betrug 11,1 vs. 8,7 Monate (HR: 0,81 [95% CI: 0,55; 1,19]; $p = 0,28$).

Der allgemeine Gesundheitszustand, der über den EORTC QLC-C30 erhoben wurde, blieb in beiden Studienarmen während der 54-wöchigen Nachbeobachtungszeit stabil. Es gab keinen statistischen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der LUNAR-Studie gab es unter TTFIELDS keine neuen Sicherheitssignale hinsichtlich der systemischen Toxizitäten der ICI oder von Docetaxel. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse der CTC-Grade 3 und höher war zwischen den Armen vergleichbar (59% bzw. 56%). Eine Besonderheit bei der Anwendung der TTFIELDS das vermehrte Auftreten einer Dermatitis, die bei 48% der Patienten auftrat, die TTFIELDS plus ICI erhalten hatten und bei 38% der Patienten mit TTFIELDS plus Docetaxel gegenüber 2% bzw. 3% der Patienten, die mit ICI oder Docetaxel allein behandelt worden waren.

Die mediane Anwendungsdauer der TTFIELDS-Therapie betrug bei Patienten, die gleichzeitig mit ICI behandelt wurden 15 Wochen und bei Patienten, die Docetaxel erhalten hatten, 13 Wochen. In den ersten 3 Monaten war die mediane TTFIELDS-Anwendungsdauer pro Tag in den Subpopulationen vergleichbar (56% ICI vs. 57% Docetaxel).

Die Ergebnisse der LUNAR-Studie [1179] haben zur Zulassung durch die FDA und zur CE-Kennzeichnung in der EU geführt für Erwachsene mit metastasiertem NSCLC, begleitend zur Systemtherapie mit ICI oder Docetaxel, bei denen es zum Progress während oder nach einem platinbasierten Behandlungsregime gekommen ist. Da die derzeitige Datenlage auf einer Situation beruht, welche nicht mehr dem aktuellen Standard entspricht, kann momentan keine entsprechende Empfehlung zur TTFIELDS Therapie abgegeben werden.

8.6.3.3 Systemtherapie bei Patienten mit nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen und ECOG2 oder ältere Patienten

Höheres Alter (> 70 Jahre) allein, sollte kein Ausschlussgrund von einer platinbasierten Kombinationstherapie ± Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie sein. Hier spielt weniger das biologische Alter eine Rolle als vielmehr weitere prognostische Faktoren, die häufig mit höherem Alter assoziiert sind. Dazu zählen ein schlechterer Allgemeinzustand (ECOG >1) und/oder Komorbiditäten. Zudem können Chemotherapeutika aufgrund einer schlechteren Verträglichkeit bzw. einer langsameren Metabolisierung oftmals nicht so hoch dosiert werden und/oder es müssen Therapiepausen eingelegt werden.

Der ECOG-PS 2 umfasst eine heterogene Patientengruppe. Die Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit können sowohl durch die Tumorerkrankung als auch schwerwiegende Co-Morbiditäten verursacht sein. In Studien sind diese Patienten unterrepräsentiert.

Real-World-Daten zeigen einen positiven Effekt der Checkpointinhibitor-Therapie bei Patienten mit ECOG-PS 2 und mindestens 50% PD-L1-exprimierenden Tumorzellen [1180].

Nach den Erfahrungen zahlreicher Behandler profitieren Patienten mit weniger als 50% PD-L1-exprimierenden Tumorzellen, deren ECOG-PS überwiegend durch die Tumorerkrankung und weniger durch Co-Morbiditäten beeinträchtigt ist, von einer Immunchemotherapie-Kombination.

Daher können diese Patienten analog zu den Empfehlungen im Kapitel Kapitel 8.6.3.1 behandelt werden.

8.108	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei NSCLC-Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IV und ECOG 2, welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $>10\%$ auf Immunzellen aufweisen, sollte eine Monotherapie mit • Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten) oder • Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) als Erstlinientherapie angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.109	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2026
EK	NSCLC-Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IV sowie ECOG 2 mit Komorbiditäten, welche eine platinhaltige Kombinationstherapie nicht erlauben, kann eine Mono-Chemotherapie angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.110	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	NSCLC-Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IV und ECOG 2-3 oder älteren Patienten ≥ 70 Jahre kann in der palliativen Erstlinientherapie unabhängig vom PD-L1 Status eine Monotherapie mit Atezolizumab angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund ältere Patienten

Höheres Alter (> 70 Jahre) allein sollte kein Ausschlussgrund von einer platinbasierten Kombinationstherapie $\pm$ Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie sein. Hier spielt weniger das biologische Alter eine Rolle als vielmehr weitere prognostische Faktoren, die häufig mit höherem Alter assoziiert sind. Dazu zählen ein schlechterer Allgemeinzustand (ECOG >1) und/oder Co-Morbiditäten. Zudem können Chemotherapeutika aufgrund einer schlechteren Verträglichkeit bzw. einer langsameren Metabolisierung oftmals nicht so hoch dosiert werden und/oder es müssen Therapiepausen eingelegt werden.

Immun-Checkpoint-Inhibitor±Chemotherapie

Patienten die 70 Jahre und älter sind, machen ca. die Hälfte des NSCLC Patientenkollektives aus. Allerdings ist diese Patienten Gruppe in klinischen Studien häufig unterrepräsentiert. Daher ist auch bzgl. der ICI Therapie wenig bekannt. In einer Meta-Analyse bei Patienten unter ICI Therapie war das Alter kein prognostischer Faktor für das OS (< 65 Jahre HR 0,71; >65 Jahre HR 0,69) [1247].

Eine gepoolte Daten-Analyse dreier randomisierter Studien (KEYNOTE-010, -024 und -042) verglich Pembrolizumab mit Chemotherapie und legte dabei den Schwerpunkt auf Patienten > 75 Jahre [1149]. Es zeigte sich, dass Pembrolizumab auch in dieser Altersgruppe das Gesamtüberleben gegenüber Chemotherapie verlängerte (Gesamtpopulation PD-L1 >1, HR=0,76, PD-L1 >50% HR 0,41) mit einer 1 Jahres OS, die vergleichbar war mit jüngeren Patienten dieser Studien. Auch am Nebenwirkungsprofil einschließlich der immun-bedingten Nebenwirkungen gab es keinen Unterschied zu der jüngeren Altersgruppe.

Auch in der Checkmate 153 Studie, die Nivolumab bei vorththerapierten Patienten untersuchte, zeigte sich in der Altersgruppe >70 Jahre (39% des Kollektivs) kein Unterschied zu jüngeren Patienten [1248]. Das mediane OS lag in der Gesamtgruppe bei 9,1 Monaten; bei Patienten >75 Jahre sogar bei 10,3 Monaten.

Real-world Daten bestätigen, dass ältere Patienten keinen Nachteil durch die ICI Therapie haben. Eine retrospektive Studie, die 175 NSCLC Patienten einschloss, die mit Nivolumab behandelt wurden, zeigte keinen Unterschied zwischen älteren (75> Jahre) und jüngeren Patienten [Bagley S. et al. 2017].

In einer Phase III Studie (IPSOS; NCT 03191786) [1249] wurden in einem 2:1 Design (zugunsten des ICI) 453 Therapie naive Patienten randomisiert in einen Arm A mit Atezolizumab Monotherapie 1200 mg alle 3 Wochen oder in den Arm B mit einer Chemo-Monotherapie (entweder Vinorelbin oder Gemcitabin nach Entscheid des jeweiligen Studienzentrums). Die Therapie wurde bis zum Progress oder dem Verlust des klinischen Benefits fortgeführt. Der primäre Endpunkt war das OS; Stratifikationsfaktoren die Histologie, die PD-L1 Expression und das Vorliegen von Hirnmetastasen. Eingeschlossen wurden Patienten mit ECOG PS 2 oder 3 oder mit ECOG 0 oder 1 ab mind. 70 Jahren und mit relevanten Komorbiditäten, die nach Ermessen des Prüfarztes dazu führen, dass der Patient nicht für eine platinhaltige Therapie geeignet ist. EGFR oder ALK Alterationen waren ausgeschlossen. Der primäre Endpunkt wurde erreicht mit einem mOS unter Atezolizumab von 10,3 Monaten (vs. 9,2 Monaten unter Mono-Chemotherapie) HR 0,78, P=0.028. Das 2-Jahres Überleben war unter Atezolizumab fast verdoppelt (24,3% (vs. 12,4% unter Chemotherapie). In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich Atezolizumab gegenüber Chemotherapie überlegen in der Subgruppe der Pat. in der Altersklasse 70-79 Jahre (HR 0,68). Für die PD-L1 Subgruppen zeigte sich kein wesentlicher Unterschied, alle waren in Bezug auf das OS auf der Seite von Atezolizumab (HR 0,81 TC <1%, HR 0,84 bei TC 1-49% und HR 0,87 bei TC ≥ 50%). Ebenso profitierten alle ECOG PS Subgruppen von der Therapie mit Atezolizumab (HR 0,64 bei PS 0-1, HR 0,86 bei PS 2 und HR 0,74 bei PS3). Es zeigten sich unter Atezolizumab keine neuen oder unerwarteten Toxizitäten. Außerdem waren Toxizitäten der CTC Grade 3-4 unter Atezolizumab mit 16,3% geringer als unter Chemotherapie (33,3%). Seit August 2024 ist eine Atezolizumab Monotherapie bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung zugelassen, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind.

Fazit: ICI können bei älteren Patienten >70 Jahre eingesetzt werden. Auch die Toxizität und die immun-vermittelten Nebenwirkung sind im Wesentlichen nicht unterschiedlich zu einem jüngeren Patientenkollektiv. Bisher gibt es für die Erstlinientherapie jedoch nur eine Zulassung für die Patienten mit PD-L1-überexprimierenden Tumoren (PD-L1 $\geq 50\%$). Bei älteren Patienten mit einer hohen PD-L1 Expression von $\geq 50\%$ scheint eine Erstlinien Therapie mit Atezolizumab einer Mono-Chemotherapie in Bezug auf das mOS und das 2 Jahres OS überlegen zu sein. Allerdings sollten ältere Patienten auch vermehrt in prospektiven Studien mit ICI behandelt werden.

Alleinige Chemotherapie

Die retrospektive Kohortenanalyse einer Phase-III-Studie, in der Cisplatin mit verschiedenen Kombinationspartnern geprüft wurde, zeigt, dass bei Patienten > 70 Jahre ohne relevante Komorbidität die Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie gleiche Effektivität und Nebenwirkungen hatte wie bei Patienten < 70 Jahre [661]. Die Frage, ob eine orale Therapie mit Vinorelbin einer intravenösen Vinorelbin-Therapie unterlegen ist, wurde in einer randomisierten Phase-II-Studie überprüft. In dieser Studie war die orale Vinorelbin-Applikation statistisch signifikant schlechter bezogen auf Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben verglichen mit der intravenösen Vinorelbin-Applikation. Dies traf insbesondere auf die PS2-Patienten zu [686]. Aus der Subgruppenanalyse einer Phase-III-Studie ergaben sich zudem Hinweise auf Vorteile bzgl. des Überlebens bei Patienten über 70 Jahren unter Nab-Paclitaxel plus Carboplatin vs. Paclitaxel plus Carboplatin.

Bei älteren Patienten (> 70 Jahre) wurde in einer randomisierten Studie (ECOG 2, 24%; > 2 Komorbiditäten, 21%) der Stellenwert einer Monotherapie (Vinorelbin) im Vergleich zu BSC geprüft. Tumorbedingte Symptome (Schmerz, Dyspnoe) und mediane Überlebenszeit waren signifikant gebessert bzw. verlängert, während chemotherapiebedingte Nebenwirkungen (Neuropathie; Obstipation) ebenfalls signifikant zunahmen. In einer weiteren randomisierten Studie bei älteren Patienten (> 70 Jahre; ECOG 2, 19%; > 2 Komorbiditäten, 66%) wurde eine Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Vinorelbin im Vergleich zur Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin geprüft. Eine Überlegenheit (Verbesserung der medianen Überlebenszeit) der Kombination im Vergleich zur Monotherapie konnte nicht gezeigt werden [1192]. Die Studien zeigen, dass Patienten, bei denen aufgrund von Komorbidität oder Allgemeinzustand eine platinbasierte Kombinationschemotherapie nicht möglich ist, von einer Monotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum profitieren (Symptomenkontrolle; mediane Überlebenszeit).

Hintergrund NSCLC-Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (ECOG 2)

Die Definition von NSCLC-Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (ECOG 2) zur Indikation einer palliativen Chemotherapie ist schwierig. ECOG 2 beschreibt gehfähige und selbstversorgende Patienten, die nicht arbeitsfähig sind, aber mehr als 50% der Wachzeit auf den Beinen, außerhalb von Bett oder Sessel, sind [1181]. In den ECOG Performance Score gehen tumorbedingte Symptome, aber auch vorbestehende Komorbiditäten ein, sodass zwischen ev. reversiblen Tumorsymptomen und generellen Einschränkungen des Gesundheitszustandes unterschieden werden muss.

Vermutlich 30-48% der tatsächlich behandelten NSCLC-Patienten befinden sich im ECOG Performance Score (PS) 2 [1182], wobei die Einschätzungen der Patienten (48% ECOG 2) und Behandler (34% im ECOG 2) nur mäßig übereinstimmten. Im Vergleich

zu anderen Malignomen war unter Lungenkarzinompatienten die Rate an PS 2-Patienten deutlich erhöht [1182].

Üblicherweise werden ECOG-2-Patienten von Therapiestudien ausgeschlossen, sodass die Datenlage zu diesem Patientenkollektiv knapp ist. Für ECOG 3-4-Patienten existieren keine Daten zur Therapie. Für einige große Phase-III-Studien existieren Subgruppenanalysen von eingeschlossenen ECOG-2-Patienten, es gibt einige Phase II- und III - Studien und eine Metaanalyse.

In einigen Studien werden ECOG-2-Patienten und Ältere (über 65 oder über 70 Jahre) gemeinsam betrachtet, wobei es Überschneidungen, aber auch Unterschiede zwischen diesen Patientengruppen gibt. Bei Älteren werden im Vergleich zu Jüngeren mehr Komorbiditäten und zum Teil höhere Toxizitäten beobachtet, sodass bei Älteren, ähnlich wie beim ECOG 2 lange die Monotherapie als Therapie der Wahl galt.

Immun-Checkpoint-Inhibitoren±Chemotherapie

Alessi et al. stellten am ASCO 2020 eine retrospektive Analyse von Patienten vor, die in der Erstlinie bei PD-L1 >50% Pembrolizumab erhielten [1250]. 16,7 % (N=39) hatten einen ECOG-PS 2. Es zeigte sich ein deutlicher Unterschied im mOS, wobei die Gruppe der PS-2 Patienten mit einem mOS von 7,4 Monaten signifikant schlechter abschnitt als die Patienten mit einem besseren AZ (20,3 Monate (HR 0,42; p<0.001). Auch für das mPFS zeigte sich ein Trend zur Verschlechterung (4 vs 6,6 Monate) für die Gruppe der PS2 Patienten (p=0.091, HR 0,7).

Fazit: ICI basierte Studien von Patienten mit PS2 sind selten. Es liegen hier weitgehend nur einzelne retrospektive Untersuchungen vor. Während einzelne Patienten unter ICI Monotherapie profitieren können, so ist dies – anders als bei alten Patienten mit gutem AZ – nur als individuelle Therapieentscheidung zu empfehlen. Die Beeinträchtigung des Gesamtüberlebens rührt auch daher, dass meist keine Zweitlinientherapie mehr verabreicht werden kann.

Alleinige Chemotherapie

Nicht zuletzt aufgrund der eingeschränkten Datenlage bleibt die aktuelle US-ASCO-Guideline 2015 bezüglich der ECOG-2-Patienten unbestimmt und erlaubt für diese Patienten die Kombinations-Chemotherapie, die Mono-Chemo oder eine alleinige palliative Therapie [1251].

A) Subgruppenanalysen größerer Phase III Studien

- Quoix 2011 [1252] : Ältere, davon 27% ECOG 2: Eine französische Studie verglich an 451 NSCLC Patienten (Quoix 2011) zwischen 70 und 89 Jahren die Monotherapie (VRB oder GEM) mit der Kombination Carboplatin AUC6 / wöchentlich Paclitaxel (Pacli) (90 mg/m²). Unter der Zweifach-Kombination war die Toxizität mit mehr Neutropenien und Asthenie höher, das mediane Überleben (10,3 vs. 6,2 Monate), und das Einjahresüberleben (45% vs. 25%) waren unter der Kombination signifikant verlängert. Dieser Überlebensvorteil zeigte sich auch bei den über 80-jährigen und bei den ECOG2-Patienten (27% der Gesamtgruppe, 121 Pat.).
- Le Chevalier T [1253]: Eine große Phase III-Studie mit 612 Patienten, hiervon 20% der Pat. im PS 2, verglich Cisplatin (Cis) 120 mg/m² alle 4 Wochen/Vinorelbine (VRB) mit Cis/Vindesin (VDS) und VRB-30 mg/m² wöchentlich Mono.

Subgruppenanalysen zeigten, dass nur die Patienten im PS 0-1 von der platinhaltigen Kombination profitierten, beim PS 2 war die Monotherapie aufgrund geringer Toxizitäten bei gleichem Überleben (1-Jahresüberleben 15%/17%/13%); vorteilhafter. Evidenzlevel 2b.

- Bilingham (2001) MIC im PS2 oder 0-1 [1254]: Eine Subgruppenanalyse von PS 2-Patienten aus 2 randomisierten Studien mit Cis/Ifosfamid (IFO) /Mitomycin (MM) (MIC) zeigte einen Überlebensvorteil nur im PS 0-1. Bei den Patienten im PS2 unter der Kombinationstherapie fand sich eine deutlichere Verbesserung der Lebensqualität als bei den PS 0-1-Patienten unter MIC in den ersten 6 Wochen. Von 797 Patienten waren 159 im PS 2, die Subgruppenanalyse war nicht vorgeplant
- Sweeney 2001, ECOG-2-Subgruppe [1255]: In die ECOG-Studie 1594, die verschiedene platinhaltige Kombinationen verglich (Cis/Pacl vs. Cis/Gem vs. Cis/Doce vs. Carbo/Pacl), wurden anfangs auch Pat. im ECOG 0-2 eingeschlossen (Sweeney 2001). Weil bei den ersten 64 EGOC-2-Patienten die Rate an unerwünschten Ereignissen mit Grad III/IV-hämatologischen Toxizitäten mit über 50% der Patienten sehr hoch war, wurden diese im Folgenden aus der Studie ausgeschlossen. Man beobachtet 5 Todesfälle unter der Therapie (7,5%), von denen 2 als therapieassoziiert eingeschätzt wurden. Die Ansprechrates der PS2-Patienten betrug 14%, das mediane Überleben betrug 4,1 Monate.
- Lilienbaum ECOG 2-Subgruppe [1256]: 2005: Beim Phase-III-Vergleich Carboplatin/Paclitaxel gegen Paclitaxel-Mono (Lilienbaum 2005) wurden auch PS2-Patienten eingeschlossen. Die Subgruppenanalyse der PS- 2-Patienten (18% der Gesamtgruppe) zeigte im Vergleich zu dem PS 0-1-Patienten ein schlechteres Überleben. Beim Vergleich der Mono- mit der Kombinationstherapie ergab die Kombination ein signifikant besseres 1- und 2-Jahresüberleben (1-J-ÜL: 10% vs. 18%; HR = 0.60). 9% der Pat. im PS2 unter der Zweifach-Therapie überlebten 2 Jahre, aber keiner der Pat. im PS 2 unter der Mono-Therapie. (Evidenzlevel: 2b)

B) Phase II Studien im ECOG 2:

- Langer 2007 [1257]: Die ECOG-Phase-II-Studie 1595 verglich an 100 ECOG- 2-Patienten Carbo AUC6 /Pacli 200 (CP) mit Cis 60/Gem 1000 (CG). Unterschiedlich waren zwar die Toxizitäten (CP verursachte mehr Neutropenien (Grad III/IV): 53% vs., 39% und mehr Grad III Neuropathien (10% vs. 0%), CG verursachte mehr Thrombopenien, Fatigue und Niereninsuffizienzen), aber die Ansprechraten, progressionsfreie Zeit, das mediane Gesamtüberleben (6,2 vs. 6,9 Monate) und die 1-Jahresüberlebensrate unterschieden sich in beiden Armen nicht. Fazit der Studie ist, dass eine platinbasierte Therapie auch im ECOG II praktikabel ist mit aber schlechteren Ergebnissen als in besserem Allgemeinzustand.
- Kosmidis 2007 [1258]: In einer Phase II Studie wurde an 90 eingeschlossenen und 83 ausgewerteten PS2-Patienten mit einem mittleren Alter von 73 bzw. 70 Jahren Gemcitabine (1250 mg/m² an Tag 1+4) als Monotherapie oder Gem 1250 in der Kombination mit Carbo (AUC3 d1+14, Wh. d28) verglichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Effektivität, wobei in der Kombinationsgruppe Ansprechrates (RR: 4% vs. 14%) und Gesamtüberleben OS (4,8 vs. 6,7 Mon. p=0,49), 1-Jahresüberleben 17.8% vs. 20%; einen günstigeren Trend zeigten, bei allerdings auch höherer Toxizität. Die Autoren sahen keinen Vorteil der Kombinationstherapie bei Pat. im PS 2 und wiesen auf die

höhere Toxizität mit mehr Neutropenie und Thrombopenie unter der Kombination hin. (Evidenzlevel: 2b)

- Lilenbaum 2008 PS 2 [1182]: Eine Phase II Studie an 103 unselektionierten Patienten im ECOG 2 verglich Erlotinib mit 4 Zyklen Carbo AUC6 / Paclitaxel 200 mg/m²: Hier war die Kombinationschemotherapie signifikant überlegen: Das PFS betrug 1,9 vs. 3,5 Monate, das OS 6,5 vs. 9,7 Monate, HR = 0.58 [1182]. Ergebnis dieser PS2-Studie war, dass unselektionierte PS2-Patienten von der Chemotherapie mit Carbo/Pacli mehr als von einer EGFR-TKI-Therapie profitieren.[1259]
- Goss 2009 [1259]: verglich in einer rand. Phase II Studie 201 unselektionierte Patienten im ECOG 2 und 3, (hiervon 50% über 75 Jahre alt, 45% Adeno-CA) mit Gefitinib versus Placebo und sah bei den Chemotherapienaiven Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand keinen signifikanten Vorteil im progressionsfreien Überleben, Gesamtüberleben oder Ansprechen. Bei 38% der Patienten konnte die EGFR-FISH-Testung erfolgen. In dieser Subgruppe der EGFR_FISH-positiven Tumore (n=32) war das PFS signifikant verlängert.
- ABOUND-PS2-Studie: In die ABOUND-PS2-Studie wurden ausschließlich chemotherapienaive Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC eingeschlossen, die einen ECOG 2 aufwiesen (n=40). Ziel dieser Phase-II-Studie ist es, Verträglichkeit und Wirksamkeit eines für dieses Patientenkollektiv modifizierten Regimen bestehend aus 4 Zyklen Nab-Paclitaxel (Tag 1 und 8, alle 3 Wochen) und Carboplatin (AUC 5, Tag 1 alle 3 Wochen) gefolgt von einer Nab-Paclitaxel Monotherapie (Tag 1 und 8, alle 3 Wochen) zu untersuchen. Vollpublizierte Daten zur Studie liegen bislang nicht vor

(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02289456>)

C 1) Phase III-Studien im ECOG 2 Unselektioniert:

- Reynolds PS2 [1260]: Eine Phase III-Studie an 170 PS-2-Patienten mit dem Vergleich Gem mit oder ohne Carbo ergab lediglich einen Trend zugunsten der Kombination, aber keinen signifikanten Überlebensvorteil für die Kombination (OS: 5.1 Mon. unter Gem vs. 6.7 Mon. unter Gem/Carbo (P = .24), 1-Jahresüberleben 31.3% vs. 21.2%;. Die Prognosemarker ERCC1 und RRM1 korrelierten zwar mit den Ansprechraten, aber nicht mit dem Überleben.
- Langer (2008) [1261] verglich an 400 ECOG 2-Patienten mit NSCLC Carboplatin AUC6 mit Paclitaxel alle 3 Wochen, entweder als Standard-Paclitaxel (200 mg/m²) oder mit einem Paclitaxel-Konjugat (Paclitaxel Poliglumex) und fand keinen Unterschied in Ansprechen oder Überleben. Bemerkenswert war das relativ günstige Überleben von 8 Monaten mit einem 1-Jahresüberleben von 31% in beiden Armen im ECOG 2.
- Zukin 2013 ECOG-2-Studie [1262]: In der überwiegend in Brasilien durchgeführten randomisierten Phase III Studie bei Pat. im ECOG 2 zum Vergleich zwischen Pem und Carbo/Pem waren Ansprechen (10,3% vs. 23,8%) und PFS (2,8 vs. 5,8 Monate) unter Kombination signifikant besser. Auch das Gesamtüberleben war unter der Kombination signifikant besser mit 9,3 gegenüber 5,3 Monaten und einem besseren 1-Jahresüberleben von 40,1% vs. 21,9%. Die therapie-assoziierte Letalität im Kombinationsarm betrug 3.9%, im Mono-Arm trat keine Grad 5 Toxizität auf. Fazit: Beim ECOG 2 ohne behandelbare Mutation sollten Patienten mit Therapiewunsch die Kombinations-Chemotherapie angeboten werden. Die Kombination Carbo/Pem ist der Pem-Monotherapie überlegen. (Evidenzlevel 1b)

- Lee, TOPICAL 2012 [1263]: EGFR-TKI bei unselektionierten Patienten: In der TOPICAL-Phase III Studie aus UK an molekular unselek. Patienten (38% Adeno-CA, 39% PLECA) in schlechtem Allgemeinzustand ECOG (≥ 2) und/oder multiplen Komorbiditäten, die als nicht-Chemogeeignet eingestuft wurden, waren 15% im ECOG 0-1, 55% im ECOG 2 und 29% im ECOG 3. Eine EGFR-Testung erfolgte bei 58% der Patienten, 7% waren EGFR-mutiert. Der Vergleich von Erlotinib (ER) mit Placebo bei diesen überwiegend älteren Patienten (63% > 75 Jahre alt), ergab zwar einen signifikanten Vorteil im progressionsfreien Überleben (2,8 vs. 2,6 Monate), aber keinen Unterschied im Gesamtüberleben (OS): OS: 3.7 versus 3.6 Monate, (HR=0.94; p value=0.46). In der vordefinierten Subgruppe von Patienten mit Exanthem (Rash) nach 28 Tagen wurde ein signifikanter OS- und PFS-Vorteil beobachtet: (OS HR=0.76; p=0.0058, PFS: HR=0.66; p <0.001); medianes OS: 6,2 vs. 4,1 Monate; einen Hautausschlag entwickelten 178 von 302 Patienten (60%). (Topical Lee). Der Vorteil für Patienten mit Rash zeigte sich in allen prognostischen Subgruppen, wie z.B. beim ECOG 3 oder Älteren (über 75 Jahre). Die Pat. mit nachgewiesener EGFR-Mutation hatten unter Erlotinib den größten OS-Vorteil gegenüber BSC (OS 10,4 Mon. vs. 3,7 Mon. siehe Kapitel 8.6.5)). Alle Pat. EGFR-Mutation entwickelten den Hautausschlag.
- Morabito 2013 [1264]: Die italienische Phase III CAPPA-2-Studie beim PS2 verglich Gem 1200 mg/m² mit Cis 60 mg/m² /Gem 1000mg/m². Die Studie wurde vorzeitig nach Einschluss von nur 57 Patienten beendet und zeigt einen klaren Überlebensvorteil für die Kombination mit einem sign. besseren OS von 3.0 Monaten (Mono) vs. 5.9 Mon. Unter der Kombination waren auch das PFS und das Ansprechen besser ohne wesentlich stärkere Toxizität. Die Autoren schlussfolgern, dass Cisplatin zusätzlich zu Gemcitabine das Überleben im PS 2 verbessert.

D) Metaanalyse

- Eine Metaanalyse von Mörtz et al. 2014 [1265], die die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Mono- oder Kombinations-Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen NSCLC im PS 2 untersuchte, kam unter Berücksichtigung von 11 Studien zu dem Ergebnis, dass die platinhaltige Kombinationstherapie einen signifikante Überlebensvorteil (HR 0,79) im Vergleich zur Monotherapie verspricht. (11 Studien, 1114 Patienten, Hazard ratio (HR), 0.79, 95% confidence interval (CI): 0.71-0.88). Der Überlebensvorteil zeigte sich nur unter platinhaltiger Therapie (HR: 0.71, 95% CI: 0.61-0.81), platinfreie Kombinationen zeigten keinen Überlebensvorteil (HR: 0.96, 95% CI: 0.80-1.15). Grade >3 Anämie OR: 3.12, 95% CI: 1.55-6.27), Thrombopenie und Neutropenie (OR: 7.91, 95% CI: 3.97-15.78) waren häufiger unter der Kombinationstherapie. Die Metaanalyse spricht für die platinhaltige Kombinationstherapie bei NSCLC-Patienten im PS2. Es wird unter Hinweis auf die Toxizität auf die Wichtigkeit der Aufklärung über ev. Toxizitäten und die Diskussion der Therapieziele mit dem Patienten hingewiesen.

Fazit

Die Studienergebnisse zum ECOG 2 zum Vergleich der Mono- mit der Kombinationstherapie sind widersprüchlich.

Zwei Phase-III Studien und die Metaanalyse zeigen einen Vorteil für platinbasierte Kombinationen (Carbo/Pem, Cis/Gem) gegenüber Monotherapien hinsichtlich des Überlebens bei allerdings gesteigerter Toxizität [1265], [1262], [1264], sodass die höchste Evidenz für die Kombinationstherapie im ECOG 2 spricht.

Zwei Phase-II Studien (Langer, Lilienbaum) empfehlen die Kombinationstherapie mit Carbo/Paclitaxel oder Cis/Gem, hingegen empfiehlt eine weitere Phase-II-Studie (Kosmidis) die Monotherapie Gem im Vergleich zu Carbo/Gem.

Auch die PS-2-Subgruppenanalysen sind widersprüchlich: So empfehlen Quioix (Carbo/weekly Paclitaxel) und Lilienbaum (Carbo/Paclitaxel) die Kombination, während Le Chevallier für PS 2-Patienten die Monotherapie mit VRB empfiehlt.

Platinbasierte Kombinationen sind bei adäquater Organfunktion auch für PS-2 Patienten anwendbar und tolerabel, erzielen aber im Vergleich zu PS 0-1 Patienten schlechtere Resultate [1255], [1257]. Bevorzugt eingesetzt werden Carbo / Paclitaxel oder Carbo/Pem. Kandidaten für eine Monochemotherapie sind Gemcitabin, Vinorelbin, Carboplatin, Paclitaxel und Pemetrexed.

Vermutlich bedingen unterschiedliche Patientenselektionskriterien im ECOG 2 die zum Teil widersprüchlichen Studienergebnisse.

Zukünftig zu entwickeln wäre eine genauere Kategorisierung anhand von Kriterien, wie z.B. Alter, Nieren- und Herzfunktion, und anderen Komorbiditäten zur besseren Einschätzung des ECOG und zur Frage, ob sich ein Patient vermutlich für eine cis- oder carboplatinhaltige Chemo, eine Monotherapie oder lediglich best supportive care eignen wird. Zum Teil bereits eingesetzt wird z.B. der Charlson-Komorbiditäts-Index (CCI) [1266]

8.6.4 Systemtherapie bei Patienten mit aktivierender Mutation des EGF-Rezeptors (ECOG 0-4)

Im Deutschland werden etwa bei 10% der Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom aktivierende EGFR-Mutationen festgestellt. Die größten untersuchten Gruppen für den europäischen Bereich sind die französischen Daten von Barlesi et al. [1267], die REASON Studie [1268], sowie die Daten des Netzwerks Genomische Medizin [1269]. Prospektive Daten aus 130 spezialisierten Lungenkrebszentren und -Praxen aus dem CRISP Register zeigen ebenfalls eine Inzidenz von 10 bis 12% (CRISP Referenz).

Die genetischen Alterationen sind mit dem Raucherstatus assoziiert, allerdings würde die alleinige Testung von Patienten, die nie oder nur leicht (unter 10 Packyears und mehr als 15 Jahre Raucherstopp) geraucht haben, dazu führen, dass 1/3 der Mutationen nicht detektiert würden [1268]. Daher wird empfohlen, alle Patienten mit NSCLC unabhängig vom Raucherstatus auf EGFR Rezeptor-Mutationen zu testen, dies schließt Patienten mit Plattenepithelkarzinom, unabhängig vom Raucherstatus ein. Die Testung auf EGFR-Mutationen muss vor Beginn der Erstlinientherapie erfolgen.

Für Empfehlungen zur molekularpathologischen Testung siehe Kapitel 6.6.10

8.6.4.1 Erstlinientherapie

8.111	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Bei NSCLC Stadium IV und Vorliegen einer typischen aktivierenden EGFR-Mutation (del 19, L858R) soll Patienten mit ECOG 0-2 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.	
Evidenzlevel 1	[1270] , [1271] , [1272] , [1273] , [1274] , [1275] , [1276] , [1277] , [1278] , [1279] , [1280] , [1281] , [1282]	
	Starker Konsens	

8.112	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad A/B	Bei NSCLC Stadium IV mit einer EGFR Exon 19 Deletion oder Exon 21 Mutation (L858R) soll entweder a) Osimertinib Monotherapie oder b) Osimertinib + Pemetrexed + Cisplatin/Carboplatin gefolgt von Osimertinib + Pemetrexed oder c) Lazertinib und Amivantamab angeboten werden. Die Auswahl der Therapie sollte unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils und der weiteren Sequenztherapie sowie unter Berücksichtigung von klinischen und molekularen Parametern erfolgen (s. Hintergrundtext).	
Evidenzlevel 1 - 1	1: zu a) ⊕⊕⊕⊕: zu b), zu c) [1283] , [1284] , [1285] , [1286] , [1287]	
	Starker Konsens	

8.113	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei NSCLC Stadium IV und Vorliegen einer aktivierenden EGFR-Mutation sollte bei Patienten mit ECOG 3 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.114	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei NSCLC Stadium IV und Vorliegen einer aktivierenden EGFR-Mutation kann bei Patienten mit ECOG 4 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.115	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad B	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.	
Evidenzlevel 3	[1281] , [1288] , [1289]	
	Starker Konsens	

8.116	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit NSCLC Stadium IV mit EGFR T790M soll die Behandlung mit dem EGFR-TKI Osimertinib angeboten werden.	
Evidenzlevel 2	[1290]	
	Starker Konsens	

8.117	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	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.	
Evidenzlevel ⊕⊕⊕⊕	[1291]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Evidenzen der ersten Studiengeneration (Phase III Studie: IPASS [\[1270\]](#), [\[1292\]](#); FIRST Signal: Phase III [\[1271\]](#); NEJ002 Studie von Maemondo et al. [\[1272\]](#); WJTOG3405 Mitsudomi et al., Lancet Oncology 2010 [\[1293\]](#); EURTAC, Rosell et al., Lancet Oncology 2012 [\[1294\]](#); OPTIMAL [\[1280\]](#); LUX LUNG 3 [\[1277\]](#), [\[1279\]](#); Lux Lung 6 [\[1295\]](#); Phase IIB Studie Head to Head Vergleich TKI: Lux Lung 7 [\[1296\]](#), [\[1297\]](#); Phase III Studie Head to Head Vergleich TKI Erst- vs. Zweitgeneration: ARCHER [\[1298\]](#)) wurden zuletzt in der Version 3.0 detailliert besprochen (siehe Leitlinienarchiv unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom>)

FLAURA

Phase III Studie Head to Head Vergleich TKI Erst- vs. Drittgenerations-TKI: FLAURA

Die Flaura Studie verglich die Behandlung mit Erstgenerations-EGFR-TKI (Gefitinib oder Erlotinib) mit dem Drittgenerations-TKI [\[1299\]](#). 556 Patienten mit common mutations (Exon 19, Exon 21) wurden randomisiert, Primärer Endpunkt war das PFS. Stratifikationsmerkmale waren Ethnizität (Asiaten vs. non-Asiaten), Exon 19 vs. Exon 21 Mutationen und ZNS-Metastasen. Das mediane PFS im Osimertinib-Arm war signifikant länger als im Erst-Generations-TKI Arm (18,9 Monaten vs. 10,2 Monate, HR 0,46; 95% CI: 0,37 bis 0,57; $p < 0,001$) [\[1299\]](#). Die Ansprechrate (ORR) war vergleichbar mit 80% für Osimertinib und 76% mit Erst-Generations-TKI (OR (odds ratio): 1,27; 95% CI, 0,85 bis 1,90; $p = 0,24$). In der finalen OS Analyse betrug das mediane OS 38,6 Monate (95% CI: 34,5 bis 41,8) im Osimertinib-Arm und 31,8 Monate (95% CI, 26,6 bis 36,0) im Kontroll-Arm HR: 0,799; 95,05% CI: 0,64 bis 1,00; $p = 0,046$) [\[1283\]](#). In der präspezifizierten Subgruppenanalyse betrug die HR für das OS für Asiaten 1,0 (95% CI 0,75-1,32), für nicht-Asiaten 0,54 (0,38-0,77). Für die präspezifizierte Subgruppen Exon 19 vs. 21 betrug die HR für Exon 21 1,00 (0,71-1,4), für Exon 19 0,68 (CI 0,51-0,9). Diese Unterschiede ließen sich nicht durch die post-study Behandlung erklären, da diese niedriger lag bei Asiaten und Exon 21 als bei nicht Asiaten und Del 19 Patienten.

Keine differentiellen Signale für das OS konnten für Patienten mit oder ohne ZNS-Metastasen erhoben werden, in der FLAURA Studie wurde das PFS im ZNS nicht obligatorisch mit regelmäßiger Bildgebung überprüft.

FLAURA 2

Phase III Studie Head to Head Vergleich TKI Erst- vs. Drittgenerations-TKI: FLAURA2

In der FLAURA 2 Studie wurden Patienten mit common mutations eingeschlossen (Exon 19 und Exon 21, uncommon mutations inklusive, T790M waren ausgeschlossen). Die Patienten erhielten entweder den Standard Osimertinib oder eine experimentelle Therapie mit Osimertinib und Chemotherapie Pemetrexed und Platin (Cis oder Carboplatin) gefolgt von einer Pemetrexed Erhaltungstherapie). Der primäre Endpunkt der Studie war das PFS per „Investigator“, sekundäre Endpunkte waren Überleben, Ansprechen, Länge des Ansprechens, Lebensqualität, Sicherheit und PFS2. Die Daten wurden beim WCLC in 2023 erstmalig vorgestellt. Es ergab sich für die Gesamtpopulation ein Unterschied im PFS (unabhängiges Review und Investigator) mit einer HR von 0,62 (95% CI 0,48-0,80, $p < 0,0002$), das PFS wurde von 19,9 auf 29,4 Monate verbessert. Es wurde kein differentieller Vorteil von E19 vs. E 21 Mutationen beobachtet (EGFR Exon 19 del: HR 0,60 (95% CI 0,44 – 0,83); L858R: HR 0,63 (95% CI 0,44-0,90)). Die Subgruppe der Patienten mit einer ZNS Metastasierung bei Einschluss in die Studie hatte einen PFS Vorteil mit einer HR von 0,47 (95% CI 0,33-0,66), so dass diese Population einen besonderen Benefit von der Kombinationstherapie haben könnte. Das PFS 2 war mit einer HR von 0,7 (95% CI 0,52-0,93, $p = 0,0132$) statistisch signifikant verbessert. Eine weitere Auswertung beim ESMO 2023 konnte zeigen, dass sowohl die Patienten mit messbaren ZNS Metastasen als auch Patienten mit messbaren und nicht messbaren ZNS Metastasen von der Kombinationstherapie profitierten (messbare Metastasen: HR 0,40, 95% CI 0,19-0,84), messbare und nicht messbare ZNS Metastasen: HR 0,58, 95% CI 0,33-1,01). Die komplette Remissionsrate im ZNS war durch die Kombinationstherapie von 43 auf 59% (messbare und nicht-messbare ZNS Metastasen) und von 16 auf 48% (messbare Metastasen) verbessert [1285]. Das Risiko, innerhalb von 24 Monaten im ZNS einen Progress zu erleiden (MRT Untersuchungen wurden bei Patienten mit initial nicht nachweisbaren ZNS Metastasen nur anlassbezogen durchgeführt) wurde von 23% auf 9% durch die Kombinationstherapie gesenkt. Die reifen OS Daten für die Gesamtstudie wurden im Jahre 2025 publiziert. Hier ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für das Überleben mit einer HR von 0,77 (CI 0,61-0,96) ($p = 0,02$) mit einem medianen OS von 47,5 Monaten für den experimentellen Arm vs. 37,6 Monate für den Kontroll-Arm mit Osimertinib. Bei der Bewertung der OS Daten ist zu beachten, dass 81% der Patienten im Kontrollarm mit einer Kombinations-Chemotherapie behandelt wurden, was einem Cross-Over entspricht. In der Subgruppenanalyse hatten alle unterschiedlichen Gruppen einen Vorteil, bis auf nicht-Chinesische Asiaten. In den Subgruppen ZNS Metastasen, Lebermetastasen, Knochen-metastasen, ct-DNA im Plasma oder TP53 Mutationen im Gewebe ergab sich kein differentieller Vorteil für eine spezifische Subgruppe, d.h. alle Subgruppen profitierten von der Osimertinib-Chemotherapie Kombination [1287]. Insbesondere ergab sich kein Unterschied des Benefits in den beiden Subgruppen der common mutations, HR 0,76 für Exon 19 und Exon 21). Die Nebenwirkungen waren insbesondere während der Phase der Pemetrexed Platin Kombination höher als bei der Monotherapie, insbesondere betreffs der hämatologischen Toxizität. [1284], [1285] Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Kombinationstherapie von Osimertinib und Chemotherapie für Subgruppen von Patienten mit common EGFR Mutationen einen Vorteil bieten kann, dieser ist besonders klar bei ZNS Metastasen. Inwieweit ZNS Metastasen Ausdruck einer höheren Tumorlast sind, und inwieweit andere Subgruppen mit potentiell ungünstiger Prognose (L858R, Komutationen, hohe Tumorlast) einen Vorteil haben, muss durch weitere Analysen geklärt werden.

MARIPOSA

Phase III Head to Head Vergleich Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib: MARIPOSA

In die Phase III Studie MARIPOSA [\[1286\]](#) wurden, wie in der FLAURA 2, Patienten mit einer common EGFR Mutation (EGFR Exon 19 Deletion, L858R Mutation) eingeschlossen, die Studie prüfte in einem dreiarmligen Konzept Osimertinib Monotherapie gegen die Kombinationstherapie Lazertinib + Amivantamab. Der dritte Arm (Randomisierung 2:2:1) war Lazertinib Monotherapie, der als explorativer Arm gestaltet war. Der primäre Endpunkt war das BICR PFS von Osimertinib vs. Lazertinib und Amivantamab, sekundäre Endpunkte waren Überleben, Ansprechrates, Dauer des Ansprechens, PFS2, Zeit bis zur symptomatischen Progression, intrakranielles PFS mit einer systematischen Anlass-unbezogenen MRT Bildgebung, und Sicherheit. Die Studie wurde auf dem ESMO 2023 vorgestellt. Der primäre Endpunkt wurde erreicht mit einem statistisch signifikantem PFS Vorteil mit einer HR von 0,7 (95% CI 0,58-0,85, $p < 0,001$), 23,7 vs. 16,6 Monate zugunsten der Kombinationstherapie. Die Lazertinib Monotherapie zeigte mit 18,5 Monaten ein ähnliches PFS wie die Osimertinib Monotherapie. Der PFS Benefit für die Kombinationstherapie war in der Gruppe der Exon 19 mutierten Patienten etwas ausgeprägter mit einer HR von 0,65 (95% CI 0,51-0,85) als in der Exon 21 mutierten Gruppe (HR 0,78, 95% CI 0,59-1,02). In der Subgruppenanalyse profitierten insbesondere Patienten in einem Alter unter 65 Jahren (HR 0,5, 95% CI 0,39-0,65) und Patienten unter 75 Jahre (HR 0,7, 95% CI 0,57-0,85) von der Kombinationstherapie. Kein differentieller Effekt hinsichtlich des PFS Vorteils wurde für den ECOG beobachtet (ECOG 0 vs. 1). In dieser Studie wurde auch bei Patienten ohne ZNS Metastasen bei Einschluss eine systematische Bildgebung des ZNS durchgeführt. Die HR für Patienten mit und ohne ZNS Metastasen war identisch mit 0,69 (mit ZNS Metastasen 95% CI 0,53-0,92), ohne ZNS Metastasen 95% CI 0,53-0,89). Das PFS 2 war mit einer HR von 0,75 (95% CI 0,58-0,98, $p = 0,03$) statistisch signifikant verbessert. Während die Interims-OS Daten noch unreife Ergebnisse zeigten mit einem HR bei 0,77 (95% CI 0,61-0,96, $p = 0,019$), sind die finalen OS Daten jetzt publiziert worden: das mediane Überleben im experimentellen Arm mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 37,8 Monaten ist noch nicht erreicht, das Überleben bei 42 Monaten beträgt 56%. Im Kontrollarm ist das mediane OS erreicht mit 36,7 Monaten. Die Unterschiede sind mit einem p Wert von unter 0,05 signifikant, die HR beträgt 0,75 (CI 0,61-0,92). Alle prognostisch ungünstigen Subgruppen profitieren von der Kombinationstherapie. In der Analyse der präspezifizierten Subgruppen haben die Patienten mit einem Alter von über 65 Jahren keinen Vorteil, aber die Patienten mit einem Alter von über 75 Jahren und unter 75 Jahren. Diese Subgruppenanalyse ist nicht zu verstehen. Die Subgruppe der L858R hat eine HR von 0,9 (CI 0,67-1,21) und scheint somit keinen Vorteil von der Kombinationstherapie zu haben, allerdings ist die Studie nicht auf diesen Unterschied gepowert gewesen, so dass diese Analyse höchstens Hypothesen-bildenden Charakter hat [\[1300\]](#). Für die Interpretation der OS Daten ist relevant, dass ein Cross-over zu Amivantamab in der Zweitlinie nicht möglich war. Amivantamab war auch außerhalb der Studie nicht einsetzbar wegen fehlender Zulassung. Die Zeit bis zur symptomatischen Progression oder dem Tod war bereits früh mit einer HR von 0,72 (95% CI 0,57-0,91, $p = 0,005$) statistisch signifikant verbessert [\[1301\]](#). Die Rate an während der Therapie auftretende Nebenwirkungen (TEAE) >Grad 3 war im Kombinationsarm mit 75 vs. 43% deutlich erhöht. Die Abbruchrate war ebenfalls im Kombinationsarm mit 35% vs. 14% für Osimertinib deutlich erhöht. Die Rate an Therapie-assoziierten Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Therapie führten, war mit 10% im Amivantamab Lazertinib Arm höher als im Osimertinib Arm (3%). Die Applikation von

Amivantamab i.v. ist mit einer hohen Rate von Infusionsreaktionen während des ersten Zyklus vergesellschaftet, so dass eine adäquate Überwachung von Patienten in dem Setting erfolgen sollte. Eine präemptive Therapie gegen die EGFR assoziierten kutanen und gastrointestinalen NW sollte durchgeführt werden. Die Kombination von Amivantamab und Lazertinib führt insbesondere in den ersten 4 Monaten zu einer erhöhten Rate von thromboembolischen Ereignissen, so dass eine Thromboseprophylaxe durchgeführt werden muss. Der mediane Zeitpunkt bis zum Auftreten von thromboembolischen Ereignissen betrug 84 Tage, innerhalb von 4 Monaten waren 62% aller thromboembolischen Ereignisse aufgetreten. Bei Patienten, die unter Antikoagulation standen, traten in 1% (5/421) thromboembolische Ereignisse auf, bei Patienten ohne Antikoagulation in 152/421 entsprechend 36%.

Die Mariposa Studie ist die zweite Studie, die belegt, dass eine Kombinationstherapie in der Erstlinientherapie hinsichtlich des PFS und des OS gegenüber einer Monotherapie überlegen ist. Die am besten geeignete Sequenz in der Erst- und Zweitlinientherapie unter Berücksichtigung der Zweitlinientherapie mit Mariposa 2 [\[1302\]](#) ist zum jetzigen Zeitpunkt unklar.

Weitere TKI + Chemotherapie vs. TKI Studien (Erstgenerations-TKI)

Phase III Gefitinib vs. Gefitinib + Pemetrexed + Carboplatin NEJ009 [\[1303\]](#), [\[1304\]](#)

Die NEJ009 Studie schloss ausschließlich japanische Patienten mit EGFR-Mutationen ein und randomisierte zwischen Gefitinib in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed versus Gefitinib allein. Endpunkte waren PFS, PFS2, und OS, diese wurden sequentiell hierarchisch analysiert. Der experimentelle Arm (Gefitinib + Chemotherapie) zeigte eine höhere Ansprechrate als der Gefitinib Kontroll-Arm: ORR, 84% vs 67% ($p < 0,001$). Das PFS war im experimentellen Arm mit 20,9 vs 11,9 Monaten und einer HR von 0,490 ($p < 0,001$) hochsignifikant überlegen. Das PFS2 war nicht signifikant unterschiedlich 20,9 vs 18,0 Monate; $p = 0,092$. Das mediane OS im experimentellen Arm war signifikant länger als im Kontroll-Arm: 50,9 vs 38,8 Monate, HR 0,722, $p = 0,021$, medianes Follow-up 45 Monate). Die Rate an Grad 3 therapieassoziierten Nebenwirkungen wie hämatologische Toxizität war mit 65,3 vs. 31,0% im experimentellen Arm höher als im Kontroll-Arm. Keine Lebensqualitäts-Unterschiede konnten zwischen den beiden Armen detektiert werden. Der Anteil von Patienten, die eine post-study Behandlung erhielten, betrug im experimentellen vs. Kontrollarm 87,2% (116/133) vs. 95% (151/159). Eine Platin-Doulette erhielten 77,4 % der Patienten im Kontrollarm, der Anteil von Osimertinib-Nachbehandlung betrug 29/133 (31,6%) im experimentellen Arm und 37/159 (23,3%) im Kontroll-Arm. Das mediane Überleben von Patienten, die Osimertinib im experimentellen Arm erhalten haben, wurde nicht erreicht, im Kontrollarm betrug es 74,4 Monate. Das mediane OS für Patienten ohne Osimertinib betrug 43,8 vs. 29,8 Monate (experimenteller Arm vs. Kontroll-Arm). Im Update, das 2022 publiziert wurde, konnte kein OS Vorteil mehr für die Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie nachgewiesen werden, das OS betrug 49,0 (CI 41,8-56,7) vs. 38,5 Monate (CI, 31,1-47,1), HR 0,82; CI, 0,64-1,06; $P=0,127$).

Phase III Studie monozentrisch Gefitinib vs. Gefitinib + Chemotherapie bei EGFR-mutierten Patienten (Indische Studie)

Patienten mit einer sensitivierenden EGFR-Mutation, zu 97% (Kombination) bzw 96% (Gefitinib allein) Exon 19 bzw. 21 Mutationen wurden randomisiert und erhielten entweder Pemetrexed und Carboplatin und Gefitinib für 4 Zyklen, dann Pemetrexed und Gefitinib Erhaltung (experimenteller Arm) oder Gefitinib allein. Primärer Endpunkt war das PFS, sekundärer Endpunkte OS, ORR und Toxizität. 174 Patienten erhielten die Kombination, 174 Gefitinib allein. 18% der Patienten hatten ZNS-Metastasen. Die mediane Nachbeobachtungszeit war mit 17 Monaten sehr kurz. ORR war signifikant unterschiedlich zugunsten des experimentellen Arms: 75% vs. 63%, $p=0,01$. PFS war signifikant länger im experimentellen Arm vs. dem Kontrollarm: 16 (CI 95% 13,5-18,5) vs. 8,0 Monate (CI 95% 7,0-9,0) mit einer HR von 0,51 (CI 95%: 0,39-0,66, $p<0,001$). Medianes OS war ebenfalls signifikant länger im experimentellen Arm vs. dem Kontrollarm: nicht erreicht vs. 17 Monate (95% CI 13,5 -20,5 Monate), HR 0,45 (95% CI 0,31 - 0,65, $p<0,001$). Grad 3 Toxizitäten wurden bei 51% der Patienten im experimentellen vs. 25% im Kontrollarm beobachtet ($p<0,001$). Die Post-study Behandlung war mit 20 und 39% gering, nur 11 bzw. 15% der Patienten erhielten Osimertinib.

EGFR-TKI nach 1st line Chemotherapie

Es ist darauf hinzuwirken, dass die Systemtherapie erst nach Eintreffen der molekularen Befunde gestartet werden soll. In Fällen, in denen ein hoher Therapiedruck besteht, kann bei molekular unbekanntem Status die Therapie mit einer Chemotherapie oder Chemo-Immuncheckpoint-Inhibitor Therapie begonnen werden. Dann stellt sich die Frage der Fortsetzung der Chemotherapie oder Chemotherapie und Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie. Generell ist diese Frage bisher in Studien nicht geprüft worden. Eine Studie mit Erlotinib konnte für die Patienten, die Erlotinib in der 1st line oder 2nd line erhalten haben, keinen Unterschied in der Effektivität des EGFR-TKI finden. Dennoch wird empfohlen, wegen der bessern Verträglichkeit, geringeren Toxizität und höheren Effektivität die Therapie von der Chemotherapie auf den EGFR-Inhibitor zu wechseln [1305]. In jedem Fall sollte das Patientenmanagement so gestaltet sein, dass der Einsatz eines TKI nicht gefährdet ist.

Uncommon mutations [1281]

Die atypischen EGFR-Mutationen

Diese repräsentieren ca. 10% der EGFR-Mutationen und umfassen mehrheitlich Mutationen in Exon 18 (v.a. G719X) und Exon 21 (v.a. L891Q), aber auch seltene Mutationen in Exon 19 und 20 sowie compound mutations. Eine retrospektive Analyse von 32 Patienten aus den LUXLung 2,3 und 6 Studien ergab eine Ansprechrate von 66%, die DOR-Rate nach 12Mon. betrug 52%, eine Zulassungserweiterung der FDA wurde hierauf ausgesprochen. In einem großen retrospektiven Datenpool von 693 Patienten zeigte die Behandlung mit Afatinib eine ORR von 60% und eine DOR von ca. 17 Mon [1306]. Die einzige prospektive Studie wurde 2019 veröffentlicht mit Osimertinib bei 36 Patienten und einer ORR von 50% und einem med. PFS von 8.2 Mon. [1307]

Die Achilles Studie prüfte bei 109 Patienten aus Japan mit uncommon mutations der Gruppe I eine Therapie mit Afatinib (n=76) gegen eine platinhaltige Chemotherapie (n=36). Primärer Endpunkt war das PFS. Ein statistisch signifikanter Vorteil für das PFS wurde für Afatinib erreicht mit einer HR von 0,422 $p=0,0007$, medianes PFS 10,6 Mo-

nate vs. 5,7 Monate. Die Ansprechrate betrug 61% vs. 47% für Afatinib vs. Chemotherapie, die Krankheitskontrolle war jedoch mit 82% für beide Arme gleich. Grad 3 Toxizitäten traten mit 44% häufiger im Afatinib Arm auf als im Chemotherapiearm (37%), allerdings ist unklar, ob eine Prävention gegenüber den klassischen Afatinib-assoziierten Nebenwirkungen in der Studie vorgeschrieben war. Die Daten belegen, dass eine TKI in der Erstlinientherapie eingesetzt werden sollte, die Datenlage ist für Afatinib umfangreicher als für Osimertinib.

Exon 20 Insertionsmutationen

Bei Exon 20 Insertionen sind die Erst- und Zweit-Generations-TKI unwirksam und sollten nicht eingesetzt werden (ORR (8,7%), PFS (2,7 Monate), OS 9,2 Monate). Eine Ausnahme können Patienten darstellen mit einer EGFR A763_Y764insFQEA Insertion [1308]. Mit dem bispezifischen Antikörper Amivantamab konnten nach Versagen mindestens einer platinhaltigen Vortherapie ein Ansprechen in 40% mit einer medianen Ansprechdauer von 11,1 Monaten, ein medianes progressionsfreies Überleben von 8,3 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 22,8 Monaten erreicht werden [1291]. Weitere Exon20-spezifische Substanzen, die auch bei EGFR Exon 20 ins zu einer wirksamen Inaktivierung des mutierten EGFR führen, werden derzeit in Studien überprüft [1281]. Eine Wirksamkeit hatte auch die Behandlung mit Osimertinib in der doppelten Dosis von 160 mg täglich in einer Phase 2 Studie mit einer Ansprechrate von 25% und einem medianen PFS von 9.7 Monaten gezeigt [1309].

Der bisherige Standard in der Erstlinientherapie einer Chemotherapie oder ggf. Chemotherapie und Immuncheckpoint-Inhibitor Therapie ist jetzt abgelöst worden durch die Daten der Papillon Studie [1310]. In dieser Phase III Studie wurde eine Chemotherapie-Kombination gegen Chemotherapie und den bispezifischen Antikörper (gegen EGFR und MET) Amivantamab bei Exon20 ins geprüft. Primärer Endpunkt war das BICR PFS, sekundäre Endpunkte die Ansprechrate, die Dauer des Ansprechens, das Überleben, das PFS2, die Zeit bis zur symptomatischen Progression, die Zeit bis zur nächsten Therapie und die Sicherheit. 153 Patienten erhielten Amivantamab + Chemotherapie, 155 reine Chemotherapie. Die Chemotherapie bestand aus Pemetrexed und Carboplatin, nach 4 Kombinationszyklen schloss sich die Pemetrexed Erhaltungstherapie bis zum Progress oder Toxizität an. Ein Cross-over zu Amivantamab Monotherapie war im Kontrollarm als optionale Komponente integriert. Der primäre Endpunkt PFS durch unabhängiges Review wurde hoch statistisch signifikant erreicht mit einer HR von 0,4 (CI 0,3-0,53, $p < 0,001$). Das mediane PFS war im experimentellen Arm bei 11,4 vs. 6,7 Monate im Kontrollarm. Alle präspezifizierten Subgruppen hatten einen statistisch signifikanten Vorteil durch die Kombinationstherapie, einzig die kleine Gruppe der Patienten mit ZNS Metastasen hatten einen PFS Benefit von 0,63 (CI 0,38-1,06). Die Ansprechrate stieg von 47 auf 73%, die mediane Dauer bis zum Ansprechen betrug im Kombinationsarm 6,7 Wochen, im Chemotherapie-Arm 11,4 Wochen. Die Dauer des Ansprechens war hoch statistisch signifikant zugunsten der Kombinationstherapie verbessert mit 9,7 vs. 4,4 Monaten. Das PFS2 war statistisch signifikant verbessert mit einer HR von 0,49, CI 0,32-0,76, $p = 0,001$), trotz eines signifikanten Cross over zu Amivantamb in der Zweitlinie im experimentellen Arm: 71 der 94 Patienten, die eine Zweitlinientherapie begannen, erhielten Amivantamab. Die Daten für das Überleben sind noch nicht reif, derzeit wurde eine HR von 0,67 (CI 0,42-1,09, $p = 0,11$) berichtet. Die Zeit bis zur symptomatischen Progression oder dem Tod war mit einer HR von 0,67 (CI 0,46-0,98, $p = 0,0388$) statistisch signifikant verbessert [1311]. Die Nebenwirkungen waren für den Kombinationsarm erhöht, Grad > 3 75 vs. 54%. Die Abbruchrate war jedoch in beiden Armen mit 8% vergleichbar. Von der sub-

kutanen Applikation von Amivantamb ist zu erwarten, dass die Nebenwirkungen hinsichtlich der Infusionsreaktionen, die bei der i.v. Gabe insbesondere im ersten Zyklus auftreten, deutlich reduziert werden. Eine präemptive Gabe von Antibiotika, Hautsalben zum Coupiere der kutanen Nebenwirkungen ist empfehlenswert, die exakte Applikation wird derzeit in weiteren Studien geprüft. Wegen der deutlichen Verbesserung der Ansprechrate sowie des PFS sollte ein off label use Antrag in der Erstlinie gestellt werden. Weitere spezifische TKI sind derzeit in der Erprobung, Patienten mit Exon 20Ins sollten ggf. Studienkonzepten zugeführt werden.

Für Patienten ECOG 3 und 4 liegen keine Daten vor. Diese Patienten sind i.d.R. keine Kandidaten für eine Chemotherapie und oft auch nur bedingt für eine Immuntherapie. In Anbetracht der guten Verträglichkeit der TKI Therapie sollte daher gerade auch bei diesen Patienten eine Testung auf eine EGFR-Mutation durchgeführt werden und bei Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation eine TKI Therapie angeboten werden.

EGFR-TKI in Kombination mit Antiangiogenese-Inhibitoren

In einer rein japanischen Phase-II-Studie wurde die Effektivität einer Erstlinientherapie mit Bevacizumab und Erlotinib vs. Erlotinib geprüft [1312]. In der Studie waren etwa 1/3 der Patienten aktive Raucher, was bei EGFR-mutierten kaukasische Patienten sehr selten ist. Der primäre Endpunkt war PFS. Das mediane PFS betrug 16,0 Monate vs. 9,7 Monate im Kombinationsarm vs. Erlotinib (HR 0,54, log-rank test $p=0.0015$). Die Toxizität war im Kombinationsarm deutlich gegenüber dem Erlotinib-Arm erhöht, z.B. Bluthochdruck (60 vs. 10 %), Proteinurie (8 vs. 0 %), Blutungen (72 vs. 29 %), Fatigue (13 vs. 4 %) [1312].

(Auch die schweren Nebenwirkungen ($\geq$ CTC Grad 3) waren im Kombinationsarm häufiger als im Kontrollarm: Bluthochdruck (60% vs 8%), Hautausschlag (25% vs 19%), Proteinurie (8% vs 0%), Blutungsereignisse (3% vs 0%). Die Häufigkeit der SAEs war in beiden Armen vergleichbar (24% vs 25% im Kontrollarm) [1312].

Die Ansprechrate war mit 69 % vs. 63 % nicht verbessert, wobei sich allerdings ein Unterschied in der Tumorkontrollrate fand (99% vs. 88%, $p 0.018$). Für die Überlebenszeit zeigte sich in einer vorläufigen Analyse mit einem hohen Anteil an zensierten Patienten kein Unterschied. Lebensqualitätsanalysen liegen nicht vor. Der Vorteil von Bevacizumab bzgl. PFS war in der Gruppe der Raucher mit einer HR von 0,35 (95 % CI 0,17–0,74) besonders ausgeprägt, bei den Nicht-Rauchern war die HR nicht signifikant (HR 0,64, 95% CI (0,40–1,03). Der Wirkmechanismus der Kombination ist nicht durch eine erhöhte Ansprechrate erklärt, über die nach Versagen auftretenden Resistenzmechanismen (s. u.) ist nichts bekannt. Die Kombination wurde 2016 durch die EMA zugelassen. Ein Einsatz sollte wegen der unsicheren Datenlage, der fraglichen Übertragbarkeit der Daten auf kaukasische Patienten betreffs insbesondere Toxizität, des fehlenden Überlebensvorteils sowie der fehlenden Lebensqualitätsanalysen sehr wohl gegen den Standard einer TKI Monotherapie abgewogen werden.

In einer zweiten Phase III Studie wurde ein Anti-VEGFR2 Antikörper, Ramucirumab, zusammen mit Erlotinib bei Patienten mit common (Exon 19 oder Exon 21) EGFR-Mutationen, ECOG 0 oder 1 und Fehlen von ZNS-Metastasen gegen Erlotinib alleine getestet. Stratifikationsmerkmale waren Geschlecht, geographische Region, EGFR-Mutations-Typ und EGFR Testmethode. Primärer Endpunkt war PFS. 499 Patienten wurden eingeschlossen und randomisiert, 224 zum experimentellen Arm (Erlotinib + Ramucirumab) und 225 zum Kontrollarm (Erlotinib allein). Das mediane Follow-up betrug 20,7 Monate. PFS war signifikant länger im experimentellen Arm vs. dem Kontrollarm:

19,4 Monate (95% CI: 15,4–21,6) vs. 12,4 Monate (11,0–13,5), HR 0,59 (95% CI: 0,46–0,76) $p < 0,0001$. Die Toxizität bezogen auf Grad 3–4 Behandlungs-assoziierte Nebenwirkungen war im experimentellen Arm höher als im Kontrollarm: 159/221 (72%) vs 121/225 (54%). Überlebensdaten liegen nicht vor, die Rate an T790M Resistenzmutationen als Ausdruck einer akquirierten Resistenz war in beiden Armen vergleichbar. Die Datenlage für EGFR-TKI und Anti-angiogenese-Inhibitoren hat sich mit der Studie nicht verändert, die finalen OS Daten waren negativ. Daher ist der Einsatz von TKI + Antiangiogenese-Substanzen derzeit nicht durch OS Daten belegt und sollte kritisch abgewogen werden.

Eine weitere Studie von Gefitinib und Apatinib, einem VEGFR-TKI wurde beim ESMO 2020 vorgestellt: 313 Patienten wurden eingeschlossen (AG Arm, $n=157$; G Arm, $n=156$). Mediane Nachverfolgung betrug 15,8 Monate. Das mediane PFS durch unabhängiges radiologisches Review betrug 13,7 vs 10,2 Monate im AG vs. G Arm (HR = 0,71, 95% CI 0,54–0,95; $p = 0,0189$). Die OS Daten sind unreif mit einer Reife von nur (29,4% Ereignissen. ORR war 77,1% vs. 73,7% im AG vs. G Arm ($p = 0,5572$). Pts mit einer ex19del hatten eine besser HR für das PFS als Patienten mit Exon 21 Mutation L858R (HR = 0,67, 0,45–0,99; 0,72, 0,48–1,09). Pts mit einer TP53 exon 8 Mutation hatten einen signifikanten Benefit von der dualen Blockade (HR = 0,24, 0,06–0,91). Grad 3–4 Nebenwirkungen waren in den beiden Armen vergleichbar, mit Ausnahme eines Anstieges von Bluthochdruck und Proteinurie (46,5%; 17,8%) im AG Arm. Diese Studie ist die erste, die prospektiv einen Vorteil für komutierte Patienten durch eine Kombinationstherapie aufzeigt. Zukünftige Studien sollten daher TP53 Mutationen als Stratifikationsmerkmal inkludieren [1313].

Eine Phase II Studie, die die Kombination von Osimertinib +/- Bevacizumab bei T790M + Patienten untersuchte, war sowohl für das PFS als auch für das OS negativ [1314] 87 Patienten wurden randomisiert, die ORR war mit 68 vs. 54% besser, das PFS war mit 9,4 vs. 13,5 Monaten nicht besser, HR 1,44, $p=0,2$, der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Angiogenese-typische Nebenwirkungen wie Bluthochdruck, Proteinurie waren wie erwartet erhöht im Kombinationsarm.

8.6.4.2 Resistenzmechanismen auf Erst-/Zweit-Generations-TKI vs. Drittgenerations-TKI und entsprechende Zweitlinientherapie bei EGFR mutierten Patienten

8.118	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Bei NSCLC Stadium IV mit Nachweis einer erworbenen EGFR-TKI-Resistenz durch Akquisition einer EGFR-T790M-Mutation und wenn Osimertinib nicht in der Erstlinie eingesetzt wurde, soll eine Therapie mit Osimertinib angeboten werden.	
Evidenzlevel 2	[1296] , [1315]	
	Starker Konsens	

8.119	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei Nachweis von Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten EGFR positive NSCLC-Patienten Stadium IV in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen, ggf. nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungsstatus erwogen werden.	
	Starker Konsens	

8.120	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei oligoproredienten Fällen sollte eine adäquate Bildgebung und ZNS-MRT erfolgen und die Möglichkeit einer Lokaltherapie interdisziplinär geprüft werden. Wegen der Möglichkeiten der lokalen Therapie bei ZNS-Metastasen sollte eine adäquate Bildgebung von ZNS-Metastasen in regelmäßigen Abständen, z.B. alle 6 oder 12 Monate auch bei asymptomatischen Patienten erfolgen.	
	Starker Konsens	

8.121	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad 0	Nach Versagen einer Therapie mit Osimertinib bei Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC Stadium IV und ECOG 0-1 sollte • eine Chemotherapie Kombination mit Amivantamab oder • eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel, Carboplatin, Bevacizumab und Atezolizumab angeboten werden.	
Evidenzlevel ⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊕⊕	[1207] , [1302] , [1328]	

8.122	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Im Falle einer SCLC-Transformation sollte eine Therapie mit Platin-Etoposid erwogen werden.	
	Starker Konsens	

Tabelle 36: Empfehlungen zu Biopsie und Rebiopsie bei einer akquirierten EGFR-TKI-Resistenz

Empfehlungen zu Biopsie und Rebiopsie bei einer akquirierten EGFR-TKI-Resistenz (siehe Kapitel 6.6.10)	
Bei akquirierter EGFR-TKI-Resistenz sowie auch bei akquirierten Resistenzen nach ALK-, ROS1- oder RET-Inhibitor-Therapie sollte eine Gewinnung von Tumorzellmaterial zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden.	
Bei akquirierter TKI-Resistenz und negativer Biopsie oder klinisch nicht vertretbarer Biopsie in Bezug auf den Resistenzmechanismus sollte ergänzend eine Liquid Biopsy zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden.	

Hintergrund

Patienten mit einer aktivierenden EGFR-Mutation entwickeln zu einem hohen Prozentsatz detektierbare Resistenzmechanismen. Nach Behandlung mit Erst-/Zweitgenerations-EGFR-Inhibitoren tritt am häufigsten eine akquirierte Resistenz durch eine EGFR-T790M-Mutation auf. Diese führt zu einer alterierten ATP-Bindungs tasche, die die Bindung von ATP erlaubt, aber die Erst- und Zweitgenerations-TKI (Afatinib, Erlotinib, Ge-

fitinib) aus der Bindungstasche verdrängt. Auch weitere Resistenzmechanismen, z.B. MET Amplifikationen, HER2 (ERBB2) Amplifikationen oder Mutationen, und BRAF Mutationen, kommen in ca. 20% der Fälle vor. Auch nach Behandlung mit dem Drittgenerationsinhibitor Osimertinib werden zunehmend on- und off-target Resistenzmechanismen beschrieben. Beispiele für on-target Mechanismen sind die C797S und die G428S EGFR-Mutation, off-target Mechanismen umfassen MET Amplifikationen, HER2 (ERBB2) Amplifikationen, RET-Fusion, FGFR-Fusion, BRAF Mutationen u.a. mit einer Häufigkeit von ca. 20%-30% vor [1316], [1317]. Demnach sollte die molekulare Aufarbeitung der Rebiopsie mit einem breiten NGS Panel erfolgen, welches eine möglichst umfassende Analyse potentieller Resistenzmechanismen erlaubt. Zielort der Rebiopsie sollte eine progrediente Tumormanifestation sein, damit möglichst resistente Zellklone erfasst werden können. Der Zeitpunkt der Rebiopsie sollte eher klinisch als nach RECIST-Kriterien festgelegt werden, da häufig die Therapie mit dem Erst-Zweit- oder Dritt-Generations-TKI „beyond progression“ fortgeführt werden kann. Eine Geweberebiopsie ist vorzuziehen, da sie eine höhere Sensitivität für den Nachweis einzelner Mutationen, inkl. EGFR T790M, als eine "Liquid biopsy" (Sensitivität ca. 65-70 % im Vergleich zu der Gewebeanalyse [1318]) hat und auch eine SCLC Transformation direkt erfassen kann. Bei fehlender Durchführbarkeit einer Gewebebiopsie und auch bei Verdacht auf unterschiedliche Resistenzmechanismen sollte eine Liquid Biopsy (NGS Analyse von zellfreier, zirkulierender Tumor-DNA) durchgeführt werden, um die Chancen des Patienten für weitere zielgerichtete Therapien zu maximieren (siehe Kapitel 6.6.10 Untersuchungen auf molekulare Zielstrukturen). Die Sensitivität der Liquid Biopsy gegenüber der Gewebetestung für den Nachweis von T790M und anderen Mutationen ist inzwischen in mehreren Originalarbeiten und Metaanalysen beleuchtet worden. In allen Studien findet sich die zunächst von Oxnard et al [1318] berichtete eine False Negative Rate der Liquid Biopsy von ca. 30-35%. In einer Metaanalyse [1319] wird die gepoolte Sensitivität der ctDNA Untersuchung mit 0.67 (95% CI: 0.64-0.70), die ge-poolte Spezifität mit 0.80 (95% CI: 0.77-0.83), die gepoolte positive predictive value (PPV) mit 0.85 (95% CI: 0.82-0.87), und die gepooled negative predictive value (NPV) mit 0.60 (95% CI: 0.56-0.63) angegeben. Allerdings wird die Sensitivität der Liquid Biopsy zunehmend besser, so dass eine höhere Akkuratess der Liquid Biopsy zu erwarten ist.

Die Systemtherapie von EGFR+ NSCLC Patienten nach der ersten Linie richtet sich nach dem Biopsiebefund: falls eine therapierbare Mutation nachgewiesen wird, sollte möglichst versucht werden, entsprechend zielgerichtet zu behandeln. Zulassung in dieser Konstellation besteht aktuell nur für das Osimertinib bei Nachweis einer T790M Mutation bei Versagen von Erst-/Zweitgenerationsinhibitoren. Für andere zielgerichtete Optionen sind mehrere Studien aktiv oder ggf. bestehen zulassungsüberschreitende Therapiemöglichkeiten (off-label oder im Rahmen von Compassionate-Use bzw. Extended Access Programs).

Für Patienten mit einer aktivierenden Mutation und einer T790M Resistenzmutation ist eine Reihe von T790M spezifischen Substanzen in klinischer Erprobung. Osimertinib (AZD 9291) ist die erste T790M spezifische Substanz, die durch die EMA aufgrund von Phase I/II Daten zugelassen ist. AZD 9291 wurde in einer expandierten Phase I und II Studie an 253 Patienten geprüft, 31 Patienten wurden in einer Dosis-Eskalationsteil der Studie behandelt, 222 im Expansionsteil der Studie. In der T790M positiven Gruppe erreichten 61% (78/121 Patienten in der Phase I/II Studie) bzw. 64% (68/107 in der Expansionskohorte) eine CR oder PR, in der T790M negativen Gruppe nur 21% (13/61 Patienten). Das präliminäre PFS in der T790M + Gruppe betrug 9.6

Monate, das PFS in der T790M negativen Gruppe 2,8 Monate [1296]. Das Nebenwirkungsspektrum war mit Grad 3-5 Diarrhoe, Ausschlag, Übelkeit und Inappetenz < 2% ausgesprochen moderat, Therapieabbrüche wurden bei 6% der Patienten in der therapeutischen Dosis von 1x 80 mg beobachtet. Diese Daten führten zu einer Zulassung durch die EMA auch ohne Phase-III-Daten.

Im Februar 2017 wurden die Ergebnisse einer unverblindeten Phase-III-Studie (AURA3, NCT02151981) veröffentlicht, in der die Phase-II-Daten bestätigt wurden [1320]. Es wurden 419 Patienten mit T790M-positivem NSCLC mit Progress nach EGFR-TKI-Therapie entweder mit Osimertinib (80 mg/Tag) oder mit Pemetrexed +Caboplatin/Cisplatin behandelt. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,3 Monaten zeigte sich in der Osimertinib-Gruppe ein statistisch signifikant längeres PFS (primärer Endpunkt, 10,1 Monate vs. 4,4 Monate, HR: 0,30 [95 %KI 0,23-0,4]). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung wurde bei 50% der Patienten unter Osimertinib und bei 79 % in der Kontrollgruppe ein Progress festgestellt. Signifikante Unterschiede zeigten sich auch bzgl. ORR (OR 5.39, 95 KI 3,47 – 8,48) und bzgl. Lebensqualitätsparametern. Die Vorteile von Osimertinib zeigten sich in allen untersuchten Subgruppen (Alter > 65 Jahre, Geschlecht, Asiatisch vs. nicht Asiatisch, Raucher/Nichtraucher, ZNS-Metastasierung, Exon 19 deletion vs.L858R). Nebenwirkungen (nach NCI CTCAE 4.0) traten unter Osimertinib bei 98 % und unter platinhaltigen Chemotherapie + Pemetrexed bei 99 % auf, allerdings mit deutlich weniger schweren Nebenwirkungen unter Osimertinib (Grad 1: 33 % vs. 11%, Grad 2: 42 % vs. 41 %, Grad 3: 23 % vs. 47 %). Zu den häufigsten Nebenwirkungen (alle Schweregrade/ > Grad 3) unter Osimertinib-Therapie gehörten auch in dieser Studie Diarrhoe (41 %/1 %), Ausschlag (34 %/1 %), Inappetenz (18 %/1 %), Übelkeit (16 %/ 1 %) und Fatigue (16 %/1 %). In der Osimertinib-Gruppe kam es zu weniger Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen (7 % vs. 10 %) aber auch zu mehr tödlich verlaufenden Nebenwirkungen (n=4 [2 x Lungenversagen, 1x Pneumonitis, 1x ischämischer Schlaganfall vs. 1 [hypovolämischer Schock]). Daten zum Gesamtüberleben (sekundärer Endpunkt) wurden auf dem ESMO 2019 Kongreß vorgestellt und zeigten einen numerischen Vorteil für Osimertinib (HR=0.87, p=0.18, 2-Jahres Gesamtüberleben 55% vs. 43%), wobei die große Mehrheit der in den Chemotherapie-Arm randomisierten Patienten anschließend auch Osimertinib erhalten haben (cross-over Rate 71%).

Bei NSCLC Patienten mit EGFR und anderen Treibermutationen kommt relativ häufig (zu ca. 50% durchschnittlich in verschiedenen Serien) vor, dass sich die Progression an einen-zwei Orten beschränkt („Oligoprogression“, OPD), die sich durch Lokaltherapien, vorwiegend Bestrahlung oder Operation, behandeln lassen [1321], [1322], [1323], [1324]. Ein derartiger Einsatz von ablativen Verfahren unter Fortführung der bisherigen molekular-zielgerichteten Systemtherapie hat in mehreren retrospektiven Studien zu einem Time-to-Next-Treatment Benefit (d.h. Hinauszögern des Systemtherapiewechsels) von ca. 5-10 Monate im Median geführt und ist stets von einem Wechsel der Systemtherapie zu prüfen. Voraussetzung für die Diagnose und Therapie einer Oligoprogression ist eine adäquate Bildgebung, idealerweise mit PET/CT und Hirn-MRT.

Nach Ausschöpfen der zielgerichteten Therapieoptionen war bisher eine Chemotherapie, oder eine Chemo-Immun-Antiangiogenese Therapie Standard. Die Checkpoint-Inhibitor-Monotherapie mit PD-1/PD-L1-Inhibitoren hat in mehreren Studien eine geringere Wirksamkeit als bei NSCLC Patienten ohne Treibermutation und einen fehlenden Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen Chemotherapie gezeigt [1325], [1177], [1326], [1228]. Die einzige Ausnahme bisher ist die Impower150 Studie, bei

der Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin gegeben wurde [1327]. Unter der Vierfachtherapie war die Ansprechrates von (in der Mehrzahl TKI-vorbehandelten) EGFR+ NSCLC Patienten 71%, das mediane PFS 10.2 Monate und das mediane OS > 2 Jahre [1135]. Das IMpower150 Regime ist als einzige Form der Immuntherapie explizit für TKI-vorbehandelte EGFR+ und ALK+ NSCLC Patienten von der EMA zugelassen ist. Allerdings war die Studie nicht für einen Überlebensvorteil der Patienten mit Treibermutationen gepowert, eine weitere Studie aus China konnte keinen OS Vorteil nachweisen (Literatur). Chemotherapie in Kombination mit Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapien (Nivolumab und Pembrolizumab) wurden in Phase III Konzepten geprüft und zeigten gegenüber der Chemotherapie-Kombination ohne CPI keinen Vorteil (Literatur).

Mit der Mariposa 2 ist jetzt erstmalig die reine Chemotherapie-Kombination gegenüber einer Chemotherapie mit Amivantamab überprüft. Diese Studie wurde beim ESMO 2023 erstmalig vorgestellt [1302]. In diese dreiarmlige Phase III Studie wurden Patienten bei Versagen von Osimertinib in der Erst- oder Zweitlinie eingeschlossen. Sie erhielten eine Therapie mit Amivantamab+ Chemotherapie oder Chemotherapie oder Chemotherapie + Amivantamab + Lazertinib. Der 4-fach Arm erwies sich als zu toxisch, u.a. wegen des Auftretens von thromboembolischen Ereignissen, so dass dieser Arm nicht weiter von dem pharmazeutischen Unternehmen verfolgt wird. Primärer Endpunkt nach Amendment ist das BICR PFS von Chemotherapie vs. Chemotherapie + Amivantamab. Sekundäre Endpunkte sind Ansprechrates, Dauer des Ansprechens, Überleben, intrakranielles PFS, Zeit bis zur nächsten Therapie, PFS2, Zeit bis zur symptomatischen Progression und Sicherheit. Der 3-fach Arm hatte gegenüber der Chemotherapie den primären Endpunkt PFS erreicht mit einer HR von 0,48 (CI 0,36-0,64, $p < 0,001$), 6,3 vs. 4,2 Monate. Die Ansprechrates wurde von 36 % (Chemotherapie) auf 64 % (Amivantamab + Chemotherapie) statistisch signifikant erhöht. Alle präspezifizierten Subgruppen profitierten von der Kombinationstherapie. Die Effektivität im ZNS war mit einer HR von 0,52, CI 0,35-0,78, $p = 0,001$ verbessert. Die intrakranielle Progressionsfreiheit war mit einer HR von 0,55 (CI 0,38-0,79, $p = 0,001$, mPFS 12,5, vs. 8,3 Monate statistisch signifikant verbessert. Die Subgruppe der Patienten mit L858R hatte einen besonderen Benefit mit einer HR von 0,3 (CI 0,17-0,54). Die OS-Daten sind noch unreif, die HR betrug 0,73, CI 0,54-0,99) $p = 0,039$. Die Zeit bis zur symptomatischen Progression oder dem Tod war mit einer HR von 0,73 (CI 0,55-0,96, $p = 0,026$) statistisch signifikant verbessert [1328]. Die Applikation von Amivantamab i.v. ist mit einer hohen Rate von Infusionsreaktionen während des ersten Zyklus vergesellschaftet, so dass eine adäquate Überwachung von Patienten in dem Setting erfolgen sollte. Eine prophylaktische Therapie gegen die EGFR-assoziierten kutanen Nebenwirkungen gemäß des COCOON-Schemas soll durchgeführt werden, da in der COCOON-Studie gezeigt werden konnte, dass die kutanen NW durch eine konsequente Prophylaxe signifikant reduziert werden können.

Eine histologische Transformation zu SCLC findet in ca. 3-10% der Fälle statt und geht mit einem aggressiven Verlauf und medianem Gesamtüberleben <1 Jahr einher. In retrospektiven Studien hat die Chemotherapie mit Platin-Etoposid oder Taxanen hohe Ansprechrates von ca. 50% ermöglicht, aber die Prognose ist schlecht mit einem medianen PFS < 4 Monaten und einem medianen Gesamtüberleben <1 Jahr [1329].

8.6.5 Systemtherapie bei Patienten mit ALK-Translokation (ECOG 0-4)

ALK-Fusionsgene finden sich in ca. 3-4% der NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie. Eine Testung vor Beginn der Erstlinientherapie ist obligat (zu Methodik und Qualitätsanforderungen der Diagnostik siehe Kapitel 6.6.10).

8.6.5.1 Erstlinientherapie bei Chemotherapie-naiven Patienten

8.123	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit einer ALK-Translokation soll in der Erstlinientherapie die Therapie mit einem zugelassenen ZNS-wirksamen ALK-Inhibitor angeboten werden, unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen bevorzugt Lorlatinib, alternativ Alectinib oder Brigatinib.	
Evidenzlevel ⊕⊕⊕⊕, 1	1: für Alectinib oder Brigatinib ⊕⊕⊕⊖: für Lorlatinib [1330], [1331], [1332], [1333], [1334], [1335], [1336], [1337], [1338], [1339], [1340], [1341], [1342], [1343]	
	Starker Konsens	

8.124	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Bei akquirierter Resistenz auf einen ALK-Inhibitor sollte eine umfassende Resistenztestung erfolgen. Das Ergebnis der Resistenztestung sollte bei der Auswahl der Folgetherapie berücksichtigt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Alectinib (Zweitgenerations-Inhibitor)

Alectinib wurde in einer Dosierung von 2x600 mg p.o. gegen Crizotinib 2x250 mg p.o. in der ALEX Studie hinsichtlich des Untersucher-bestimmten PFS als primären Endpunkt geprüft [985]. Weitere Endpunkte waren durch ein unabhängiges Komitee bestimmtes PFS, Zeit bis zur ZNS-Progression, Ansprechraten und Überleben. Mit einer medianen Follow-up Zeit von 17,6 Monaten (Crizotinib) und 18,6 Monaten (Alectinib) war das Prüfer-bestimmte PFS unter Alectinib signifikant günstiger als mit Crizotinib (12 Monate ereignisfreies Überleben: 48,7 vs. 68,4 %, HR 0,47 [95 % CI, 0,34 bis 0,65]; P<0,001); das mediane progressionsfreie Überleben war mit Alectinib nicht erreicht (95 % CI, 17,7 Monate bis nicht bestimmbar), das mediane progressionsfreie Überleben mit Crizotinib betrug 11,1 Monate (95 % CI, 9,1 bis 13,1 Monate). Das durch ein unabhängiges Komitee bestimmte PFS betrug 25,7 Monate (95 % CI, 19,9 bis nicht bestimmbar) vs. 10,4 Monate [95 % CI, 7,7 bis 14,6 Monate] mit einer HR für Progression oder Tod von 0,50 (95% CI, 0,36 bis 0,70; P<0,001.) Das Risiko für eine

ZNS Progression betrug 12 % im Alectinib Arm vs. 45 % im Crizotinib Arm mit einer HR von 0,16; 95 % CI, 0,10 bis 0,28; $P < 0,001$). Die Ansprechrate betrug für Alectinib 82,9 % (95 % CI, 76,0 bis 88,5) und für Crizotinib 75,5 % (95 % CI, 67,8 bis 82,1 %, $p = 0,09$). Patienten mit ausmessbaren ZNS-Metastasen hatten eine Ansprechrate im ZNS von 17/21 (81 %, 95 % CI, 58 to 95 %) im Alectinib Arm) und von 11/ 22 (50 %) im Crizotinib Arm (95 % CI, 28 to 72 %). Eine intrakranielle komplette Remission erreichten 8/21 Patienten unter Alectinib (38 %) und 1/22 Patienten (5 %) mit Crizotinib. Die mediane Dauer des Ansprechens im ZNS betrug 17,3 Monate (95 % CI, 14,8 bis nicht bestimmbar) und 5,5 Monate (95 % CI 2,1 bis 17,3) für Alectinib bzw. Crizotinib.

In einer Auswertung, die beim ESMO 2017 vorgestellt wurde (spätere Publikation), war das Risiko für Patienten mit ZNS-Metastasen nach einem Jahr einen ZNS einen Progress zu erleiden 58,3 % für Crizotinib und 16 % für Alectinib (HR 0,18, 95 % CI 0,09-0,36, $p < 0,0001$). Für Patienten, die keine ZNS-Metastasierung hatten bei Einschluss in die Studie war das Risiko, einen ZNS-Progress zu erleiden 31,5% für Crizotinib und 4,6 % für Alectinib (HR 0,14; 95% CI 0,06-0,22; $p < 0,0001$). Für Patienten, die keine ZNS-Metastasierung hatten bei Einschluss in die Studie war das Risiko, im ZNS einen Progress zu erleiden 31,5% für Crizotinib und 4,6 % für Alectinib (HR 0,14; 95% CI 0,06-0,22; $p < 0,0001$). Beim Datenschluss waren 35 Patienten (23 %) im Alectinib-Arm und 40 Patienten (26 %) im Crizotinib-Arm verstorben. Die 12 Monate Überlebensraten betrugen 84,3 % (95% CI, 78,4 bis 90,2) für Alectinib und 82,5 % (95 % CI 76,1 bis 88,9) für Crizotinib. Die HR für das OS betrug 0,76 (95 % CI, 0,48 bis 1,20) und war nicht signifikant unterschiedlich. Die medianen Überlebensraten waren in beiden Armen nicht erreicht. Grad 3 bis 5 unerwünschte Ereignisse waren insgesamt mit Alectinib seltener als mit Crizotinib (41 % vs. 50 %).

Unerwünschte Ereignisse traten unter Alectinib häufiger auf als unter Crizotinib für folgende Parameter: Anämie: 20 % vs. 5 %, Myalgie: 16 % vs. 2 %, erhöhtes Bilirubin: 15 % vs. 1 %, Gewichtszunahme: 10 % vs. 0 %, Muskel und Knochenschmerzen: 7 % vs. 2 %, erhöhte Lichtempfindlichkeit: 5 % vs. 0 %. Unter Crizotinib traten die folgenden unerwünschte Ereignisse häufiger auf: Übelkeit: 48 % vs. 14 %, Durchfall: 45 % vs. 12 %, Erbrechen: 38 % vs. 7 %. Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Dosisreduktion, Unterbrechung oder Abbruch der Therapie führten, traten bei der Alectinib-Therapie bei 16 %, 19 %, und 11 % der Patienten auf und im Crizotinib-Arm bei 21 %, 25 %, und 13 % der Patienten.

In der finalen Studienanalyse betrug das Investigator-ermittelte mediane PFS 34,8 Monate (95% CI 17,7-NR) für Alectinib vs. 10,9 Monate (95% CI 9,1-12,9) für Crizotinib (ITT stratified HR 0,43, 95% CI 0,32-0,58); Das mediane Follow Up des OS betrug 48,2 Mon. bei Alectinib und 23,3 Monate bei Crizotinib. Die OS-Daten verbleiben noch unreif (37% Events). Das mOS wurde mit Alectinib nicht erreicht vs. 57,4 Monate mit Crizotinib (stratified HR 0,67, 95% CI, 0,46-0,98). Das 5-Jahres-Überleben war 62,5% (95% CI 54,3-70,8) mit Alectinib und 45,5% (95% CI 33,6-57,4) mit Crizotinib, mit 34,9%, bzw. 8,6% der Patienten in der Studienbehandlung verbleibend. Der OS-Vorteil von Alectinib bestand auch bei Patienten mit ZNS-Metastasen bei Beginn der Studie [HR 0,58 (95% CI 0,34-1,00)] und bei Patienten ohne ZNS-Metastasen [HR 0,76 (95% CI 0,45-1,26)]. [\[1344\]](#)

Brigatinib (Zweitgenerations-Inhibitor)

Brigatinib ist ein Inhibitor von ALK und von EGFR. Es ist zugelassen für die Erst- und Zweitlinientherapie des ALK+ NSCLC. Brigatinib führte in der Phase III Zulassungsstu-

die ALTA-L1 gegenüber Crizotinib zu einer signifikanten Erhöhung der Remissionsrate und zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einer Hazard Ratio von 0,48. Brigatinib führte in der Gesamtpopulation nicht zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bei allerdings noch nicht finalen Daten und hoher Crossover-Rate. In der Gruppe der Pat. mit einer primären ZNS Metastasierung konnte ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber Crizotinib gezeigt werden (HR 0,43; $p=0,02$) [1336]; [1337]; [1338]. In der Erstlinientherapie führte Brigatinib gegenüber Crizotinib zu einer Senkung des kombinierten Endpunktes progressionsfreien Überlebens und Tod (HR 0,49; Median noch nicht erreicht). Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten in der Zulassungsstudie bei 69,1% der Pat. unter Brigatinib auf. Schwere Nebenwirkungen, die bei mehr als 5% der Pat. auftraten, waren Hypertonie und Erhöhung der CK. Ebenfalls beobachtet wurden eine Erhöhung von Amylase und Lipase. Pulmonale Nebenwirkungen Grad 3/4 traten früh in der Behandlung in 2,7 % der Pat. auf.

Brigatinib in der Zweitlinientherapie nach Crizotinib wurde in der ALTA Phase I/II Studie geprüft, hierbei wurden 2 Dosen (90 und 180 mg randomisiert). 79/137 hatten ein ALK + NSCLC, von denen 71 eine Vortherapie mit Crizotinib hatten. Mit einem medianen Follow up von 27,7 Monaten war das investigator evaluierte PFS bei 14,5 Monaten (95% CI: 10.8-21 Monate), das OS bei 47,6 (95% CI: 28,6 – nicht erreicht). Die Outcome Daten waren in dem 180 mg Arm günstiger als im 90 mg Arm: medianes PFS 9,2 Monate (7.4-11.1) vs. 15,6 Monate (11.1-18.5) , Medianes Überleben 25,9 (18.2-45.8) vs. 40,6 (32.5-nicht erreicht) Monate. Das mediane intracraniale PFS für Patienten mit Hirnmetastasen betrug 12,8 (9.2-18.4) vs. 18,4 (12.6-23.9) Monate. [1339]

In der einarmigen Phase II ALTA 2 Studie wurden Patienten mit Progress nach Alectinib oder Ceritinib eingeschlossen. Von 103 Patienten war die independent review committee erhobene ORR 26,2% (95% CI: 18.0-35.8), die mediane Ansprechdauer betrug 6,3 Monate (95% CI: 5.6-nicht erreicht, das mediane PFS 3,8 Monate (95% CI: 3.5-5.8). Von 86 Patienten, die unter Alectinib progredient waren, betrug die IRC-ORR 29,1% (95% CI: 19.8-39.9); das mPFS war 3,8 Monate (95% CI: 1.9-5.4). Somit ist von einer limitierten Effektivität von Brigatinib nach Alectinib oder Ceritinib Versagen auszugehen. Die häufigsten AE's waren CK Erhöhungen (32%) und Durchfall (27%). [1340]

Lorlatinib (Drittgenerations-Inhibitor)

Lorlatinib in einer Dosierung von 100 mg tgl. p.o. wurde in der randomisierten Phase-III-Studie CROWN mit Crizotinib (2x250mg tgl. p.o.) verglichen (n = 296). Primärer Endpunkt war das durch ein zentrales verblindetes Komitee beurteilte progressionsfreie Überleben. Die primäre Analyse erfolgte nach einem medianen Follow-up für das PFS von 18,3 Monaten, auf dem AACR 2022 wurde ein Update mit einem medianen Follow-up von 36,7 Monaten präsentiert [1341], [1342] und auf dem ASCO 2024 das 5-Jahres Update der Studie vorgestellt <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/232406>.

Beim verblindet beurteilten PFS zeigte sich in der primären Analyse ein signifikanter Vorteil von Lorlatinib gegenüber Crizotinib, die Hazard Ratio lag bei 0,28 (95% KI: 0,19-0,41; $p<0.001$). Die objektive Ansprechrate (ORR) lag im Lorlatinib-Arm bei 76% (95% KI: 68%-83%), im Crizotinib-Arm bei 58% (95% KI: 49%-66%). Bei Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen lag die intrakranielle ORR bei Patienten, die Lorlatinib erhielten, bei 82% (95% KI: 57%-96%), bei Patienten, die Crizotinib erhielten, lag sie bei

23% (95% KI: 5%-54%). Eine CR (Komplette Remission) zeigte sich unter Lorlatinib bei 71% der Patienten, unter Crizotinib bei 8% der Patienten. Die Hazard Ratio für die Zeit bis zur intrakraniellen Progression unter Lorlatinib im Vergleich zu Crizotinib lag bei 0,07 (95% KI: 0,03-0,17). Die häufigsten unter Lorlatinib aufgetretenen unerwünschten Ereignisse waren Hyperlipidämien, Ödeme, Gewichtszunahme, periphere Neuropathie und kognitive Effekte. Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 traten unter Lorlatinib häufiger auf als unter Crizotinib (72% vs. 56%), mehr als die Hälfte der Grad 3-4 Ereignisse im Lorlatinib-Arm waren hierbei Erhöhungen von Cholesterin, Triglyceriden oder beidem. Die Rate der Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen lag bei Lorlatinib bei 7%, bei Crizotinib bei 9%. [\[1341\]](#)

Die Analyse, die beim AACR 2022 vorgestellt wurde, bestätigte die zuvor gezeigte Wirksamkeit mit einem medianen Follow-up von 36,7 Monaten. Die PFS Hazard Ratio lag in dieser Analyse bei 0,27 (95% KI: 0,184-0,388), eine Landmarkanalyse bei 36 Monaten zeigte eine PFS-Rate von 63,5%. Die Hazard Ratio für die Zeit bis zur intrakraniellen Progression lag bei 0,08 (95% KI: 0,040-0,174). In dieser Analyse wurden Ergebnisse auch separat nach dem Stratifizierungsfaktor Baseline-Hirnmetastasen präsentiert. Von den Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn hatten nach 36 Monaten 72,8% noch keine zerebrale Progression erlitten (Hazard Ratio: 0,10; 95% KI: 0,037-0,268), von den Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn waren nach 36 Monaten noch 99,1% frei von einer intrazerebralen Progression (Hazard Ratio: 0,02; 95% KI: 0,002-0,136). Es zeigten sich in dieser Analyse keine neuen Sicherheits-signale, die Raten von Grad 3-4 unerwünschten Ereignissen lagen bei 76% vs. 57% für Lorlatinib bzw. Crizotinib, die toxizitätsbedingten Abbruchraten bei 7% vs. 10% für Lorlatinib bzw. Crizotinib [\[1342\]](#).

Das auf dem ASCO 2024 vorgestellte 5-Jahres Update bestätigte weiterhin die sehr niedrige PFS HR von Lorlatinib gegenüber Crizotinib (HR, 0.19; 95% CI, 0.13-0.27). Ferner war das mediane PFS nach 5 Jahren immer noch nicht erreicht und die 5-Jahres PFS Rate betrug 60%, was sich nur geringfügig vom 63.5% unter Lorlatinib nach 3 Jahren (s.o.) unterscheidet und deutlich höher liegt als die bislang beobachteten PFS-Raten mit anderen ALK-Inhibitoren. Bei Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn führte Lorlatinib nach 5-jähriger Nachbeobachtungszeit in der CROWN-Studie zu einem hohen intrakraniellen Ansprechen, bei der es sich größtenteils um ein vollständiges und dauerhaftes Therapieansprechen handelte, und nur 5 von insgesamt 35 Patienten erlebten eine intrakranielle Progression, und zwar alle innerhalb der ersten 30 Monate. Bei Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn entwickelten in der Lorlatinib-Gruppe nur 4 der 114 Patienten intrakranielle Läsionen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Lorlatinib sowohl bei der Kontrolle bereits bestehender Hirnmetastasen als auch beim Schutz vor der Entwicklung neuer Hirnmetastasen wirksam ist. In Bezug auf Sicherheit ergaben sich keine neuen Aspekte. [\[1343\]](#)

Crizotinib (Erstgenerations-Inhibitor)

Mit Crizotinib wird in der Erstlinienbehandlung ALK positiver NSCLC Patienten im Vergleich zu platinbasierter Standardtherapie ein signifikant besseres PFS, eine höhere ORR, eine bessere Symptomreduktion und eine höhere Lebensqualität erreicht [\[1330\]](#). Ein Vorteil für das Gesamtüberleben konnte aufgrund des erlaubten Crossovers in der randomisierten Studie nicht gezeigt werden. Ein Überlebensgewinn durch Crizotinib bei ALK + NSCLC Patienten wird jedoch durch Registerdaten nahegelegt. So betrug in einer Kohorte des Netzwerks Genomische Medizin von 168 ALK+ Patienten das mediane Überleben mit Chemotherapie alleine (n=42) 9 Mon., bei Einsatz von Crizotinib (n=71) 31 Monate (HR 0.235 (95% CI 0.4-61.6, p<0.001)) [\[1332\]](#).

In der Profile-1014-Studie [1330], einer Phase III Studie (n=343) in Patienten mit fortgeschrittenem nicht vorbehandeltem Nicht-Plattenepithelkarzinom der Lunge, wurde eine Behandlung mit Crizotinib-Monotherapie (2x250 mg täglich) mit Platinbasierter Chemotherapie (Cisplatin 75mg/m² oder Carboplatin AUC 5,6) in Kombination mit Pemetrexed 500mg/m² alle 3 Wochen, bis zu 6 Zyklen) verglichen. Crossover nach Chemotherapieversagen zu einer Crizotinib-Behandlung war erlaubt. Das mediane PFS (primärer Endpunkt) war für Crizotinib mit 10.9 Mon. vs. 7.0 Mon. signifikant überlegen (HR 0.45), die ORR ebenfalls mit 74% vs. 45% (p<0.001). Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens konnte aufgrund der Crossover-Option nicht beobachtet werden (70% der Patienten im Chemotherapiearm wurden bei Progress mit Crizotinib behandelt). Crizotinib-spezifische Nebenwirkungen beinhalteten Sehstörungen, gastrointestinale Nebenwirkungen, Ödeme, Bauchschmerzen und asymptomatische Leberwerterhöhungen. Bis auf die Laborveränderungen waren schwere (CTC grade 3,4) symptomatische Nebenwirkungen alle im niedrigen einstelligen Prozentbereich (Häufigkeit Grad 3,4 NW: Erhöhte Transaminasen 14%, Sehprobleme 1%, Diarrhoe 2%, Ödeme 1%, Erbrechen 2%, Kopfschmerzen 1%). Ein Crizotinib-assoziiertes Todesfall in der gesamten Studie war durch eine Pneumonitis verursacht. Lebensqualitätsuntersuchungen ergaben einen hochsignifikanten Vorteil für Crizotinib. Lebensqualitätsanalysen wurden mit den QLQ-C30-, QLQ-LC13 und EQ-5D Scores gemessen. Die Verbesserung der LQ, ausgehend vom Therapiebeginn, war unter Crizotinib signifikant besser (p<0.001). Auch die Verbesserung physikalischer, sozialer und emotionaler Funktionsbereiche war, ausgehend vom Therapiebeginn, unter Crizotinib signifikant besser (p<0.001). Ein signifikanter Vorteil (p<0.001) wurde auch für die Symptomkontrolle (Dyspnoe, Husten, Atemnot, Schmerzen (QLQ-LC13)) gesehen [1330].

Ceritinib (Zweitgenerations-Inhibitor)

Mit Ceritinib wird in der Erstlinienbehandlung ALK positiver NSCLC Patienten im Vergleich zu einer platinbasierter Standardtherapie ein signifikant besseres PFS, eine höhere ORR, eine bessere Symptomreduktion und eine höhere Lebensqualität erreicht [1331]. Ein Vorteil für das Gesamtüberleben konnte (vermutlich aufgrund des erlaubten Crossovers) in der randomisierten Studie nicht gezeigt werden.

In der ASCEND-4 Studie [1331], einer Phase-III-Studie (n=376) bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht vorbehandeltem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, wurde eine Behandlung mit Ceritinib-Monotherapie (1x750 mg täglich) mit Platinbasierter Chemotherapie (Cisplatin 75mg/m² oder Carboplatin AUC 5,6) in Kombination mit Pemetrexed 500mg/m² alle 3 Wochen, bis zu 6 Zyklen) verglichen. Crossover nach Chemotherapieversagen zu einer Ceritinib-Behandlung war erlaubt. Das mediane PFS (primärer Endpunkt) war für Ceritinib mit 16.6 Mon. vs. 8.1 Mon. signifikant überlegen (HR 0.55). Die ORR war mit 72,5% vs. 26,7% ebenfalls deutlich überlegen. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens konnte nicht beobachtet werden (aufgrund eines erlaubten Cross-overs wurden 72% der Patienten im Chemotherapiearm bei Progress mit Ceritinib oder einem anderen ALK-Inhibitor behandelt). Ceritinib-spezifische Nebenwirkungen beinhalteten gastrointestinale Nebenwirkungen und asymptomatische Leberwerterhöhungen. Bis auf die Laborveränderungen waren schwere (CTC grade 3,4) symptomatische Nebenwirkungen alle im einstelligen Prozentbereich (Häufigkeit Grad 3,4 NW: Erhöhte Transaminasen 17-31%, Diarrhoe 5%, Erbrechen 5%) Lebensqualitätsuntersuchungen ergaben einen signifikanten Vorteil für Ceritinib. Lebensqualitätsanalysen wurden mit den LCSS, QLQ-C30-, QLQ-LC13 und EQ-5D Scores durchgeführt. Die Verbesserung der LQ, ausgehend vom Therapiebeginn, war unter Ceritinib signifikant besser. Auch die Verbesserung physikalischer, sozialer und emotionaler Funktionsbereiche war, ausgehend vom Therapiebeginn, unter Ceritinib signifikant

besser. Ein signifikanter Vorteil wurde auch für die Symptomkontrolle (Dyspnoe, Husten, Atemnot, Schmerzen (QLQ-LC13)) gesehen. Nur in den Bereichen die mit gastro-intestinalen Beschwerden verknüpft waren, zeigte sich eine Verschlechterung für Ceritinib [1331]. Die Ergebnisse der Lebensqualitätsanalysen unterliegen allerdings einem hohen Verzerrungsrisiko, da bereits nach dem 2. Zyklus der Chemotherapie nur noch wenige Responder für die Lebensqualitätsanalysen berücksichtigt werden konnten.

Gastrointestinale Nebenwirkungen einer Ceritinib Therapie lassen sich durch Einnahme einer verringerten Dosis von 450 mg zusammen mit einer leichten Mahlzeit reduzieren [1334]. Die Bioverfügbarkeit von Ceritinib steigt durch die gleichzeitige Nahrungsaufnahme an. Die Dosierung „450 mg mit einer leichten Mahlzeit“ ist bioäquivalent zu einer Dosis von „750 mg auf nüchternen Magen“. Ein head-to-head Vergleich zwischen Crizotinib und Ceritinib liegt nicht vor.

8.6.5.2 Zweitlinientherapie nach Versagen einer platinbasierten Standardchemotherapie

8.125	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	ALK positiven NSCLC-Patienten Stadium IV mit Progress nach platinbasierter Standardchemotherapie, die in der Erstlinie keinen ALK-Inhibitor erhalten haben, soll ein ALK-Inhibitor analog der empfohlenen Erstlinientherapie angeboten werden. (siehe Kapitel 8.6.5.1)	
Evidenzlevel 2	[1345], [1269], [1346]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Im direkten head-to-head Vergleich gegen Crizotinib haben sowohl Alectinib als auch Brigatinib eine deutliche Überlegenheit gezeigt, weswegen diese beiden Medikamente als initialer ALK TKI dem Crizotinib vorzuziehen sind, selbst wenn nur die ALTA-1L [1346], aber nicht die ALEX Studie Chemotherapie-vorbehandelte Patienten eingeschlossen hat (siehe Kapitel zur Erstlinientherapie). Mit Crizotinib (2x250mg täglich) wiederum wurde in ALK-Inhibitor naiven Patienten nach platinbasierter Standardchemotherapie in der randomisierten Profile-1007-Studie mit 374 Patienten ein signifikant besseres PFS (7.7 Mon. vs. 3.0 Mon., signifikant überlegen, HR 0.49), eine höhere ORR (65% vs. 20%; $p < 0.001$), eine bessere Symptomreduktion und eine höhere Lebensqualität als mit Pemetrexed (500 mg/m² oder Docetaxel (75mg/m²), jeweils alle 3 Wochen erreicht [1345]. Ein Vorteil für das Gesamtüberleben konnte aufgrund des erlaubten Crossovers in der randomisierten Studie nicht gezeigt werden, es gibt jedoch entsprechende Hinweise aus Registerdaten [1269].

8.6.5.3 Therapie nach Crizotinib-Versagen

8.126	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	ALK-Inhibitoren der zweiten oder dritten Generation sollen ALK-positiven NSCLC-Patienten Stadium IV bei Crizotinib-Versagen angeboten werden.	
Evidenzlevel 2	[1347]	
	Starker Konsens	

8.127	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei NSCLC Stadium IV mit akquirierter ALK-TKI-Resistenz sollte vor Wechsel der Systemtherapie eine Gewebebiopsie und/oder eine Liquid Biopsy zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

8.128	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei Nachweis von "off-target", ALK-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potenziell therapierbar sind, sollten ALK positive NSCLC-Patienten Stadium IV in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potenziell wirksamen Substanzen, ggf. nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungsstatus erwogen werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Nach Versagen einer Therapie mit dem Erstgenerations-ALK-Inhibitor Crizotinib haben ca. 50-70% der Patienten eine weiterhin ALK-abhängige Erkrankung und werden auf eine Folgetherapie mit einem anderen, potenteren ALK-Inhibitor ansprechen [\[1348\]](#). Durch eine Tumorrebiopsie können ALK-Resistenzmutationen in ca. 20-30% der Fälle nachgewiesen werden, es sprechen aber auch viele „negative“ Fälle (d.h. Fälle ohne Nachweis einer ALK-Resistenzmutation in der Rebiopsie) auf einen weiteren ALK-Inhibitor an. Daher sind sämtliche Zulassungen von ALK-Inhibitoren ab der Zweitlinientherapie nicht an den molekularen Ergebnissen einer Rebiopsie gekoppelt.

Nichtdestotrotz wird eine Rebiopsie mit NGS-Testung generell empfohlen, da im Falle eines positiven Befundes, die Art der nachgewiesenen ALK-Resistenzmutation (z.B. die

Gatekeeper G1202R Mutation in ca. 10% der Fälle) oder einer sonstigen, off-target Resistenz (ggf. Genamplifikationen) eine rationale Priorisierung der Nachfolgetherapieoptionen ermöglicht und ggf. auch prognostische Informationen liefert. Im Falle, dass der NGS-Befund aus der Rebiopsie eine sonstige, potentiell therapierbare akquirierte Alteration ergibt, kann der Patient ggf. im Rahmen einer Studie oder ggf. off-label oder im Rahmen von Compassionate-Use bzw. Extended Access Programs weiterbehandelt werden. Die Therapiesteuerung des ALK+ NSCLC basierend auf den molekularen Eigenschaften des Tumors ist ein sehr dynamisches Feld und Gegenstand von laufenden Studien, daher ist auf jeden Fall empfohlen, die Patientenbehandlung im Austausch mit einem spezialisierten Zentrum durchzuführen.

Basierend auf Phase-II-Studiendaten sind inzwischen sind mehrere Zweit- (Ceritinib, Alectinib, Brigatinib) und Drittgenerations (Lorlatinib)-ALK-Inhibitoren für die Behandlung von Patienten nach Crizotinib-Versagen zugelassen. Unten werden diese in alphabetischer Reihenfolge aufgelistet:

- Alectinib zeigte in einer Phase II Studie eine Ansprechrates von 50%, ein medianes PFS von 8.9 Monaten (n=138) [1349]. Bei Patienten mit evaluierbaren Hirnmetastasen war die intrakranielle Ansprechrates 57% (n=35). In einer anderen Phase II Studie war die Ansprechrates 48% und das mediane PFS 8.1 Monate (n=87) [1350]. Die intrakranielle Ansprechrates war 43% gepooled in beiden Studien [1351]. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Obstipation (36% der Patienten, n=31/87), Fatigue (33%, n=29/87), Myalgie (24%, n=21/87), und peripheres Ödem (23%, n=20/87) [1351]. Die häufigsten Grad ≥ 3 AEs waren Laborveränderungen inkl. Erhöhung der CPK (8%, n=7/87), ALT (6%, n=5/87), und AST (5%, n=4/87) [1350].
- Brigatinib zeigte in einer randomisierten Phase II Studie ein medianes PFS von 16.7 Monaten in der Dosis von 180mg/Tag (mit einem 7-tägigen lead-in von 90 mg/Tag, n=110) und 9.2 Monaten in der Dosis von 90 mg/Tag (n=112) [1352]. Die Ansprechrates waren 55% und 51% entsprechend. Bei Patienten mit messbaren Hirnmetastasen war die intrakranielle Ansprechrates 67% (n=18) und 50% (n=26) entsprechend. In einer früheren mehrarmigen Phase I/II Studie wurden in der Kohorte von Crizotinib-refraktären Patienten (n=42) eine Ansprechrates von 74% und ein medianes PFS von 14.5 Monaten beobachtet [1353]. Die häufigsten Nebenwirkungen im 180mg/Tag Arm waren Übelkeit (40%) und Durchfall (38%), Kopfschmerzen (27%), Husten (34%) [1352]. Die häufigsten Grad ≥ 3 TEAEs waren Hypertonie (6%), CPK Erhöhung (9%), Pneumonitis (5%), und Lipaseerhöhung (3%) .
- Ceritinib zeigte in der randomisierten Phase III ASCEND-5 Studie eine Ansprechrates von 39% und ein medianes PFS von 5.4 Monaten (n=115) in Crizotinib-refraktären Patienten [1354]. In den früheren ASCEND-2 (Phase II, n=140) und ASCEND-1 (Phase I, n=163) Studien zeigte Ceritinib eine Ansprechrates von 39-56% und ein medianes PFS von 5.7-6.9 Monaten [1355]. Die intrakranielle Ansprechrates in der ASCEND-2 Studie war 45% (n=20 analysierte Patienten). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit (58 %), Diarrhö (68 %), Erbrechen (44 %), Fatigue (22 %) und erhöhte Transaminasen (22-23 %) sowie Gewichtsabnahme (27 %) allerdings im Wesentlichen nicht schwerer Graduierung. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3,4) beinhalteten Transaminasenerhöhung (1-3 %) und Dyspnoe (2 %) [1354].
- Lorlatinib hat in einer mehrarmigen Phase II Studie eine Ansprechrates von 70% und ein medianes PFS von 11.1 Monaten in der Kohorte von Crizotinib-refrak-

tären Patienten (EXP2+EXP3A, n=59) gezeigt. Für Patienten mit Hirnmetastasen war die intrakranielle Ansprechrate 87% (n=23) [1356], [1356], [1357]. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hypercholesterolaemie (224 [81%] von 275 Patienten), Hypertriglyzeridämie (166 [60%] Patienten), Ödem (119 [43%] Patienten), und periphere Neuropathie (82 [30%] Patienten). Die häufigsten Grad 3–4 Nebenwirkungen waren Hypercholesterolaemie und Hypertriglyzeridämie (jeweils in 43 [16%] von 275 Patienten). Schwerwiegende therapieassoziierte Nebenwirkungen wurden in 19 (7%) von 275 Patienten beobachtet, und die häufigsten waren kognitiver Natur (zwei [1%] Patienten). Unter den 262 Patienten, welche bzgl. Gewichtszunahme evaluiert wurden, 80 (31%) hatten eine Gewichtszunahme von 10–20% verglichen mit ihrem Baseline Gewicht und 33 (13%) hatten eine Zunahme von 20% oder mehr [1357].

8.6.5.4 Therapie nach Versagen von Zweit- und Drittgenerations-ALK-Inhibitoren

8.129	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokalthherapie interdisziplinär geprüft werden.	
	Starker Konsens	

8.130	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Bei ALK+ NSCLC-Patienten Stadium IV mit Versagen eines Zweitgeneration-TKI (Ceritinib, Alectinib, Brigatinib) soll die Behandlung mit dem Drittgenerations-ALK-Inhibitor Lorlatinib angeboten werden.	
Evidenzlevel 3	[1356]	
	Starker Konsens	

8.131	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei Nachweis von "off-target", ALK-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten ALK+ NSCLC-Patienten Stadium IV in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen, ggf. nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungsstatus erwogen werden.	
	Konsens	

Hintergrund

Nach Versagen einer Therapie mit Zweitgenerations-ALK-Inhibitoren (Ceritinib, Alectinib, Brigatinib) besteht heutzutage als einzige zugelassene Therapieoption die Behandlung mit Lorlatinib. In den entsprechenden Armen der globalen Phase-II-Studie (EXP3B-5) war das Ansprechen 40% und das mediane PFS 6.9 Monate [1356]. Bei Fällen mit Nachweis einer ALK-Resistenzmutation in einer Geweberebiopsie waren sowohl die Ansprechrate (69% vs. 27%) als auch das mediane PFS (11.0 vs. 5.4 Monate) besser als bei Fällen mit negativem Befund. Die Häufigkeit von ALK-Resistenzmutationen in Rebiopsien nach Versagen von Zweitgenerations-ALK-Inhibitoren ist auch höher (50-60%) als in Rebiopsien nach Crizotinib-Versagen. Wiederum spricht auch nach Versagen von Zweitgenerations-ALK-Inhibitoren ein wesentlicher Anteil von Patienten mit negativen NGS-Befunden auf eine Nachfolge-TKI-Therapie, diesmal mit Lorlatinib, an (ca. 30%), so dass diese in jedem Fall erwogen werden sollte. Die Zulassung von Lorlatinib in dieser Situation ist nicht gekoppelt an molekulare Befunde einer Rebiopsie. Nichtsdestotrotz ist eine Rebiopsie mit NGS-Testung bei Progreß unter einem Zweitgenerations-ALK-Inhibitor generell empfohlen, weil sie je nach Art der nachgewiesenen ALK-Resistenzmutation (z.B. die Gatekeeper G1202R Mutation in ca. 35% aller getesteten Fälle) oder einer sonstigen, off-target Resistenz (z.B. MET Amplifikation) eine Priorisierung der Nachfolgetherapieoptionen ermöglicht und ggf. auch prognostische Informationen liefert. Im Falle, dass der NGS-Befund aus der Rebiopsie eine sonstige, potentiell therapierbare akquirierte Alteration ergibt, kann der Patient ggf. im Rahmen einer Studie oder ggf. off-label oder im Rahmen von Compassionate-Use bzw. Extended Access Programs weiterbehandelt werden. Die Therapiesteuerung des ALK+ NSCLC basierend auf den molekularen Eigenschaften des Tumors ist ein sehr dynamisches Feld und Gegenstand von laufenden Studien, daher ist auf jeden Fall empfohlen, die Patientenbehandlung im Austausch mit einem spezialisierten Zentrum durchzuführen.

Brigatinib ist der potenteste derzeit verfügbare Zweitgenerations-ALK-Inhibitor und wird im Rahmen einer Phase-II-Studie (BRIG-2002) als Nachfolgetherapie von Patienten mit Versagen der weniger starken Zweitgenerations-ALK-Inhibitoren Ceritinib oder Alectinib getestet [1358]. Von den Ergebnissen dieser Studie wird abhängen, ob eine Empfehlung auch für Brigatinib als Folgetherapie nach Versagen von anderen Zweitgenerations-ALK-Inhibitoren erteilt wird. Real-world Daten aus dem Brigatinib Compassionate-Use Program zeigen allerdings dass Brigatinib eine klinisch relevante Wirksamkeit bei vielen Patienten mit Lorlatinib-Versagen zeigt mit einer medianen Time-to-Next-Treatment von 7.5 Monaten [1359]. Da Brigatinib auch besser verträglich als die Chemotherapie, kann daher eine Therapieversuch mit Brigatinib nach Lorlatinib-Versagen bei Fällen, die zuvor kein Brigatinib hatten, erwogen werden.

Ähnlich zu EGFR+ NSCLC kann auch bei ALK+ NSCLC zum Zeitpunkt des TKI-Versagens eine an 1-2 Orten beschränkte Oligoprogression in ca. 50% der Fälle auftreten. Unter Anwendung von Lokaltherapien, vorwiegend Radiotherapie oder Chirurgie, beträgt der Benefit in der Time-to-Next-Treatment (d.h. das Hinauszögern des Systemtherapiewechsels) im Median ca. 5-10 Monate [1322], [1360].

8.6.5.5 Therapie nach Versagen der zugelassenen ALK-Inhibitoren

8.132	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokalthherapie interdisziplinär geprüft werden. Wegen der Möglichkeiten der lokalen Therapie bei ZNS-Metastasen sollte bei ALK + Tumoren eine regelmäßige Bildgebung des ZNS, auch bei asymptomatischen Patienten, alle 3-9 Monate erfolgen.	
	Starker Konsens	

8.133	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei Nachweis von "off-target", ALK-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten ALK+ NSCLC-Patienten Stadium IV in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen, ggf. nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungsstatus erwogen werden.	
	Starker Konsens	

8.134	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B/0	Nach Ausschöpfen der molekular zielgerichteten Therapieoptionen sollte bei ALK+ NSCLC-Patienten Stadium IV analog zur Erstlinientherapie Wildtyp vorgegangen werden. Als Chemotherapie hat Pemetrexed die höchste intrinsische Effektivität bei ALK+ Tumoren. Als Chemoimmuntherapie kann eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel, Carboplatin, Bevacizumab und Atezolizumab (IMpower150) angeboten werden.	
Evidenzlevel 3	[1345] , [1135] , [1206]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Nach jedem Therapieversagen unter einem ALK-Inhibitor ist eine Rebiopsie mit NGS-Testung anzustreben. Im Falle, dass der NGS Befund eine sonstige, potentiell therapierbare akquirierte Alteration ergibt, kann der Patient ggf. im Rahmen einer Studie oder ggf. off-label oder im Rahmen von Compassionate-Use bzw. Extended Access

Programms weiterbehandelt werden. Ist keine molekular zielgerichtete Therapieoption mehr möglich, werden diese Patienten in Abhängigkeit von ihrem Allgemeinzustand analog Patienten mit EGFR/-ALK-negativen NSCLC behandelt.

Für vorbehandelte EGFR+/ALK+ NSCLC Patienten hat die Immuntherapie mit PD-1/PD-L1-Inhibitoren in mehreren Studien eine geringere Wirksamkeit als bei NSCLC Patienten ohne Treibermutation und einen fehlenden Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen Chemotherapie gezeigt [1325], [1326], [1228], [1176], [1177]. Die einzige Ausnahme bisher ist die Impower150 Studie, bei der Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin gegeben wurde [1327]. Unter der Vierfachtherapie war die Ansprechrates von (in der Mehrzahl TKI-vorbehandelten) EGFR/ALK+ NSCLC Patienten 71%, das mediane PFS 10.2 Monate und das mediane OS > 2 Jahre [1135]. Es muß hier angemerkt werden, dass die Anzahl der ALK+ Patienten in der Impower150 sehr gering war (n=31). Nichtsdestotrotz ist diese Vierfachtherapie aktuell die einzige vertretbare Strategie, Immuntherapie bei ALK+ Patienten durchzuführen und als einzige von der EMA explizit für TKI-vorbehandelte ALK+ NSCLC Patienten zugelassen. Andere Therapiemöglichkeiten sind eine platinbasierte Chemotherapie (ggf. als Tripple in Kombination mit Bevacizumab) oder eine Monochemotherapie (siehe Kapitel 8.6.3 und Kapitel 8.6.4). Pemetrexed scheint die höchste intrinsische Aktivität unter den Monotherapien zu haben, da in der Zweitlinienstudie zum Einsatz von Crizotinib vs. Zweitlinienchemotherapie die Ansprechrates (29% vs. 7%) und das PFS (4.2 vs. 2.6 Monate) mit Pemetrexed höher lagen als mit Docetaxel [1345].

8.6.6 Systemtherapie bei Patienten mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC)

ROS1-Fusionsgene finden sich in ca. 1-2 % der NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie. Eine Testung vor Beginn der Erstlinientherapie ist obligat (zu Methodik und Qualitätsanforderungen der Diagnostik siehe Kapitel 6.6.10 Untersuchungen auf molekulare Zielstrukturen).

8.6.6.1 Erstlinientherapie

8.135	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC Stadium IV mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC) soll als Erstlinientherapie Crizotinib oder Entrectinib oder Repotrectinib (in alphabetischer Reihenfolge) angeboten werden.	
Evidenzlevel 4	[1361] , [1362] , [1363] , [1364] , [1365] , [1366] , [1367]	

Hintergrund

Crizotinib

Drei prospektive Studien belegen die hohe Wirksamkeit von Crizotinib in Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-Fusionsgen-positivem NSCLC.

Eine US-amerikanische Phase I Studie rekrutierte in der Expansionskohorte 50 ROS1 + Patienten, davon 7 Patienten in der Erstlinientherapie [\[1361\]](#). Die Effektivität war wie folgt: 6% CR, 66% PR, 18% SD, somit 90% DCR. Das mediane PFS war 19.2 Monate (95% CI, 14.4 – NR). Das Sicherheitsprofil entsprach dem bei der Behandlung von ALK + NSCLC Patienten mit Crizotinib [\[1361\]](#). In der finalen Analyse betrug das mediane OS 51.4 Monate (95% CI, 15.2-45.3) [\[1368\]](#).

Eine Phase II Studie in 127 vorbehandelten ostasiatischen ROS1 positiven Patienten ergab eine ORR (investigator-assessed) von 71.7% (95% CI, 63.0% - 79.3%), mit 17 kompletten Remissionen und ein medianes PFS von 15.9 Monaten (95% CI, 12.9 – 24) bei guter Verträglichkeit [\[1363\]](#). In der finalen Analyse dieser Studie betrug das mediane OS 54.8 Monate (95% CI, 20.3-n.r.) [\[1369\]](#).

Entrectinib

Seit Mai 2020 ist auch der Tyrosinkinaseinhibitor Entrectinib für die Erstlinientherapie des ROS1 positiven metastasierten NSCLC zugelassen. Die Zulassung beruht auf der integrierten Auswertung von 3 frühen (Phase I,II) Studien [\[1362\]](#). Die Ansprechrates (ORR) betrug bei 53 auswertbaren Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierten ROS1 positivem NSCLC, die zum großen Teil vorbehandelt, aber TKI-naiv waren, 77%; 05% CI 64-88), die mediane Ansprechdauer (DOR) 24.6 Monate (95% CI 11.4-

34.8). Das Medikament war gut verträglich, ca. ein Drittel hatte Grad 3,4 Nebenwirkungen, häufig Gewichtszunahme und Neutropenie. 11% der Patienten hatten schwere Nebenwirkungen (SAEs), tödliche Nebenwirkungen traten nicht auf. Bemerkenswert war die ZNS-Wirksamkeit mit einer intrazerebralen Ansprechrate von 55% (95% CI 32-77), darunter 20% komplette Remissionen und einer Ansprechdauer von 12.6 Monaten [1362].

Auch wenn zum Vergleich von Crizotinib und Entrectinib mit Chemotherapie keine randomisierten Studienergebnisse vorliegen, ist die Empfehlung aufgrund der im Vergleich sowohl zu Erstlinien- als auch zur Rezidivchemotherapie (s.o.) überragenden Wirksamkeit und der guten Verträglichkeit in den prospektiven Phase 1 und 2 - Studien eindeutig zugunsten der ROS 1-Inhibitoren in ROS1-TKI naiven Patienten.

Aufgrund der hohen ZNS-Wirksamkeit, kann Entrectinib als Mittel der Wahl bei ROS1 positiven Patienten mit ZNS-Metastasen angewendet werden, allerdings ist der Vorteil gegenüber Crizotinib bisher nicht belegt. Eine Phase III Studie Entrectinib vs. Crizotinib ist voll rekrutiert.

Repotrectinib

Repotrectinib ist beim ROS1 positiven Lungenkarzinom aufgrund einer Phase I / II Studie zugelassen worden, die im NEJM 2024 [1370] publiziert wurde. In die Studie wurden 71 TKI naive Patienten aufgenommen. Die Ansprechrate betrug 79%, die mediane Ansprechdauer betrug 34,1 Monate, das mediane PFS 35,7 Monaten. In der TKI vorbehandelten, chemotherapienaiven Kohorte (n=56) betrug die ORR 38%, die mediane Ansprechdauer 14,8 Monate und das mediane PFS 9,0 Monate. In der ROS G2032R resistenten Kohorte betrug die ORR 59%, die DoR und das PFS für diese Kohorte ist nicht mitgeteilt. Das intrakranielle Ansprechen betrug 98% (8/9) bei Patienten mit messbaren ZNS Metastasen zu Studienbeginn und TKI Naivität. Die ZNS Ansprechrate betrug 38% in der TKI vorbehandelten Gruppe. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Schwindel (58%), Geschmacksstörungen (50%), Paraesthesien (30%). In 29% wurden Grad 3 und höher NW beobachtet, mit den häufigsten Anämie (4%), CK (4%). In 38% wurde wegen AE's eine Dosisreduktion durchgeführt, und in 7% wurde die Therapie abgebrochen.

In einer Expansionskohorte, die im EMA Bericht berücksichtigt wird, wurden 121 Patienten (TKI Naiv) und 107 Patienten (vorbehandelt) mit Repotrectinib behandelt. Die ORR betrug 77% vs. 49%, die DOR 33,6 vs. 14,8 Monate, die 12, 18 und 24 Monate Ansprechrate 77 vs. 53%, 70 vs. 44% und 64 vs. 38%.

8.6.6.2 Zweitlinientherapie (bei Crizotinib-Versagen)

8.136	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei NSCLC Stadium IV mit akquirierter ROS1-TKI-Resistenz sollte eine Gewebebiopsie und/oder eine Liquid Biopsy zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden.	
	Konsens	

8.137	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	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 Multi-kinase-Inhibitor Cabozantinib anzubieten.	
	Starker Konsens	

8.138	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei Nachweis von "off-target", ROS1-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potentiell systemisch therapierbar sind (z.B. aktivierende KIT-Mutation, high-level MET Amplifikation), sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen, nach Diskussion in einem molekularen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungsstatus angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.139	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokaltherapie interdisziplinär geprüft werden. Wegen der Möglichkeiten der lokalen Therapie bei ZNS-Metastasen sollte bei ROS1+ Tumoren eine regelmäßige Bildgebung des ZNS, auch bei asymptomatischen Patienten alle 3-9 Monate erfolgen.	
	Starker Konsens	

8.140	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei ROS1+ NSCLC nach Crizotinib-Versagen kommt als häufigster Resistenzmechanismus die gatekeeper G2032R Mutation in ca. 40% der Fälle mit Nachweis einer Resistenzmutation vor [\[1371\]](#). Hier ist der Next-Generations-ROS1-Inhibitor Repotrectinib (TPX-0005) wirksam, der ein Ansprechen in der Mehrheit (60%, n=5) der G2032R-positiven Crizotinib-resistenten Fälle in der first-in-human Phase I/II Studie TRIDENT-1 erzielt hat [\[1372\]](#). Dagegen wurden mit Lorlatinib unter G2032R-positiven Fällen zwar Krankheitsstabilisierungen (n=4/4), aber keine partielle Remissionen in der Phase I/II Studie erreicht [\[1373\]](#). Die Ansprechraten bei Crizotinib-resistenten Fällen war 44% für Repotrectinib in der Dosis $\geq 160\text{mg/Tag}$ (n=9) und 35% für Lorlatinib [\[1374\]](#). Eine weitere Therapieoption in der Crizotinib-resistenten Situation ist Cabozantinib, welches eine Ansprechraten von ca. 25% (n=4) gezeigt hat und auch Aktivität gegen die G2032R Mutation [\[1375\]](#), [\[1376\]](#). Aufgrund der nicht unerheblichen Toxizität von Cabozantinib, welches in Deutschland zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms zugelassen ist, sollte, v.a. bei Chemotherapie-naiven Patienten, eine Platinbasierte Chemotherapie im Rezidiv nach Crizotinib erwogen werden. Patienten mit ROS1 Fusion scheinen besser auf Chemotherapie anzusprechen als ROS1-Wildtyp Patienten, in 2 retrospektiven Analysen, wenn auch mit sehr kleinen Fallzahlen, wurde ein hohes OS von z.T. mehreren Jahren für nur mit Chemotherapie behandelte ROS1 positive Patienten, bevorzugt für Pemetrexed-haltige Chemotherapien, berichtet [\[1377\]](#), [\[1378\]](#).

Für Patienten im Crizotinib-Versagen und non-G2032R Resistenzmutation oder ohne Resistenzmutation in ROS1 stellt Lorlatinib die erste Therapieoption dar, auch aufgrund der guten ZNS-Gängigkeit. In einer Phase I/II Studie mit 69 ROS1 positiven Patienten war die Effektivität stark von der Therapielinie abhängig. Die ORR bei TKI-naiven Patienten war in 21 Patienten 62% (95% CI 38-82), in 40 Crizotinib-vorbehandelten Patienten nur noch 35% (ohne Kenntnis des Resistenzmutations-Status). Das intrakranielle Ansprechen war vergleichbar mit 64% in TKI-naiven Patienten und 50% in Crizotinib-vorbehandelten Patienten. Alternativen und Optionen bei sequentieller Therapie, sind, wie oben beschrieben, Chemotherapie. Cabozantinib (off-label) und Repotrectinib (klinische Studie).

Entrectinib (Kapitel [8.6.6](#)) ist nicht gegen die bekannten Resistenzmutationen gegen Crizotinib wirksam.

Repotrectinib ist insgesamt gut verträglich mit Schwindel (49%), Dysgeusie (48%), Parästhesie (28%) und Obstipation (20%) als Hauptnebenwirkungen in der Phase I/II Studie [1372]. In einem Update dieser Studie mit 71 auswertbaren ROS1-TKI naiven Patienten betrug die ORR 79% (95% CI, 68-88) und das mediane PFS 35.7 Monate (95% CI, 27.4-n.e.) [1370]. Repotrectinib ist in den USA bereits linienunabhängig für das fortgeschrittenen ROS1+ NSCLC zugelassen.

Die Nebenwirkungen von Lorlatinib sind ähnlich wie bei der Behandlung von ALK+ NSCLC (s. dort). Häufigste Grad 3 Nebenwirkungen von Cabozantinib sind eine Erhöhung der Lipase (15%, asymptomatisch), ALT (8%), AST (8%), Thrombopenie (8%) und Hypophosphatämie (8%), und es erfolgt die Notwendigkeit einer Dosisreduktion in ca. 73% der Patienten [1379].

Analog zu der Therapiestrategie bei EGFR+ und ALK+ NSCLC sollte auch bei ROS1+ NSCLC eine Lokaltherapie nach umfassender Bildgebung mittels PET/CT und Hirn-MRT erwogen werden (s. Kap. xx) [1380]. Im Falle, dass der NGS Befund eine sonstige, potentiell therapierbare akquirierte Alteration ergibt, kann der Patient ggf. im Rahmen einer Studie oder ggf. off-label oder im Rahmen von Compassionate-Use bzw. Extended Access Programs weiterbehandelt werden; allerdings ist das bei ROS1+ NSCLC noch selten er als bei EGFR+ und ALK+ NSCLC [1371], [1381]. Ist keine molekular zielgerichtete Therapieoption mehr möglich, werden diese Patienten in Abhängigkeit von ihrem Allgemeinzustand analog Patienten mit EGFR-/ALK-negativen NSCLC behandelt (Chemoimmuntherapie oder Chemotherapie).

In einer retrospektiven Analyse in 5 akademischen Zentren in den USA und China von 95 Patienten mit ROS1 Fusion, 193 mit ALK Fusion, 300 mit EGFR Mutation und 152 mit KRAS Mutation war die Inzidenz von thromboembolischen Ereignissen in einem Zeitraum von 365 Tagen nach der Diagnose 34.7%, 22.3%, 13.7% und 18.4%. In der multivariaten Analyse dieser Studie war die odds ration (OR) 2.44 (95% CI 1.31-4.57, p=0.005) für ROS1+ vs. EGFR+ and ALK+. Das Gesamtüberleben unterschied sich in dieser Zeit nicht zwischen den Gruppen [1382].

8.6.7 Systemtherapie bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation

8.141	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	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.	
Evidenzlevel 3	[1383] , [1384] , [1385]	
	Konsens	

Hintergrund

Bei ungefähr 2 bis 4 % der NSCLC-Patienten liegt eine Mutation der BRAF-Kinase vor. In wiederum ca. 65 % dieser Patienten lässt sich eine BRAF-V600E-Mutation nachweisen. Damit geht eine Aktivierung des entsprechenden Signalweges daher, welches wiederum Voraussetzung ist, dass eine antitumoröse Behandlung mit einem BRAF- und einem MEK-Inhibitor erfolgsversprechend ist.

BRAF und MEK sind Bestandteile der RAS-RAF-MEK-ERK-Signalkette, welche zu dem MAP-Kinase-Signalweg gehört. BRAF Inhibitoren wie Dabrafenib und Encorafenib hemmen selektiv die BRAF-Kinase, während MEK Inhibitoren wie Trametinib und Binimetinib die im Signalweg nachgeschalteten Mitogen-aktivierten Kinasen 1 und 2 (MEK1 und MEK2) inhibieren.

Im April 2017 hat die Europäische Kommission die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen. Die Kombination aus Encorafenib und Binimetinib wurde im August 2024 von der Europäischen Kommission für Patienten mit BRAF-V600E mutiertem, fortgeschrittenem NSCLC zugelassen. Beide Kombinationen sind seit Jahren bei Patienten mit Melanom und einer BRAF-V600-Mutation zugelassen.

In einer retrospektiven europäischen Kohortenstudie von n=35 Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-positivem NSCLC (83 % V600E, 17 % andere Mutationen) zeigte sich bei Behandlung mit verschiedenen BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib 29x, Dabrafenib 9x, Sorafenib 1x), die in der Erstlinie (14 %) oder im Rezidiv (86 %) eingesetzt wurden, eine Ansprechrate (ORR) von 53 % (95% CI: 35-70) und eine Krankheitskontrollrate (DCR) von 85 % (95% CI: 69-95 %). Im Falle von BRAF-V600E betrug das PFS 9,3 Monate, und das mediane Gesamtüberleben (OS) 25,3 Monate [\[1384\]](#)

In einer prospektiven Phase-II-Basket-Studie wurden 20 Patienten (davon 95 % vorbehandelt) mit fortgeschrittenem BRAF-V600 positivem NSCLC (90 % V600E) mit dem

BRAF Inhibitor Vemurafenib behandelt. Die Ansprechrate war 42 % (95 % CI: 20-67), das mediane PFS 7.3 Monate (95% CI: 3,5-10,8 Mo) [1385].

Daten der Zulassungsstudien

In der für die Zulassung von Dabrafenib/Trametinib maßgeblichen Studie wurden die Daten von insgesamt 135 Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom und einer BRAF-V600-Mutation ausgewertet. Die Studie beinhaltete zwei Studienarme: in dem einem Arm erhielten n=78 Patienten Dabrafenib, in dem anderen Arm erhielten n=57 Patienten eine Kombination aus Dabrafenib und Trametinib.

In der Monotherapiestudie mit Dabrafenib betrug die Ansprechrate 33 % (95% CI: 23-45 %) bei n=26 von 78 vorbehandelten mit BRAF V600E positivem rezidiertem NSCLC [1386]. Das PFS betrug 5,5 Mo (95%CI: 3,4 – 7,3 Mo), die mediane Überlebenszeit (OS) betrug 12,7 Mo (95% CI: 7,3 – 16,9 Mo). Schwerwiegend unerwünschte Wirkungen (UAW) traten bei 42 % der Patienten auf. An Grad >3 UAW sind zu nennen: kutanes Plattenepithelkarzinom (12 %), Asthenie (5 %) und Basalzellkarzinom (5 %).

Für den Vergleich zu einer zytostatischen Zweitlinienchemotherapie bei BRAF-mutiertem NSCLC-Patienten steht eine historische Kohorten zur Verfügung: bei 59 Patienten zeigte sich eine Ansprechrate von 9 % und ein medianes PFS von 3,1 Mo (95% CI 1,4-6,1 Mo) [1387].

In dem anderen Studienarm wurde die Kombination aus dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib (150 mg zweimal täglich) und dem MEK-Inhibitor Trametinib (2 mg einmal täglich) bei vorbehandelten BRAF-V600E positiven NSCLC Patienten eingesetzt. Die Ansprechrate (=primärer Endpunkt) betrug 63,2 % (95 % CI: 49,3-75,6 %; 36/57 Patienten). Das PFS betrug 9,7 Monate (95 % CI: 6,9-19,6 Mo). Eine Angabe zum Gesamtüberleben war noch nicht möglich, wobei nach 6 Monaten 82 % der Patienten lebten [1388]. Schwerwiegend UAW wurden bei 57 % der Patienten beobachtet. An Grad >3 UAW traten auf: Neutropenie (9 %), Hyponatriämie (7 %), Anämie (5 %). Plattenepithelkarzinome der Haut traten bei 2 Patienten (4 %) auf. Ein Patient starb an einer intrakraniellen Blutung. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Dabrafenib/Trametinib in der Erstlinientherapie des BRAF-V600E-positiven NSCLC wurden 2017 publiziert [1383]. Bei 36 therapienaiven Patienten war die (investigator-assessed) ORR mit 64% (95% CI 46-79), darunter 6% Komplettremissionen, nahezu identisch mit der Effektivität in der Zulassungsstudie bei vorbehandelten Patienten.

In der für die Zulassung von Encorafenib/Binimetinib maßgeblichen Phase 2 Pharos Studie wurden insgesamt 98 Patienten (59 therapienaiv, 39 vorbehandelt) mit BRAF V600E-mutierten NSCLC 450 mg Encorafenib einmal täglich sowie 45 mg Binimetinib zweimal täglich verabreicht <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.23.00774>. Die mediane Therapiedauer war 9.2 Monate mit Encorafenib und 8.4 Monate mit Binimetinib. Die Ansprechrate gemäß dem unabhängigen Reviewkomitee (IRR) betrug 75% (95% CI, 62 to 85) für therapienaive und 46% (95% CI, 30 to 63) für vorbehandelte Patienten. Das mediane PFS war für therapienaiven Patienten nach einer medianen FU-Zeit von 18,2 Monaten im letzten publizierten cut-off vom September 2022 immer noch nicht erreicht (95% CI, 15.7 to NE) und betrug für vorbehandelte Patienten 9.3 Monate (95% CI, 6.2 to NE). Die mediane Ansprechdauer war für therapienaive Patienten ebenfalls nicht erreicht (NE; 95% CI, 23.1 to NE) und betrug für vorbehandelte Patienten 16.7 Monate (95% CI, 7.4 to NE). Häufigste therapieassoziierte Nebenwirkungen (TRAEs) waren Übelkeit (50%), Diarrhö (43%), und Fatigue (32%). TRAEs hatten eine Dosisreduktion in 24 (24%) und einen Therapieabbruch von Encorafenib plus

Binimetinib in 15 (15%) Patienten zur Folge. Es wurde noch ein einziges Grad 5 TRAE mit intrakranieller Blutung beobachtet.

Diese Studien verdeutlichen, dass

- die zielgerichtete Systemtherapie bei BRAF-Mutation an Wirksamkeit der zytostatischen Chemotherapie deutlich überlegen sein könnte (direkter Vergleich fehlt)
- die duale MAPK-Pathway Blockade (MAPK=Mitogen-Activated Protein Kinase) mit Dabrafenib und Trametinib bezogen auf Ansprechraten und progression-freies Überleben wirksamer ist als die Monotherapie mit Dabrafenib
- die Verträglichkeit einer Kombinationstherapie deutlich besser ist als die einer Monotherapie mit Dabrafenib
- die Kombination Dabrafenib und Trametinib aufgrund ihrer Wirksamkeit eine wichtige Therapieoption bei BRAF-V600E-positivem NSCLC darstellt.

Entsprechend der Zulassung können die Kombinationen aus Dabrafenib und Trametinib bzw. auch Encorafenib und Binimetinib linienunabhängig eingesetzt werden, d.h. die Kombination kann sowohl im Rahmen einer Erstlinien- oder z.B. Zweitliniensystemtherapie zur Anwendung kommen.

8.6.8 Systemtherapie bei Patienten mit NTRK-Fusion

8.142	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC Stadium IV mit nachgewiesener NTRK 1-3 Fusion soll eine Therapie mit Entrectinib oder Larotrectinib oder Repotrectinib (in alphabetischer Reihenfolge) angeboten werden.	
Evidenzlevel 4	[1361]	
	Starker Konsens	

8.143	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokaltherapie interdisziplinär geprüft werden. Wegen der Möglichkeiten der lokalen Therapie bei ZNS-Metastasen sollte eine regelmäßige Bildgebung des ZNS, auch bei asymptomatischen Patienten, alle 3-9 Monate erfolgen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Genfusionen, die die NTRK (neurotropher Tyrosinkinaserzeptor) 1-3 Gene betreffen und zur Aktivierung der Tropomyosinrezeptorkinasen 1-3 (TRK 1-3,) führen, finden sich in einer Vielzahl von Krebserkrankungen. Beim fortgeschrittenen NSCLC liegt die Häufigkeit unter 1% (REF). Die TRK-Inhibitoren der 1. Generation Larotrectinib und

Entrectinib sind tumoragnostisch für die Behandlung fortgeschrittener solider Tumore mit NTRK-Fusionen, die nicht reseziert werden können und für die keine bessere Behandlung zur Verfügung steht, zugelassen.

Der Zulassung von Larotrectinib lag die integrierte Auswertung von 3 frühen Studien (Phase I,II) zugrunde, in die insgesamt 55 Patienten (Kinder und Erwachsene) mit einem breiten Spektrum an fortgeschrittenen, zumeist rezidierten soliden Tumoren und NTRK1-3 Genfusionen eingeschlossen wurden [1389]. Die Ansprechrates betrug 75% (95% CI 61-85). Die PFS-Rate nach 12 Mon. betrug 67% (95%CI 58-76), das Gesamtüberleben nach 12 Mon. 88% (95% CI 83-94). Die Verträglichkeit war ausgezeichnet, nur wenige Grad 3,4 Toxizitäten wurden beobachtet. Erhöhte Leberwerte, Müdigkeit, Schwindel, gastrointestinale Symptome und Gewichtszunahme waren die häufigsten Nebenwirkungen. Eine spätere Subgruppenanalyse von Lungenkarzinompatienten (14, davon 7 mit ZNS-Metastasen) ergab eine ORR von 71% (95% CI 42-92) in allen Patienten und von 57% (95% CI 18-90) in den Patienten mit ZNS-Metastasen [1390].

Der Zulassung von Entrectinib lag ebenfalls die integrierte Auswertung von 3 Phase I-II Studien zugrunde [1391], in denen Entrectinib bei erwachsenen Patienten mit einer Vielzahl von Tumorerkrankungen evaluiert wurde. Bei 54 Patienten betrug die ORR 57% (95% CI 43-71), die Dauer des Ansprechens 10.1 Mon. (95% CI 7 – n.r.). Das Sicherheitsprofil war dem des Larotrectinib vergleichbar (s.o.). Die Subgruppenanalyse beim NSCLC (10 Pat.) ergab eine ORR von 70% (95% CI 34.8 – 93), beim intrakraniellen Ansprechen von 67%. Das med. PFS betrug 14.9 Mon [1392].

Die Dritte Substanz, die seit 2025 eine Zulassung erhalten hat, ist Repotrectinib, das in der Erstlinie (nach Versagen konventioneller Therapien) oder in der Zweitlinie, nach Versagen eines anderen NTRK Inhibitors (Larotrectinib oder Entrectinib) eingesetzt werden kann. Für die Zulassung relevante Daten ist eine Phase 1/2 Studie [1393], in die Patienten mit einem ECOG von <2 eingeschlossen wurden, die mindestens einen Follow-up von 8 Monaten hatten. Von den 51 TKI-naïven Patienten hatten 53% ein NSCLC, von den 69 TKI-vorbehandelten Patienten hatten 25% ein NSCLC. Die ORR betrug für die Gesamtpopulation 59% bzw. 48%, die DOR war nicht erreicht bzw. 9,8 Monate. Die 6, 9 und 12 Monate Ansprechrates betrug 92,7 vs. 72,7%, 89,1 vs. 62,8% und 89,1 vs. 41,6 % (für die Gesamtgruppe). Die ORR für die TKI-naïven vs. TKI-vorbehandelten NSCLC betrug 63% und 52,9%.

8.6.9 Systemtherapie bei Patienten mit RET-Fusion

RET-Fusionen finden sich in ca. 1-2 % der Patienten mit Adenokarzinom der Lunge. Eine Testung vor Beginn der Erstlinientherapie ist obligat (zu Methodik und Qualitätsanforderungen der Diagnostik siehe Kapitel 6.6.10 Untersuchungen auf molekulare Zielstrukturen).

8.144	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC Stadium IV und nachgewiesener RET-Fusion sollte eine Erstlinientherapie mit einem spezifischen RET-Inhibitor (Selpercatinib) angeboten werden.	
Evidenzlevel ⊕⊕⊕⊕	[1347] , [1394] , [1395] , [1396]	
	Starker Konsens	

8.145	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokaltherapie interdisziplinär geprüft werden. Wegen der Möglichkeiten der lokalen Therapie bei ZNS-Metastasen sollte eine regelmäßige Bildgebung des ZNS, auch bei asymptomatischen Patienten, alle 3-9 Monate erfolgen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Tyrosinkinaseinhibitoren Selpercatinib und Prasetinib sind in der EU zur Behandlung des RET Fusions-positiven fortgeschrittenen NSCLC, das zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurde, unabhängig von der Therapielinie, zugelassen. Angesichts der hohen Wirksamkeit, der ausgezeichneten Verträglichkeit und der ZNS- Wirksamkeit dieser Substanzen, sollte die RET-Inhibitor-Therapie bereits in der Erstlinie empfohlen werden.

Der Zulassung von Selpercatinib lag eine Phase I/II Studie in therapienaiven und rezidierten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion zugrunde [\[1390\]](#). In 105 mit Platin-haltiger Chemotherapie vorbehandelten Patienten war die ORR 64% (95% CI 54-73), die mittlere Dauer des Ansprechens (DOR) war 17.5 Mon. (95% CI 12.0 – n.e.). In 39 therapienaiven Patienten war die ORR 85% (95% CI 70-94) und 90% waren nach 6 Monaten ohne Progress. Bei 11 Patienten mit ausmessbaren ZNS-Metastasen war die Ansprechrate 91% (95% CI 59-100). Die Therapie war gut verträglich, die häufigsten Grad 3,4 Nebenwirkungen waren Leberwerterhöhung, Hyponatriämie und Lymphopenie. Nur 2% der Patienten brachen die Therapie wg. Therapie-assoziiierter Nebenwirkungen ab.

In einer randomisierten Phase III Studie [\[1396\]](#) wurden Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinie entweder mit Selpercatinib oder mit Platin-basierter Chemotherapie mit oder ohne Pembrolizumab behandelt. Das mediane PFS (primärer Endpunkt) betrug für Selpercatinib 24.8 Monate (95% CI 16.9 – n.e.) vs. 11.2 Monate (95% CI 8.8 – 16.8)(HR 0.46; 95% CI 0.31-0.70, $p < 0.001$). Der Vorteil für Selpercatinib gegenüber dem Kontrollarm betrug für die ORR 84% CI 76-90) vs. 65% (95% CI, 54-75). Die HR für die Zeit bis zur Progression im ZNS betrug 0.28 (95% CI, 0.12-0.68). Die Ergebnisse zur Überlegenheit von Selpercatinib waren in der intention-to-treat-pembrolizumab Population vergleichbar der Gesamtpopulation. Das Nebenwirkungsspektrum entsprach dem bereits bekannten (s.o.).

Der RET-Inhibitor Pralsetinib zeigte in einer Phase-I/II-Studie vergleichbare Ergebnisse [\[1397\]](#), [\[1394\]](#), [\[1395\]](#), [\[1398\]](#), [\[1399\]](#). Bei 281 Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC war das ORR (primärer Endpunkt) 72% (95% CI, 54-75) in der Erstlinie und 59% (95% CI, 80-136) nach Vorbehandlung mit Platin-basierter Chemotherapie. Das PFS betrug 13.0 und 16.5 Monate, die intrakranielle Ansprechrate 70% bei Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen. Die häufigsten Grad 3-4 treatment-related adverse events (TRAEs) waren Neutropenie (18%), arterielle Hypertonie (10%), Serum-CK Erhöhung (9%) und Lymphopenie (9%). Die Abbruchrate betrug 7%.

8.6.10 Systemtherapie bei Patienten mit MET Exon14 skipping Mutation

8.146	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC Stadium IV mit nachgewiesener MET exon 14 skipping Mutation soll spätestens nach Versagen der Erstlinientherapie eine Therapie mit einem MET-Inhibitor (Tepotinib) angeboten werden.	
Evidenzlevel ⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊕⊕	[1400] , [1401]	

8.147	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokalthherapie interdisziplinär geprüft werden. Wegen der Möglichkeiten der lokalen Therapie bei ZNS-Metastasen sollte eine regelmäßige Bildgebung des ZNS, auch bei asymptomatischen Patienten, alle 3-9 Monate erfolgen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

MET exon 14 skipping Mutationen (METex14) kommen mit einer Frequenz von 3-4 % in Adenokarzinomen und von 1-2% in Plattenepithelkarzinomen vor.

Zwei spezifische MET-Inhibitoren, Capmatinib und Tepotinib, sind in den USA und weiteren Ländern für die Erstlinien- und Rezidivbehandlung des fortgeschrittenen METex14 NSCLC zugelassen. Tepotinib ist seit dem Februar 2022 und Capmatinib seit dem Juni 2022 in der EU für die Behandlung des fortgeschrittenen METex14 NSCLC nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie zugelassen.

In der GEOMETRY mono-1 Phase II Studie wurden in 69 vorbehandelten METex14 Patienten mit Capmatinib eine ORR von 41% (95% CI 29-53) beobachtet, die mediane Ansprechdauer (mDOR) betrug 9.7 Mon. (95% CI 5.6 – 13). In 28 Behandlungs-naïven Patienten war die ORR 68% (95% CI 48-84), die mDOR 12.6 Mon. (95% CI 5.6 – n.e.). Das PFS war in den vorbehandelten Patienten 5.42 Mon. und in der Erstlinie 9.7 Mon. Von 13 Patienten mit ZNS-Metastasen sprachen 7 (54%) gut an. Die Behandlung war relativ gut verträglich, die häufigsten Nebenwirkungen waren periphere Ödeme in 42% der Patienten (7% Grad 3,4) und Übelkeit in 45% der Patienten, zumeist Grad 1,2. [1402]. In 11% der Patienten musste die Therapie wg. Nebenwirkungen dauerhaft abgebrochen werden.

In die VISION-Studie (Phase II) zu Tepotinib wurden Behandlungs-naïve sowie vorbehandelte Patienten mit METex14 NSCLC eingeschlossen, der Nachweis der METex14-Mutation erfolgte entweder durch Gewebebiopsie oder durch Flüssigbiopsie (Liquid Biopsy) [1]. Für 275 Patienten, die teils Behandlungs-naïv (137) und teils vorbehandelt (138) waren, zeigte sich unter Tepotinib-Therapie eine Gesamt-ORR von 49.1 % (95% CI 43 – 55.2), die mediane Ansprechdauer (mDOR) betrug 13.8 Mon. (95% CI 9.9 – 19.4). In 137 Behandlungs-naïven Patienten war die ORR 54% (95% CI 45.3 – 62.6), die mDOR 32.7 Mon. (95% CI 9.0 – n.e). In vorbehandelten Patienten war die ORR 44.2% (95% CI 35.8 – 52.9), die mDOR 11.1 Mon. (95% CI 8.4 – 18.5) [1].

Das mediane PFS (gesamt) betrug 10.8 Mon. (95% CI 8.5 – 12.4), in der Erstlinie 10.4 Mon. (95% CI 8.4 – 15.3) und bei den vorbehandelten Patienten 11.0 Mon. (95% CI 8.2 – 12.4) [1]. Von 15 Patienten mit ZNS-Metastasen (evaluiert mittels RANO-BM-Kriterien) erreichten 13 Patienten (87%) eine intrakranielle Krankheitskontrolle [1403]. Von 7 Patienten mit messbaren Zielläsionen zeigten 5 Patienten (71%) ein Ansprechen, bei 3 Patienten verschwanden die Zielläsionen vollständig [1403].

Die Behandlung war relativ gut verträglich, die häufigsten behandlungsbedingten Nebenwirkungen waren periphere Ödeme in 60.1% der Patienten (10.0% Grad 3,4) sowie Übelkeit (22.7% der Patienten) und Durchfall (21.3% der Patienten), beides zumeist Grad 1,2. In 14.2% der Patienten musste die Therapie wg. Nebenwirkungen dauerhaft abgebrochen werden [1].

In Anbetracht des Alters und der Komorbiditäten dieses Patientenkollektivs sowie in Anbetracht der guten Verträglichkeit und hohen Effektivität der TKI gegenüber Chemotherapie ist zu erwägen, die TKI-Therapie in der Erstlinie einzusetzen.

8.6.11 Systemtherapie bei Patienten mit KRAS-G12C-Mutation

8.148	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC Stadium IV und einer KRAS-G12C-Mutation soll nach Versagen einer Kombinations-Chemotherapie und Immuncheckpoint-Inhibitor Therapie eine zielgerichtete Therapie mit dem KRAS-Inhibitor Sotorasib angeboten werden.	
Evidenzlevel ⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊕⊕	[1404] , [1405]	
	Starker Konsens	

8.149	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Patienten mit NSCLC Stadium IV und einer KRAS-G12C-Mutation sollte nach Versagen einer Kombinations-Chemotherapie und Immuncheckpoint-Inhibitor Therapie eine zielgerichtete Therapie mit dem KRAS-Inhibitor Adagrasib* angeboten werden. * Cave: momentan nicht marktverfügbar in DE (Stand 04/2026)	
	Starker Konsens	

In einer Phase-II-Studie mit Patienten, von denen mehr als 80% eine Vorthherapie mit platinhaltiger Chemotherapie und Immuncheckpointinhibitor erhalten hatten, konnten eine Ansprechrare von 37,1%, eine mediane Ansprechdauer von 11,1 Monaten, ein medianes progressionsfreie Überleben von 6,8 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 12,5 Monaten erreicht werden. [\[1404\]](#)

Phase III Studie zu Sotorasib 2nd line [\[1405\]](#)

In diese Phase III Studie wurden 375 Patienten mit einer KRAS G12C nach einer vorhergegangenen Therapie mit einer Platinhaltigen Kombinationstherapie und einem Immuncheckpoint-Inhibitor in der Zweit- oder Drittlinientherapie 1:1 randomisiert für Sotorasib 960 mg p.o. pro die oder Docetaxel 75 mg/m² alle 3 Wochen i.v. Primärer Endpunkt war das PFS durch unabhängige Beurteilung, sekundäre Endpunkte das OS, die Ansprechrare, die Dauer des Ansprechens, die Krankheitskontrollrate, sowie die Lebensqualität. Die Studie war ursprünglich gepowert für das OS, aus ethischen Gründen wurde jedoch der Cross-over vom Kontrollarm zu Sotorasib erlaubt, sodass der primäre Endpunkt zu PFS geändert wurde und die Anzahl der eingeschlossenen Patienten reduziert wurde. Von 171 für Sotorasib randomisierte Patienten erhielten 169 die Therapie, von 174 für Docetaxel randomisierte Patienten erhielten nur 151 die Therapie mit Docetaxel. Die Patientencharakteristika waren balanciert, das mediane Alter betrug 64 Jahre. Der primäre Endpunkt PFS wurde statistisch signifikant erreicht mit einer HR von 0,66 (p=0,002), der mediane Unterschied des PFS betrug 1,1 Monate zugunsten von Sotorasib. Subgruppenanalysen zeigten keine Unterschiede betreffs

unterschiedlichen Benefits hinsichtlich des primären Endpunkts PFS auf. Das Ansprechen war mit 80,4 vs. 62,8% signifikant besser, das ORR war mit 28,1 vs. 13,2 signifikant besser, die DCR mit 82,5 vs. 60,3 % und die Tiefe der Response bei konfirmiertem Ansprechen ebenfalls besser zugunsten von Sotorasib. Die mediane Dauer des Ansprechens war mit 8,6 Monaten vs. 6,8 Monaten ebenfalls zugunsten von Sotorasib besser. Ein Überlebensvorteil konnte nicht gezeigt werden, vermutlich wegen des Cross-overs zu einem KRAS Inhibitor im Kontroll-Arm (34% des Kontrollarms). Trotz der Vortherapie aller Patienten mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor war die Anzahl von Behandlungs-abhängigen AE's > Grad 3 nach WHO signifikant weniger unter Sotorasib (10,7%) vs. Docetaxel (22,5%). Der klinisch relevante Parameter Abbruch der Therapien war mit 9,5 vs. 11,3, Dosisreduktionen mit 15,4 vs. 26,5 zugunsten von Sotorasib, nur Dosis-Pausen waren mit 35,5 vs. 15,2 zugunsten der Chemotherapie verteilt. Die häufigsten Behandlungs-abhängigen AE's unter Sotorasib waren Diarrhoe und erhöhte Leberenzyme, die häufigsten unter Docetaxel Granulozytopenien, Fatigue und febrile Granulozytopenien. Eine tendentielle Verbesserung im „global health status, physical functioning“ und Atemnot wurde mit Sotorasib gesehen, keine Unterschiede wurden betreffs des Leitsymptoms Husten beobachtet. Die Zeit bis zur Verschlechterung des „global health status“, des „physical functioning“, der Luftnot sowie des Hustens wurden gesehen, kein Unterschied gab es für den Endpunkt Thoraxschmerz. Diese Studie belegt den Vorteil einer Zweitlinientherapie bei KRAS G12C mutierten Patienten mit Lungenkarzinom gegenüber dem Standard Docetaxel, so dass diese Therapie der präferierte Standard in der Therapie nach Chemotherapie und Immuntherapie sein sollte.

In der zweiten Phase III Studie, die einen KRAS G12C Inhibitor gegen Chemotherapie prüfte (Adagrasib, KRYSTAL-12) wurden 453 Patienten nach Kombinationschemotherapie und CPI 2:1 randomisiert zu Adagrasib 600 mg 2x/ die vs. Docetaxel 75 mg/m² iv. alle 3 Wochen. Der Primäre Enpunkt war das PFS, sekundäre Enpunkte Ansprechen, Dauer des Ansprechens, Überleben, Sicherheit, PRO's. Ein Cross-over vom Kontrollarm zu Adagrasib bei einem durch das unabhängige Komitee bestätigten Progress war möglich. Das mediane Alter der Patienten betrug 64 Jahr im Adagrasib- und 65 Jahr im Chemotherapie-Arm, die meisten Patienten hatten einen ECOG von 1 und eine Adenokarzinom, ZNS Metastasen (behandelte und stabile) waren bei 17 und 18 % der Patienten vorhanden. Die Verteilung der PD-L1 Expression war etwas zugunsten der PD-L1 Expressoren unter 50% verschoben. Der primäre Endpunkt (PFS durch BCIR) wurde mit einer HR von 0,58 (CI 0,45-0,76) erreicht, $p < 0,0001$. Sekundäre Endpunkte Ansprechen war mit 32% vs. 9% hoch statistisch signifikant verbessert (Odds Ratio 4,68, CI 2,56-8,56, $p < 0,0001$). Die DCR Rate wurde mit 78 vs. 59% ebenfalls verbessert, sowie die mediane Dauer des Ansprechens von 5,4 auf 8,3 Monate. Die intracraniale Response wurde von 11 auf 24 % bei Patienten mit Läsionen durch Adagrasib verbessert. Die Zeit bis zur Verschlechterung von Symptomen betrug 1,5 Monate im Kontrollarm und 3,0 Monaten. In der Phase III Studie wurden keine neuen Sicherheits-signale entdeckt, die Abbruchrate von Adagrasib wegen therapie-bezogener NW betrug 8 % im Adagrasib Arm und 14% im Docetaxel Arm [\[1406\]](#).

Weitere KRAS Inhibitoren sind in der klinischen Prüfung mit weniger ausgeprägtem NW Profil, die u.U. Sotorasib und Adagrasib in Zukunft ablösen könnten.

8.6.12 Systemtherapie bei Patienten mit HER2-Mutation

8.150	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	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.	
Evidenzlevel 2	[1407] , [1408] , [1409]	
	Starker Konsens	

In einer Phase-II-Studie mit 91 vorbehandelte Patienten, welche NSCLC mit aktivierenden Mutationen in den Exonen 8 oder 17-20 von HER2 (ERBB2) hatten, konnten unter 6.4 mg/kg Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) alle 3 Wochen eine Ansprechrate von 55%, eine mediane Ansprechdauer von 9,3 Monaten, ein medianes progressionsfreie Überleben von 8,2 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 17,8 Monaten erreicht werden (DESTINY-Lung01) [\[1407\]](#).

Zulassungsstudie zu T-DXd für vorbehandelte Patienten (DESTINY-Lung02) [\[1408\]](#)

In dieser Phase II Studie (DESTINY-Lung02) wurden 152 Platinum-vorbehandelte NSCLC Patienten mit einer aktivierenden HER2 Mutation (im Exon 8 oder 17-22) in der $\geq$ zweiten oder späteren Therapielinie 2:1 randomisiert für T-DXd 5.4 mg vs. 6.4 mg i.v. alle 3 Wochen. Primärer Endpunkt war die bestätigte Ansprechrate (cORR) durch unabhängige Beurteilung, sekundäre Endpunkte u.a. das PFS, das OS, die Dauer des Ansprechens, die Krankheitskontrollrate, sowie die Rate von AEs, AEs Grad ≥ 3 und AEs von besonderem Interesse (AESI). Die Studie war gepowert für die Ansprechrate, welche die obere 95%-Konfidenzintervallgrenze von der Ansprechrate unter Docetaxel und Ramucirumab in der REVEL Studie (ORR, 22.9%; 95% CI, 19.7 to 26.4%) übersteigen sollte. Insgesamt war die Studie positive für beide Arme. Die finale Analyse zeigte eine cORR von 50% (95% CI, 39.9 to 60.1) bzw. von 56% (95% CI, 41,3 to 70,0) für T-DXd 5.4 bzw. 6.4 mg/kg, sowie ein medianes PFS von 10,0 Monaten (95% CI, 7,7 to 15,2) bzw. von 12,9 Monaten (95% CI, 7,2 to 16,7) und ein medianes OS von 19,0 Monaten (95% CI, 14,7 to NE) bzw. 17,3 Monaten (95% CI, 13,8 to NE) [\[1410\]](#). Sowie medianer Ansprechdauer von 16,8 (95% CI, 6.4 to nicht-erreicht [NE]) bzw. NE (95% CI, 8.3 to NE), medianer Therapiedauer 7,7 (Spannweite 0.7-20.8) bzw. 8.3 Monate (Spannweite 0.7-20.3); Grad ≥ 3 therapieassoziierte AE in 39/101 (38.6%) bzw. 29/50 (58.0%) Patienten und therapieassoziierte interstitielle Lungenerkrankung in 13/101 (12.9%) bzw. 14/50 (28.0%) Patienten (2.0% grade ≥ 3 in jedem Arm).

Diese Ergebnisse haben zur FDA und EMA Zulassung von T-DXd für platinum-vorbehandelte NSCLC Patienten mit aktivierenden HER2 Mutationen in der Dosis 5,4 mg/kg alle 3 Wochen geführt. Zu beachten sind die Empfehlungen für die Diagnose und Behandlung einer therapie-assoziierten ILD [\[1409\]](#).

Die gepoolten Ergebnisse explorativer Analysen der DESTINY-Lung01 und DESTINY-Lung02 konnten zudem eine intrakranielle Wirksamkeit von T-DXd in beiden Dosierungen nachweisen. Die Ergebnisse demonstrierten eine IC-cORR von 50% (95% CI, 23.0 - 77.0) bzw. 30% (95% CI, 14.7 to 49.4) für T-DXd 5.4 bzw. 6.4 mg/kg bei Patienten mit Baseline-Hirnmetastasen [Annals of Oncology (2023) 34 (suppl_2): S755-S851. 10.1016/S0923-7534(23)01943-9].

Für T-DXd sind derzeit die Ergebnisse der Erstlinienstudie vs. Chemoimmuntherapie (DESTINY-Lung04) ausstehend, während weitere vielversprechende HER2-gerichtete Medikamente ebenfalls in der ersten und/oder in späteren Therapielinien ebenfalls in klinischen Studien geprüft werden.

8.6.13 Therapie bei sonstigen Treibermutationen beim NSCLC

Neben den unter zuvor behandelten Alterationen gibt es weitere zielgerichtet behandelbare Treibermutationen beim NSCLC. Die Evidenz ist hier jedoch noch nicht ausreichend, um Empfehlungen für eine Erstlinienbehandlung auszusprechen. Für einen Teil dieser Treibermutationen zeigen Ergebnisse aus frühen klinischen Studien (Phase I und II) im Vergleich zur Rezidivchemotherapie bessere Ergebnisse für die Ansprechrate, das PFS und das Toxizitätsprofil. Für diese Mutationen sollte spätestens bei Versagen der Standardtherapie (Immuntherapie oder Immunchemotherapie) der Status bestimmt werden. Im Falle einer aktivierenden Mutation in diesen Genen sollte versucht werden, dem Patienten eine zielgerichtete Therapie zu ermöglichen, z.B. in klinischen Studien oder durch eine off-label Behandlung.

8.151	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	In Anbetracht der Dynamik der Entwicklung neuer personalisierter Therapieansätze sollte angestrebt werden dass jeder Patient mit NSCLC Stadium IV vor der Erstlinientherapieentscheidung eine umfassende NGS-basierte Molekulardiagnostik erhält. Bei Patienten mit Wildtypkonfiguration für EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600, NTRK, RET, METex14, KRAS, HER2 (ERBB2) sollte eine umfassende Genotypisierung auf weitere bekannte Treibermutationen stattfinden, um bei dem Nachweis einer solchen eine zielgerichtete Therapie im Rahmen der Zulassung (ggf. für weitere Mutationen mit zugelassenen Medikamenten), einer Studie oder im Off-Label-Use zu ermöglichen. Diese Analyse sollte insbesondere MET-Amplifikationen und weitere Fusionen (s. Kapitel 6.6.10) beinhalten. Vor dem Hintergrund der dynamischen Entwicklung in der Präzisionsonkologie sollte hierdurch eine umfassende Analyse von potentiell therapierbaren Treibermutationen und ein auf dem Ergebnis der Mutationsanalyse basierendes Therapieangebot an den Patienten (inklusive molekulares Tumorboard und besonders die Aufnahme in klinische Studien) ermöglicht werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

An Anbetracht der Dynamik bei der Entwicklung von treibermutationsgerichteten Therapien wird empfohlen, bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom-Histologie und

Wildtyp-Konfiguration von EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600, NTRK1-3, RET, METex14 spätestens im Rezidiv nach Platin-basierter Chemotherapie eine Testung auf alle bekannten Therapie-relevanten Treibermutationen anzustreben. Dies betrifft insbesondere KRAS-Mutationen (v.a. KRAS G12C), HER2 (ERBB2) Exon 20 Insertionsmutationen (HER2 (ERBB2) ex20), MET-Amplifikationen sowie FGFR Mutationen und Fusionen.

Hierzu sollte ggf. mit einem Zentrum, das solche umfassenden Genotypisierungen durchführt, Kontakt aufgenommen werden. Ggf. ist hier auch eine Rebiopsie zu erwägen. Bei Nachweis einer Treibermutation sollte versucht werden, die Patienten in eine entsprechende klinische Studie einzuschließen. Falls dies nicht möglich ist und eine off-label Medikation zur Verfügung steht, sollte ein solches Vorgehen individuell erwogen und mit den Chancen eines Ansprechens auf eine Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor abgeglichen werden.

Hinsichtlich der durchgeführten molekularpathologischen Untersuchungen soll eine externe Qualitätssicherung im Rahmen von Ringversuchen nachgewiesen werden, soweit entsprechende Ringversuche verfügbar sind.

8.6.14 Diagnostik und Therapie des oligometastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

8.152	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2026
EK	Das Stadium der Oligometastasierung ist charakterisiert durch eine begrenzte Metastasierung, in dem eine lokal ablativ Therapie aller Tumorherde zusätzlich zur Systemtherapie ein kuratives Therapieziel verfolgt. Eine begrenzte Anzahl an Metastasen in der Bildgebung wird als Surrogat für eine begrenzte Metastasierungskapazität verwendet. 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.	
	Konsens	

8.153	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2026
EK	Eine synchrone Oligometastasierung des NSCLC ist definiert durch die zeitgleiche Diagnose des lokoregionären Primärtumors sowie der Oligometastasierung, während bei der metachronen Oligometastasierung ein Intervall von mindestens 6 Monaten zwischen Primärdiagnose eines nicht-fermetastasierten NSCLC mit kurativ intendierter Therapie und Auftreten der Oligometastasierung liegt.	
	Starker Konsens	

8.154	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Zur Bestätigung der Diagnose einer Oligometastasierung sollte eine Ganzkörper FDG-PET CT Untersuchung sowie eine kraniale MRT durchgeführt werden. Bei Verdacht auf das Vorliegen einer solitären Lebermetastase sollte zusätzlich eine MRT und ggf. KM-Sonographie der Leber durchgeführt werden und 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.	
	Starker Konsens	

8.155	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei oligometastasiertem NSCLC 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.	
	Starker Konsens	

8.156	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Bei synchroner Oligometastasierung sollte eine lokal ablativ Therapie aller Oligometastasen sowie des lokoregionären Primärtumors zusätzlich zu einer Systemtherapie durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 2	[1411] , [1412] , [986]	
	Starker Konsens	

8.157	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Die lokal ablativ Therapie beim oligometastasierten NSCLC soll mit einer systemischen Therapie in ein multimodales Behandlungskonzept integriert werden, welches im Thorax-Onkologischen Tumorboard festgelegt wird.	
Evidenzlevel 2	[1412] , [1411] , [986]	
	Starker Konsens	

8.158	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Eine optimale Sequenz aus Systemtherapie und lokal ablativer Therapie ist beim oligometastasierten NSCLC 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.	
Evidenzlevel 2	[1411] , [986]	
	Starker Konsens	

8.159	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Beim oligometastasierten NSCLC kann in Abhängigkeit der Tumorlast, Vorliegen von Hirnmetastasen oder lokalen tumorbedingten Komplikationen, nach interdisziplinärer Diskussion, die lokal ablative Therapie vor der Systemtherapie erfolgen.	
	Starker Konsens	

8.160	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Als Modalität für die lokal ablative Therapie des lokoregionären Primärtumors sowie der zerebralen und extrazerebralen Oligometastasen sollten strahlentherapeutische und chirurgische Verfahren interdisziplinär evaluiert werden. Die Auswahl des geeigneten Lokalverfahrens sollte im Thorax-Onkologischen Tumorboard entschieden werden und orientiert sich dabei an der Lokalisation der Metastasen, der chirurgischen Resektabilität sowie der Machbarkeit einer lokal ablativen Radiotherapie, der Notwendigkeit einer histologischen Sicherung, dem Toxizitätsprofil, der Möglichkeit zur Kombination mit Systemtherapie und dem Allgemeinzustand des Patienten.	
	Starker Konsens	

8.161	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Ein genereller Vorteil der (insbesondere) stereotaktischen Strahlentherapie im Vergleich zur Chirurgie beim oligometastasierten NSCLC ist nicht etabliert, so dass trotz geringerer Evidenz bezüglich des Stellenwertes der Chirurgie im Vergleich zur Strahlentherapie im oligometastasierten Stadium beide Optionen als ergänzend betrachtet und interdisziplinär evaluiert werden sollten.	
Evidenzlevel 2	[1412] , [1411] , [986]	
	Konsens	

Die Prinzipien der Therapie des metachron oligometastasierten NSCLC orientieren sich am Algorithmus des synchron metastasierten NSCLC.

Einleitung

Im metastasierten Stadium hat das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom eine schlechte Prognose. Rückgrat der Behandlung ist eine palliative Systemtherapie, ggf. ergänzt durch palliative Strahlentherapie; palliative Operationen sind selten.

Das oligometastasierte nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (OM-NSCLC), im Weiteren als „OMD“ für „oligometastatic disease“ benannt, ist davon in der Regel durch eine reduzierte systemische Tumorausbreitung abzugrenzen. Zu beachten ist, dass die Bildung nur ein Surrogat sein kann und keine Biomarker für eine OMD existieren.

Erstmalig beschrieben Hellmann und Weichselbaum, dass mit Eradikation der Metastasen ein potenziell kurativer Therapieansatz für diese Patientengruppe besteht.

<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1995.13.1.8>

Definition

Eine einheitliche Definition der OMD mit den notwendigen diagnostischen Kriterien ist erforderlich, um die Patienten für eine lokal radikale intensivierte Behandlung zu identifizieren.

In der 8. Edition der TNM Klassifikation wurde beim M-Deskriptor erstmalig zwischen M1b (eine einzige Metastase in einem Organ) und M1c (multiple Metastasen in einem oder mehreren Organen) differenziert. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26536193> Während im Stadium M1c kein Langzeitüberleben >5 Jahre beobachtet werden konnte, so scheint im Stadium M1b ein Plateau bei etwa 10% Langzeitüberlebenden nach 5 Jahren zu existieren.

Da es bislang keinen internationalen Konsens dazu gab, ist die existierende Studienlage heterogen [\[1413\]](#).

Mehrheitlich haben die prospektiven klinischen Studien zur OMD Patienten mit 3-5 Metastasen als Einschlusskriterien zugelassen, tatsächlich wurden in diesen Studien jedoch überwiegend Patienten mit nur median 1-2 Metastasen eingeschlossen. Die publizierten prospektiven Studien sind in Tabelle zusammengefasst. [\[1414\]](#) Auch die vorab erfolgte Diagnostik ist uneinheitlich, wobei nicht immer eine FDG-PET/CT und

MRT des Schädels durchgeführt wurde. https://academic.oup.com/annonc/article/29/Supplement_4/iv192/5115264

Die EORTC hat 2019 erstmals in einem vorausgehend breit angelegten Konsensus Prozess (2017-2018) eine Definition und dazu diagnostische Kriterien für das synchron oligometastasierte nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (sOM-NSCLC) beschrieben. [1415]

Ein sOM-NSCLC liegt vor, wenn eine radikale Therapie aller Tumormanifestationen technisch und funktionell mit akzeptabler Toxizität möglich erscheint und dies mit dem Ziel einer langfristigen Tumorkontrolle verbunden ist. Dabei werden maximal 5 Metastasen in 3 Organen als Oligometastasenerkrankung definiert, wenngleich ein Behandlungsvorteil im Oligometastasenkonzept für Patienten mit mehr als zwei Metastasen sich durch das Fehlen entsprechender Studien nicht belegen lässt. 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. Mediastinale Lymphknotenmanifestationen werden nicht als Fernmetastasen, sondern in Anlehnung an die 8th Edition der TNM Klassifikation im N-Staging gewertet. Der diffuse Befall mit serösen Metastasen (Meningen, Perikard, Pleura, Mesenterien) und des Knochenmarks gelten dabei nicht als sOM-NSCLC. Im Falle einer solitären Pleurametastase sollte die Thorakoskopie/Videothorakoskopie zum Ausschluss einer diffusen Pleurametastasierung durchgeführt werden. Ebenfalls werden dabei Patienten mit einem malignen Pleuraerguss von einem potentiell kurativen Oligometastasen-Behandlungskonzept ausgeschlossen. [1415]. Ipsilaterale synchrone pulmonale Metastasen sind als eine Organlokalisation zu werten und werden ebenso, wie kontralaterale Lungenmetastasen, in der 8th Edition der TNM Klassifikation abgebildet. Simultan entstandene Tumore der Lunge sollten histo-pathologisch und ggf. unter Verwendung von molekular-genetischen Methoden als Lungenmetastasen oder Zweitkarzinome identifiziert werden.

Tabelle 37: Studien zur Oligometastasierung

Studie	# Patienten	Definition Oligometastasierung gemäß Ein- und Ausschlusskriterien	Mediane / maximale Anzahl an Fernmetastasen der inkludierten Patienten
Einarmige Phase II Studien			
De Ruyscher 2018 [1412]	N=39	Maximum 5 Fernmetastasen Keine Limitation der Anzahl befallener Organe Regionäre LK Metastasen im N Stadium	Median n=1 Maximum n=3
Collen 2014 [1416]	N=26	Maximum 5 Fernmetastasen Keine Limitation der Anzahl befallener Organe Jede befallene LK Station zählt als eine Lokalisation	Median n=1 Maximum n=5
Petty 2018 [1417]	N=29	Maximum 5 Fernmetastasen, davon max. 3 extrakraniell Keine Limitation der Anzahl befallener Organe; bilaterale NN Metastasen ausgeschlossen Regionäre LK Metastasen im N Stadium; N3 ausgeschlossen	Median n=2 Maximum n=4
Arrieta 2019 [1418]	N=37	Maximum 5 Fernmetastasen Keine Limitation der Anzahl befallener Organe	Median n=2
Bauml 2019 [1419]	N=51	Maximum 4 Fernmetastasen Keine Limitation der Anzahl befallener Organe Regionäre LK Metastasen im N Stadium	Median n=1 Maximum n=4
Randomisierte Phase II Studien			
Iyengar 2018 [986]	N=29	Maximum 6 extrakranielle Läsionen (einschließlich Primarius)	Median n=2 Maximum n=3

Studie	# Patienten	Definition Oligometastasierung gemäß Ein- und Ausschlusskriterien	Mediane / maximale Anzahl an Fernmetastasen der inkludierten Patienten
		Keine Limitation der Anzahl befallener Organe Maximum 3 Läsionen in Lunge oder Leber	
Goemez 2019 [1420]	N=49	Maximum 3 Fernmetastasen Keine Limitation der Anzahl befallener Organe Thorakale LK Metastasen zählen als eine Fernmetastase	Median n=1 Maximum n=3
Palma 2019 [1421]	N=99	Maximum 5 Fernmetastasen Keine Limitation der Anzahl befallener Organe Maximum 3 Fernmetastasen in einem Organ	Median n=2 Maximum n=5
Randomisierte Phase III Studien			
Wang 2022 [1422]	N=133	Maximum 5 Fernmetastasen Keine Limitation der Anzahl befallener Organe Maximum 2 Metastasen in einem Organ	Median n=2 Maximum n=5

Neben der Metastasierung im zeitlichen Kontext wird von der synchronen Oligometastasierung, mit Diagnosestellung der Metastasen im Rahmen der Primärtumordiagnostik, die metachrone Metastasierung mit Auftreten einer limitierten Metastasenanzahl im weiteren Krankheitsverlauf unterschieden. Dabei wird das im Rahmen der onkologischen Nachsorge, nach primärer kurativer Behandlung des Lungenkarzinoms, auftretende Rezidivgeschehen als „Oligorecurrence“ bezeichnet [\[1423\]](#). Der allgemeine Begriff der metachronen Oligometastasierung ist eher deskriptiv und beschreibt die limitierte Metastasierung an Anzahl (<5) und Organlokalisationen im Krankheitsverlauf, meist definiert mit einem Intervall von >6 Monaten nach Primärdiagnose. Die metachrone Metastasierung ist dabei unabhängig vom onkologischen Status des Primärtumors: kurativ behandelt und kontrolliert oder weiterhin vorhanden/Tumorprogress. Das Auftreten einer begrenzten Anzahl metachroner Metastasen erlaubt dabei, falls das primäre Lungenkarzinom kurativ behandelt und ohne Lokalrezidiv kontrolliert erscheint, die lokale kurative/ablative Therapie der Metastasen [\[1423\]](#).

Aktuell wird unter dem Einfluss wirksamer Systemtherapien in der Behandlung des Lungenkarzinoms die induzierte oligometastasierte Erkrankungssituation beschrieben. Dies 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 Lokaltherapie 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.

Diagnostik

Patientenauswahl

Die Patientenauswahl umfasst die funktionelle Eignung für die zu planenden Therapieverfahren. Es existieren keine Studiendaten, die abweichend von den geltenden Empfehlungen zur funktionellen Voraussetzung des jeweiligen Behandlungsverfahrens sind, z.B. Lungenfunktion, Einschätzung der Co-Morbiditäten vor Operation oder Strahlentherapie (ETS-Guidelines). Der Allgemeinzustand sollte nach den Studien ECOG-PS ≤ 2 sein.

Staging

In der Diagnostik sind eine 18F-FDG-PET/CT und eine MRT-Schädel Voraussetzung. Zur Beurteilung einer solitären Leber-Metastase ist eine MRT der Leber und bei möglichen isolierten Pleura-Metastasen ist die Thorakoskopie mit Biopsie empfohlen. Die pathologische Sicherung der in der 18F-FDG-PET/CT festgestellten Metastasen ist grundsätzlich empfohlen, richtet sich aber nach therapeutisch erforderlichen Aspekten und dem Nutzen-Risiko Verhältnis, das in einem interdisziplinären Team bewertet werden sollte. [\[1415\]](#)

Therapie

Ziel der Therapie ist eine langfristige Tumorkontrolle.

Dazu ist es erforderlich, alle Tumormanifestationen lokal radikal zu behandeln bei gleichzeitig systemischer Tumorkontrolle. Somit ist eine multimodale Behandlung indiziert.

Verschiedene Methoden der lokal-ablativen Therapie (LAT) sind in den bisherigen Studien eingesetzt worden, die Evidenz prospektiver Studien beruht überwiegend auf strahlentherapeutischer Behandlung sowohl des Primärtumors als auch der Oligometastasen, oder mit geringerer Evidenz der chirurgischen Therapie. Andere lokaltherapeutische Verfahren sind prospektiv nicht untersucht und sollten daher außerhalb von Studien nicht angewendet werden.

Tabelle 38: Ergebnisse prospektiver Studien bei oligometastasierten Patienten

Studie	# Patienten	Lokale Therapiemodalität	PFS	OS
Einarmige Phase II Studien				
De Ruyscher 2018 [1412]	N=39	100% konventionelle RT bei extrazerebralen Metastasen	Median 12.1 Mo	Median 13.5 Mo
Collen 2014 [1416]	N=26	100% SBRT mit 50Gy in 10 Fx	Median 11.2 Mo	Median 23 Mo
Petty 2018 [1417]	N=29	100% Bestrahlung: SBRT (verschiedene Fraktionierungen) und konventionelle RT erlaubt	Median 11.2 Mo	Median 28.4 Mo
Arrieta 2019 [1418]	N=37	Primarius: 27% Op; 50% R(C)T; 19% SBRT Oligometastasen: 39% Op; 100% R(C)T; 6% RFA	Median 23.5 Mo	Median OS nicht erreicht
Bauml 2019 [1419]	N=51	67% Op; 67% SBRT; 51% RCT; 33% RT;	Median 19.1 Mo	Median 41.6 Mo
Randomisierte Phase II Studien				
Iyengar 2018 [986]	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 [1420]	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 [1421]	N=99	100% SBRT: 16-24Gy in 1Fx; 30-60Gy in 3-8 Fx	6 vs 12 Mo	28 vs 41 Mo
Randomisierte Phase III Studien				
Wang 2022 [1422]	N=133	100% SBRT 25-40Gy in 5 Fx	12.5 vs 20.2 Mo	17.4 vs 25.5 Mo

Seitens der Systemtherapie sind bisher nur in der Studie von Bauml et al. 2019 Immuncheckpoint-Inhibitoren eingesetzt worden. [1424]

Strahlentherapie bei OMD

In einer randomisierten Phase-II-Studie verglichen Gomez et al. die Wirksamkeit einer systemischen Behandlung gefolgt von einer lokalen konsolidierenden Therapie versus einer alleinigen systemischen Behandlung bei (synchron oder metachron) oligometastasierten NSCLC [1411]. Eingeschlossen wurden Patienten mit maximal drei Oligome-

tastasen nach Erstlinien-Systemtherapie. Die Körperstereotaxie war dabei die am häufigsten verwendete lokale Therapiemodalität. Diese Studie wurde nach der Randomisierung von 49 Patienten durch das Data Safety Monitoring Committee vorzeitig abgebrochen. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 38,8 Monaten betrug das mittlere progressionsfreie Überleben bei Patienten mit zusätzlicher lokal konsolidierender Therapie 14,2 Monaten gegenüber 4,4 Monaten mit alleiniger Systemtherapie. Auch wurde die mittlere Zeit bis zur Entwicklung neuer Metastasen von 6,0 Monaten auf 14,2 Monaten gesteigert, während die unerwünschten Ergebnisse in beiden Gruppen vergleichbar waren. Das Gesamtüberleben wurde durch die lokale konsolidierende Therapie von 17,0 auf 41,2 Monaten signifikant verbessert.

Eine zweite, randomisierte Phase II Studie schloss NSCLC Patienten mit maximal 5 Oligometastasen (zusätzlich zum ev. progredienten Primärtumor) nach Erstlinien Chemotherapie ein [986]. Als lokal ablatives Verfahren war ausschließlich SBRT erlaubt. Die Studie zeigte ein signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben von median 9.7 Monaten vs. 3.5 Monaten ($p=0.01$). Auch diese Studie wurde aufgrund des großen PFS Vorteils im experimentellen Arm nach Randomisation und Auswertung von nur 29 Patienten vorzeitig abgebrochen.

Die randomisierte Phase-II-Studie von Palma et al. untersuchte den Einfluss einer stereotaktischen ablativen Radiotherapie zusätzlich zur palliativen Chemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen palliativen systemischen Behandlung; primärer Endpunkt was das Gesamtüberleben [1421]. Eingeschlossen wurden metachron-oligometastasierte Patienten ($n=99$; maximal 5 Metastasen bei kontrolliertem Primärtumor) unabhängig von der Histologie des Primärtumors; 18/99 Patienten hatten ein Bronchial-Karzinom. Das Gesamtüberleben betrug 28 Monate in der Kontrollgruppe versus 41 Monate in der SBRT Gruppe ($p=0.09$); das progressionsfreie Überleben war signifikant mit einem $HR=0.47$ ($p=0.0012$) verbessert.

Stereotaktische Bestrahlung von Oligometastasen verschiedener Organsysteme

Die stereotaktische Bestrahlung ist der konventionell fraktionierten mehrwöchigen Strahlentherapie bezüglich lokaler Effektivität überlegen. Während ein randomisierter Vergleich bei Oligometastasen fehlt, wurde die normofraktionierte Radiotherapie mit der SBRT beim lokalisierten inoperablen Lungenkarzinom im Stadium I verglichen: nach SBRT wurde eine signifikante Reduktion der lokalen Tumorrezidivrate ($HR\ 0.32$; $p=0.008$) ohne erhöhte Nebenwirkungen festgestellt werden was in einem verbesserten Gesamtüberleben resultierte ($HR=0.53$; $p=0.027$) [671].

Bei limitierter Hirnmetastasierung erzielt die Radiochirurgie ein verbessertes Überleben im Vergleich zur alleinigen Ganzhirnbestrahlung [1425]: die RTOG 9508 Studie randomisierte 333 Patienten mit maximal 3 Hirnmetastasen zu alleiniger Ganzhirnbestrahlung versus Ganzhirnbestrahlung und zusätzlich Radiochirurgie: in der multivariaten Analyse verbesserte die Radiochirurgie das Gesamtüberleben in den Subgruppen der Patienten mit RPA Klasse I ($p<0.0001$) und günstiger Histologie ($p=0.01$). Ganzhirnbestrahlung zusätzlich zur Radiochirurgie versus Radiochirurgie erzielte in drei randomisierten Studien keinen Überlebensvorteil, resultierte jedoch in einer signifikant erhöhte Neurotoxizität [1426], [1427], [1428]. Allerdings kommt es nach alleiniger Radiochirurgie zu signifikant vermehrten intrakraniellen Progressen, was eine engmaschige kraniale MRI Nachsorge alle 2-3 Monate notwendig macht.

Eine retrospektive Multi Center Analyse basierend auf 24 Zentren und 301 Patienten untersuchte die SBRT zur Behandlung von pulmonalen Oligometastasen des NSCLC

[1429]: das 2-Jahres Gesamtüberleben betrug 62% bei einer 2-Jahres lokalen Tumorkontrolle von 82%. Eine Match-pair Analyse von 110 Patienten mit Resektion (n=68) oder SBRT (n=42) von pulmonalen Oligometastasen ergab ein identisches Langzeitüberleben nach 5 Jahren von 41% (Resektion) vs. 45% (SBRT) bei identischer lokaler Metastasenkontrolle von 81% vs. 83% [1430]. Eine retrospektive Studie der Arbeitsgruppe Stereotaktische Radiotherapie der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) untersuchte 637 Patienten die bei pulmonalen Oligometastasen mittels SBRT behandelt worden waren, wovon 145 Patienten an >1 Metastase bestrahlt wurden: Gesamtüberleben sowie Mortalität nach 3 und 6 Monaten waren nicht erhöht bei Bestrahlung von >1 Lungenmetastase vs. Bestrahlung einer solitären Lungenmetastase [1431].

Zur Behandlung von Nebennierenmetastasen fasst eine systematische Übersichtsarbeit die überwiegend retrospektiven Daten zusammen [1432]. Bis 2014 wurden 178 Patienten mittels SBRT an Nebennierenmetastasen behandelt, wovon 68% eine NSCLC Histologie hatten. Die 2-Jahres Lokalkontrolle betrug im gewichteten Mittelwert 63%, das 2-Jahres Gesamtüberleben 19%. Die Autoren diskutieren die Ergebnisse unter den Gesichtspunkten, dass die Patienten überwiegend als medizinisch inoperabel eingestuft worden waren und damit eine reduzierte Lebenserwartung hatten und dass teils palliativ und nicht radikale SBRT Bestrahlungsdosen angewendet worden waren. Die größte retrospektive Analyse untersuchte 43 Patienten (n=36 NSCLC) mit 49 Nebennierenmetastasen, die 2009 bis 2015 stereotaktisch an einem einzelnen Zentrum behandelt worden waren [1433]. Die 2-Jahres lokale Tumorkontrolle betrug im Gesamtkollektiv 57% und 100% in der Subgruppe der Patienten, die mit einer Bestrahlungsdosis von >100Gy BED behandelt worden waren. Das mediane Gesamtüberleben betrug 19 Monate, das 2-Jahres Gesamtüberleben 42%.

Die größte Arbeit zur stereotaktischen Strahlentherapie von Oligometastasen der Leber ist eine retrospektive Multi Center Analyse der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie, Arbeitsgruppe Radiochirurgie und Stereotaxie, basierend auf 474 Patienten die an 623 Läsionen behandelt wurden [1434]; 29 Patienten hatten eine NSCLC Histologie. Akute oder chronische Grad III Toxizität wurde bei 1% bzw. 1.4% der Patienten beobachtet. Die lokale Metastasenkontrolle nach 3 Jahren betrug 55.7%, das 3-Jahres Gesamtüberleben betrug 29%. Eine prospektive Studie an 220 Patienten, die bei primären oder sekundären Lebertumoren stereotaktisch bestrahlt wurden, zeigte keine Einschränkung der Lebensqualität als Folge einer hochdosierten stereotaktischen Radiotherapie [1435].

Basierend auf eine Analyse der SEER Datenbank ist das Vorliegen einer alleinigen ossären Metastasierung mit einer vorteilhaften Prognose des metastasierten NSCLC verbunden [1436]. In einer prospektiven multi-institutionellen Phase II Studie (n=57 Patienten; 20% NSCLC) betrug nach SBRT von schmerzhaften Metastasen der Wirbelsäule (57% Oligometastasen) die lokale Tumorkontrolle 83.9% nach 2 Jahren [1437]. In einer retrospektiven Analyse von 301 Patienten, (16% NSCLC; 23% solitäre Metastase) die an 387 spinalen Metastasen stereotaktisch bestrahlt wurden, wurde eine 2-Jahres lokale Tumorkontrolle von 83.9% beschrieben was in einem median Gesamtüberleben von 19.5 Monaten resultierte [1437].

Prospektive Studien zur lokalen Strahlentherapie des oligometastasierten NSCLC

Einarmige Studien

De Ruyscher et al. untersuchten in einer prospektiven Phase-II-Studie (n=40) die radikale Strahlentherapie bei Patienten mit synchron oligometastasierten NSCLC [1412]. Dabei litten etwa ¾ der Patienten an einer lokoregionär fortgeschrittenen Erkrankung im Stadium IIIA und IIIB und bei über 85% der Patienten lag eine solitäre Oligometastasierung vor. In dieser Studie konnte ein medianes Gesamtüberleben von 13,5 Monaten und ein medianes progressionsfreies Überleben von 12,1 Monaten beobachtet werden. In der Langzeitanalyse nach im Minimum 7 Jahren follow-up blieben lediglich 2.5% der Patienten krankheitsfrei [1412].

Collen et al. untersuchten in einer einarmigen Phase II Studie den Effekt einer stereotaktischen Bestrahlung, sowohl des Primärtumors als auch von maximal 5 Oligometastasen [1416]. Die stereotaktische Bestrahlung wurde entweder nach Induktionschemotherapie (n=17) oder primär (n=9) durchgeführt. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16.4 Monaten wurde ein FDG-PET basiertes komplettes Tumoransprechen bei 30% der Patienten beobachtet, das mediane PFS und Gesamtüberleben betrugen 11.2 Monate bzw. 23 Monate.

Petty et al. untersuchten in einer einarmigen Phase II Studie eine konsolidierende Radiotherapie bei Patienten mit oligometastasierten NSCLC (maximal 5 Metastasen, maximal 3 extracerebral) [1417]. Nach 3-6 Monaten einer platinhaltigen Chemotherapie ohne anschließende Progression (n=27/29) erfolgte die Radiotherapie entweder in stereotaktischer oder konventioneller Fraktionierung. Medianes PFS und Gesamtüberleben betrugen 11.2 Monate bzw. 28.4 Monate.

Arrieta et al. untersuchten in einer prospektiven einarmigen Phase II Studie die Wirksamkeit einer radikalen konsolidierenden Lokaltherapie (Strahlentherapie oder Operation) bei Patienten (n=37) mit synchron oligometastasierten NSCLC (maximal 5 Metastasen) [1418]. Alle Patienten erhielten initial 4 Zyklen Systemtherapie gefolgt von lokal konsolidierender Lokaltherapie bei fehlender Progression. Nach Lokaltherapie erzielten 51% der Patienten eine CR im FDG-PET, was in einem medianen PFS von 23.5 Monaten resultierte.

Baumli et al. untersuchten in einer einarmigen prospektiven Phase II Studie bei n=51 Patienten mit oligometastasierten NSCLC eine Therapie mit Pembrolizumab nach abgeschlossener lokal ablativer Therapie. Bei 46/51 Patienten wurde die Strahlentherapie als alleinige lokal ablative Therapie oder in Kombination mit Chirurgie angewendet. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 25 Monaten betrug das mediane PFS 19.1 Monate, signifikant länger als im historischen Vergleich. Das Gesamtüberleben betrug 77.5% nach 2 Jahren.

Randomisierte Studien

In einer randomisierten Phase-II-Studie verglichen Gomez et al. die Wirksamkeit einer systemischen Behandlung gefolgt von einer lokalen konsolidierenden Therapie versus einer alleinigen systemischen Behandlung bei (synchron oder metachron) oligometastasierten NSCLC [1411]. Eingeschlossen wurden Patienten mit maximal drei Oligometastasen nach Erstlinien-Systemtherapie. Die Körperstereotaxie war dabei die am häufigsten verwendete lokale Therapiemodalität. Diese Studie wurde nach der Randomisierung von 49 Patienten durch das Data Safety Monitoring Committee vorzeitig abgebrochen. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 38,8 Monaten betrug das mittlere progressionsfreie Überleben bei Patienten mit zusätzlicher lokal konsolidierender Therapie 14,2 Monaten gegenüber 4,4 Monaten mit alleiniger Systemtherapie. Auch wurde die mittlere Zeit bis zur Entwicklung neuer Metastasen von 6,0 Monaten

auf 14,2 Monaten gesteigert, während die unerwünschten Ergebnisse in beiden Gruppen vergleichbar waren. Das Gesamtüberleben wurde durch die lokale konsolidierende Therapie von 17,0 auf 41,2 Monaten signifikant verbessert.

Eine zweite, randomisierte Phase II Studie schloss NSCLC Patienten mit maximal 5 Oligometastasen (zusätzlich zum ev. progredienten Primärtumor) nach Erstlinien Chemotherapie ein [986]. Als lokal ablatives Verfahren war ausschließlich SBRT erlaubt. Die Studie zeigte ein signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben von median 9.7 Monaten vs. 3.5 Monaten ($p=0.01$). Auch diese Studie wurde aufgrund des großen PFS Vorteils im experimentellen Arm nach Randomisation und Auswertung von nur 29 Patienten vorzeitig abgebrochen.

Die randomisierte Phase-II-Studie von Palma et al. untersuchte den Einfluss einer stereotaktischen ablativen Radiotherapie zusätzlich zur palliativen Chemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen palliativen systemischen Behandlung; primärer Endpunkt was das Gesamtüberleben [1421]. Eingeschlossen wurden metachron-oligometastasierte Patienten ($n=99$; maximal 5 Metastasen bei kontrolliertem Primärtumor) unabhängig von der Histologie des Primärtumors; 18/99 Patienten hatten ein Bronchial-Karzinom. Das Gesamtüberleben betrug 28 Monate in der Kontrollgruppe versus 41 Monate in der SBRT Gruppe ($p=0.09$); das progressionsfreie Überleben war signifikant mit einem $HR=0.47$ ($p=0.0012$) verbessert.

Operation bei OMD

Grundsätzlich besteht im metastasierten Tumorstadium des NSCLC die Indikation zur Systemtherapie, dies sowohl bei primärer Diagnosestellung als auch in der metastasierten Rezidivsituation. Ableitend aus den Erfahrungen dort, wird auch für die Oligometastasierung neben der lokalen ablativen Therapie mittels Operation, Strahlentherapie oder Radiofrequenzablation, die Systemtherapie empfohlen. Dabei konnte auch für die metachrone Oligometastasenbehandlung ein signifikanter Behandlungsvorteil für die Patienten mit der Kombinationsbehandlung aus lokal ablativer Therapie und Chemotherapie belegt werden [1438]. Sollte jedoch eine Kombinationsbehandlung vom Patienten abgelehnt werden oder nicht möglich erscheinen, so besteht weiterhin die Indikation zur lokalen Behandlung der Oligometastasierung. Hinsichtlich der Gleichwertigkeit der Verfahren Chirurgie und Strahlentherapie in der Behandlung der Oligometastasen konnte Mordant an einem historischen Kollektiv von 94 Patienten keinen Behandlungsvorteil der Metastasenresektion nachweisen [1439]. Die Auswahl des geeigneten Lokalverfahrens sollte im Thorax-Onkologischen Tumorboard entschieden werden und orientiert sich dabei an der Lokalisation der Metastasen, der chirurgischen Resektabilität, der Notwendigkeit einer histologischen Sicherung und dem Allgemeinzustand des Patienten. In einer Metaanalyse retrospektiver Daten von 757 Patienten mit überwiegend chirurgischer Resektion der Oligometastasen (62.3%) konnte Ashworth et al. einen signifikanten Behandlungsvorteil für Patienten mit einem metachronen Auftreten (5-Jahres-Überleben: 47,8%) gegenüber Patienten mit synchroner Metastasierung (5-JÜL: 36.2%) oder einer synchronen Metastasierung und N1/N2 Lymphknotenbefall des primären NSCLC (5-JÜL: 13,8%) nachweisen [1424].

Neben der chirurgischen Resektion von Lungenmetastasen sind die Resektion von Nebennierenmetastasen die am häufigsten durchgeführten lokal ablativen Therapien extrakranieller Metastasenlokalisationen. Wenngleich die Inzidenz der isolierten Nebennierenmetastasierung in historischen Kollektiven mit 1,6%-3,5% angegeben wird [1440], so muss für Patienten mit Nebennierenvergrößerung und Malignomanamnese

mit einer Wahrscheinlichkeit von 50-75% [1441] von einer malignen Nebennierenpathologie ausgegangen werden. Die histologische Sicherung sollte dabei angestrebt werden. In der umfassenden retrospektiven Metaanalyse konnte Tanvetyanon T et al. [1442] über 114 Patienten von 1986-2006 für Patienten mit metachroner Metastasierung ein günstigeres medianes Gesamtüberleben nachweisen (12 vs. 31 Monate). In einer weiteren umfassenden retrospektiven Analyse von 59 Patienten mit Resektion der Nebennierenmetastasen nach PET und MRT Staging erreichte die mediane Überlebenszeit 77 Monate (5-Jahres Gesamtüberleben: 59%); als signifikanter Prognosefaktor konnte der mediastinale Lymphknotenbefall ermittelt werden. Das rezidivfreie mediane-Überleben lag bei 15 Monaten und das 5-Jahre-rezidivfreie-Überleben bei 30,3% [1443]. Im Vergleich der Zugangswege zur Resektion von Nebennierenmetastasen, kommen heute neben der offenen Adrenalectomie, laparoskopische und roboter-assistierte Verfahren gleichwertig zum Einsatz [1444].

Untersuchungen über die chirurgische Behandlung extra-kranieller, extra-adrenaler Metastasenlokalisationen finden sich nur in kleinen Fallserien berichtet. Die durchgeführte Metaanalyse von Salah S et al [1445] konnte zwischen 1980 und 2011, 51 Arbeiten mit 62 Patienten identifizieren. Metastasenlokalisationen waren dabei Knochen-, Leber-, Niere- und Milzmetastasen mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 50%. Als klinisch relevant und statistisch signifikant prognosewirksam zeigte sich der N-Status des primären Lungenkarzinoms (N0/1 versus N2/3). Untersuchungen nach lokaler Therapie von Lebermetastasen finden sich nur kasuistisch mit geringer Behandlungsmorbidität. In einer Metaanalyse von 27 Arbeiten mit 32 Patienten einer Oligometastasierung des Pankreas konnte von DeLuzio MR et al. [1446] ein 5-Jahres-Überleben von 21% nach kurativer Resektion gezeigt werden.

Für Patienten mit einem weiteren pulmonalen Tumornachweis synchron oder mit einem nach kurativer Therapie metachron detektierten Befund, bleibt die Frage, inwieweit es sich hier um ein pulmonales Zweitkarzinom oder eine Lungenmetastase des Primarius handelt. Hier sollte die Biopsie angestrebt und die histologische, immunhistochemisch und molekularbiologische vergleichende Analyse mit dem Primärtumor erfolgen. Die Behandlung des primären Lungenkarzinoms sollte hier, entsprechend der Behandlung ohne Oligometastasierung, kurativ erfolgen. Nach lokaler ablativer Behandlung von 176 Patienten mit pulmonaler und extrapulmonaler synchroner Mono-Metastasierung ergab sich ein signifikanter Vorteil im Langzeitüberleben für die Patienten mit pulmonaler Metastasierung von 45,7% vs. 27,1% [1447]. In einer weiteren Betrachtung von 76 Patienten konnte für Patienten mit einer synchronen ipsilobären Metastase ein 5-Jahres Gesamtüberleben von 79,6% erreicht werden. Patienten mit der Lungenmetastasierung in einem differenten Lungenlappen wiesen hingegen ein 5-Jahres-Gesamtüberleben bei synchronem Auftreten von 30,7% bzw. bei metachroner Metastasierung mit 34,8% auf [1448].

Die Behandlung solitärer ossärer Metastasen im Oligometastasenkonzept konnte bisher die in retrospektiven Studien anderer Lokalisationen günstigen Ergebnisse nicht im gleichen Umfang bestätigen. [1449]. [1450]. [1439].

Dennoch konnte die randomisierte SABR-COMET Studie mit einem Anteil von 31% bzw. 35% der Patienten mit Knochenmetastasen ein signifikant günstigeres progressionsfreies Überleben von 12 Monaten in der stereotaktisch behandelten Gesamtgruppe gegenüber 6 Monate ohne lokal ablativer Therapie bestätigen [1421]. Grundsätzlich stellt eine häufige operative Behandlungsindikation die notwendige Rückenmarkdekompression bei einer spinalen Metastasierung dar.

Systemtherapie bei OMD

Die Prinzipien der Systemtherapie (Auswahl der Substanzen, Konzepte mit oder ohne Erhaltungstherapie, Kombinationstherapie aus Chemotherapie-Regimes mit Immuncheckpoint-Inhibitoren, Einsatz zielgerichteter Therapien) bei Patienten mit OMD sollte sich nach den aktuellen Empfehlungen beim NSCLC im Stadium IV richten (siehe da).

In der Systemtherapie beim OMD wurden in Studien bisher Chemotherapie-Regime als auch zielgerichtete Substanzen eingesetzt. Erfahrungen zur additiven Anwendung von Immuncheckpoint-Inhibitoren gibt es bisher nicht. Die Überlegenheit dieser Immun-Chemotherapie Regime im Vergleich zur platinbasierten Chemo-Dublette ist jedoch klinisch relevant und somit vorbehaltlich nicht-erhöhter Toxizität unter der Kombination mit lokalen Therapiemaßnahmen auch für Patienten mit OMD einzuschätzen und empfohlen.

Therapie des oligometastasierten NSCLC

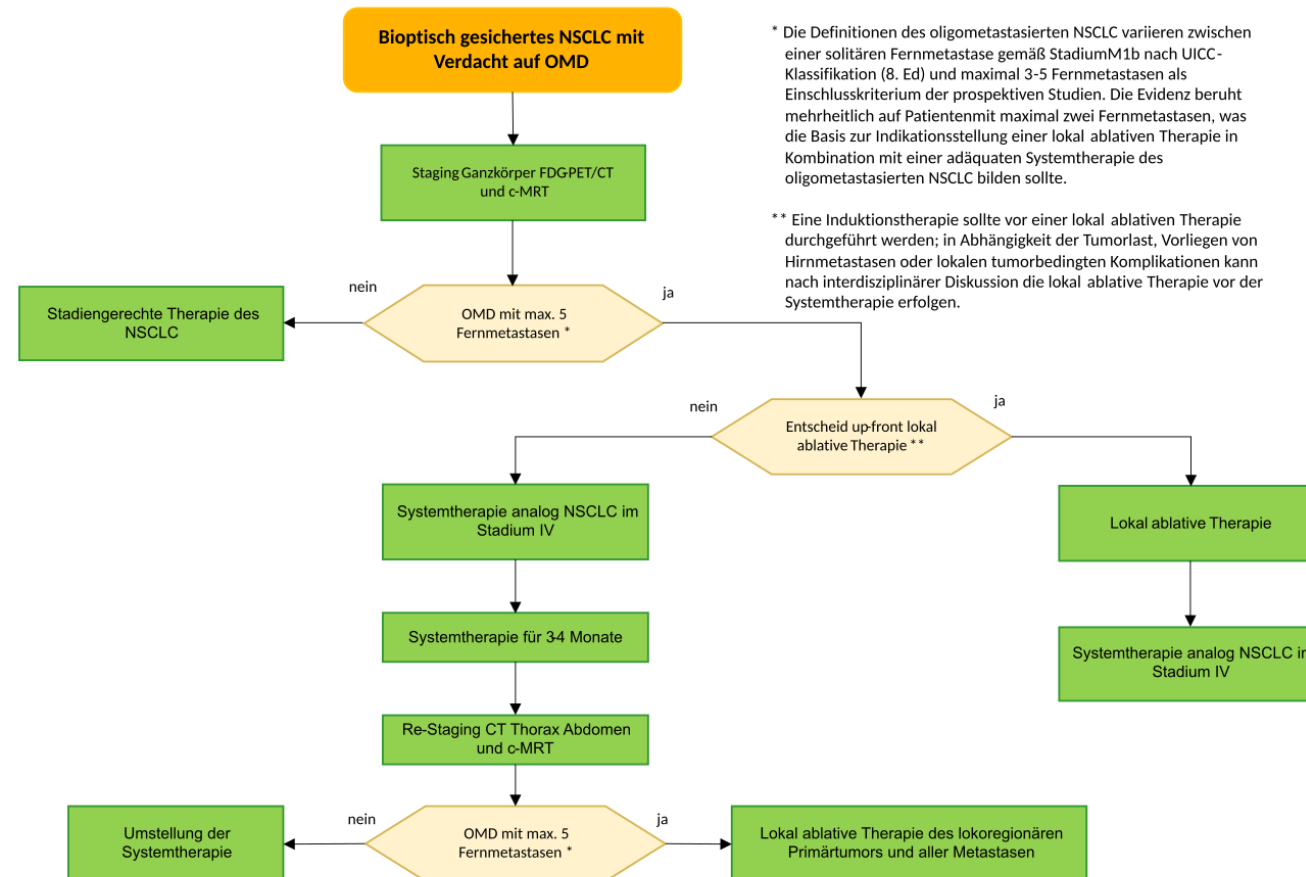
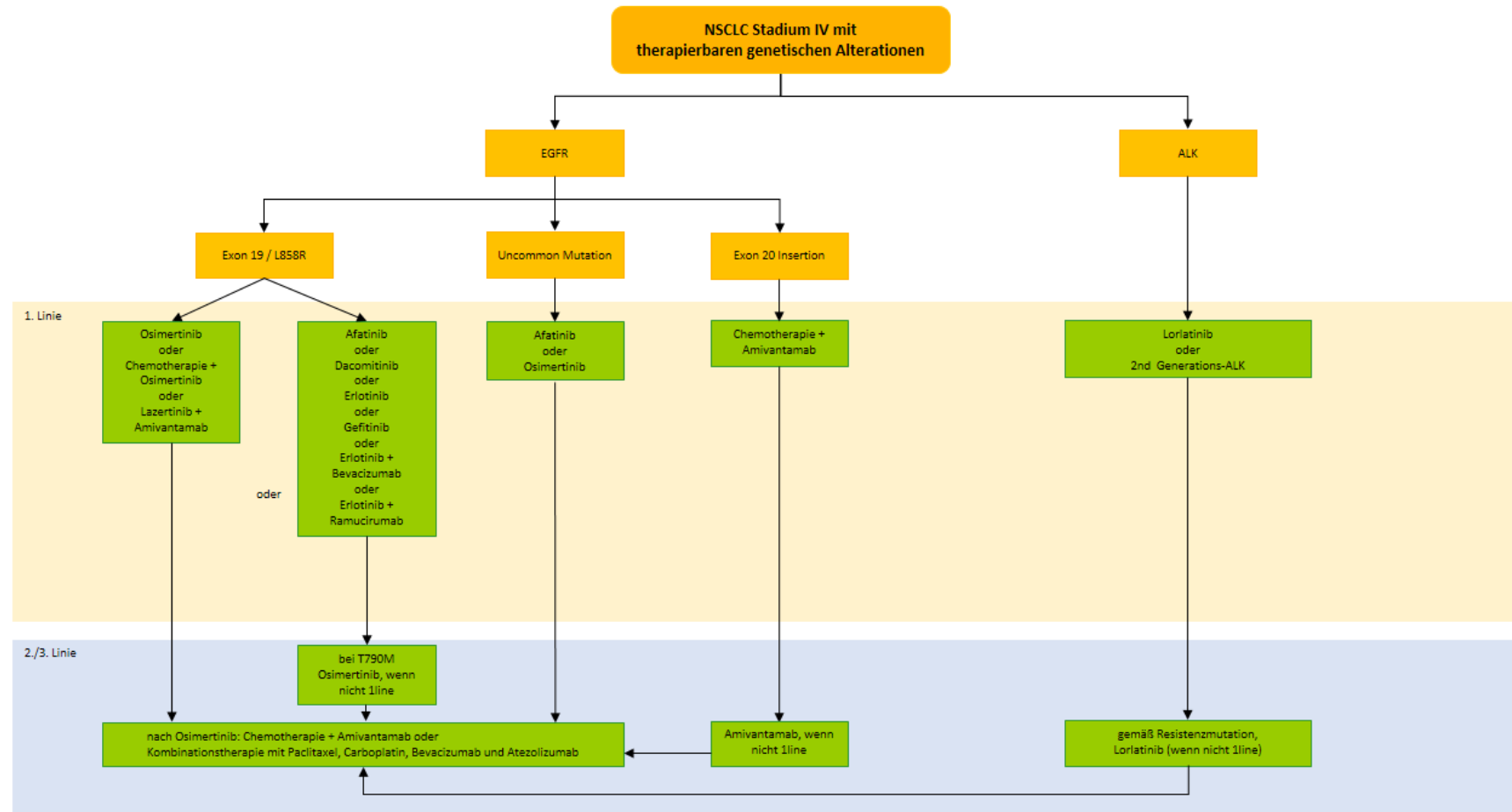


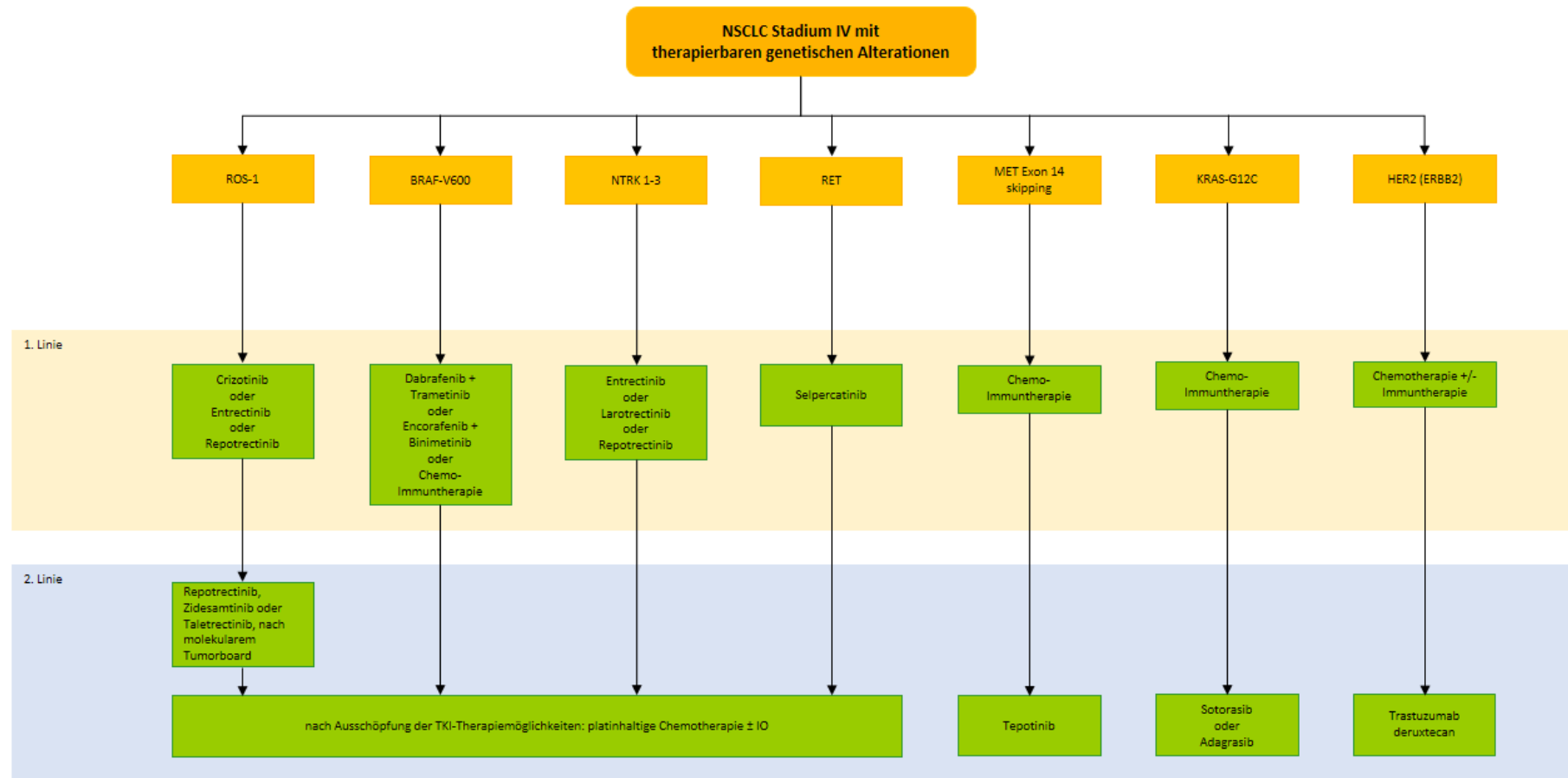
Abbildung 17: Flowchart zur Therapie des oligometastasierten NSCLC

8.6.15 Flowcharts zum NSCLC Stadium IV



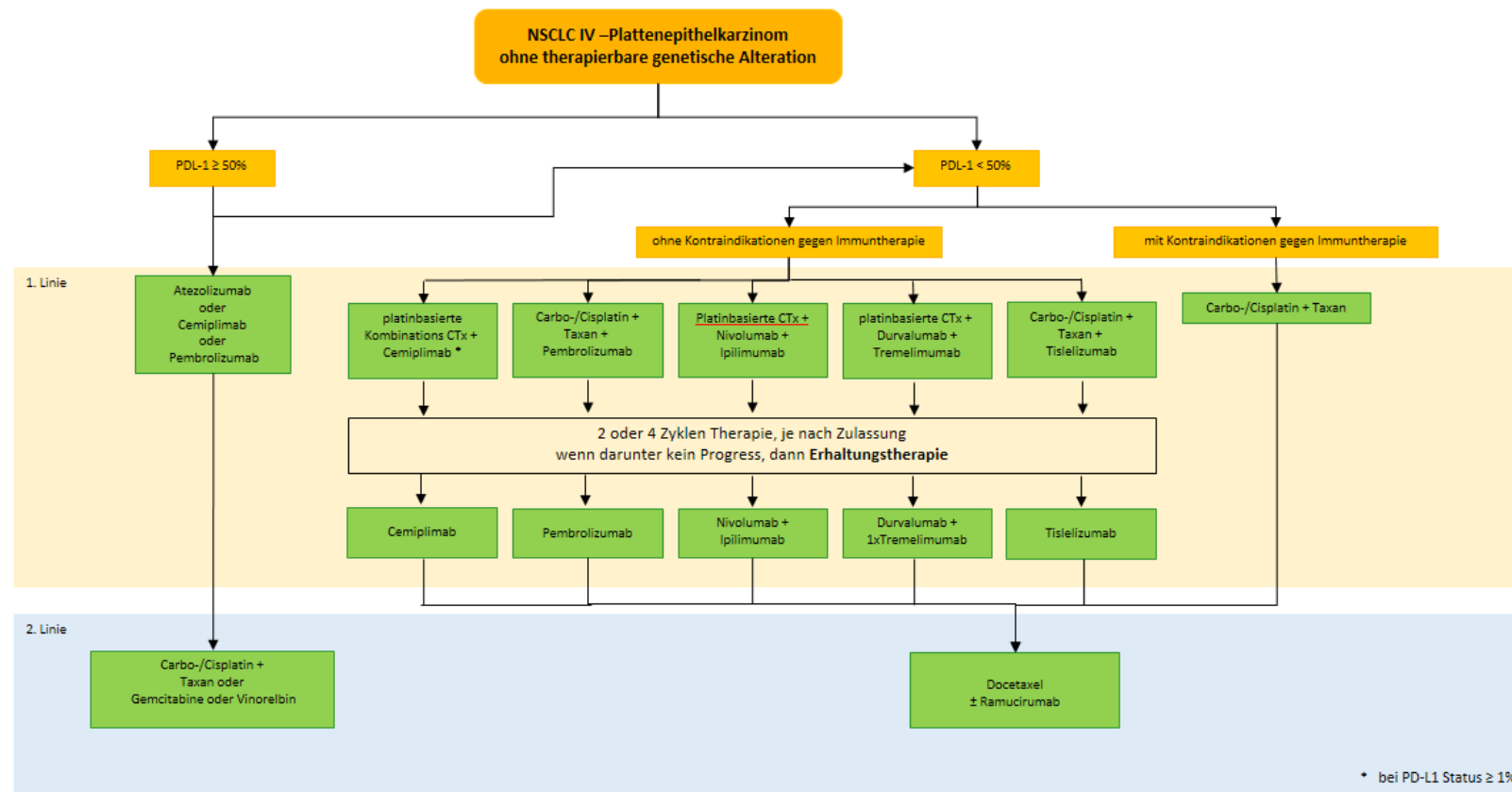
Frühzeitige, kontinuierliche Integration von Palliativberatung und -versorgung für alle Patient*innen mit nicht-heilbarem Lungenkarzinom (Klasse-A-Empfehlung) – unabhängig vom jeweiligen Therapiepfad.

Abbildung 18: Flowchart NSCLC IV mit therapierbaren Treibermutationen - EGFR & ALK



Frühzeitige, kontinuierliche Integration von Palliativberatung und -versorgung für alle Patient*innen mit nicht-heilbarem Lungenkarzinom (Klasse-A-Empfehlung) – unabhängig vom jeweiligen Therapiepfad.

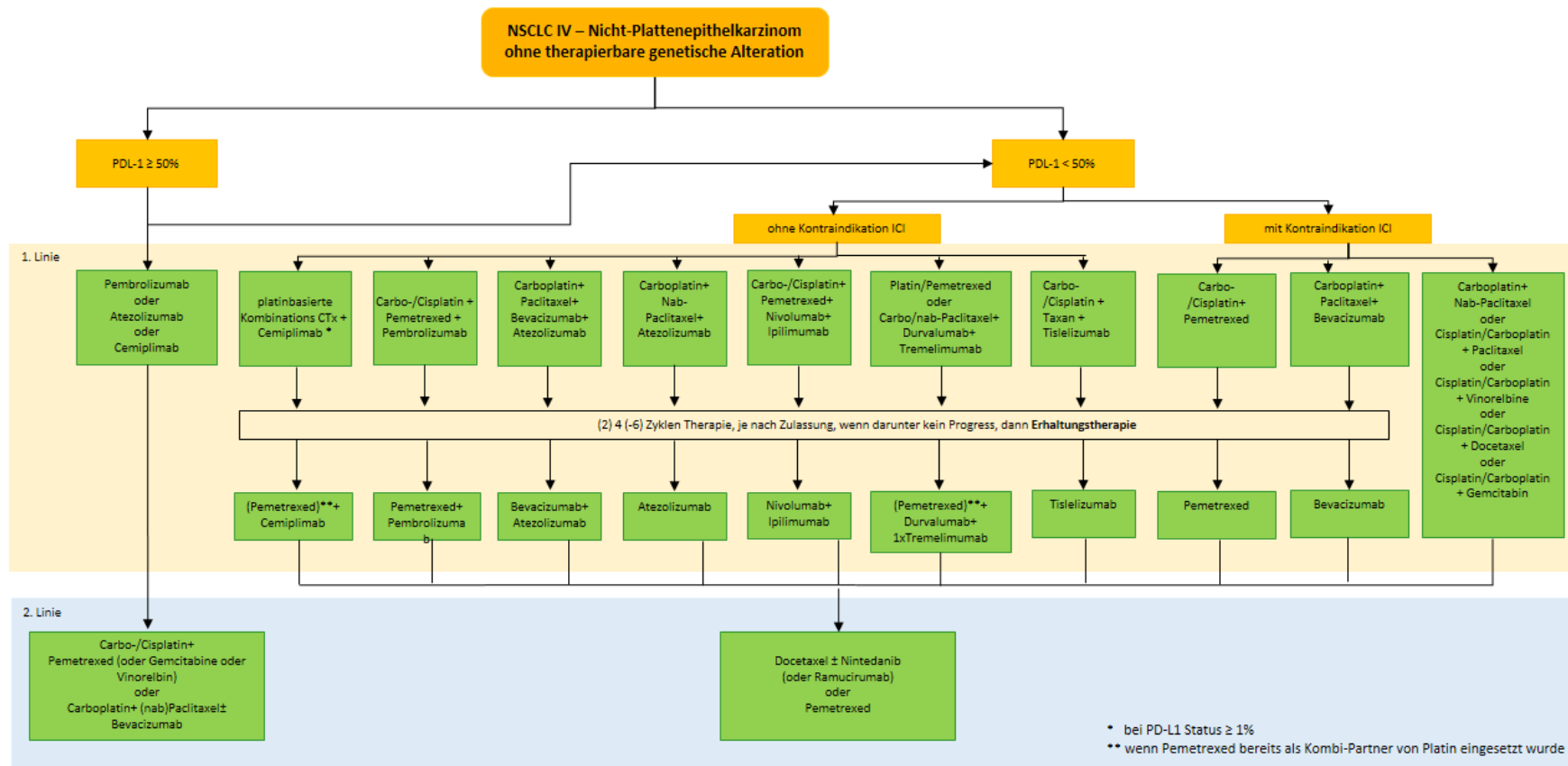
Abbildung 19: Flowchart NSCLC IV mit therapierbaren Treibermutationen - ROS, BRAF, NTRK, RET, MET, KRAS,HER2



Frühzeitige, kontinuierliche Integration von Palliativberatung und -versorgung für alle Patient*innen mit nicht-heilbarem Lungenkarzinom (Klasse-A-Empfehlung) – unabhängig vom jeweiligen Therapiepfad.

Abbildung 20: Flowchart NSCLC IV Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alteration

Downloadoption: Abbildung als hochauflösende SVG-Datei



Frühzeitige, kontinuierliche Integration von Palliativberatung und -versorgung für alle Patient*innen mit nicht-heilbarem Lungenkarzinom (Klasse-A-Empfehlung) – unabhängig vom jeweiligen Therapiepfad.

Abbildung 21: Flowchart NSCLC IV Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alteration

Downloadoption: Abbildung als hochauflösende SVG-Datei

9 Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms

9.1 Einleitung

Kleinzellige Lungenkarzinome stellen ca. 15 % der heute diagnostizierten Bronchialtumoren dar. Die Inzidenz ist eher leicht fallend. Der Anteil der kleinzelligen Lungenkarzinome lag 1973 in den USA bei 17 % und im Jahre 2003 noch bei 13 % [1451]. Die mittlere Überlebenszeit der unbehandelten Erkrankungen ist ausgesprochen ungünstig und liegt unter 3 Monaten. Die Erkrankung besitzt eine hohe Therapiesensibilität. Durch Einsatz angemessener Behandlungsstrategien kann die mittlere Überlebenszeit bei Fernmetastasierung auf 8-12 Monate und bei begrenzter Erkrankung auf 14 bis 20 Monate erhöht werden. Während bei Vorliegen einer Fernmetastasierung ein Langzeitüberleben über 5 Jahre nur in extrem seltenen Einzelfällen (<1 %) beobachtet wird, kann in retrospektiven Analysen die rezidivfreie Fünfjahresüberlebensrate bei limitierter Erkrankung zwischen 30 % und 50 % liegen. [1452]. [1453].

Zumindest bei Fehlen einer hämatogenen Fernmetastasierung ist die Erkrankung somit potentiell kurativ behandelbar.

9.2 Prognoseparameter

9.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Die Klassifikation der Tumorausbreitung des SCLC sollte nach TNM-Merkmalen und dem aktuellen Stagingssystem der UICC erfolgen.	
	Starker Konsens	

Siehe Kapitel 6.5

9.2	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	Aufgrund besonderer prognostischer Bedeutung beim SCLC sollen ECOG Performance Status, Geschlecht und LDH erhoben werden.	
Evidenzlevel 2	[1454], [1455], [1456], [1457], [1458], [1459], [1460], [1461], [1462], [1463]	
	Konsens	

Hintergrund

Wichtigster Prognoseparameter ist die Ausbreitung der Tumorerkrankung.

Die Tumorausbreitung sollte grundsätzlich nach TNM klassifiziert und Therapieempfehlungen sollten auf dem Boden des TNM-Systems erstellt werden. Das TNM-Staging-System erlaubt eine einheitliche Definition der Tumorausbreitung für alle Lungenkarzinome. Zu beachten ist allerdings, dass dieses System primär für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom entwickelt und validiert wurde. Für das kleinzellige Karzinom liegen außer wenigen operativen Behandlungserien keine prospektiven Studien vor, die auf der Grundlage des TNM-Systems durchgeführt und analysiert wurden. Nahezu alle bisher publizierten Daten basieren auf der VALG (Veterans Administration Lung Cancer Study Group)-Unterscheidung in limited und extensive disease. Dieses einfache Staging-System orientiert sich primär an der Durchführbarkeit einer Bestrahlung. Innerhalb der Limited-Gruppe wird jedoch keine weitere Differenzierung zur Primärtumorausdehnung oder zum Lymphknotenstatus vorgenommen. Für konservative nicht operative Therapieansätze liegen somit lediglich Studienergebnisse für die Gesamtgruppe Limited und nicht für die einzelnen UICC-Stadien vor. Den nachfolgenden Therapieempfehlungen liegen daher in der Regel die Stadien der VALG zugrunde.

„Limited disease“ (LD)

Auf den initialen Hemithorax begrenzter Tumor mit oder ohne ipsi- oder kontralaterale mediastinale oder ipsilaterale supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen* und mit oder ohne ipsilateralen Pleuraerguss unabhängig vom zytologischen Ergebnis*.

„Extensive disease“ (ED)

Jede Ausbreitung über „limited disease“ hinaus

*Ipsilaterale und/oder kontralaterale supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen und zytologisch maligner Pleuraerguss werden von einigen Gruppen auch dem Stadium extensive disease zugerechnet.

Ein sehr begrenztes Stadium mit auf die Lunge begrenztem Primärtumor und ohne mediastinalen Lymphknotenbefall (sog. Very Limited Disease, VLD, nach UICC T1-2 N0-1)) wird lediglich bei ca. 5 % der Patienten diagnostiziert. Etwa 25 % - 35 % werden im Stadium limited (nach UICC T3-4 N0-1 und T1-4N2-3M0) und 60 % - 70 % im Stadium extensive (nach UICC M1) diagnostiziert.

Neben der Tumorausbreitung sind die Patientenmerkmale Allgemeinzustand nach ECOG Performance Status und Geschlecht prognostisch relevant [\[1454\]](#), [\[1455\]](#), [\[1456\]](#), [\[1457\]](#), [\[1458\]](#), [\[1459\]](#). Frauen weisen in allen Untergruppen eine günstigere Prognose auf [\[1460\]](#), [\[1461\]](#). Alter per se ist zumindest bis zum 75. Lebensjahr kein negativer Prognoseparameter, bedeutsam für therapeutische Entscheidungen und damit auch prognostisch relevant ist jedoch das Vorhandensein von Komorbiditäten, deren Inzidenz und Ausprägung altersabhängig ist [\[1462\]](#).

Der wesentliche Laborparameter mit prognostischer Aussagekraft ist die LDH. Die Prognose verschlechtert sich stetig mit steigendem LDH-Wert. Die prognostische Bedeutung des Tumormarkerwertes NSE übersteigt nicht die Aussagekraft des LDH-Wertes. Gleiches trifft auf sonstige Laborparameter wie GOT, GPT, gGT, AP, Kalium Harnsäure, Hämoglobin und Gesamteiweiß zu [\[1464\]](#) (Evidenzgrad 2c).

9.3 Behandlungsstrategie in der Übersicht

9.3.1 Stellenwert der Therapieoptionen

9.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Bei allen Patienten mit SCLC soll eine Kombinations-Systemtherapie durchgeführt werden. Patienten- und stadienabhängig soll sie mit lokalen Maßnahmen, z.B. Operation oder Strahlentherapie kombiniert werden.	
Evidenzlevel 1b		
	Starker Konsens	

Zentrale Therapiemaßnahme in allen Stadien des SCLC ist die Durchführung einer Kombinationschemotherapie. Diese wird stadienabhängig durch lokale Therapiemaßnahmen ergänzt. Funktionell operable Patienten im Stadium I-II sollen einer multimodalen Therapie unter Einschluß der Operation unterzogen werden. Bei Inoperabilität soll bei fehlender Fernmetastasierung und bestrahlungsfähiger Tumorausbreitung als Lokaltherapie eine Bestrahlung vorgenommen werden. In allen Stadien senkt darüber hinaus bei ansprechenden Patienten die prophylaktische Schädelbestrahlung die intracerebrale Rezidivrate und kann das Überleben verlängern.

Alleinige operative oder strahlentherapeutische Maßnahmen sind zur längerfristigen Kontrolle der Tumorerkrankung nicht geeignet. Die akzidentielle Diagnose eines kleinzelligen Karzinoms bei atypischer Resektion eines peripheren Rundherdes mündet in das beschriebene stadienabhängige Therapievorgehen.

9.3.2 Allgemeine Empfehlungen zur Durchführung der Chemotherapie

Die Durchführung einer Chemotherapie sollte unverzüglich nach Diagnosestellung eingeleitet werden, ein Abwarten bis zum symptomatischen Progress ist zu vermeiden [1465]. Folgende Substanzen besitzen eine nachgewiesene Aktivität beim kleinzelligen Lungenkarzinom: Cisplatin, Carboplatin, Etoposid, Teniposid, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Vincristin, Methotrexat, Adriamycin, Epirubicin, Paclitaxel, Irinotecan, Topotecan, Bendamustin.

Kombinationschemotherapieprotokolle aus 2 oder 3 Substanzen erzielen höhere Ansprechraten als Monotherapien (Evidenzgrad 1b) [1466]. Das Ansprechen auf die Behandlung kann bereits nach dem ersten Zyklus beurteilt werden. Patienten mit progredienter Erkrankung sollten unverzüglich auf eine andere Therapie umgestellt werden [1467] (Evidenzgrad 1b).

Ein primär alternierendes Vorgehen ist einem sequentiellen Vorgehen mit Therapiewechsel bei Progress nicht überlegen (Evidenzgrad 1b) [1466], [1468], [1469], [1470], [1471], [1472], [1473], [1474], [1475].

Die Behandlungsdauer sollte 4 bis 6 Zyklen betragen, wobei sie bei Patienten mit lokaler Erkrankung und zusätzlicher Strahlentherapie eher 4 Zyklen beträgt. Bei Patienten mit metastasierter Erkrankung, die keine ergänzende Immuntherapie erhalten, sollten eher 6 Zyklen Anwendung finden. Längere Therapiedauern verlängern die progressionsfreie Überlebenszeit, das Gesamtüberleben wird jedoch nicht oder allenfalls marginal beeinflusst [1476], [1477] (Evidenzgrad 1b).

9.4 Behandlung im Stadium I und II (T1-2N0-1M0, Very Limited Disease)

Im Stadium T1-2N0-1M0 kann entweder eine multimodale Therapie unter Einschluss einer Operation oder eine kombinierte Chemo-Strahlentherapie erfolgen. Entscheidend für die Wahl der Therapiemodalität sind die Komorbiditäten des Patienten, sowie die funktionelle Operabilität.

9.4	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit SCLC im Stadium I/II ohne mediastinalen Lymphknotenbefall soll eine multimodale Therapie als Kombination einer lokalen Behandlung (Operation oder, insbesondere bei hohem OP-Risiko, Strahlentherapie) mit einer systemischen Chemotherapie durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 3	[1453], [1478], [1479], [1480], [1481], [1482], [1483], [1484], [1485]	
	Starker Konsens	

In einem Evidenzbericht (02/2021, siehe Dokumente zur Leitlinie) wurde die Evidenz zu zwei lokalen Therapiemaßnahmen (Operation und Strahlentherapie) in Ergänzung zur Systemtherapie bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC) im Stadium I und II in zusammengefasst.

Es wurde nach systematischen Übersichten, Metaanalysen, randomisierten Studien und Kohortenstudien mit adäquater Konfounderadjustierung gesucht, welche mindestens 50 Patienten einschlossen und nach 2010 veröffentlicht wurden. Zum Thema konnten 569 Referenzen identifiziert, 39 potentiell relevante Volltexte geprüft und final 11 Veröffentlichungen identifiziert werden. Von diesen verglichen sechs Studien die zwei lokalen Therapieoptionen Operation und Strahlentherapie. Diese Studien enthalten Ergebnisse aus konfounderadjustierten Analysen und auf der Basis eines Propensity-Matchings, welche das Risiko eines Selektionsbias in der Auswahl der Therapiemaßnahme reduzieren. Die Adjustierung basiert auf in den Datenbanken gespeicherten Informationen, so dass der Allgemeinzustand des Patienten und einzelne Komorbiditäten in keiner der Studie umfassend berücksichtigt werden konnten. Aus diesem Grund wurden zusätzlich Ergebnisse aus drei Kohortenstudien und einer systematischen Übersicht zum Vergleich einer Therapie mit und ohne Operation und Ergebnisse aus zwei Kohortenstudien zum Vergleich einer Therapie mit und ohne Strahlentherapie extrahiert.

Zusammenfassend konnte in den meisten Studien ein verbessertes Gesamt- und lungenkrebspezifisches Überleben für operierte Patienten im Vergleich zu Patienten mit einer Therapie ohne Operation (Strahlentherapie, Chemo-Strahlentherapie) gezeigt werden. Bei Patienten mit Lymphknotenbefall und mit T3-Tumoren liegen widersprüchliche Ergebnisse vor, die sich evtl. auf die verschiedenen Kombinationen von Therapiemaßnahmen zurückführen lassen. Eine mögliche Ursache kann darin bestehen, dass ein Großteil der operierten Patienten zusätzlich strahlentherapeutisch behandelt wurde. Insgesamt bestätigt der Vergleich einer Behandlung mit und ohne Operation den Überlebensvorteil der operierten Patienten. Der Vergleich von Patienten, die mit und ohne Strahlentherapie behandelt wurden, bestätigt die Wirksamkeit einer strahlentherapeutischen Behandlung.

Vergleichende Ergebnisse zum Auftreten von Rezidiven und schwerwiegenden Nebenwirkungen nach der Operation oder Strahlentherapie wurden in keiner der eingeschlossenen Studien berichtet.

9.4.1 Operative Therapieoption

9.5	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A/0	Bei Patienten mit SCLC im Stadium I/II ohne mediastinalen Lymphknotenbefall kann eine primäre Operation durchgeführt werden. Da der Stellenwert der Operation jedoch nicht durch prospektive Studien abgesichert ist, sollen Pneumonektomie und nicht anatomische Resektionen vermieden werden. Zudem soll ein mediastinaler Lymphknotenbefall präoperativ durch das Staging unter Einbeziehung von FDG-PET/CT und ggf. EBUS und Mediastinoskopie ausgeschlossen werden.	
Evidenzlevel 2	[1486] , [1487] , [1488] , [1489] , [1490] , [1491] , [1453] , [1478] , [1479] , [1480] , [1481] , [1482] , [1483] , [1484] , [1485] , [351] , [350]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Eine alleinige Operation ist für ein kleinzelliges Lungenkarzinom eine unzureichende Therapiemaßnahme [\[1489\]](#). Operative Therapien müssen stets mit chemotherapeutischer Behandlung kombiniert werden [\[1492\]](#), [\[1490\]](#), [\[1491\]](#). In Phase-II-Studien mit primärer Operation und adjuvanter Chemotherapie [\[1486\]](#), [\[1487\]](#), [\[1488\]](#) erreichten Patienten mit pathologisch gesichertem Stadium I (N0-Situation) 3-Jahres-Überlebensraten von 50-70 % (Evidenzgrad 2b), was den Ergebnissen beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom entspricht. Liegt ein Stadium II mit einer N1-Situation vor, fallen die 3-Jahres-Überlebensraten auf 30-40 % ab. Bei bereits präoperativ nachgewiesenem mediastinalem Lymphknotenbefall (N2) liegen die 3-Jahres-Überlebensraten lediglich im Bereich von 20 %. Randomisierte kontrollierte Studien zu einer primären Operation und adjuvanten Chemotherapie bei kleinzelligem Lungenkarzinom liegen nicht vor.

In den 90iger Jahren des vergangenen Jahrhunderts vertrat man in der Regel die Ansicht, dass die Chirurgie bei der Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms nur

in den sehr frühen Stadien (cT1-2, cN0, M0) eine Rolle spielen kann. Diese Ansicht beruht im Wesentlichen auf einer randomisierten Studie von Lad et al aus dem Jahr 1994, wo sich kein eindeutiger Behandlungsvorteil für die Chirurgie ergab. Die genauere Analyse dieser Untersuchung zeigt jedoch, dass hier zum einen nur sehr wenige Patienten eingeschlossen waren und es sich zu 2/3 der Fälle um weit fortgeschrittene Tumore handelt. 20 % der Patienten erhielten lediglich eine Probethorakotomie. Die Operationsverfahren waren unklar, so dass definitive Schlüsse aus dieser Untersuchung nicht gezogen werden können.

Nachfolgend wurden eine Reihe von retrospektiven und Propensity-match-score Analysen publiziert, die darauf hinweisen, dass lokaltherapeutische Verfahren, insbesondere die Resektion bei den Stadien I-IIIa eine wichtige Rolle spielen können, um ein langfristiges Überleben der Patienten mit kleinzelligen Lungenkarzinomen zu sichern [1453], [1478], [1479], [1480].

Diese retrospektiven Arbeiten sind in einer kürzlichen Metaanalyse [1453] zusammengefasst und publiziert. Dabei wird deutlich, dass es sowohl für die Gesamtpopulation der Patienten im Stadium I und II, aber auch für die Patienten im Stadium III einen deutlichen Überlebensvorteil gibt, wenn eine Operation in das Behandlungskonzept eingeschlossen wird. Sowohl in der Metaanalyse der vorhandenen retrospektiven Untersuchungen als auch in einer populationsbasierten Untersuchung aus China [1453], [1481] wird deutlich, dass ebenso wie beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom die anatomische Resektion im Sinne einer Lobektomie den besten Überlebensvorteil sichert. Dies bestätigt noch einmal, dass bei frühen Formen des kleinzelligen Lungenkarzinoms lokaltherapeutische Maßnahmen wichtig sind. Ein Überlebensvorteil im Stadium I kann auch bei Patienten älter als 75 Jahre nachgewiesen werden [1482]. Weitere retrospektive Untersuchungen weisen darauf hin, dass sowohl eine adjuvante mediastinale Bestrahlung, als auch insbesondere Patienten im Tumorstadium I eine prophylaktische Hirnbestrahlung für das Überleben von Vorteil sein können [1493], [1483].

Eine große Registerstudie bei Patienten mit SCLC im Stadium cT1-2N0M0 vergleicht bei 1002 Patienten eine Operation mit Chemotherapie zu einer kombinierten Strahlentherapie. Die operierte Gruppe zeigt ein 5-Jahresüberleben von 49,2% im Vergleich zu 32,5% in der Bestrahlungsgruppe. [1484]

Wichtig zu erwähnen ist, dass bei einem Teil der Patienten mit kleinzelligem Tumor (ca. 5-10%) eine Kombination von NSCLC und SCLC vorliegt. Diese Patienten scheinen insbesondere von einer operativen Versorgung zu profitieren [1485].

9.4.2 Postoperative Chemotherapie

9.6	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Wenn bei einem Patienten mit SCLC im Stadium I/II eine Resektion erfolgt ist, soll postoperativ eine adjuvante Chemotherapie angeboten werden. Das Protokoll Cisplatin/Etoposid über 4 Zyklen stellt die Therapie der ersten Wahl dar. Bei Kontraindikationen gegen Cisplatin soll der Einsatz alternativer Protokolle angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Postoperativ soll eine adjuvante Chemotherapie angeschlossen werden. Ältere Studien mit alleiniger Operation konnten in nahezu keinem Fall ein Langzeitüberleben erreichen [1489], erst die Einführung der zusätzlichen Chemotherapie hat die Prognose entscheidend verbessert [1486], [1487], [1488]. Dabei scheinen platinhaltige Protokolle nicht-platinhaltigen überlegen zu sein. In einer Untersuchung von Brock et al 2005 betrug bei 82 Patienten die Fünfjahresüberlebensrate für Patienten mit platinhaltiger Therapie 68 % im Vergleich zu nur 32 % bei nichtplatinhaltiger Therapie. Weitere Prognoseparameter für ein besseres Fünfjahresüberleben waren vollständige Lobektomie vs. limitierte Resektion (50 vs. 20 %) und Frauen versus Männer (60 vs. 28 %) [1494].

9.4.3 Postoperative Strahlentherapie

9.7	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Nach kurativer Therapie des SCLC im Stadium I/II sollte neben der adjuvanten Chemotherapie eine prophylaktische Radiatio des Schädels angeboten werden. Ein häufig eingesetztes Vorgehen sieht die Gabe von 30 Gy in 15 Fraktionen oder von 25 Gy in 10 Fraktionen vor.	
	Starker Konsens	

9.8	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Wenn bei einem Patienten mit SCLC im Stadium I/II eine Resektion erfolgt ist, soll bei N1-Befall eine individuelle Entscheidung zur Mediastinalbestrahlung in Abhängigkeit von Lymphknotenlokalisation und chirurgischer Einschätzung der Radikalität getroffen werden.	
	Starker Konsens	

9.9	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Wenn bei einem Patienten mit SCLC im präoperativen Stadium I/II eine Resektion erfolgt ist, soll bei N2-Befall eine Mediastinalbestrahlung durchgeführt werden. Diese sollte in einer Dosis von 50-60 Gy in konventioneller Fraktionierung durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

9.10	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Wenn bei einem Patienten mit SCLC im Stadium I/II eine Resektion erfolgt ist, soll im Falle einer R1/2 Resektion ebenfalls eine zusätzliche Mediastinalbestrahlung analog der primären Chemo-Strahlentherapie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zum Stellenwert der Strahlentherapie nach operativer Resektion liegen keine randomisierten Studien vor. Die Therapieempfehlungen beruhen auf den genannten Phase-II-Studien mit primärer Operation [1486], [1487], [1488] in denen die Indikationen zur Durchführung strahlentherapeutischer Maßnahmen in entsprechender Weise gestellt wurden. Zudem fließt in die Empfehlung die grundsätzliche Wirksamkeit sowohl der prophylaktischen Schädelbestrahlung wie auch der Primärtumor- und Mediastinalbestrahlung im Stadium limited disease ein.

9.4.4 Vorgehen bei Rundherd mit präoperativ nicht gesichertem kleinzelligen Lungenkarzinom

Bei nachweisbarem peripherem Rundherd ohne weitere in den bildgebenden Verfahren nachweisbare Tumormanifestationen kann eine primäre Resektion des Rundherdes zunächst zur Histologiegewinnung und dann Entscheidung über das weitere therapeutische Vorgehen durchgeführt werden. Zeigt die Schnellschnittuntersuchung in einem solchen Falle ein kleinzelliges Lungenkarzinom, so sollte anschließend eine anatomische Resektion (in der Regel Lobektomie) mit ipsilateraler systematischer Lymphadenektomie durchgeführt werden. Die weitere Therapie entspricht dann dem Vorgehen nach primärer Resektion eines bereits präoperativ nachgewiesenen kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium I-II. Es erfolgt eine adjuvante Chemotherapie mit 4 Zyklen Cisplatin und Etoposid sowie anschließend eine prophylaktische Schädelbestrahlung mit 30 Gy. Im Falle einer nodal positiven Erkrankung oder einer R1/R2-Situation sollte parallel zur Schädelbestrahlung eine Mediastinalbestrahlung mit 50 bis 60 Gy durchgeführt werden.

Erfolgt lediglich die atypische Resektion des peripheren Rundherdes ohne nachfolgende anatomische Resektion mit Lymphadenektomie, so werden diese Patienten als

onkologisch nicht angemessen operiert betrachtet. In diesem Falle ist eine Weiterbehandlung analog dem klinischen Stadium T3-4 oder N2-3 in Form einer kombinierten Chemo-Strahlentherapie durchzuführen (siehe Kapitel 5).

9.4.5 Option der primären definitiven Chemo-Strahlentherapie

9.11	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A/0	Bei Patienten mit einem SCLC im Stadium I/II kann, insbesondere bei hohem OP-Risiko, eine primäre definitive Chemo-Strahlentherapie durchgeführt werden Sie soll analog dem Vorgehen beim SCLC Stadium III (Kapitel 9.5) erfolgen und bei Erreichen einer Remission durch eine prophylaktische Schädelbestrahlung komplettiert werden. Inoperable Patienten ohne Progression nach Chemo-Strahlentherapie soll, analog dem Vorgehen beim SCLC Stadium III (Kapitel 9.5), eine 24-monatige Erhaltungstherapie mit Durvalumab angeboten werden.	
Evidenzlevel 2	[1495] , [1496]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In einer stadienabhängigen Subgruppenanalyse der prospektiv randomisierten CONVERT-Studie, die im Rahmen einer primär definitiven Radiochemotherapie bei nicht metastasierten Patienten die hyperfraktionierte mit der konventionell fraktionierte Strahlentherapie verglich (45 Gy vs. 66 Gy; siehe auch Kapitel 9.5.) wurde bei 509 Patienten das Outcome im UICC-Stadium I-II (n=86) mit dem im Stadium III (n=423) verglichen. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben lag im Stadium I-II bei 49%, das lokale und distante progressionsfreie 5-Jahres-Überleben bei 47% und 48% (Stadium III: 28%, 26%, 26%).

91% der Patienten im Stadium I-II erhielten eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung. Damit gibt es Hinweise dass die primäre Durchführung einer definitiven Chemo-Strahlentherapie mit prophylaktischer Schädelbestrahlung analog zum Vorgehen bei T1-4N2-3 M0 Befall eine Therapiealternative zur Operation mit postoperativer Chemo- und Strahlentherapie darstellen kann. [\[1495\]](#)

In die prospektive randomisierte Phase III Studie ADRIATIC [\[1496\]](#) wurden auch 67 Patienten in den Placebo- respektive Durvalumab-Arm eingeschlossen. Die Patienten mussten primär inoperabel sein und durften keinen Krankheitsprogress nach kombinierter Chemo-Strahlentherapie gehabt haben. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind in Kapitel 9.5 beschrieben. Die Subgruppe der Patienten im Stadium I und II zeigten eine HR von 0.71 (0.35–1.42) für das Gesamtüberleben (HR für das Gesamtkollektiv 0.76 (0.61–0.95)).

9.4.6 Zusammenfassung und Empfehlungen für zukünftige Entwicklungen

Patienten mit SCLC im klinischen Stadium I-II sollen mit einem multimodalen Therapiekonzept behandelt werden. In Fällen mit niedrigem OP-Risiko kann nach Ausschluss einer mediastinalen Lymphknotenmetastasierung eine primäre Resektion mit adjuvanter Chemotherapie erfolgen. Alle Patienten sollen als Chemotherapie 4 Zyklen Cisplatin/Etoposid erhalten. Eine postoperative Mediastinalbestrahlung ist bei N1-Befall zu diskutieren, sie wird bei N2-Befall empfohlen. Die prophylaktische Schädelbestrahlung soll bei allen Patienten durchgeführt werden.

Die atypische Resektion eines pulmonalen Herdes mit anschließendem Nachweis eines kleinzelligen Lungenkarzinoms mündet in ein identisches therapeutisches Vorgehen.

Bei Patienten, bei denen keine Operation erfolgt, steht eine primäre kombinierte Chemo-Strahlentherapie zur Verfügung. Diese erfolgt analog zum Vorgehen bei Patienten mit weiter fortgeschrittener aber noch lokal begrenzter Erkrankung. Hier sind bei einer sekundären Analyse einer prospektiven Studie Behandlungsergebnisse publiziert worden, die denen der chirurgischen Serien im klinischen Stadium II SCLC vergleichbar sind. Entsprechende prospektive vergleichende Untersuchungen sollten angestrebt werden.

Therapie des präoperativ gesicherten kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium cT1-2, N0-1, M0

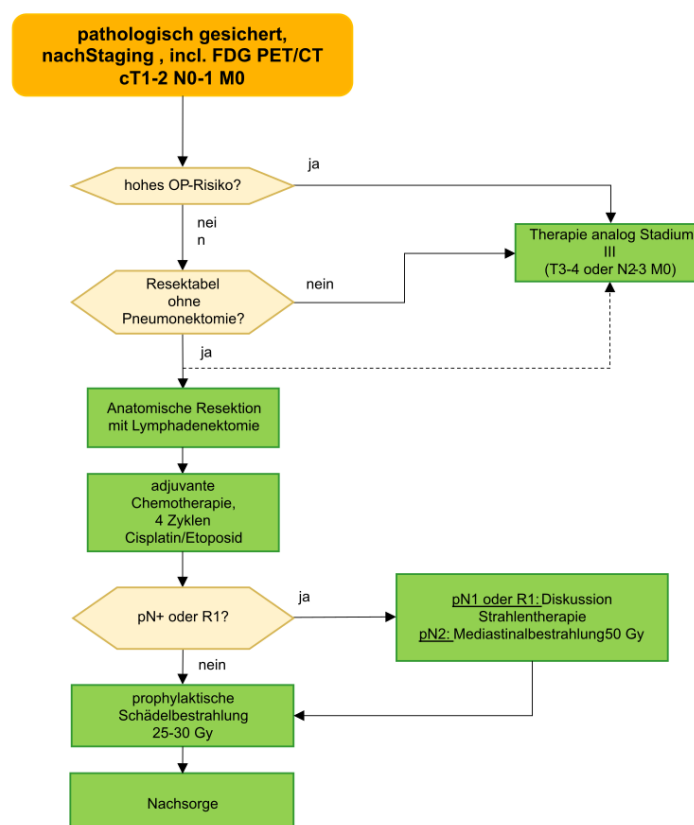


Abbildung 22: Flowchart zur Therapie des präoperativ gesicherten kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium cT1-2, N0-1, M0

Therapie des präoperativ nicht gesicherten kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium cT1-2, N0-1, M0

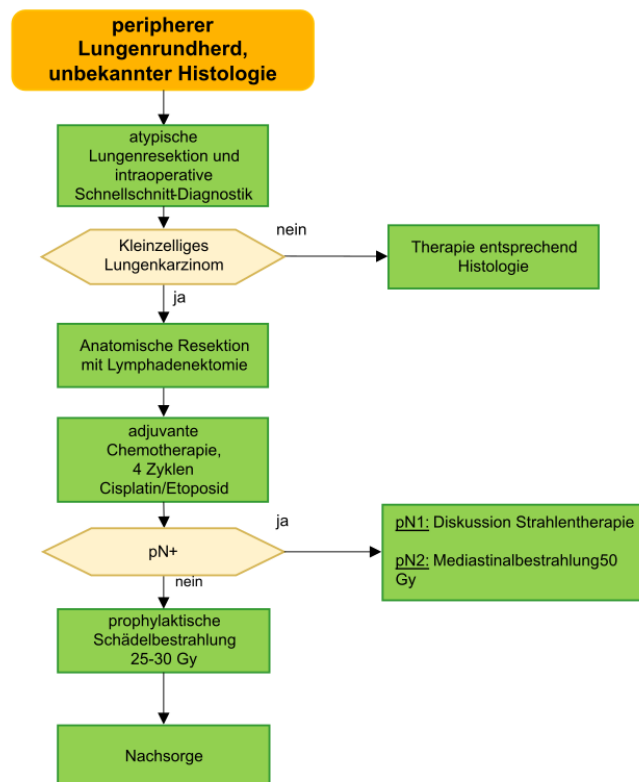


Abbildung 23: Flowchart zur Therapie des präoperativ nicht gesicherten kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium cT1-2, N0-1, M0

9.5 Behandlung Stadium III (T3-4 und/oder N2-3, M0, Limited Disease)

Bei bestrahlungsfähiger Tumorausbreitung besteht ein kurativer Therapieanspruch. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen in Studien zwischen 10 und 30 %.

9.5.1 Wahl der Chemotherapie

9.12	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Chemotherapiekombination der ersten Wahl, im Rahmen der simultanen Radiochemotherapie bei SCLC Stadium III, ist Cisplatin und Etoposid (PE). Die Therapie sollte über zumindest 4 Zyklen durchgeführt werden. Carboplatinhaltige Protokolle sind nur unzureichend geprüft und sollten nur bei eindeutigen Kontraindikationen gegenüber Cisplatin eingesetzt werden. Auf die Gabe anthrazyklinhaltiger Regime sollte verzichtet werden.	
Evidenzlevel 1	[1497] , [1498] , [1499] , [1500] , [1501] , [1502] , [1503] , [1504] , [1505] , [1506] , [1507] , [1508] , [1509] , [1510] , [1472] , [1474] , [1511] , [1512] , [1513] , [1514] , [1515] , [1516] , [1517] , [1518] , [1519]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Chemotherapiekombination der 1. Wahl stellt Cisplatin/Etoposid (PE) dar. Metaanalysen randomisierter Studien mit einem Vergleich von Cisplatin- und/oder etoposidhaltigen Schemata versus Cisplatin- und/oder etoposidfreien Regimen zeigen signifikante Überlebensvorteile für den Einschluss von Cisplatin und/oder Etoposid. [\[1497\]](#), [\[1498\]](#). Die Metaanalysen basieren allerdings nicht auf individuellen Patientendaten. Neben der vermutlich höheren Wirksamkeit liegt der wesentliche Vorteil der Kombination PE bei nicht fermetastasierter Erkrankung in der uneingeschränkten Anwendbarkeit im Rahmen einer simultanen Chemo-Strahlentherapie. Anthrazyklinhaltige Protokolle sollten hingen nicht bei Applikation einer simultanen Chemo- und Strahlentherapie eingesetzt werden. Bei der Gabe von PE sollte darauf geachtet werden, dass die Etoposidapplikation nach Cisplatin erfolgt und an zumindest 3 Tagen verabreicht wird [\[1499\]](#).

Ein Vorteil von Cisplatin und/oder etoposidhaltigen Schemata im Vergleich zu anderen Regimen ist in einer Vielzahl von Studien gezeigt worden, die in der Folge kurz beschrieben werden.

In der skandinavischen Studie von Sundström et al. 2002 [\[1500\]](#) wurde bei 214 Patienten eine Überlegenheit gegenüber CEV (Cyclophosphamid/Epirubicin/Vincristin) gesehen. In der LD-Gruppe waren die medianen Überlebenszeiten (14.5 vs. 9.7 Monate) und das 3-Jahresüberleben (25 % vs. 8 %) hochsignifikant günstiger im PE-Arm. Bei ED gab es keine Wirksamkeitsunterschiede.

Die Studie von Thatcher et al 2005 [\[1501\]](#) hatte das carboplatinhaltige Regime ICE plus Vincristin gegen eine platinfreie Behandlung getestet und hier auch signifikante

Überlebensvorteile erreichen können. Hier waren Patienten mit günstigem Risikoscore eingeschlossen worden.

In der Studie von Einhorn et al. 1988 [1502] führte die zusätzliche Gabe von PE bei Patienten mit Ansprechen auf 6 Zyklen ACO zu einer Verbesserung der Prognose (Evidenzgrad 1b). Auch in zwei deutschen Untersuchungen war eine cisplatinhaltige Therapie einer platinfreien Strategie überlegen Wolf et al. 1987 [1503], Havemann et al. 1987 [1472]. Eine Wirksamkeitsverstärkung durch Zugabe von Etoposid wurde auch in einer Studie von Jackson et al 1984 [1504] gesehen. In der Studie der North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) [1505] führte die Addition von Etoposid zum ACO-Schema bei LD-Patienten zur Verbesserung der Prognose. Dieses ACO-E-Schema wurde in einer SWOG-Studie [1506] gegen das Alternieren von ACO und PE getestet, wobei sich eine geringe Verlängerung der medianen Überlebenszeit (16.5 vs 15.1 Mo), aber keine Erhöhung der Langzeitüberlebensrate für ACO/PE nachweisen ließ.

Direkt verglichen wurden ACO und PE sowie die alternierende Gabe bei LD-Patienten in einer japanischen Studie [1507] mit jeweils ca. 50 LD-Patienten pro Arm. Hier zeigte sich ein Vorteil des alternierenden Armes gegenüber beiden Einzelprotokollen (mediane ÜZ 16.8 vs 12.4 vs 11.7 Monate). (Evidenzgrad 1b).

Diese Ergebnisse deuten daraufhin, dass eine zusätzliche Gabe von Etoposid oder Cisplatin/Etoposid die Prognose der ausschließlich ACO-behandelten Patienten im Stadium limited disease zu verbessern vermag.

Ob dabei Carboplatin dem Cisplatin gleichwertig ist, ist bisher nicht sicher belegt. In einer deutschen Studie [1474] waren Ansprechraten und Überlebenszeiten für Cisplatin günstiger als für Carboplatin (Evidenzgrad 2b), eine griechische [1508] und eine skandinavische Untersuchung [1509] konnten keine Unterschiede feststellen, wobei hier keine adäquate Differenzierung in LD und ED Patienten vorgenommen wurde (Evidenzgrad 2b). Auch die Studie von Hirsch et al. 2001 [1510] zeigt eine erhöhte Wirksamkeit bei Zugabe von Cisplatin zu einer Chemotherapie mit Carboplatin, Teniposid und Vincristin (Evidenzgrad 1b). Eine retrospektive Analyse von Patienten über 65 Jahren mit SCLC limited disease (85% davon im Stadium III) zeigte keinen Effektivitätsunterschied zwischen Cis- und Carboplatin in Kombination mit Etoposid und simultaner Strahlentherapie hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben [1511]. Auf die Gabe carboplatinhaltiger Protokolle sollte nur bei zweifelsfreien Kontraindikationen gegenüber Cisplatin zurückgegriffen werden.

PE sollte zumindest über 4 Zyklen in 3-wöchigen Intervallen appliziert werden. Ist von einer Fortsetzung der Therapie ein weiterer Benefit für den Patienten zu erwarten, kann die Therapie auf 6 Zyklen ausgedehnt werden.

Anthrazyklinhaltige Schemata sind gegenüber cisplatinhaltigen Protokollen bei Verwendung einer simultanen Chemostrahlentherapie mit signifikant höherer Toxizität belastet. Die drei Untersuchungen von Gregor et al. 1997 [1512], Perry et al. 1987 und 1998 [1513], [1514] und Lebeau et al. 1999 [1515] konnten keinen Vorteil für ein simultanes bzw. alternierendes Vorgehen im Vergleich zur konsekutiven Chemo-Strahlentherapie beobachten, die Langzeitüberlebensraten waren in allen Studien niedrig (< 15 %) und die Toxizität in den simultanen Therapiearmen signifikant erhöht. Die Gabe anthrazyklinhaltiger Protokolle sollte daher bei diesem Patientenkollektiv und insbesondere bei Verwendung einer simultanen Chemo-Strahlentherapie vermieden werden (Evidenzgrad 1a).

Substanzen der dritten Chemotherapiegeneration sind in der LD-Patientengruppe und im Rahmen simultaner Chemostrahlentherapiekonzepte bisher nur unzureichend geprüft. Phase-II-Untersuchungen zeigen die grundsätzliche Machbarkeit der Integration von Substanzen wie Paclitaxel und Irinotecan in Chemo-Strahlentherapiekonzepte [1516], [1517], die Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen jedoch im Vergleich zum Standard PE plus RT Vorgehen keinen offensichtlichen Vorteil vermuten. Eine japanische Phase-3-Studie untersuchte die Effektivität von Cisplatin-Irinotecan versus Cisplatin-Etoposid nach einem Zyklus kombinierter Chemo-Strahlentherapie mit Cisplatin-Etoposid und fand keinen Unterschied zwischen den beiden Kombinationen im Endpunkt Gesamtüberleben [1520]. Auch lassen Studien mit Dreifachkombinationen im Rahmen der simultanen Chemo-Strahlentherapie keinen offensichtlichen Vorteil im Vergleich zum Standard PE erkennen [1518], [1519] (Evidenzgrad 2b).

9.5.2 Integration der Strahlentherapie

9.13	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Patienten mit SCLC Stadium III mit bestrahlungsfähiger Primärtumorausdehnung sollen eine Bestrahlung der Primärtumorregion erhalten.	
Evidenzlevel 1	[1521], [1522], [1523], [1524], [1525], [1526], [1527], [1528]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die zusätzliche Strahlentherapie erhöht bei Patienten mit bestrahlungsfähiger Tumorausbreitung die Langzeitüberlebensrate und ist daher fester Bestandteil des Therapiekonzeptes. Die recht große Zahl an Einzelstudien [1521], [1522], [1523], [1524], [1525], [1526] sind in Metaanalysen zusammengefasst worden. Nach den Ergebnissen der Metaanalysen [1527], [1528] wird die 3-Jahresüberlebensrate durch zusätzliche Strahlentherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie um ca. 5 % erhöht. Der Effekt scheint insbesondere im Alter unter 55 Jahren stärker als bei älteren Patienten ausgeprägt zu sein. Die Indikationsstellung zur Durchführung der Strahlentherapie sollte daher das biologische Alter und Komorbiditäten berücksichtigen.

9.14	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Patienten unter simultaner Chemo-Strahlentherapie sollten das Rauchen einstellen.	
Evidenzlevel 3	[111]	
	Starker Konsens	

Von besonderer Bedeutung ist, dass Patienten mit einer Beendigung des Zigarettenkonsums unter simultaner Chemo-Strahlentherapie eine bessere Prognose aufweisen als Patienten die weiter rauchen [111]. Zur Rauchabstinenz sollte daher auch aus therapeutischen und prognostischen Gründen aufgefordert werden.

9.5.2.1 Simultane vs. konsekutive Chemo-Strahlentherapie

9.15	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Die Applikation der Strahlentherapie beim SCLC in den Tumorstadien T3-4 N0-1 und T1-4N2-3M0 (Limited disease) soll simultan zur Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid erfolgen.	
Evidenzlevel 2	[1529], [1530], [1531]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In einer Phase-II-Studie der SWOG [1529], [1530] konnte bei 154 Patienten mit simultaner PE- und Strahlentherapieapplikation eine 3-Jahres-Überlebensrate von 34 % erreicht werden. Im retrospektiven Vergleich waren diese Daten signifikant günstiger im Vergleich zu allen vorangegangenen SWOG-Studien mit konsekutiver Chemo-Strahlentherapie und haben dazu geführt, dass für viele amerikanische Gruppen das simultane Therapievorgehen zum Standard für die Behandlung der Limited-disease-Patienten wurde.

Randomisiert wurde ein konsekutives gegen ein simultanes Vorgehen in der Phase-III-Studie aus Japan von [1531] geprüft. Bei Gabe einer PE Chemotherapie wurde bei 231 Patienten eine hyperfraktionierte Strahlentherapie mit Beginn des 1. Zyklus gegen einen Bestrahlungsbeginn nach Abschluss des 4. Zyklus geprüft. Durch die simultane Gabe wurde die mediane Überlebenszeit von 19,7 auf 27,2 Monate verlängert und das Drei- bzw. Fünfjahresüberleben von 20 % auf 30 % bzw. 19 % auf 24 % erhöht. Damit

verbunden war allerdings auch eine erhöhte Toxizität mit Leukopenieraten WHO Grad 3 bis 4 von 54 % vs. 88 % und Thrombozytopenieraten von 26 % vs. 37 %.

9.5.2.2

Frühe vs. späte Bestrahlung

Randomisierte Studien mit dem Vergleich frühe vs. späte simultane Chemostrahlentherapie haben unterschiedliche Ergebnisse erbracht. Die Studien von Murray et al. 1993 [1532] und Spiro et al. 2006 [1533] verwendeten ein identisches Design mit einer alternierenden Chemotherapie bestehend aus CAV und PE über 6 Zyklen und randomisierten die Patienten auf eine frühe simultane Strahlentherapie parallel zum 2. Zyklus oder eine späte simultane Bestrahlung parallel zum 6. Zyklus. Während Murray et al. eine Überlegenheit der frühen Bestrahlung mit medianen Überlebenszeiten von 21 vs. 16 Monate und 3-Jahresüberleben von 27 % vs. 21 % nachweisen konnten, waren in der Studie von Spiro et al. keine Unterschiede im medianen Überleben (13.7 versus 15.1 Monate) und Dreijahresüberleben (16 versus 22 %) nachweisbar. In der Studie von Spiro et al. traten unter früher Bestrahlung deutlich mehr Therapieabbrüche auf, was zu einer verminderten Durchführung der vorgesehenen Chemotherapie in diesem Arm führte.

Die Studie von Jeremic et al 1997 [1534] hatte einen Vorteil für eine frühe hyperfraktionierte akzellerierte Bestrahlung im Vergleich zu einer späten beobachtet. Ebenfalls zeigte die randomisierte Phase II Studie von Skarlos et al 2001 [1535] einen Vorteil für einen frühen Bestrahlungsbeginn. Die Studie von Work et al 1997 [1536] konnte diesen Vorteil nicht zeigen, hier erhielten die Patienten allerdings eine alleinige Radiotherapie und keine simultane Chemo-Strahlenbehandlung.

Metaanalysen zum Zeitpunkt der Bestrahlung deuten darauf hin, dass eine frühzeitige Bestrahlung günstigere Ergebnisse als eine spätere Bestrahlung erzielt [1537], [1538], [1539], [1540]. In diese Metaanalysen sind allerdings Studien mit sehr heterogenen Behandlungskonzepten eingegangen. Es wurden sowohl Studien mit simultaner als auch mit konsekutiver Chemo-Strahlentherapie wie auch Studien mit cisplatinhaltiger und anthrazyklinhaltiger Therapie berücksichtigt. Dies begrenzt die Aussagekraft dieser Metaanalysen. Dennoch weisen diese Metaanalysen einen Vorteil für eine frühe simultane Bestrahlung aus bei Verwendung von cisplatinhaltigen Therapieregimen und Abschluss der Strahlentherapie innerhalb der ersten 30 Behandlungstage (Evidenzgrad 2a).

9.5.2.3

Dosis und Fraktionierung der Strahlentherapie

9.16	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Patienten mit bestrahlungsfähiger Primärtumorausdehnung des SCLC Stadium III sollten entweder eine hyperfraktionierte akzellerierte Strahlentherapie mit einer GD von mind. 45 Gy oder eine konventionell fraktionierte frühe Strahlentherapie mit 60-66 Gy erhalten.	
Evidenzlevel 2	[1541], [1542], [1543], [1544], [956], [1545], [1546], [1547], [1548], [1549]	
	Konsens	

Hintergrund

Bei der Wahl des Radiotherapie-Regimes beim SCLC ist zu berücksichtigen, dass sowohl höhere Gesamtdosen als auch eine Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit durch Hypofraktionierung prognostisch relevant sind. In Phase-II-Studien wurde gezeigt, dass Gesamtherddosen bis zu 70 Gy bei entsprechender Auswahl des Strahlenfeldes tolerabel waren [\[1541\]](#), [\[1542\]](#), [\[1543\]](#), [\[1544\]](#).

In der Studie von Turrisi et al. 1999 [\[956\]](#) war die hyperfraktionierte akzelerierte Bestrahlung einer konventionell fraktionierten Strahlentherapie mit gleicher Gesamtherddosis von 45 Gy überlegen, allerdings war die biologisch effektive Dosis (BED) bei der konventionellen Fraktionierung geringer. In einer weiteren Studie von Bonner et al. 1999 [\[1545\]](#), [\[1546\]](#) wurde ebenfalls eine konventionell fraktionierte mit einer hyperfraktionierten akzelerierten Strahlentherapie verglichen, ohne einen signifikanten Unterschied beim 5-Jahresüberleben (20 vs. 21 %) festzustellen.

Im Rahmen der internationalen randomisierten CONVERT-Studie [\[1548\]](#) wurde bei 547 Patienten eine höher dosierte konventionelle Bestrahlung (66 Gy/2 Gy) mit der hyperfraktionierten Bestrahlung (45 Gy/2x1,5 Gy) verglichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben bei gleicher Toxizität in beiden Armen. Daher können derzeit beide Regimes, also entweder eine hyperfraktionierte akzelerierte Bestrahlung bis 45 Gy oder eine konventionelle Fraktionierung bis 66 Gy empfohlen werden.

Interessanterweise konnte durch die höhere biologisch effektive Dosis (BED) bei der konventionell fraktionierten Bestrahlung weder ein besseres Überleben noch eine bessere lokale Kontrolle erzielt werden, a.e. durch die hohe Aggressivität und intensive Proliferation des SCLCs. Die Rolle einer höheren BED mit und ohne simultan integrierem Boost wird in der CALGB 30610 / RTOG 0538 Studie untersucht (NCT00632853). In einer norwegischen Studie [\[1549\]](#) wurde die Überlegenheit der hyperfraktionierten akzelerierten RT (45 Gy in 30 Fraktionen, Turrisi) im Vergleich zu einer hypofraktionierten RT (42 Gy in 15 Fraktionen) gezeigt [\[1547\]](#). Die gleiche Gruppe publizierte dagegen Anfang 2021 eine prospektiv randomisierte Studie zur Dosisescalation (45 Gy in 30 Fraktionen vs. 60 Gy in 40 Fraktionen) einer hyperfraktionierten Radio-Chemotherapie, wobei sich der höher dosierte Studienarm bezüglich des Gesamtüberlebens hochsignifikant überlegen zeigte, ohne dass dabei eine wesentlich erhöhte Toxizität beobachtet wurde. Somit kann bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand eine höher dosierte hyperfraktionierte Bestrahlung erwogen werden.

9.5.2.4 Prophylaktische Schädelbestrahlung

9.17	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Bei allen Patienten mit SCLC Stadium III mit Remission nach Abschluss der Chemo-Strahlentherapie soll eine prophylaktische Schädelbestrahlung angeboten werden. Bevorzugt soll eine GHD bis 25 Gy in Einzeldosen von 2,5 Gy oder 30 Gy in Einzeldosen von 2 Gy täglich eingesetzt werden.	
Evidenzlevel 1	[1550] , [1551] , [1552] , [1553] , [1554]	
	Konsens	

Hintergrund

Zwei kontrollierten Studien von Arriagada et al. 2002 [\[1555\]](#) bei insgesamt 505 Patienten mit LD oder ED und kompletter Remission nach Induktion zeigten eine Reduktion der Entwicklung einer Hirnmetastasierung als erste Rezidivlokalisierung von 37 % in der Kontrollgruppe auf 20 % in der Gruppe mit prophylaktischer Schädelbestrahlung (PCI). Auch hinsichtlich des Überlebens zeigte sich ein geringer Vorteil für die PCI-Gruppe mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 18 % vs. 15 %.

Die vorliegenden Studien zur Frage der prophylaktischen Schädelbestrahlung sind in Metaanalysen [\[1551\]](#), [\[1552\]](#) eingegangen, die eine signifikante Erhöhung der 5-Jahres-Überlebensrate um 3 % für die schädelbestrahlten Patienten beschreiben.

Die Studie von Le Pécoux et al. 2009 [\[1553\]](#) untersuchte 2 unterschiedliche Dosierungen der prophylaktischen Schädelbestrahlung. Hier wurden 720 Patienten mit limited disease und kompletter Remission nach Induktionschemotherapie eingeschlossen. Es erfolgte eine Randomisierung auf eine Dosierung von 25 Gy über 10 Fraktionen oder eine höhere Dosierung von 36 Gy. An der Studie nahmen insgesamt 157 Kliniken aus 22 Ländern teil. Die Rate der Hirnmetastasierung wurde durch die höher dosierte Strahlentherapie gering reduziert mit einer Inzidenz von 30 % bei 25 Gy und 24 % bei 36 Gy nach zwei Jahren. Der Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant mit einem p-Wert von 0.13. Im Gesamtüberleben zeigte sich ein Vorteil für die niedrig dosierte Strahlentherapie mit einer Zweijahresüberlebensrate von 42 % versus 37 % und einem p-Wert von 0,03. Erstaunlicherweise war in der höheren Dosisgruppe insbesondere die intrathorakale Rezidivrate erhöht. Dies mag auf eine nicht ausbalancierte Primärtherapie hinweisen. Letztlich hat die Studie aber keine erhöhte Wirksamkeit der höheren Dosierung nachweisen können (Evidenzgrad 1b). Zu bedenken bleibt zudem, dass mit höherer Dosierung das Risiko für neurologische Schädigungen und Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten zunehmen kann.

Nach den widersprüchlichen Studienergebnissen bezüglich des overall Survival bei metastasierten Patienten führten Yin et al. [\[1554\]](#) eine Metaanalyse durch, in die auch Daten zu nicht metastasierten Patienten eingingen. Neben dem für alle Patienten bestätigten deutlichen Benefit bezüglich der Senkung der Inzidenz von Hirnmetasasen zeigte sich für die Subgruppe der nicht metastasierten Patienten in allen analysierten Studien auch ein Benefit bezüglich des Gesamtüberlebens.

Technisch beruhen die oben zitierten Studien auf einer homogenen Ganzhirnbestrahlung. Da diese mittelfristig mit neurokognitiven Einschränkungen verbunden sein kann, wurde zur Schonung der neuronalen Stammzellen die hippocampus-sparende Ganzhirnbestrahlung getestet. In einer randomisierten Multicenter-Studie mit 150 Patienten und einem follow up von bis zu 24 Monaten wurde ein signifikant protektiver neurokognitiver Effekt (Delayed free recall test; DFR) der Hippocampus-schonenden IMRT nachgewiesen, ohne dass es zu einer erhöhten Rate von Hirnmetastasen kam [1556]. Daher kann diese Technik im Rahme einer PCI angeboten werden.

9.5.3 Erhaltungstherapie

9.18	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Allen Patienten mit SCLC Stadium III ohne Progress nach Abschluss der Chemo-Strahlentherapie soll eine 24-monatige Erhaltungstherapie mit Durvalumab angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Die prospektive, Placebo-kontrollierte und randomisierte Phase III-Studie ADRIATIC [1496] untersuchte den Stellenwert einer Erhaltungstherapie über 24 Monate mit dem Checkpointinhibitor Durvalumab (1500mg alle 4 Wochen) bei Patienten mit SCLC im Stadium I-III die nach Standard-Chemo-Strahlentherapie keinen Tumorprogress erlitten hatten. Patienten mit Durvalumab-Erhaltungstherapie lebten mit 55,9 versus 33,4 Monaten signifikant länger als die Patienten in der Placebogruppe. Die HR betrug 0.73 (98.321% CI, 0.54-0.98).

9.5.4 Zusammenfassung und Wertung

Patienten mit einer bestrahlungsfähigen Tumorausbreitung eines kleinzelligen Lungenkarzinoms sollten eine kombinierte Chemostrahlentherapie erhalten.

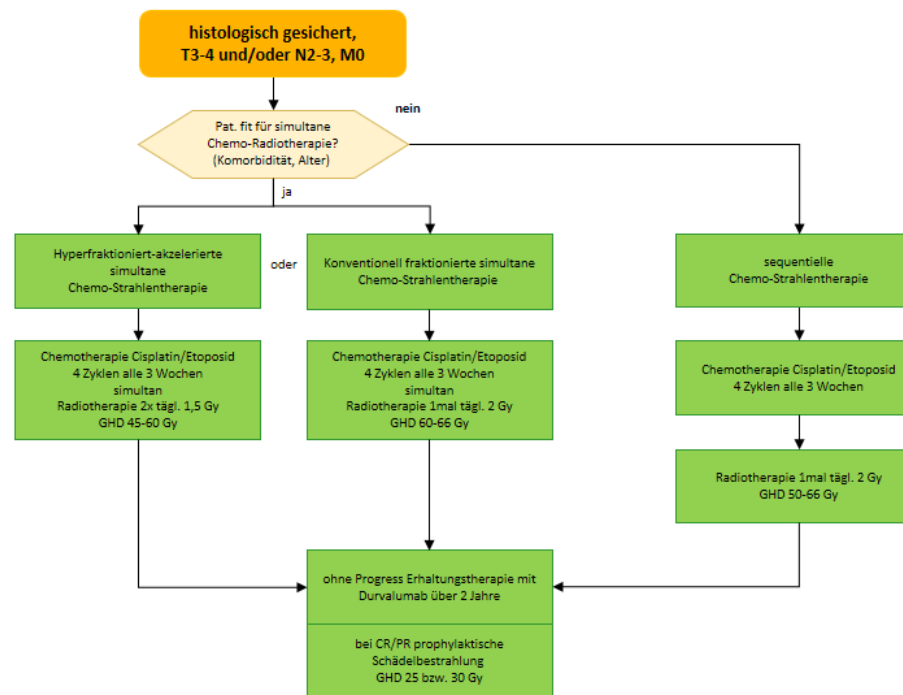
Das eingesetzte Chemotherapieprotokoll sollte Cisplatin/Etoposid über 4 (-6) Zyklen in 3-wöchigen Intervallen sein. Die Dosis pro Zyklus sollte für Cisplatin 80 mg/m² und für Etoposid 300 mg/m² i.v., aufgeteilt in 3 Tageseinzeldosen, nicht unterschreiten.

Die günstigsten 5-Jahres-Überlebensraten sind mit einer gleichzeitig mit dem ersten Chemotherapiezyklus beginnenden simultanen hyperfraktionierten akzelerierten Strahlentherapie mit einer GDH von 45 Gy, appliziert in 2x täglichen ED von 1,5 Gy über 15 Tage, beobachtet worden, eine Dosisescalation bis 60 Gy ist möglicherweise mit einem besseren Outcome verbunden.

Eine alternative Therapiestrategie ist die simultane konventionell fraktionierte Radiotherapie parallel zu zwei PE Zyklen möglichst frühzeitig im Behandlungsverlauf. Hier ist eine höhere GHD von 66 Gy mit täglichen ED von 2,0 Gy anzustreben. Der Beginn der Bestrahlung sollte spätestens mit dem 2. Chemotherapiezyklus erfolgen. Die Gleichwertigkeit der simultanen konventionell fraktionierten Bestrahlung mit höherer Gesamtherddosis im Vergleich zur hyperfraktionierten akzelerierten Bestrahlung ist bisher allerdings nicht in einer prospektiven Studie belegt.

Die konsekutive Durchführung von Chemotherapie und nachfolgender Bestrahlung ist bei Patienten in höherem Alter oder bei eingeschränktem Allgemeinzustand bzw. dem Vorliegen von Komorbiditäten angebracht (Kapitel 7).

Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium T3-4 und/oder N2-3, M0



Option A (hyperfraktionierte akzelerierte simultane Chemostrahlentherapie) und Option B (simultane Chemostrahlentherapie mit konventioneller RT-Fraktionierung) sind annähernd gleichwertig.

Abbildung 24: Therapie kleinzelliges Lungenkarzinom Stadium T3-4 und/oder N2-3,MO. * Option A (hyperfraktionierte akzelerierte simultane Chemostrahlentherapie) und Option B (simultane Chemostrahlentherapie mit konventioneller RT-Fraktionierung) sind annähernd gleichwertig.

9.6 Behandlung des Stadium IV (M1, Extensive Disease)

60 bis 70% aller Patienten mit neu diagnostiziertem SCLC befinden sich zum Diagnosezeitpunkt im Stadium IV (Extensive Disease). Bei nicht-bestrahlungsfähiger bzw. metastasierter Tumorausbreitung des SCLC besteht in aller Regel keine kurative Behandlungsmöglichkeit. Primäre Therapieziele sind die effektive Palliation und Überlebensverlängerung. In dieser Situation war bisher die palliative systemische Chemotherapie die Standardtherapie.

In dieser Situation war bisher die palliative systemische Chemotherapie die Standardtherapie mit initial gutem Ansprechen, aber auch hoher Rezidivrate. Das durchschnittliche Gesamtüberleben lag bei metastasiertem SCLC in den letzten 30 Jahren bei 9-12 Monaten und die 2-Jahresüberlebensrate bei nur 5-10%. [\[1557\]](#)

Durch die Hinzunahme eines Checkpoint-Inhibitors zur Chemotherapie konnte ein neuer Standard etabliert werden, mit einer deutlichen Verbesserung im progressionsfreien Überleben sowie auch Gesamtüberleben. Erstmalig liegen auch Daten von Patienten mit Langzeitüberleben von 3 Jahre vor, diese lag unter Kombination einer Platin-doublette mit Etoposid und Hinzunahme von Durvalumab bei 17.6% [\[1558\]](#). Zu Atezolizumab gibt es Daten aus einer explorativen Analyse der IMpower 133-Studie („IMbrella A“), bei der nach 5 Jahren noch 11 Patienten der ursprünglich 201 Patienten am Leben waren [\[1559\]](#).

9.6.1 Wahl der Chemo- und Immuntherapiemedikamente

9.19	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad A	Patienten mit fernmetastasiertem kleinzelligen Lungenkarzinom soll, sofern keine Kontraindikationen bestehen, primär eine Chemo-Immuntherapie mit Platin/Etoposid und einem PD-L1-Antikörper (Atezolizumab oder Durvalumab) oder PD-1 Antikörper (Serplulimab oder Tislelizumab) angeboten werden.	
Evidenzlevel ⊕⊕⊕⊕	[1560] , [1561] , [1558] , [1562] , [1563] , [1564]	
	Starker Konsens	

Chemotherapie in Kombination mit einem PD-L1-Antikörper

Zwei Phase-III-Studien, die entweder den PD-L1-Antikörper Atezolizumab oder Durvalumab in Kombination mit Platin und Etoposid gegen Chemotherapie allein geprüft hatten, konnten signifikante Vorteile im progressionsfreien und Gesamtüberleben zeigen und führten in Deutschland zu Zulassung

Zwei Phase-III-Studien mit den PD-L1-Antikörpern Atezolizumab bzw. Durvalumab in Kombination mit Platin und Etoposid zeigten gegenüber Chemotherapie eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien und des Gesamtüberleben und führten in Deutschland zur Zulassung: In der IMpower133-Studie wurden 403 Patienten mit SCLC und gutem Allgemeinzustand (ECOG-PS 0-1) untersucht. Sie erhielten vier Zyklen einer Kombinationstherapie aus Atezolizumab, Etoposid und Carboplatin, gefolgt von einer Atezolizumab-Erhaltungstherapie im dreiwöchigen Intervall. Diese wurde im

Vergleich zu einer Standardchemotherapie plus Placebo geprüft. Die objektiven Ansprechraten waren zwischen beiden Gruppen vergleichbar: 60,2 % (Atezolizumab) gegenüber 64,4 % (Placebo). Die Dreifachkombination erzielte allerdings einen signifikanten Vorteil im progressionsfreien Überleben (5,2 vs. 4,3 Monate; HR 0,77) sowie im Gesamtüberleben (12,3 vs. 10,3 Monate; HR 0,70), ohne relevante Zunahme der Toxizität [1565]. Auch nach längerem Follow-Up zeigte sich ein klaren Vorteil zugunsten der Immunchemotherapie: Nach einem Jahr lebten 51,7 % der Patienten unter Atezolizumab im Vergleich zu 38,2 % in der Placebogruppe und nach 2 Jahren 22,0 % gegenüber 16,8 %. [1566]. Eine explorative 5-Jahres-Analyse („IMbrella A“) dokumentierte ein Langzeitüberleben bei 12% für die Kombination mit Atezolizumab bei insgesamt kleiner Fallzahl [1559].

Unerwünschte Ereignisse (AEs) vom Grad 3 oder höher traten unter Atezolizumab (58,1 %) ähnlich häufig auf wie unter Placebo (57,6 %) – am häufigsten waren Neutropenie und Anämie. Therapieabbrüche infolge von AEs wurden bei 11,1 % der Patienten in der Atezolizumab-Gruppe beobachtet, verglichen mit 3,1 % in der Placebogruppe. Immunvermittelte Nebenwirkungen traten unter Atezolizumab häufiger auf (39,9 % vs. 24,5 %), ebenso schwerwiegende immunvermittelte Ereignisse vom Grad 3 oder 4 (10,6 % vs. 2,6 %).

Patienten mit unkontrollierten Hirnmetastasen waren ausgeschlossen worden. Allerdings wurde eine geringe Zahl (n = 17) von Patienten mit vorbehandelten und stabilen Hirnmetastasen eingeschlossen. Diese kleine Gruppe schien von der Hinzunahme von Atezolizumab nicht zu profitieren (HR OS 1,07, HR PFS 0.98). Für weiterreichende Schlüsse war die Anzahl der beobachteten Patienten mit Hirnmetastasen zu klein.

CASPIAN, eine offene Phase-III-Studie, bei der ebenfalls der Einschluss von Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen erlaubt war, verglich die Kombination aus Cis- oder Carboplatin mit Etoposid allein mit der Kombination von Durvalumab und Chemotherapie. 268 Patienten erhielten 4 Zyklen Platin/Etoposid und 1500 mg Durvalumab jeweils alle 3 Wochen, gefolgt von einer 4-wöchentlichen Durvalumab-Erhaltungstherapie. Im Standard-Arm erhielten 269 Patienten bis zu 6 Zyklen Cis- oder Carboplatin plus Etoposid. Das mediane Gesamtüberleben betrug 12,9 vs. 10,5 Monate (HR 0,75) [1567]. Das 2- bzw. 3-Jahres-Überleben lag unter der Kombination bei 22,9% bzw. 17,6% gegenüber 13,9% bzw. 5,8% unter alleiniger Chemotherapie [1558].

Schwere unerwünschte Ereignisse aller Ursachen (Grad 3 oder 4) traten in beiden Behandlungsarmen gleich häufig auf (62%). Die Häufigkeit zum Tode führender unerwünschter Ereignisse war mit 5% im Durvalumab-Arm bzw. 6% im Standard-Arm ebenfalls vergleichbar.

Auch in dieser Studie war die Zahl der Patienten mit Hirnmetastasen insgesamt gering (N=55). Die Hirnmetastasen mussten asymptomatisch oder vorbehandelt bzw. stabil sein. Im Gegensatz zur IMPOWER-133-Studie waren sie in über 90% nicht vorbehandelt. Das mediane OS konnte auch in dieser Subgruppe durch die Hinzunahme von Durvalumab von 8,8 Monaten auf 11,7 Monaten verbessert werden (HR 0,79).

Der Überlebensvorteil unter der Durvalumab-Chemo-Kombination zeigte sich auch unabhängig davon, ob Cis- (HR 0,65) oder Carboplatin (HR 0,74) eingesetzt wurden [1558].

Ein dritter Studienarm mit einer Vierfach-Kombination aus Durvalumab, Tremelimumab sowie Platin/Etoposid zeigte keinen signifikanten Vorteil gegenüber Platin/Etoposid allein (medianes Überleben 10,4 vs. 10,5 Monate; HR 0,82; $P=0,0451$) [1567]. Die Rate schwerer Nebenwirkungen (Grad 3/4) sowie therapiebedingte Abbrüche und Todesfälle war unter der Vierfachtherapie deutlich höher. Insgesamt spricht das Kosten-Nutzen-Verhältnis gegen die zusätzliche Gabe von Tremelimumab, eine Zulassung liegt hier auch nicht vor [1568].

Chemotherapie in Kombination mit einem PD-1-Antikörper

In der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie ASTRUM-005 wurde die Kombination aus Serplulimab (PD-1-Inhibitor) und Carboplatin/Etoposid bei 585 therapie-naïven Patienten mit extensivem kleinzelligem Lungenkarzinom (ES-SCLC) und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0–1) untersucht. Die Patienten erhielten vier Zyklen Platin-basierter Chemotherapie mit Serplulimab oder Placebo, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Serplulimab bzw. Placebo. Rekrutiert wurde an 114 Studienzentren in sechs Ländern: China, Türkei, Polen, Georgien sowie weiteren osteuropäischen Staaten. Etwa 31,5 % der Patienten waren kaukasischer Herkunft. Ein bemerkenswerter Anteil von etwa 20 % der Teilnehmer waren Nichtraucher, was eine ungewöhnlich hohe Rate im Kontext von ES-SCLC darstellt.

Im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie erzielte die Kombinationstherapie mit Serplulimab einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (15,4 vs. 10,9 Monate; HR 0,63; $p < 0,001$) sowie im progressionsfreien Überleben (5,7 vs. 4,3 Monate; HR 0,48). Auch die objektive Ansprechrates war unter Serplulimab höher (68,9 % vs. 58,7 %). Die Überlebensraten nach 12 bzw. 24 Monaten lagen bei 62,5 % bzw. 31,7 % unter Serplulimab gegenüber 45,6 % bzw. 18,7 % in der Placebogruppe. Die Rate schwerwiegender Nebenwirkungen (Grad ≥ 3) war moderat (33,2 % vs. 27,6 %) und betraf vor allem hämatologische Toxizitäten. Immunvermittelte Nebenwirkungen traten auf, blieben jedoch im erwartbaren Bereich. Auf Basis dieser Ergebnisse wurde Serplulimab in Kombination mit Chemotherapie als neue Erstlinienoption für das ES-SCLC zugelassen, zuletzt auch in der Europäischen Union [1562], [1563].

In der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie RATIONALE-312 wurde die Wirksamkeit von Tislelizumab, einem PD-1-Inhibitor, in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin) plus Etoposid bei therapie-naïven Patienten mit ausgedehntem kleinzelligem Lungenkarzinom (ES-SCLC) untersucht. Die Studie umfasste insgesamt 403 Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0–1). Die Patienten erhielten vier Zyklen der Kombinationstherapie gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Tislelizumab oder Placebo. Etwa 28 % der Patienten stammten aus europäischen Ländern, ca. 60 % aus asiatischen Regionen, der Rest aus weiteren Ländern. Die Patientendemografie war heterogen, mit einem Frauenanteil von etwa 35 %. Mit circa 18 % lag der Anteil der Nichtraucher höher als in typischen Kohorten mit ausgedehntem kleinzelligem Lungenkarzinom, was auf eine besondere Zusammensetzung der Studienpopulation hinweist.

Die Behandlung mit Tislelizumab plus Chemotherapie führte zu einem signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen Chemotherapie. Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 13,6 Monate unter Tislelizumab verglichen mit 12,3 Monaten im Placeboarm (HR 0,79; $p = 0,02$). Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) verlängerte sich auf 5,4 gegenüber 4,1 Monaten (HR 0,73). Die objektive Ansprechrates (ORR) war mit 70,2 % im Vergleich zu 58,1 % ebenfalls zugunsten der Immunche-

motherapie erhöht. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen Grad 3 oder höher war vergleichbar zwischen beiden Gruppen, wobei die meisten unerwünschten Ereignisse hämatologischer Natur waren. Immunvermittelte Nebenwirkungen traten erwartungsgemäß auf, führten jedoch selten zum Therapieabbruch. Auf Grundlage dieser Daten erhielt Tislelizumab in Kombination mit Platin und Etoposid im Jahr 2025 die Zulassung durch die Europäische Kommission als Erstlinientherapie für Patienten mit ES-SCLC [1564].

Für die Kombinationstherapie mit PD-1-Antikörpern liegen zwei weitere Studien vor: die KEYNOTE-604 mit Pembrolizumab [1569] sowie die ECOG-ACRIN EA5161 mit Nivolumab [1570], welche aber nicht zu einer Zulassung geführt haben.

Tabelle 39: Übersicht der Studien zur Chemotherapie in Kombination mit einem PD-1- bzw. PD-L1-Antikörper im Stadium M1

Studie	Kernergebnisse
IMPOWER 133 (Atezolizumab)	mPFS 5,2 vs. 4,3 Mon (HR 0,77), mOS: 12,3 vs. 10,3 Mon (HR 0,76)
CASPIAN (Durvalumab)	mPFS: 5,1 vs. 5,4 Monate (HR 0,78) mOS: 13,0 vs. 10,3 Monate (HR 0,73)
ASTRUM-005 (Serplulimab)	mPFS: 5,7 vs. 4,3 Mon (HR 0,48), mOS: 15,4 vs. 10,9 Mon (HR 0,63)
RATIONALE-312 (Tislelizumab)	mPFS: 4,7 vs. 4,3 Monate (HR 0,64) mOS: 15,5 vs. 13,5 Monate (HR 0,75)

9.20	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2026
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit SCLC Stadium IV, welche nach 4 Zyklen einer Chemo-Immuntherapie mit Carboplatin/Etoposid und Atezolizumab keinen Progress haben, sollte eine Erhaltungstherapie mit Atezolizumab und Lurbinectedin angeboten werden. * * CAVE: derzeit keine Zulassung in Deutschland (Stand 10/2025). off-label-use beachten	
Evidenzlevel ⊕⊕⊕⊕	⊕⊕⊕⊕: [1571]	
	Starker Konsens	

Erhaltungstherapie

Die Integration der Chemo-Immuntherapie in die primäre Behandlung des ES-SCLC hat dazu geführt, dass heute überwiegend eine Immuntherapie als Erhaltungsstrategie nach der Chemo/Immuntherapie zum Einsatz kommt.

In der randomisierten, offenen Phase-III-Studie IMforte wurden Patienten mit nach erfolgreicher Induktionstherapie mit Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid hinsichtlich einer Intensivierung der Erhaltungstherapie untersucht. Nach vier Zyklen der Induktionstherapie wurden Patienten ohne Krankheitsprogression im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder eine Erhaltungstherapie mit Atezolizumab (1200 mg alle drei Wochen) allein oder in Kombination mit Lurbinectedin (3,2 mg/m² alle drei Wochen, mit G-CSF-Prophylaxe). Die Ergebnisse zeigten ein signifikant verlängertes medianes PFS in der Kombinationstherapiegruppe gegenüber der Monotherapie mit Atezolizumab (5,4 Mon vs. 2,9 Mon, HR 0,54; 95 %-KI 0,43–0,67; $p < 0,0001$). Auch das Gesamtüberleben war unter der Kombinationstherapie deutlich verbessert (13,2 Mon vs. 10,6 Mon HR 0,73; 95 %-KI 0,57–0,95; $p = 0,017$) [1571].

Die Rate schwerer Nebenwirkungen (Grad 3–4) war in der Kombinationsgruppe höher (38 % vs. 22 %), insbesondere hämatologische Toxizitäten wie Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie traten vermehrt auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Grad 5 wurden bei 5 % der Patienten in der Kombinationsgruppe und bei 3 % unter Atezolizumab allein beobachtet. Die IMforte-Studie zeigt, dass die Kombination aus Lurbinectedin und Atezolizumab eine wirksame Erhaltungsoption nach erfolgreicher Induktionstherapie darstellen kann, wenngleich unter erhöhter Toxizität. Eine Zulassung in Deutschland liegt aktuell nicht vor.

Mögliche Biomarker:

PD-L1: PD-L1-exprimierende Tumorzellen lassen sich nur bei 18 bis 39 % der SCLC-Patienten nachweisen [1560]. Sein prädiktiver Wert ist unklar und wird kontrovers diskutiert. Eine Metaanalyse schloss eine prognostische Bedeutung aus. Da keine Checkpoint-Inhibitoren verabreicht wurden, ist der prädiktive Wert nicht bewertbar – es bestanden auch keine signifikanten Zusammenhänge mit klinischen Parametern [1561]. PD-L1 ist damit beim SCLC kein verlässlicher Biomarker für die Auswahl der Immuntherapie.

Tumormutationslast (TMB)

Das SCLC zeichnet sich durch eine hohe Tumor-Mutationslast aus, offenbar infolge der Assoziation mit dem Zigarettenrauchen. Bisher liegen allerdings nur widersprüchliche Ergebnisse für TMB beim SCLC als prädiktiver oder prognostischer Faktor vor.

Spezifische Transkriptionsfaktoren: Basierend auf der Expression spezifischer Transkriptionsfaktoren wurden vier Hauptsubtypen identifiziert: SCLC-A, SCLC-N, SCLC-P und SCLC-I [1572], [1573], [1574], [1575]. Diese Subtypen unterscheiden sich nicht nur in ihrer Genexpression, sondern auch in ihren biologischen Eigenschaften und potenziellen therapeutischen Anfälligkeiten:

SCLC-A (ASCL1-dominant): Dieser Subtyp zeichnet sich durch eine hohe Expression des Transkriptionsfaktors ASCL1 aus. SCLC-A-Tumoren weisen typischerweise neuroendokrine Merkmale auf und könnten empfindlich auf Inhibitoren von BCL-2 oder Aurora-Kinasen reagieren. **SCLC-N (NEUROD1-dominant):** Gekennzeichnet durch eine dominante Expression von NEUROD1, zeigen diese Tumoren ebenfalls neuroendokrine Eigenschaften, jedoch mit Unterschieden in der Genexpression im Vergleich zu SCLC-A. **SCLC-P (POU2F3-dominant):** Dieser Subtyp weist eine hohe Expression von POU2F3 auf. **SCLC-I (Inflamed):** Charakterisiert durch eine niedrige Expression von ASCL1, NEUROD1 und POU2F3, aber eine hohe Expression von Immun-Checkpoint-Genen und humanen Leukozytenantigenen (HLA). SCLC-I-Tumoren weisen ein entzündliches Genexpressionsprofil auf und könnten besonders von Immuntherapien profitieren. Die

Subtypisierung wird zunehmend in Studien-protokollen berücksichtigt, hat aktuell aber für den klinischen Alltag noch keine Relevanz.

Zusammenfassung Immuntherapie beim SCLC in der ersten Therapielinie

- Die Kombination aus Chemo- und Immuntherapie (Carboplatin, Etoposid, Atezolizumab oder Carbo-bzw. Cisplatin mit Durvalumab) hat sich als Standard in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen SCLC etabliert
- Nach Gabe einer Chemo-Immuntherapie mit Carboplatin/Etoposid und Atezolizumab sollte eine Erhaltungstherapie mit Atezolizumab und Lurbinectedin durchgeführt werden
- Bei Patienten mit Hirnmetastasen sollte die Kombination von Chemo- und Durvalumab eingesetzt werden
- Biomarker wie PD-L1, TMB oder auch die Einteilung gemäß Transkriptionsfaktoren sind beim SCLC bisher als prädiktive Faktoren nicht etabliert.

9.6.2 Rezidivtherapie

Bei Rezidiv oder Progression ist zwischen lokalem und systemischem Geschehen zu differenzieren.

Lokales Rezidiv

Persistiert der Primärtumor nach Radiochemotherapie oder zeigt er einen lokalen Progress, kann im Einzelfall eine operative Resektion erwogen werden – vorausgesetzt, ein Multi-Level-N2- oder N3-Befall (PET-CT) sowie eine cerebrale Metastasierung (MRT Schädel) sind ausgeschlossen. Bei erneuter pulmonaler Raumforderung nach kompletter Remission ist auch an einen Zweittumor mit abweichender Histologie zu denken. Liegt ein neuer Rundherd ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasierung vor (PET-CT/MRT Schädel), kann eine primäre Resektion erfolgen. Andernfalls ist zunächst eine histologische Sicherung notwendig, gefolgt von einer Stadien- und Histologie-gerechten Therapie. Bei solitärer Nebennieren- oder Hirnmetastase sollte eine lokale Therapie geprüft werden – bevorzugt als Resektion (z.B. Nebenniere) bzw. stereotaktische Radiotherapie (z.B. Gehirn). Der Nutzen einer anschließenden Chemotherapie ist unklar. Bei einer therapiefreien Zeit von über 6 Monaten kann eine Wiederholung der Erstlinientherapie erwogen werden. Sind lokale Therapiemaßnahmen nicht möglich, steht die Option einer medikamentösen Zweitlinienchemotherapie offen.

Systemisches Rezidiv

Bei disseminierter Progression bzw. Rezidiv besteht bei Patienten im ECOG Stadium 0-2 und im krankheitsbedingten ECOG Stadium 3 die Indikation zu einer systemischen Zweitlinientherapie. Sie führt zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit.

9.21	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Eine Zweitlinientherapie soll bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens des Rezidivs angeboten werden.	
Evidenzlevel 1	1: für Topotecan-Monotherapie [1576] , [1577] , [1578] , [1579] , [1580] , [1581] , [1582] , [1583] , [1584] , [1585]	
	Starker Konsens	

9.22	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei lokalem Rezidiv nach Primärtherapie eines initial limitierten Tumorstadiums des SCLC kann, nach Ausschluss einer Fernmetastasierung, eine lokale Therapie mittels Resektion oder Strahlentherapie (ggf. stereotaktische Strahlentherapie) angeboten werden.	
	Starker Konsens	

9.23	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2026
Empfehlungsgrad B	Als systemische Zweitlinientherapie des SCLC sollte die Gabe von Tarlatamab angeboten werden.	
Evidenzlevel ⊕⊕⊕⊕	[1586]	
	Konsens	

9.24	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad 0	Als mögliche andere Behandlungsansätze kann die Gabe von Topotecan, einer Anthrazyklin-haltigen Kombination sowie der Einsatz Paclitaxel- oder Irinotecan-haltiger Protokolle angeboten werden.	
Evidenzlevel 1, 2	1: für Topotecan-Monotherapie 2: für andere Behandlungsansätze [1576] , [1577] , [1578] , [1579] , [1580] , [1581] , [1582] , [1583] , [1584] , [1585] , [1586] , [1587]	
	Konsens	

9.25	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	1. Bei sensitiver Progression des SCLC mit weniger als 6-monatiger Zeit nach Chemotherapie und ECOG 0-1 soll die Zweitlinientherapie angeboten werden. 2. Bei Progression des SCLC mit mehr als 6-monatiger Zeit nach Chemotherapie soll eine Wiederholung der Erstlinienchemotherapie angeboten werden	
	Starker Konsens	

Hintergrund und ältere Studiendaten

Eine Second-Line-Studie verglich bei 141 Patienten mit rezidiertem SCLC eine orale Topotecan-Monotherapie plus Best Supportive Care (BSC) mit BSC allein. Topotecan verlängerte das mediane Überleben signifikant (25,9 vs. 13,9 Wochen), auch die 6-Monats-Überlebensrate stieg deutlich (49 % vs. 26 %). Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder kurzem therapiefreien Intervall (< 60 Tage) profitierten ebenfalls. Die Lebensqualität war unter Topotecan signifikant verbessert [\[1579\]](#).

Eine Alternative ist die Gabe einer Kombinationschemotherapie mit dem ACO-Protokoll, die in einer randomisierten Studie der Topotecan-Monotherapie gleichwertig war [\[1582\]](#). In dieser Studie waren etwa 60 % der Patienten platinvorbehandelt, die übrigen hatten bereits in der Erstlinie ein anthrazyklinhaltiges Protokoll erhalten. Das Nebenwirkungsprofil sowie die Lebensqualitätsparameteranalyse präferierten in dieser Studie eher die Topotecan-Monotherapie.

Die Wirksamkeit von oralem und intravenösem Topotecan beim SCLC-Rezidiv ist vergleichbar: bei 309 Patienten zeigte sich kein Überlebensunterschied im Überleben (median 33 vs. 35 Wochen; 1-Jahres-Überleben: 33 % oral vs. 29 % i.v.). Orales Topotecan war mit weniger Neutropenien und Anämien, aber etwas häufiger mit Thrombozytopenien assoziiert; die Infektionsrate war in beiden Armen gleich [\[1583\]](#), [\[1584\]](#).

Paclitaxel- [\[1585\]](#), [\[1577\]](#), [\[1580\]](#) und Irinotecan- [\[1578\]](#), [\[1581\]](#) - haltige Protokolle haben in Phase II Studien Remissionsraten von bis zu 40 % erreicht und stellen somit ebenfalls eine Therapieoption dar.

Die Kombination aus Irinotecan, Cisplatin und Etoposid ist in der randomisierten Studie bei 180 Patienten mit sensitivem Rezidiv gegen Topotecan getestet worden [1588]. Hier zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie mit einem medianen Überleben von 18.2 vs. 12.5 Monaten und einer HR von 0.67. Eine Zulassung für Irinotecan beim SCLC liegt nicht vor.

Alleinige immuntherapeutische Ansätze wurden im Rahmen von Phase-II und Phase-III-Studien geprüft, konnten aber insgesamt keinen relevanten Vorteil zeigen [1589], [1590], [1591].

Neuere Studiendaten und Therapieansätze – Lurbinectedin, Bispezifische Antikörper und ADCs (antibody-drug-conjugate)

Lurbinectedin

Als neuerer Inhibitor der RNA-Polymerase II wurde Lurbinectedin getestet. In einer multizentrischen einarmigen Phase-II-Studie zum Einsatz von Lurbinectedin wurden 105 Patienten mit rezidiertem kleinzelligem Lungenkarzinom eingeschlossen (n=45 refraktär, n=60 sensitiv auf Platin). Die Remissionsraten waren vielversprechend. Für die refraktären Patienten betrug sie 22.2% (95% CI 11.2 - 37.1), bei den sensitiven Patienten 45% (95% CI 32.1 - 58.4) [1592].

Lurbinectedin wurde in Kombination mit Doxorubicin in der Phase III Studie ATLANTIS bei 613 Patienten gegen Topotecan getestet. Das mediane Gesamtüberleben war mit 8.6 Monaten (95% CI 7.1–9.4) in der Lurbinectedin plus Doxorubicin Gruppe etwas länger als in der Kontrollgruppe mit 7.6 Monaten (6.6–8.2), allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant [1593]. Eine Zulassung von Lurbinectedin liegt aktuell nicht vor.

Tarlatamab

Nach Erfolg versprechenden Daten von Tarlatamab in Phase I und Phase II-Studien, wurden 2025 Daten der DeLLphi-304- Phase III-Studie vorgestellt. Tarlatamab ist ein bispezifischer T-cell engager mit Bindung sowohl an DLL3 als auch an CD3 auf den T-Zellen. In der Phase-I-Studie DeLLphi-300 zeigte Tarlatamab (≥ 10 mg, n = 152) eine mediane Ansprechdauer von 11,2 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben (OS) von 17 Monaten. Für die 10 mg-Dosis (n = 17) lagen die mediane Therapiedauer bei 14,9 und das OS bei 20,3 Monaten. In der Phase-II-Studie DeLLphi-301 erhielten jeweils 88 vorbehandelte Patienten (≥ 2 Vortherapien) 10 mg oder 100 mg Tarlatamab. Die Ansprechraten lagen bei 40 % bzw. 28 %, die Krankheitskontrollraten bei 70 % bzw. 50 %. Das Ansprechen erfolgte unabhängig von der DLL3-Expression. Die mediane Behandlungsdauer war noch nicht erreicht; das 6-Monats-PFS lag bei 40 %, das OS bei 73 %. Ein Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) trat bei 49–61 % der Patienten auf, höhergradig ($\geq$ Grad 3) jedoch nur bei 3–6 %, meist im ersten Zyklus. Therapiebedingte Abbrüche waren selten (3 %) [1594].

In einer multinationalen, offenen Phase-3-Studie wurde die Wirksamkeit von Tarlatamab im Vergleich zur Chemotherapie (Topotecan, Lurbinectedin oder Amrubicin) bei Patienten mit fortgeschrittenem SCLC untersucht, deren Erkrankung während oder nach einer platinbasierten Erstlinienbehandlung progredient war. 254 Patienten erhielten Tarlatamab, während 255 Patienten eine konventionelle Chemotherapie erhielten. Die Behandlung mit Tarlatamab war der Chemotherapie in mehrfacher Hinsicht signifikant überlegen. So betrug das mediane Gesamtüberleben unter Tarlatamab 13,6 Monate gegenüber 8,3 Monaten unter Chemotherapie (HR 0,60). Auch hinsichtlich

des progressionsfreien Überlebens sowie der Linderung tumorassoziierter Symptome, insbesondere Atemnot und Husten, zeigte Tarlatamab klare Vorteile gegenüber der Vergleichsgruppe [1587], [1586].

Das Nebenwirkungsprofil war ebenfalls günstiger: Schwere Nebenwirkungen (Grad ≥ 3) traten bei 54 % der mit Tarlatamab behandelten Patienten auf, verglichen mit 80 % unter Chemotherapie. Zudem kam es bei nur 5 % der Tarlatamab - Patienten zu einem Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, verglichen mit 12 % in der Chemotherapiegruppe. In der DeLLphi-304 trat CRS bei 56 % der Patienten auf, wobei die meisten Fälle mild bis moderat (Grad 1–2) waren und vor allem nach den ersten bei den Dosen auftraten. Eine weitere neue Nebenwirkung sind ICANS (immune effector cell associated neurotoxicity), immunvermittelte neurozytotoxische Effekte, die selten (6%, höhergradig $>3^\circ$ 3%) auftraten, aber eines speziellen Monitorings bedürfen. Die Studie zeigt, dass Tarlatamab das Gesamtüberleben bei vorbehandelten SCLC-Patienten signifikant verlängert und dabei ein insgesamt günstigeres Sicherheitsprofil aufweist als die herkömmliche Chemotherapie. Diese Ergebnisse unterstreichen das Potenzial von Tarlatamab als neue Zweitlinientherapie beim rezidierten kleinzelligen Lungenkarzinom, aktuell liegt noch keine Zulassung vor.

Frühe Daten liegen für ein weiteren bispezifischen Antikörper Oribixtamig (BI764532) der ebenfalls gegen DLL3 und CD3 gerichtet ist vor. Im Rahmen einer Dosisfindungsstudie zeigte sich bei N=39 Patienten mit SCLC mit DLL3-Expression im Gewebe und nach mindestens einer platinbasierten Therapielinie bei einer Dosis von $\geq 90\mu\text{g/kg}$ eine Ansprechrates von 26% und eine disease control rate von 51%. Auch hier war das cytokine release syndrom mit 59% in der Gesamtgruppe eine häufige Nebenwirkung [1595].

Weitere frühe Daten liegen für ein weiteres ADC, Ifinatamab Deruxtecán, vor, welches gegen den Immuncheckpoint B7-H3 gerichtet ist und als Chemotherapie-Komponente einen Topoisomerase-Inhibitor (Deruxtecán) besitzt. Hier zeigte sich bei n=21 Patienten nach mindesten einer und bis zu sieben Vor-Therapielinien eine Ansprechrates von 52.4% mit einem medianen PFS von 5.6 Monaten und einem OS von 12.2 Monaten. Übelkeit, Fatigue und Anämie waren die häufigsten Therapie-assoziierten Nebenwirkungen [1596].

Diese neuen Therapieansätze sind zum jetzigen Zeitpunkt vielversprechend, weitere Daten müssen im Verlauf evaluiert werden. Zusätzlich befinden sich weitere ähnliche Substanzen in frühen Phasen der Testung.

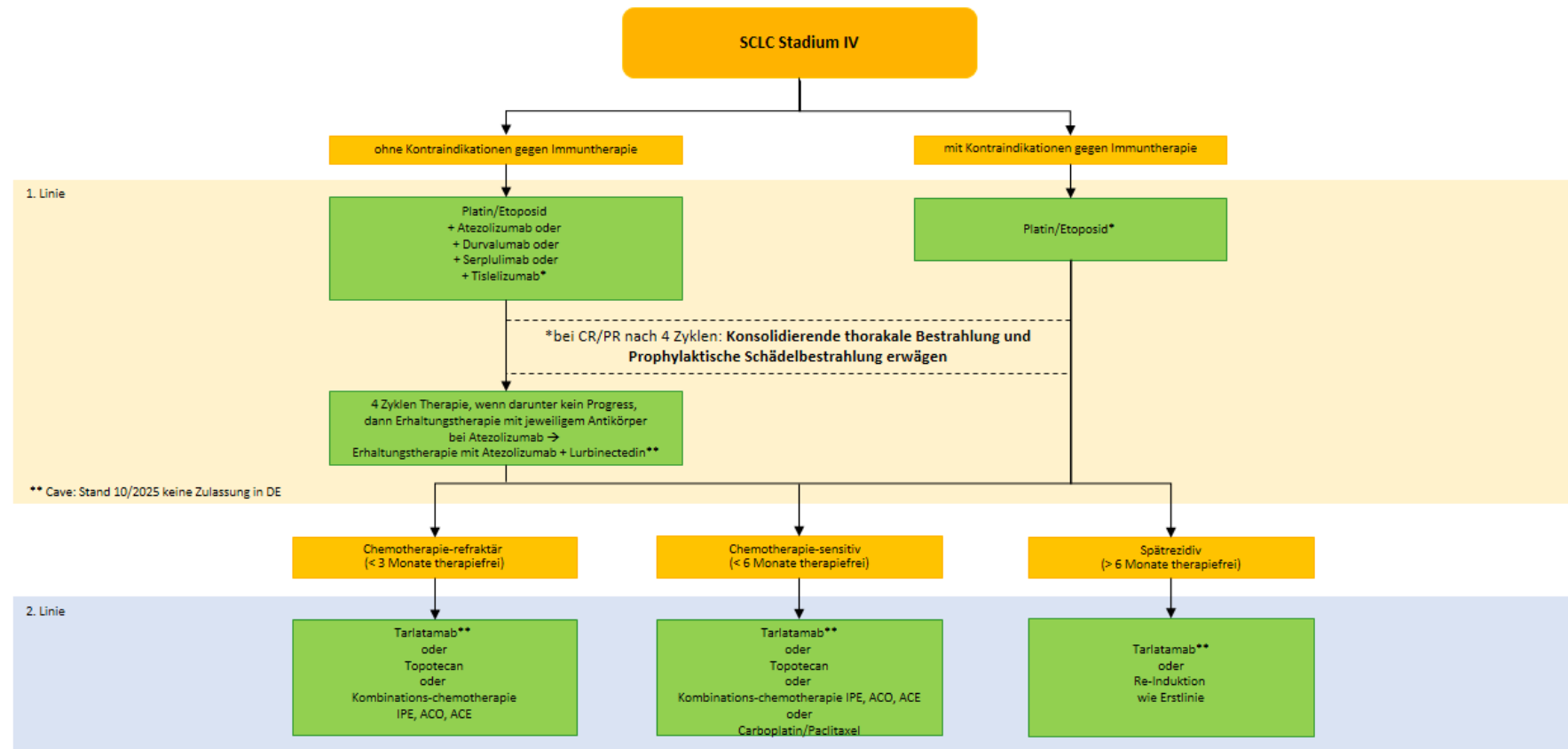
Zusammenfassung und Wertung

- Bei Rezidiv oder Progression sollte zwischen lokalem und systemischem Progress unterschieden werden.
- Im Falle eines lokalen Progresses sollten die Möglichkeiten einer lokalen Therapie evaluiert werden.
- Bei systemischem Progress ist die Prognose der Patienten umso besser je länger das therapiefreie Intervall ist. Bei Spätrezidiv ist eine Reinduktions-therapie die Behandlung der ersten Wahl. In allen anderen Fällen ist der Wechsel des Therapieregimes sinnvoll.
- In der Rezidivtherapie ist die Überlegenheit von Topotecan gegenüber BSC gezeigt. Topotecan war bisher die am besten etablierte Substanz mit der umfangreichsten Datenlage. Tarlatamab zeigte ganz aktuell in der DeLLphi 304-

Studie eine Überlegenheit (PFS, OS, ORR) gegenüber anderen international verfügbaren Standard-Zweitlinienoptionen (Topotecan, Lurbinectedin, Amrubicin). Eine Zulassung in Deutschland liegt aktuell für Tarlatamab nicht vor.

- Bei sensitivem Rezidiv und gutem Allgemeinzustand des Patienten konnte mit der Kombination Cisplatin/Irinotecan/Etoposid ein signifikanter Vorteil im Vergleich zu Topotecan erzielt werden.

Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium IV



Frühzeitige, kontinuierliche Integration von Palliativberatung und -versorgung für alle Patient*innen mit nicht-heilbarem Lungenkarzinom (Klasse-A-Empfehlung) – unabhängig vom jeweiligen Therapiepfad.

Abbildung 25: Flowchart systemische Therapie SCLC Stadium IV

9.6.3 Strahlentherapeutische Indikation bei fernmetastasierten Patienten

9.6.3.1 Prophylaktische Schädelbestrahlung - PCI

9.26	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Bei SCLC-Patienten mit Ansprechen auf die Erstlinienchemotherapie soll die prophylaktische Schädelbestrahlung oder eine active surveillance mit 3-monatiger MRT- Kontrolle des Gehirns im 1. Jahr, anschließend aller 6 Monate, angeboten werden. Wird die PCI durchgeführt, soll diese z.B. mit 30 Gy in Einzeldosen von 2 Gy oder mit 25 Gy in Einzeldosen von 2,5 Gy durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 2	[1597]	
	Konsens	

Hintergrund

Bei Patienten mit Teil- oder Vollremission nach erfolgter Chemotherapie verlängert in der EORTC Studie von Slotman die zusätzliche Schädelbestrahlung die Überlebenszeit und erhöht die 1- Jahres-Überlebensrate auch in der Patientengruppe mit primärer Fernmetastasierung. Eingeschlossen waren 283 auswertbaren Patienten, die nach Abschluss der Chemotherapie klinisch kontrolliert wurden. Die Rate der symptomatischen Hirnmetastasierung betrug nach einem Jahr in der bestrahlten Gruppe knapp 15 % im Vergleich zu 40 % bei nicht durchgeführter RT, die 1-Jahres-Überlebensraten betrugen 27 % vs. 13 % für bestrahlte versus nicht bestrahlte Patienten (Evidenzgrad 1b). Dieser Überlebensvorteil wurde dadurch erklärt, dass die prophylaktische Schädelbestrahlung die Rate der Hirnmetastasierung erheblich reduziert, allerdings gab es keine CT- oder MRT-Kontrollen vor der Randomisierung. Die Durchführung einer second line Chemotherapie war in der nicht bestrahlten Gruppe deutlich vermindert.

Eine später durchgeführte randomisierte Phase-3-Studie [1597] aus Japan testete ebenfalls die prophylaktische Schädelbestrahlung (PCI) bei 224 metastasierten Patienten. Eine MRT-Untersuchung des Gehirns zum Ausschluss bereits vorhandener Hirnmetastasen war hierbei im Gegensatz zur o.g. Studie Einschlusskriterium. Auch im weiteren Verlauf erfolgten alle 3 Monate MRT Schädel Untersuchungen. Die Rate der second line Chemotherapie betrug auch in der nicht bestrahlten Gruppe 90%. Im Ergebnis zeigte sich hier kein Effekt der prophylaktischen Hirnbestrahlung auf das Gesamtüberleben aber weiterhin unter der PCI eine relevante Reduktion der Inzidenz von Hirnmetastasen von 45% vs. 69%.

Aufgrund dieser Daten erscheinen daher beide Optionen möglich, die Durchführung einer PCI erübrigen sich weitere regelmäßige MRT Schädel Kontrolle. Bei Verzicht auf die PCI sollten alle 3 Monate MRT Schädel Kontrollen erfolgen.

9.6.3.2 Hirnmetastasen

9.27	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	SCLC-Patienten mit Hirnmetastasierung soll im Therapieverlauf eine Hirnbestrahlung angeboten werden.	
	Starker Konsens	

9.28	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Bei SCLC-Patienten mit multilokulärer symptomatischer Hirnmetastasierung sollte die Ganzhirnbestrahlung, z.B. mit 30 Gy in Einzeldosen von 3 Gy, zeitnah nach Diagnosestellung erfolgen.	
Evidenzlevel 3	[1598] , [1599] , [1600] , [1601] , [1602]	
	Starker Konsens	

9.29	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad 0	Bei SCLC-Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen und Verlaufskontrolle der zerebralen Metastasierung kann die Schädelbestrahlung auch nach Abschluss der Chemotherapie erfolgen.	
Evidenzlevel 2	[1598] , [1599] , [1600] , [1601] , [1602]	
	Starker Konsens	

9.30	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2026
EK	Eine stereotaktische Bestrahlung von einzelnen Hirnmetastasen (bis zu 3) beim SCLC kann angeboten werden, ist aber mit hoher Rezidiv-Wahrscheinlichkeit verbunden. Die stereotaktische Bestrahlung kann simultan zu einer kombinierten Chemo-Immuntherapie erfolgen.	
	Starker Konsens	

Bestrahlung bei nachweisbarer zerebraler Metastasierung:

Bei Patienten mit primär vorhandener Hirnmetastasierung werden durch alleinige Chemotherapie extrazerebral deutlich höhere Remissionsraten als intrazerebral erreicht [1598] (Evidenzgrad 2b). Auch primär asymptomatische Patienten mit zerebraler Metastasierung werden zum Großteil unter alleiniger Chemotherapie im Behandlungsverlauf symptomatisch [1599] (Evidenzgrad 2b).

In der EORTC-Studie von Postmus et al. 2000 [1600] wurde bei Patienten mit einer zerebralen Metastasierung eine alleinige Chemotherapie gegen eine Bestrahlung mit gleichzeitiger Chemotherapie verglichen. Bei 120 Patienten wurde als Chemotherapie in beiden Armen Teniposid 120mg/m² Tag 1, 3 und 5 eingesetzt. Im Bestrahlungsarm erfolgte eine Schädelbestrahlung mit 30 Gy. Das Ansprechen betrug nach alleiniger Chemotherapie 21 % mit 8 % kompletten Remissionen und nach kombinierter Strahlentherapie 57 % mit 30 % kompletten Remissionen. Auf die mediane Überlebenszeit der Patienten hatte die Bestrahlung nur einen geringen Einfluss (3,2 vs. 3,5 Monate). Es zeigte sich jedoch eine deutliche Erhöhung der Rate der Patienten, die 6 bzw. 12 Monate überlebten. Die Studie hat somit einen Vorteil für eine zusätzliche Strahlentherapie erbracht (Evidenzgrad 1b)

Die Modifikation der Hirnbestrahlung als Hippocampus-sparende Bestrahlung bei Hirnmetastasen des SCLC ergab in einer Phase II Studie [1601] günstigere Ergebnisse bezogen auf die neurokognitiven Effekt, es fand sich eine verbesserte Lebensqualität und Gedächtnisleistung. Nur 10% der späteren Hirnmetastasen traten in dieser Region auf, die dann noch einer Stereotaxie (SRS) zugänglich wären.

Auch ein Vergleich bei der PCI der Ganzhirn-Bestrahlung mit oder ohne Hippocampus-Schonung ergab einen funktionellen Vorteil für die Patienten. [1602]

Aus den randomisierten Studien mit Einsatz einer primären kombinierten Chemo-Immuntherapie liegen keine ausreichenden Erfahrungen zum parallelen Einsatz einer Ganzhirnbestrahlung vor. In der IMPOWER 133 Studie und in der KEYNOTE 604 Studie waren nur Patienten nach vorausgegangener Bestrahlung eingeschlossen, in der CASPIAN Studie nur asymptomatische Patienten. Daher ist die Toxizität des Vorgehens nur schwer einschätzbar.

Auch bei SCLC ist die Durchführung der Stereotaxie eine Option. In der FIRE SCLC Studie (Rusthoven et al, Lancet Oncology 2020) wurden die Ergebnisse aus 28 Einzelinstituten zusammengetragen. 710 Patienten mit 1 bis zu mehr als 10 Hirnmetastasen wurden analysiert. Für die Gesamtgruppe betrug das mediane OS 8.5 Monate, es war bei Patienten mit einer Hirnmetastase länger als bei Patienten mit 6-10 Hirnmetastasen (11.0 Monate vs. 8.5 Monate). Das Hirnmetastasen Rezidivrisiko betrug 42% zum Zeitpunkt 12 Monate nach Bestrahlung, die lokale Kontrolle war mit 93% hoch. Die Stereotaxie ist somit bei Patienten mit einer begrenzten Anzahl an Hirnmetastasen eine Therapiealternative mit allerdings hohem Risiko einer weiteren Hirnmetastasierung im Verlauf.

9.6.3.3 Konsolidierende Mediastinalbestrahlung

9.31	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Patienten mit SCLC Stadium IV in gutem Allgemeinzustand mit Remission nach Erstlinien-Systemtherapie kann eine konsolidierende Mediastinal- und Primärtumorbestrahlung angeboten werden, insbesondere wenn eine limitierte Fernmetastasierung und/oder eine hohe thorakale Tumorlast vorlagen.	
	Starker Konsens	

Bei Patienten mit sehr guter Teil- oder Vollremission der Fernmetastasierung deuten bereits die Ergebnisse von Jeremic et al. 1999 [1603] darauf hin, dass die konsolidierende Primärtumorbestrahlung die Überlebenszeit verlängern könnte.

In einer randomisierten internationalen Phase-3-Studie wurde eine kurzfristige (< 6 Wochen nach Ende First-Line Therapie) niedrig dosierte (30 Gy/3 Gy) konsolidierende Mediastinalbestrahlung [1604], [1605] bei Pat. mit metastasiertem SCLC in gutem Allgemeinzustand mit Response nach First-Line Systemtherapie getestet. Obwohl die Studie bezüglich des 1-Jahres-Überlebens keinen Vorteil zeigte, fand sich ein signifikant verbessertes 2-Jahres Überleben zusammen mit einem hochsignifikant verbesserten progressionsfreien Überleben.

Daher sollte Respondern, vor allem mit limitierter Fernmetastasierung und hoher intrathorakaler Tumorlast eine konsolidierende Mediastinalbestrahlung angeboten werden.

9.6.3.4 Symptomorientierte palliative Bestrahlung

9.32	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Die Indikationen zur palliativen Bestrahlung an „Orten der Not“, z.B. thorakal oder ossär sollen im Erkrankungsverlauf beim SCLC Stadium IV regelmäßig symptom- und befundbezogen geprüft werden.	
	Starker Konsens	

Bei unzureichender lokaler Tumorkontrolle durch die alleinige Chemotherapie, chemotherapieresistenter oberer Einflusstauung, drohender oder vorhandener Kompletatektase, Trachealinfiltration oder nicht beherrschbarer Tumorinfiltration in lungenangrenzende Organe ist die Indikation zur palliativen Strahlentherapie zu prüfen. Entsprechend ist bei schmerzhaften oder komplikationsdrohenden Knochen- oder Organmetastasen zu verfahren. Die Strahlentherapie hat hier ein ausschließlich palliatives schmerzlinderndes und komplikationsverhinderndes Ziel und wird nicht primär zum Zwecke der Überlebenszeitverlängerung eingesetzt.

Zusammenfassung und Wertung

Bei Patienten mit Remission soll im Anschluss an die Chemotherapie eine prophylaktische Schädelbestrahlung angeboten werden, da sie die Inzidenz von Hirnmetastasen reduziert. Falls keine PCI durchgeführt wird, sollen 3-monatliche MRT-Hirn-Kontrolle durchgeführt werden.

Patienten mit Hirnmetastasierung sollten im Behandlungsverlauf eine Schädelbestrahlung erhalten. Diese sollte bei symptomatischen Patienten mit multilokulärer Metastasierung eher vor der kombinierten Chemo-Immuntherapie, bei asymptomatischen Patienten eher danach erfolgen.

Falls verfügbar, kann eine Hippocampus-sparende Bestrahlung eingesetzt werden.

Die Stereotaxie von Hirnmetastasen beim SCLC ist bei einer begrenzten Anzahl von Hirnmetastasen eine Alternative mit allerdings hohem Risiko einer weiteren Hirnmetastasierung.

Bei Remission einer Fernmetastasierung sollte Patienten in gutem Allgemeinzustand eine konsolidierende Bestrahlung der initialen thorakalen Tumorregion angeboten werden

Die weiteren strahlentherapeutischen Indikationen ergeben sich symptomorientiert.

9.7 Therapie der älteren Patienten

9.7.1 Aspekte der Chemotherapie

9.33	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Patienten im Alter von >75 Jahren weisen eine höhere Hämatotoxizität und eine verringerte Metabolisierungsrate der Chemotherapie auf. Die Wahl der Chemotherapiedosierung beim SCLC sollte diesen Einschränkungen Rechnung tragen.	
	Starker Konsens	

9.34	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei Patienten > 85 Jahre mit SCLC sollte die Indikation zur Chemotherapie individuell gestellt werden. Hier sollten dosisreduzierte Protokolle oder ggf. auch wöchentliche und gut steuerbare Regime zum Einsatz kommen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Alter per se ist kein negativer Prognosefaktor und grundsätzlich unterscheidet sich die Wirksamkeit der Chemotherapie bei älteren Patienten nicht im Vergleich zu einem jüngeren Patientenkollektiv.

Bisher liegen nur wenige Studien zur Chemotherapiewirksamkeit explizit bei älteren Patienten vor [1606], [1607]. Diese belegen, dass insbesondere die Kombination Carboplatin/Etoposid auch bei älteren Patienten eine hohe Effektivität mit tolerablen Nebenwirkungen besitzt. Auch in der Phase-II-Studie von Quoix et al. (2001) mit Einsatz der Kombination Etoposid und Carboplatin wurden bei 38 Patienten mit einem medianen Alter von 76 (70-88) Jahren eine Remissionrate von 76 %, eine mediane Überlebenszeit von 237 Tage und ein 1-Jahres-Überleben von 26 % erreicht.

Die japanische Untersuchung von Okamoto et al. 2005 [1608] hat Carboplatin/Etoposid gegen ein auf drei Tage gesplittetes Cisplatin in Kombination mit Etoposid geprüft. Eingeschlossen wurden insgesamt 220 überwiegend ältere Patienten mit extensive disease. Carboplatin wurde in einer Dosis von AUC5 in Kombination mit Etoposid 80 mg/m² Tag 1-3 gegeben. Cisplatingabe erfolgte mit 25 mg/m² Tag 1-3 in Kombination mit Etoposid 80 mg/m² an den gleichen Tagen. Die Auswertung der Studie zeigte keinerlei Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen. Die Remissionsrate lag bei 73 %, das mittlere Überleben bei 10,6 versus 9,8 Monaten und das Einjahresüberleben bei 41 versus 35 %. Cisplatin/Etoposid und Carboplatin/Etoposid scheinen somit auch bei älteren Patienten eine vergleichbare Wirksamkeit zu besitzen. Bei Cisplatin/Etoposid ist die Nebenwirkungsrate offenbar durch Aufteilen der Cisplatingabe zu senken.

Zur Wirksamkeit der kombinierten Chemo-Immuntherapie in der Erstlinie stehen die Subgruppenanalysen aus den randomisierten Studien zur Verfügung. In der IMPOWER 133 Studie waren 46 % der Patienten älter als 65 Jahre. Erstaunlicherweise war der Effekt der kombinierten Chemo-Immuntherapie in dieser Gruppe der älteren Patienten stärker ausgeprägt als in der Gruppe der jüngeren Patienten im Alter von unter 65 Jahren. Die medianen Überlebenszeiten betrugen für die älteren Patienten 12,5 vs. 9,6 Monate (HR 0,53) und für jüngere Patientengruppe 12,1. vs 11,6 Monate (HR 0,92).

In der CASPIAN Studie waren 41 % der Patienten über 65 Jahre. Hier war der Effekt der kombinierten Chemo-immuntherapie bei den älteren Patienten (HR 0,92) eher etwas geringer ausgeprägt als bei den jüngeren Patienten (HR 0,76)

Zur second line Therapie mit Topotecan oder Amrubicin liegen Analysen für Patienten im Alter über 70 Jahre vor. Hier wird von einer vergleichbaren Wirksamkeit wie im jüngeren Vergleichskollektiv berichtet. Insbesondere beim Einsatz von Topotecan ist jedoch die erhöhte Myelotoxizität zu beachten.

9.7.2 Aspekte der Bestrahlung

9.35	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad B	Entscheidendes Auswahlkriterium für den Einsatz der Strahlentherapie bei älteren Patienten mit SCLC-LD scheint eher der Allgemeinzustand der Patienten als das kalendarische Alter zu sein. Bei Patienten > 70 Jahre ist auch die Durchführung einer simultanen Chemostrahlentherapie bei sehr gutem Allgemeinzustand möglich, mit Ergebnissen, die denen der jüngeren Patienten vergleichbar sind. In diesem Alter sollte daher ein simultanes Vorgehen angeboten werden.	
Evidenzlevel 2	[1609] , [1610] , [1611] , [1612] , [1613]	
	Starker Konsens	

9.36	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad 0	Bei SCLC-Patienten über 70 Jahren kann, alternativ zur simultanen Radiochemotherapie, nach Abschluss der Chemotherapie - bei gutem Allgemeinzustand und ohne relevante Komorbiditäten - eine konsolidierende Bestrahlung oder eine primäre alleinige Radiotherapie angeboten werden.	
Evidenzlevel 3		

9.37	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad 0	Die Indikationen zur prophylaktischen Schädelbestrahlung beim SCLC-LD der älteren Patienten entsprechen denen des jüngeren Patientenkollektivs. Zerebrovaskuläre Risikofaktoren sowie der allgemeine neurologische Zustand sollten bei der Entscheidung jedoch adäquat berücksichtigt werden. Bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand oder kognitiven Einschränkungen wird eine PCI nicht empfohlen. Für Patienten > 70 Jahre sowie für Patienten mit Komorbiditäten kann die Entscheidung im Rahmen eines partizipativen Prozesses getroffen werden; eine engmaschige MRT-Kontrolle des ZNS stellt hierbei eine sinnvolle Behandlungsalternative zur PCI dar.	
Evidenzlevel 3	3: [1612] , [1609]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Ältere Patientinnen und Patienten stellen einen bedeutenden Anteil der Betroffenen mit kleinzelligem Lungenkarzinom dar. Etwa 50 % der Patientinnen und Patienten mit LS-SCLC sind 70 Jahre oder älter, jedoch sind sie in klinischen Studien unterrepräsentiert und machen in der Regel weniger als 20 % der Teilnehmenden aus. Komorbiditäten können das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen.

In der Patientengruppe limited disease konnte in der Metaanalyse zur Strahlentherapie [\[1527\]](#) kein Überlebensgewinn durch eine Primärtumorbestrahlung im Alter von über 70 Jahren nachgewiesen werden. Die Indikation zur Strahlentherapie muss daher beim älteren Patienten besonders kritisch überprüft werden.

In einer gepoolten Analyse [\[1610\]](#) von elf Phase-II- und Phase-III-Studien des National Clinical Trials Network, die zwischen 1990 und 2010 durchgeführt wurden, zeigte sich, dass ältere Patientinnen und Patienten ein signifikant schlechteres progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) sowie eine höhere Rate höhergradiger therapieassoziierter Toxizitäten aufwiesen.

Neuere Analysen zeigen jedoch, dass bei sorgfältiger Patientenauswahl auch bei älteren Patientinnen grundsätzlich die Durchführung einer simultanen Chemo-Strahlentherapie analog zum Behandlungsprotokoll der jüngeren Patienten mit limited disease möglich.

In einer Analyse der Intergroup-Studie 0096 [\[1611\]](#) hatten ältere Patienten ≥70 Jahren) ähnliche Ansprech- und Überlebensraten wie Patienten unter 70 Jahren. Allerdings trat bei älteren Personen vermehrt therapieassoziierte Toxizität auf, insbesondere hämatologischer Art.

Die Untersuchung von Schild et al. 2005 [1613] hat eine Subgruppenanalyse für die ältere Patientengruppe in der NCCTG-Studie hinsichtlich hyperfraktionierter versus konventionell fraktionierter simultaner Chemo-Strahlentherapie durchgeführt. In diese Studie wurden insgesamt 209 jüngere und 54 ältere Patienten > 70 Jahre aufgenommen. Der Vergleich der Zwei- und der Fünfjahresüberlebensraten zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Altersgruppen mit Zweijahresüberlebensraten von 48 % versus 33 % und Fünfjahresüberlebensraten von 22 % versus 17 %.

In der CONVERT-Studie [1612] (Concurrent Once-daily Versus Twice-daily RadioTherapy) wurden Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 70 Jahren (Medianalter: 73 Jahre; Spannweite: 70–82 Jahre) mit jüngeren Patientinnen und Patienten mit LS-SCLC verglichen. Im Vergleich zur jüngeren Kohorte erhielten ältere Patientinnen und Patienten seltener die vollständige Strahlentherapie gemäß Protokoll (73 % vs. 85 %; $p = 0,03$), während die Chemotherapie-Compliance in beiden Gruppen vergleichbar war ($p = 0,24$). Häufiger trat bei älteren Personen eine Neutropenie Grad 3/4 auf (84 % vs. 70 %; $p = 0,02$), jedoch unterschieden sich die Raten für neutropenische Sepsis (4 % vs. 7 %; $p = 0,07$) und Therapie-assoziierte Mortalität (3 % vs. 1,4 %; $p = 0,67$) nicht signifikant. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 46 Monaten war das mediane Gesamtüberleben in der älteren Gruppe 29 Monate gegenüber 30 Monaten in der jüngeren Gruppe ([HR]: 1,15; 95 %-KI: 0,84–1,59; $p = 0,38$). Die mediane Zeit bis zur Progression betrug 18 Monate vs. 16 Monate (HR: 1,04; 95 %-KI: 0,76–1,41; $p = 0,81$).

In einer weiteren Analyse aus einer randomisierten Phase-II-Studie [1609] (45 Gy in 30 Fraktionen vs 60 Gy in 40 Fraktionen) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen älteren (31 % ≥ 70 Jahre alt) und jüngeren Patientinnen und Patienten hinsichtlich Toxizität, Behandlungsabschlussraten oder Ansprechen. Das progressionsfreie Überleben und die Zeit bis zur Progression unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Altersgruppen; das Gesamtüberleben war bei älteren Patientinnen und Patienten jedoch kürzer.

Ein höheres Alter und höhere Strahlendosen zählen zu den wichtigsten prädiktiven Faktoren für die Entwicklung chronischer Neurotoxizität. In prospektiven Studien wurde bei älteren Personen (≥ 60 Jahre) eine verstärkte kognitive Verschlechterung nach PCI beobachtet. In der RTOG-0212-Studie [1614] entwickelten 12 Monate nach prophylaktischer kranialer Bestrahlung (PCI) 83 % der Patientinnen und Patienten über 60 Jahre eine chronische Neurotoxizität, verglichen mit 56 % der jüngeren Patientengruppe. Daher sollten in dieser Altersgruppe die potenziellen Risiken und Nutzen einer PCI im Vergleich zu einer engmaschigen Hirnbildgebung (präferenziell MRT) sorgfältig abgewogen und individuell mit den Patientinnen und Patienten besprochen werden.

9.7.3 Operation bei älteren Patienten

Auch bei älteren Patienten ist bei Vorliegen einer sehr begrenzten Erkrankung (T1-2N0-1M0) grundsätzlich eine anatomiegerechte Operation möglich. Dabei ist allerdings zu beachten, dass das grundsätzliche operative Risiko mit dem Alter steigt und insbesondere Pneumektomien und Lobektomien bei älteren Patienten mit höherem Risiko als bei jüngeren Patienten verbunden sind. Sind die Kriterien für ein operatives Vorgehen (siehe Kapitel 4.1) gegeben, so ist grundsätzlich auch bei älteren Patienten die Möglichkeit der operativen Resektion zu prüfen (Empfehlungsgrad D). Diese Emp-

fehlung basiert auf der Annahme, dass das operative Risiko beim kleinzelligen Lungenkarzinom ähnlich dem des Nichtkleinzelligen Lungenkarzinom ist. Studien zur Operation bei kleinzelligen Karzinomen im höheren Alter stehen nicht zur Verfügung.

10 Behandlung des Lungenkarzinoms mit Interventionellen Verfahren

10.1 Maligner Pleuraerguss

10.1	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit Lungenkarzinom und rezidivierendem, symptomatischem, malignen Pleuraerguss* und ausdehnungsfähiger Lunge kann eine thorakoskopische Poudrage mit Talkum (5 – 10g, Partikelgröße > 10 µm) bzw. eine Talkumgabe über eine Drainage (Slurry) angeboten werden. * Ein Pleuraerguss wird dann als maligne bezeichnet, wenn darin bösartige Zellen oder Gewebe nachgewiesen werden.	
Evidenzlevel 1	[1615]	
	Starker Konsens	

10.2	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit Lungenkarzinom und rezidivierendem, symptomatischem, malignen Pleuraerguss* und fehlender Ausdehnungsfähigkeit der Lunge (trapped-lung) sollte die Implantation eines dauerhaften, getunnelten Pleurakatheters erfolgen. * Ein Pleuraerguss wird dann als maligne bezeichnet, wenn darin bösartige Zellen oder Gewebe nachgewiesen werden.	
Evidenzlevel 1	[1615]	
	Starker Konsens	

10.3	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2026
EK	Bei Patienten mit Lungenkarzinom und rezidivierendem, symptomatischem, malignen Pleuraerguss* und der Indikation zur zeitnahen Systemtherapie sollte unabhängig von der Ausdehnungsfähigkeit der Lunge die Implantation eines dauerhaften, getunnelten Pleurakatheters erwogen werden. * Ein Pleuraerguss wird dann als maligne bezeichnet, wenn darin bösartige Zellen oder Gewebe nachgewiesen werden.	

Hintergrund 10.1

Der maligne Pleuraerguss ist eine häufige Komplikation eines Lungenkarzinoms. Wenn die systemische Behandlung versagt, sollte eine möglichst effektive und wenig eingreifende lokale Therapie verwendet werden. Die thorakoskopische Talkumpleurodese ist die wirksamste Methode, wenn sichergestellt ist, dass die Lunge ausdehnungsfähig ist [\[407\]](#), [\[1616\]](#), [\[1617\]](#), [\[1618\]](#), [\[1619\]](#), [\[1620\]](#).

Die Ergebnisse der Talkumpleurodese sind für die Applikation als thorakoskopische Poudrage bzw. als Slurry über eine Drainage als gleichwertig effektiv einzuschätzen; beide sind deutlich effektiver als eine Pleurodese mit anderen Sklerosierungsmitteln wie Bleomycin oder Tetrazyklin oder andere Chemikalien [\[1615\]](#), [\[1618\]](#), [\[1621\]](#), [\[1622\]](#).

Die respiratorische Komplikationsrate nach Poudrage (13,5 %) ist höher als nach Gabe des Talkums über eine Thoraxdrainage (5,6 %) [\[1617\]](#). Die Rate an respiratorischen Komplikationen ist bei der Verwendung von Talkum mit einer Partikelgröße über 10 µm geringer [\[1623\]](#), [\[1624\]](#). Die Poudrage kann in Allgemeinnarkose oder Lokalanaesthesie durchgeführt werden [\[1625\]](#), [\[1626\]](#), [\[1627\]](#), [\[1628\]](#), [\[1629\]](#).

Hintergrund 10.2

Die Implantation dauerhafter, getunnelter Pleurakatheter (indwelling pleural catheters (IPC)) empfiehlt sich insbesondere bei fehlender Ausdehnungsfähigkeit der Lunge (10.2). Ein IPC ermöglicht die wiederholte, selbständige Drainage eines rezidivierenden, malignen Pleuraergusses. Eine Systemtherapie stellt keine Kontraindikation für den IPC dar. Dauerdrainagen oder pleuroperitoneale Shunts sind bei gefangener Lunge einsetzbar, die Komplikationsrate ist jedoch bedingt durch Verlegung der Drainage oder Infektionen (15-21 %) hoch [\[1630\]](#), [\[1631\]](#), [\[1632\]](#).

Eine sekundäre bzw. Spontanpleurodese ist möglich. Die Ergebnisse können durch tägliche Drainage oder Talkumgabe über die Drainage verbessert werden. Die multizentrische ASAP-Studie zeigte, dass durch die tägliche Drainage signifikant häufiger eine Spontanpleurodese zu erreichen war als durch zweitägliche Drainageintervalle (47% vs. 24%) [\[1633\]](#). Ähnliche Ergebnisse lieferte die AMPLE-2-Studie: bei täglicher gegenüber Symptom-orientierter Drainage entwickelte sich häufiger eine Spontanpleurodese (37,2% vs. 11,4% nach 60 Tagen) und die Lebensqualität war höher. Die Dauer der Hospitalisierung, Letalität und Komplikationsrate unterschieden sich nicht signifikant [\[1634\]](#). Der IPC hat ein geringeres Risiko für die Notwendigkeit weiterer

invasiver pleuraler Maßnahmen als die Talkumpleurodesen [1615]. Talkumpleurodesen und IPCs können die Symptome in gleicher Weise reduzieren [1615]. IPCs sind jedoch mit einer kürzeren Hospitalisierung verbunden als die Talkumpleurodesen. Die TIME2-Studie erbrachte keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Beschwerdelinderung, Lebensqualität oder Überlebensrate zwischen IPC und Talkumpleurodese. Patienten mit IPC hatten auf der einen Seite eine kürzere Hospitalisierung (-3,5 Tage) und benötigten weniger Zweit-Interventionen (6% vs. 22%), auf der anderen Seite wiesen sie jedoch eine höhere Komplikationsrate (40% vs. 13%) und häufiger Wiedervorstellungen (23% vs. 17%) auf [1635]. Die AMPLE-Studie erbrachte keinen Unterschied bzgl. Beschwerdelinderung oder Lebensqualität, jedoch eine signifikant kürzere Hospitalisierung bei IPC-Implantation und erneut eine höhere Re-Interventionsrate nach Talkumsuspension [1636]. Zwei Metaanalysen bestätigten, dass Patienten mit IPC einen kürzeren Krankenhausaufenthalt und weniger Zweitinterventionen hatten, jedoch ein höheres Infektionsrisiko, während Überlebenszeit und Lebensqualität vergleichbar waren [1637].

Hintergrund 10.3

In Anbetracht der vielversprechenden Ergebnisse zur Systemtherapie beim Lungenkarzinom im Stadium IV, sollte die Anwendung der Systemtherapie bei der Auswahl des Verfahrens zur lokalen Ergusskontrolle ebenfalls berücksichtigt werden. Daher wird als Expertenkonferenz empfohlen, die Implantation eines IPC zu präferieren, falls die Indikation bzw. Möglichkeit zur zeitnahen Anwendung einer Systemtherapie (Chemo-/Immuntherapie) besteht und um potentielle Nebenwirkungen bzw. Verzögerungen durch eine Talkumpleurodese zu vermeiden.

10.2 Hämoptysen

Hämoptysen sind eine häufige Komplikation des Lungenkarzinoms (20 %), besonders bei zentralen Lungenkarzinomen. Etwa 3 % der Patienten versterben am Blutsturz. Die potentielle Lebensbedrohlichkeit resultiert aus der Verlegung der zentralen Atemwege durch Blut und/oder Koagula, nicht aus der hämodynamischen Konsequenz der Blutung [1638], [1639], [1640].

Blutungsquelle sind zumeist Bronchial- oder Interkostalarterien. Blutungsursache sind fragile Gefäße der Neovaskularisation des Tumors, welche durch Nekrose, Traumatisierung durch Husten oder nach iatrogener Irritation beschädigt wurden.

Eine massive Hämoptoe mit Expektorat von mindestens 200 ml Blut in 24 Stunden ist mit einer hohen Letalität von ca. 40 % behaftet [1640]. Leichte Hämoptysen erfordern häufig keine Interventionen, Patienten mit stärkeren Hämoptysen sollten jedoch einer blutstillenden Therapie mit palliativer oder kurativer Zielsetzung zugeführt werden.

10.2.1 Diagnostik

10.4	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2026
Empfehlungsgrad B	Bei einem Lungentumor mit Hämoptysen sollte eine kontrastverstärkte CT des Thorax zur Identifikation der Ursache und der Lokalisation der Blutungsquelle durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 3	[1641]	
	Starker Konsens	

Die kurative Therapie mittels Resektion des blutenden Lungenareals ist wegen der Inoperabilität des Tumors zumeist nicht möglich. Folglich stehen im Falle einer Hämoptoe zunächst die Offenhaltung der zentralen Atemwege und die Oxygenierung im Vordergrund. Die Intubation und Blockung eines kontralateralen Hauptbronchus ist effektiv, um die nicht blutende Lunge zu schützen. Dabei erleichtern großlumige Tuben die Bronchialtoilette und die bronchoskopische Intervention.

Die wichtigste diagnostische Maßnahme ist die CT. Die Sensitivität und die Genauigkeit der CT für die Detektion des Tumors bei Hämoptoe ist signifikant höher ($p < 0.001$) als für die Bronchoskopie 0.99 (95% CI: 0.97–1.00) and 0.84 (95% CI: 0.78–0.88). Die Bronchoskopie bietet keinen signifikanten Mehrwert bei Patienten mit Lungenkarzinom und Hämoptoe, wenn das CT negativ ist [\[1641\]](#).

Zur Blutungslokalisation kann die Kontrastverstärkte CT des Thorax vor Durchführung der therapeutischen Bronchoskopie einen wichtigen Beitrag leisten [\[1642\]](#). Dazu gehören auch Hinweise ob die Blutungsquelle pulmonal, bronchial oder interkostal anzunehmen ist. Diese CT liefert zusätzlich ein aktuelles Staging des Lungenkarzinoms.

10.2.2 Therapie

10.5	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad B	Bei Hämoptysen sollte eine Bronchoskopie zur Identifikation der Blutungsquelle und Blutstillung mittels lokaler Maßnahmen durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 3	[1643]	
	Starker Konsens	

10.6	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad B	Die Bronchialarterienembolisation sollte als eine effektive und sichere Methode zur Therapie massiver oder mäßiger, rezidivierender Hämoptysen angeboten werden. Bei Rezidivblutung sollte sie wiederholt werden.	
Evidenzlevel 3	[1644] , [1645] , [1646] , [1647] , [1648]	
	Starker Konsens	

10.7	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2026
EK	Bei diffusen Sickerblutungen kann eine perkutane Bestrahlung zur Blutstillung durchgeführt werden. Die Bestrahlungsdosis sollte sich am onkologischen Kontext orientieren und kann palliativ oder kurativ sein. Eine Re-Bestrahlung sollte bei Rezidivblutungen sorgfältig erwogen werden.	
	Starker Konsens	

Die Bronchoskopie dient diagnostisch der Identifikation der Blutungsquelle und therapeutisch der Entfernung von Blut und/oder Koagula. Bei der bronchoskopischen Blutstillung kommen mit der Intention der Vasokonstriktion Eiswasser und /oder vasoaktive Substanzen (z.B. 1 ml Adrenalin 1:10 000 auf 10ml isotonische NaCl-Lösung) zum Einsatz. Bei Hämoptoe kann bronchoskopisch der entsprechende Lappenbronchus mittels Ballonkatheter tamponiert werden, der nachfolgend für 24-48 Stunden belassen wird [\[1643\]](#).

Bei Fortbestand einer aktiven, frisch blutenden Hämoptoe nach lokalen Maßnahmen ist die Bronchialarteriographie und nachfolgender Bronchialarterienembolisation (BAE) klinische Praxis. Die Studienlage ist allerdings limitiert. Es liegen 12 Studien vor: Im Ergebnis dessen wird, ungeachtet des Embolisationsmaterials, eine primären Blutstillungsrate in 77-100 % der Fälle mit der BAE erreicht [\[1644\]](#), [\[1647\]](#), [\[1645\]](#), [\[1648\]](#), [\[1646\]](#) (Evidenzgrad 2b). Als Embolisate dienten vornehmlich Platin-Coils, Gelatine- und Polyvenylalkohol-Partikel, bzw. Kombinationen [\[1647\]](#), [\[1646\]](#). Ernsthafte Komplikationen, z.B. Aortendissektion, Perforation oder neurologische Defizite treten selten (2-4 %) ein [\[1645\]](#), [\[1644\]](#).

Bei diffusen Sickerblutungen aus kleinen, irregulären, intratumoralen Kapillargefäßen ist eine palliative Bestrahlung zur Blutstillung indiziert. Im Gegensatz zu akuten arteriellen Blutungen, die interventionell angegangen werden sollten, ist die palliative Bestrahlung für diffuse Blutungen ideal, da sie zur Thrombosierung kleiner Gefäße und damit zur Blutstillung führt. Gleichzeitig behandelt die palliative Bestrahlung den zugrundeliegenden Tumor und Ursache der Blutung und trägt zur lokalen Kontrolle eines Tumors an einer meist zentralen, perihilären oder mediastinalen, lebenswichtigen Lokalisation bei. Die Bestrahlungsdosis sollte in Abhängigkeit vom onkologischen

Kontext entschieden werden. Rein palliative Bestrahlungsdosen von 20-45 Gy in 5-15 Fraktionen (z.B. 4 Gy x5 Fraktionen, 3 Gy x10-15 Fraktionen) werden häufig angewandt. Bei einem lokoregionär begrenzten Tumor können höhere, bis zu kurative Bestrahlungsdosen angewandt werden (z.B. 2 Gy x 30-33 Fraktionen). Konformale Bestrahlungstechniken sollten zur optimalen Normalgewebsschonung benutzt werden.

Rezidive treten bei 9 % innerhalb des ersten Monates [1648] (Evidenzgrad 4) und bis zu 53 % innerhalb des ersten Jahres auf [1644], [1646] (Evidenzgrad 3a). Bei Rezidiven kann die BAE mit unveränderter Erfolgswahrscheinlichkeit wiederholt werden [1645], [1646], [1649] (Evidenzgrad 2b). Die Patienten profitieren hinsichtlich Palliation und Lebensdauer. Nach BAE wurde im Vergleich zu einer konservativ behandelten historischen Kontrollgruppe eine signifikante Verbesserung der medianen Überlebenszeit (138 Tage vs. 69 Tage) nachgewiesen. Letale Blutungen wurden vor allem bei Blutungs-rezidiven ohne BAE beobachtet [1646].

Blutungen zentral gelegener Tumorerläsionen sind vorzugsweise einer Laserkoagulation (Nd-YAG-Laser), Elektrokoagulation oder Argon-Plasma-Coagulation (APC) zugänglich. Damit wird in ca. 60 % der Fälle eine Blutstillung erreicht [1650]. APC erzielte im Verlauf von drei Monaten eine rezidivfreie Blutstillung [1651].

10.3 Vena-cava-superior-Syndrom

10.8	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad B	Zur Palliation des Vena- cava-superior-Syndroms kann die perkutane intravasale Stentimplantation angeboten werden. Beim therapienaiven kleinzelligen Lungenkarzinom sollte primär eine Chemo- und/oder Radiotherapie durchgeführt werden, die Stentimplantation sollte Patienten mit therapierefraktärem oder rezidivierendem Vena- cava-superior-Syndrom angeboten werden.	
Evidenzlevel 3	[1652], [1653]	
	Starker Konsens	

10.9	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2026
EK	Zur Behandlung eines Vena- cava-superior-Syndroms kann eine Radiatio oder Radiochemotherapie eingesetzt werden. Diese sollte, insbesondere wenn eine Stentimplantation nicht möglich ist, zeitnah nach Diagnosestellung beginnen. Dosis und Fraktionierung sollte sich an den Empfehlungen zur Lokalthherapie in vorherigen Kapiteln orientieren. Bei nicht-metastasierten Tumoren sollte eine lokal-kurative Therapie geprüft werden.	
	Starker Konsens	

Bis zu 40 % der Vena-cava-superior-Syndrome (VCSS) werden durch ein SCLC verursacht [1654]. Die Diagnose gründet sich auf die Symptomatik mit Zunahme des Hals- und/oder Armumfanges, Kopfschmerzen, Dyspnoe, Heiserkeit, Schluckstörungen und das Computertomogramm.

Die klinische Dramatik mit Asphyxiegefahr bei Glottisödem erfordert eine rasche, effektive Behandlung [1655], [1654]. Zur Wirksamkeit und Sicherheit unterschiedlicher Therapieoptionen liegen 5 Studien mit 103 Patienten vor, davon 93 Lungenkarzinome und zwei systematische Reviews, eine historische und eine Cochrane-Review von 2005.

Die effektivste Akutmethode ist die perkutane, endovasale Implantation eines selbst-expandierenden Wallstents in die Vena cava superior, zumeist nach Ballonangioplastie der V. cava bzw. brachiocephalica. Das Verfahren ist seit den 90er Jahren Therapiestandard und führt in 86 -100 % der Fälle innerhalb von 24-48 Stunden zu deutlicher Regredienz der Symptome [1653], [1656], [1657]. Die überwiegende Zahl der Patienten (83-93 %) bleibt während des weiteren Krankheitsverlaufs rezidivfrei [1653], [1658]. Die Methode ist sicher und gut tolerabel [1653]. Komplikationen sind sehr selten, im Schrifttum finden sich Einzelfallbeschreibungen einer Stentmigration, einer retroperitonealen Blutung und einer Thrombose der V. cava bei nicht antikoaguliertem Patienten [1656]. Die Stentimplantation in die V. cava kann zu jedem Zeitpunkt im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes erfolgreich eingesetzt werden [1657]. Eine Antikoagulation ist nicht erforderlich. Bei Nachweis von Thromben wurde unter Therapie mit niedermolekularen Heparinen keine Stentthrombosierung beobachtet.

Nach Chemotherapie oder Radiatio bzw. der Kombination beider wird eine Symptomregredienz bei 60 – 77 % der Behandelten erreicht [1652]. Ob eine palliative Strahlendosis, z.B. 20-40 Gy in 2-4 Gy pro Fraktion, oder eine definitiv-kurative Strahlendosis, z.B. 45-70 Gy in 1,5 bis 2 Gy pro Fraktion, einmal oder 2x täglich, verwendet wird, hängt vom TNM Stadium ab (Stadium I-III, vormals limited stage: definitiv-kurative Strahlendosis; Stadium IV, vormals extensive stage: palliative Strahlendosis). Beim lokal-fortgeschrittenen kleinzelligen Karzinom sollte eine konkomitante Radiochemotherapie durchgeführt werden. Für das kleinzellige Karzinom wurde eine effektive Palliation des Vena-cava-superior-Syndrom in 76.9 % der Fälle, bei kombinierter Radiochemotherapie in 83 % der Fälle erreicht. Die Besserung tritt im Unterschied zur Stentimplantation erst nach durchschnittlich 7 bis 14 Tagen ein, aber resultiert in einer dauerhaften lokalen Tumorkontrolle von ca. 50%.

Beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom liegen die Erfolgsraten beträchtlich niedriger, eine Symptomlinderung wurde mittels Chemotherapie bei 59 % der Patienten, mittels Bestrahlung bei 63 % erzielt [1652].

Grundsätzlich sollten moderne, hochkonformale Bestrahlungstechniken eingesetzt werden. Diese bestehen aus 3D-konformaler Bestrahlung, intensitätsmodulierter Bestrahlung (IMRT) oder Protonen-/Partikeltherapie. Ziel dieser konformalen Bestrahlungstechniken ist, die umliegenden Organe, z.B. Ösophagus, Lunge, Herz, Rückenmark, maximal zu schonen und dadurch Nebenwirkungen zu minimieren.

Der Effekt der medikamentösen Therapie mit Diuretika und Kortison ist nicht belegt [1655], [1659]. Die Antikoagulation kann symptomlindernd wirken [1660], [1655].

10.4 Tracheobronchiale Tumorobstruktion

10.10	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad B	Tumorkranken mit tracheobronchialer Tumorobstruktion sollten die palliativen, endoskopischen Methoden zur Behandlung angeboten werden, auch wenn die primär behandelnde Abteilung diese nicht im eigenen Haus vorhält leisten kann. Es stehen verschiedene Verfahren der Desobliteration und der lokalen Tumorbehandlung zur Verfügung.	
Evidenzlevel 3	[1661] , [1662]	
	Starker Konsens	

Bei symptomatischen Stenosen der zentralen Atemwege können endoskopische Maßnahmen zur sofortigen Linderung der Beschwerden (Luftnot, Husten, Sekretverhalt) und zur Auflösung einer poststenotischen Pneumonie führen [\[1663\]](#).

Primärziel ist die Verbesserung der Lebensqualität, eine Lebenszeitverlängerung kann durch eine Verbesserung der klinischen Gesamtsituation und die Symptomkontrolle erzielt werden.

Messbare Funktionsverbesserungen können nur erzielt werden, falls funktionsfähiges, perfundiertes Parenchym durch die Tumordesobliteration rekrutiert werden kann.

Kleine, frühe Tumore konnten bei funktionell inoperablen Patienten eradiziert werden, in Einzelfällen konnte technische Operabilität erzielt werden.

Tabelle 40: neu, Verfahren Tumordesobstruktion

Verfahren	Wirkprinzip / Methode	Indikation	Vorteile	Einschränkungen / Nachteile
Mechanische Verfahren	Physikalische Entfernung von Tumorgewebe (z. B. Zangen, Ballons)	Zentrale Tumorobstruktionen	Sofortige Öffnung der Atemwege	Keine Tumorzerstörung, nur Debulking
Lasertherapie	Thermische Zerstörung durch Laserenergie	Zentrale Tumorobstruktionen	Präzise, schnelle Wirkung	Risiko von Gewebeschäden
Elektroverfahren	Elektrokauter, Argon-Plasma-Koagulation (APC)	Zentrale Tumorobstruktionen, Blutstillung	Effektiv bei Blutungen und Tumorzerstörung	Thermisch bedingte Schäden

Verfahren	Wirkprinzip / Methode	Indikation	Vorteile	Einschränkungen / Nachteile
Kryotherapie / Kryoablation	Gewebszerstörung durch Gefrieren	Zentrale Tumorobstruktionen	Schonend, gute Gewebeerhaltung	Langsamere Wirkung
Photodynamische Therapie (PDT)	Lichtaktivierte Zytotoxizität durch Photosensibilisator	Oberflächliche, zentrale Tumor	Selektive Tumorzellzerstörung, wiederholbar	Begrenzte Eindringtiefe, Lichtschutz erforderlich
Endobronchiale Brachytherapie	Lokale Strahlenapplikation (z. B. Iridium-192)	Oberflächliche, zentrale Tumor	Hohe lokale Dosis	Vorbestrahlung
Perkutane Strahlentherapie	Präzise Strahlenapplikation von extern	Zentrale Tumorobstruktionen, Blutstillung	Keine bronchiale Intervention erforderlich	Vorbestrahlung/subakuter Effekt

10.4.1 Mechanische Verfahren, Abtragung

Exophytische Tumoranteile können mit der Kante des starren Bronchoskops, mit Zangen oder mit thermischen Verfahren abgetragen werden. Lebensqualitätsverbesserungen sind beschrieben [\[1664\]](#), [\[1665\]](#), [\[1666\]](#). Arbeiten mit dem flexiblen Bronchoskop und Ballons ist möglich, Unterstützung der Atmung durch Jet-Ventilation erleichtert die Prozedur [\[1667\]](#).

10.4.2 Lasertherapie

10.11	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad 0	Bei zentralem Tumorbefall, besonders bei Befall der Trachea und der Hauptbronchien mit exophytischem Fremdgewebe kann die Anwendung des Lasers zur sofortigen Symptomlinderung angeboten werden. Arbeiten mit dem starren Bronchoskop kann angeboten werden, besonders bei großen Tumoren in der Trachea.	
Evidenzlevel 3, 4	3: Laser 4: Bronchokop [1662]	
	Starker Konsens	

10.12	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad 0	In Einzelfällen können kleine Schleimhauttumore eradiziert werden, sofern sie auf die intraluminale Oberfläche beschränkt sind. Dies sollte nur bei inoperablen Patienten erwogen werden.	
Evidenzlevel 4		
	Starker Konsens	

Ein thermisches Verfahren zur Abtragung von intraluminalen Fremdgewebe ist die Laserkoagulation [1668], [1669]. Infrarotes Licht aus Dioden oder Nd-YAG-Lasern wird über Fasern durch den Arbeitskanal auf das Tumorgewebe geleitet. Abhängig von der Energie wird koaguliert oder vaporisiert. Die Eindringtiefe liegt bei ca. 5- 8 mm. Bei Trachealbefall kann eine Symptomverbesserung (Lebensqualität) in über 80 % der Fälle erzielt werden [1669], [1670]. Der Effekt tritt sofort ein. Bei Befall von Lappenbronchien liegt der klinische Erfolg bei ca. 40 %. Ohne lokale Differenzierung bessert sich die Lungenfunktion bei 70 – 80 % der Patienten, der Peakflow steigt um 25 %, Perfusion und Sauerstoffsättigung bessern sich in 30 % der Fälle [1671], [1672].

Das Verfahren ist sicher, die Komplikationsraten (Blutung, Perforation, Asphyxie, Brand, Pneumothorax) liegen unter 2 % [1663], [1673], [1674] (Evidenzgrad 4). Der Laserschmauch kann zu relevanten Atemwegsreizungen führen [1675]. Arbeiten mit dem flexiblen Bronchoskop ist möglich [1676], [1677], die starre Bronchoskopie wird bevorzugt und als sicherer angesehen, ohne dass dies durch Studien belegt ist [1668], [1678], [1669], [1679], [1663].

In Einzelfällen konnten bei inoperablen Patienten kleine Frühumore eradiziert werden (Fallberichte, z.B. [1669]).

Lebenszeitverlängerungen bis zu 4 Monaten sind bei palliativer Anwendung zu erwarten, falls eine komplette Rekanalisation der zuvor verschlossenen Bronchien gelingt. Diese ist größer als bei alleiniger Notfallstrahlentherapie [1677], [1680], [1670].

Der Laser kann sinnvoll mit anderen Verfahren wie Stenteinlage, Brachytherapie und perkutaner Strahlentherapie kombiniert werden [1663], [1669], [1670].

10.4.3 Elektroverfahren

10.13	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Endobronchiale Elektroverfahren wie der Argon-Plasma-Koagulator, Elektrokauter und Kryosonden können als Alternativen zum ND-YAG-Laser zur Desobliteration bei Befall der zentralen Atemwege eingesetzt werden. Die Lebensqualität wird verbessert.	
	Starker Konsens	

10.14	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad 0	In Einzelfällen können kleine Tumore der Schleimhaut eradiziert werden. Dies sollte nur bei inoperablen Patienten erwogen werden.	
Evidenzlevel 4		
	Starker Konsens	

Verschiedene Methoden zur endobronchialen Desobliteration stehen zur Verfügung, die je nach Expertise des behandelnden Arztes eingesetzt werden können [\[1663\]](#), [\[1681\]](#), [\[1682\]](#), [\[1683\]](#), [\[1684\]](#), [\[1685\]](#), [\[1686\]](#), [\[1687\]](#), [\[1666\]](#).

Mit allen Hochfrequenzstrom-Geräten ist ebenso wie bei der Laseranwendung eine sofortige Desobliteration bei zentralem Tumorbefall zu erzielen. Die Eindringtiefe des APC ist mit ca. 2 – 3 mm geringer als die des Lasers. Die zunehmende Verbreitung spricht dafür, dass die Verfahren nicht nur preiswerter sondern auch bezüglich der klinischen Anwendbarkeit dem Laser ebenbürtig sind [\[1688\]](#), [\[1682\]](#) (Evidenzgrad 4). Es gibt noch keine verwertbare Vergleichsstudie.

Neben der Schneidwirkung nutzt man besonders die Koagulationsfähigkeiten des APC. Zur Blutstillung aus zentralem Tumorgewebe ist der Argon-Plasma-Koagulator allen anderen Verfahren überlegen [\[1683\]](#), [\[1651\]](#) (Evidenzgrad 3b).

Zur Abtragung kombiniert man die Elektroverfahren sinnvoll mit einer mechanischen Abtragung. Besonders effizient ist dies in starrer Technik mit größeren Zangen. Verbesserungen von Funktion und Lebensqualität hängen wie bei der Anwendung des Lasers davon ab, wie viel rekanalisiert werden kann. Bei Trachealbefall profitieren 80 % der Patienten [\[1683\]](#) (Evidenzgrad 4).

In Einzelfällen können Früh Tumore eradiziert werden [\[1688\]](#), [\[1689\]](#) (Evidenzgrad 3b).

Der Argon-Plasma-Koagulator ist für den Nichtkontakt-Modus konzipiert. Hinweisen muss man auf die Möglichkeit, dass sich Argon-Gasembolien mit kardialen und zerebralen Folgen bilden können, falls die APC-Sonde versehentlich mit hohem Gasfluss im Inneren von Tumoren aktiviert wird [\[1690\]](#).

Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass durch endobronchiale Interventionsverfahren die Lebensqualität von Patienten und möglicherweise auch die Lebenszeit verbessert wird.

Verschiedene Methoden zur endobronchialen Desobliteration stehen zur Verfügung, die je nach Expertise des behandelnden Arztes eingesetzt werden können.

10.4.4 Kryotherapie

10.15	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad 0	Zur Kuration kleiner Schleimhauttumore kann die Kryotherapie versucht werden.	
Evidenzlevel 3	[1661]	

Ebenso wie Hochfrequenzablationssonden können flexible Kältesonden durch den Arbeitskanal starrer oder flexibler Bronchoskope an Tumore herangeführt werden [\[1691\]](#), [\[1692\]](#). Bei Anwendung der Kryotherapie tritt der Effekt mit zeitlicher Verzögerung von bis zu sechs Tagen ein. Da Knorpelgewebe eine hohe Kältetoleranz besitzt, wird das Verfahren bei vergleichbarer Effizienz als etwas sicherer angesehen als die Elektro- und Lasertherapie [\[1691\]](#). Symptomverbesserungen treten in 70 – 80 % der Fälle ein [\[1693\]](#), [\[1694\]](#), [\[1661\]](#). Eine Kombination mit Radiofrequenzablation ist möglich und kann sowohl vor als auch nach Strahlentherapie durchgeführt werden [\[1695\]](#) (Evidenzgrad 3b). Wie bei dem Laser verbessert eine vorherige, vollständige Tumorabtragung mit der Kryosonde das Outcome der Strahlentherapie [\[1696\]](#) (Evidenzgrad 4). Eine mögliche Strahlensensibilisierung und eine Sensibilisierung gegen Chemotherapeutika wird nach experimentellen Studien postuliert [\[1696\]](#), [\[1697\]](#), klinische Daten, die dies bestätigen würden, gibt es nicht.

Bei Frühstumoren unter 2 cm Längsausdehnung, die auf die Schleimhaut beschränkt sind, wurden Kurationsraten von 80 % beschrieben. Innerhalb von 4 Jahren gab es aber 28 % Lokalrezidive [\[1698\]](#).

10.4.5 Photodynamische Therapie

10.16	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Die photodynamische Therapie (PDT) ist zur Symptomkontrolle in der Palliation dem konventionellen Laser nur gering überlegen. Die Lebensqualität wird wegen der Hautsensibilisierung unverhältnismäßig beeinträchtigt. Mit den derzeit zur Verfügung stehenden Sensitizern kann eine PDT zur Palliation kaum empfohlen werden, dies kann sich ändern, falls neue Sensitizer zugelassen werden.	

10.17	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad B	Die PDT sollte zur Eradikation von Früh Tumoren unter 1 cm Durchmesser, die auf die Schleimhaut beschränkt sind, angeboten werden. Eine vorherige Untersuchung mit dem endobronchialen Ultraschall sollte erfolgen, um eine tiefere Invasion auszuschließen.	
Evidenzlevel 3	[1699] , [1701]	
	Konsens	

Bei der photodynamischen Therapie (PDT) wird ein Sensitizer Stunden bis Tage vor dem endoskopischen Eingriff (meistens intravenös) appliziert. Die Selektivität von Tumorgewebe beruht auf fehlender kompetitiver Hemmung eines Endproduktes, einer aktiven Stoffwechselleistung oder einer herabgesetzten Clearance des Sensitizers aus den Krebszellen. Bei Bestrahlung mit rotem Licht aus einer Laserquelle entstehen zytotoxische Produkte, die zum direkten Tumorzerfall oder zum Tumorfarkt durch Verschluss seiner Gefäße führen. Es gibt sehr viele Publikationen mit kleinen Fallzahlen, besonders aus Japan. Das Design der Studien ist zumeist von begrenzter Qualität. Viele Reviews und Metaanalysen mit Daten von mehr als 1200 Patienten betonen die Bedeutung der Methode [\[1699\]](#), [\[1692\]](#).

Es gibt noch immer technische Probleme, die Tumorregion vollständig und gleichmäßig auszuleuchten. Überschreitet ein invasiver Tumor die Wand, ist wegen der Lichtabschwächung eine Tumornivernichtung nicht zu erreichen. Durch Computertomographie sollte eine tiefere Invasion ausgeschlossen werden [\[1690\]](#), [\[1700\]](#), [\[1701\]](#). Der endobronchiale Ultraschall ist dem hochauflösenden CT überlegen und kann die notwendigen Informationen über den Invasionsgrad liefern [\[1702\]](#).

Bezüglich Symptomkontrolle und Lebenszeitverlängerung gibt es Hinweise auf eine Überlegenheit der PDT gegenüber dem YAG-Laser, aber die Studien weisen methodische Probleme auf [\[1703\]](#), [\[1700\]](#).

Hauptnebenwirkung der jetzt zur Verfügung stehenden Sensitizer ist die allgemeine Lichtempfindlichkeit (Sonnenbrand bei normalem Tageslicht). In der palliativen Situation ist die Methode deshalb weitgehend verlassen worden. Klinisch überzeugende Beweise, dass die noch nicht zugelassenen Sensitizer überlegen sind, gibt es derzeit nicht.

Zur Eradikation kleiner, auf die Schleimhaut begrenzter Tumore liegen gute Daten vor. Bei Tumoren < 1 cm Durchmesser wurden Kurationsraten von 92 % erzielt. Bei Tumordurchmessern > 2 cm sinkt die Kurationsrate unter 50 % [1701], [1704], [1704]. Kombiniert man PDT und Brachytherapie, steigt die Erfolgsrate wieder über 80 % [1705].

10.4.6 Bronchiale und tracheale Stents

10.18	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad 0	Die Implantation bronchialer, trachealer und tracheobronchialer Stents kann zur palliativen Behandlung symptomatischer zentraler Atemwegsstenosen angeboten werden. Der Therapieeffekt tritt sofort ein. Sie kann mit anderen Methoden (z.B. Lasertherapie, Brachytherapie) kombiniert und nicht prinzipiell als letzte verfügbare Methode eingesetzt werden. Bei Tumorregredienz können Stents grundsätzlich wieder entfernt werden. Die Stentimplantation sollte bei gegebener Indikation im Rahmen der interventionellen Versorgung jedem Patienten angeboten werden bzw. zugänglich sein.	
Evidenzlevel 3	[1706], [1707]	
	Starker Konsens	

Stents werden bei endobronchialen und endotrachealen Stenosen zur lokalen palliativen Behandlung von Dyspnoe und Retentionssymptomen eingesetzt. Zur Verfügung stehen Silikon- und selbstexpandierende Metallstents, welche in die Trachea und in zentrale Bronchien eingebracht werden. Indikationen sind im Allgemeinen symptomatisches endoluminales Tumorwachstum und/oder eine extrinsische Kompression.

Es wurden 33 Studien selektiert, die sich aus Fallberichten bzw. retrospektiven/ prospektiven Fallserien mit 1-162 Patienten zusammensetzen. Alle Studien entsprachen Evidenzgrad 4 [1708], [1709], [477], [1710], [1711], [1712], [1713], [1714], [1715], [1716], [1717], [1718], [1719], [1720], [1721], [1722], [1723], [1724], [1725], [1726], [1727], [1728], [1729], [1730], [1731], [1732], [1733], [1734], [1735], [1736], [1737]. Randomisierte Untersuchungen existieren nicht. Die Indikation bestand immer in einer symptomatischen tumorbedingten hochgradigen zentralen Atemwegsstenose.

Durch die Stentimplantation kommt es zu einer unmittelbaren und deutlichen Verbesserung des Stenosegrades und der Dyspnoe sowie von Lungenfunktionsparametern. Vereinzelt handelte es sich um Notfall-Eingriffe mit lebensrettendem Charakter. Der größte Effekt wird bei Interventionen im Bereich der Trachea erzielt. Die Erfolgsrate lag insgesamt bei über 80 %. Die lokale Kontrolle konnte in vielen Fällen über eine

lange Zeit, teils bis zum Lebensende aufrecht erhalten werden. Eine Lebensverlängerung ist zu folgern, ist aber in Ermangelung randomisierter Vergleiche nicht nachweisbar. Typische Komplikationen sind das Einwachsen von Tumorgewebe in den Stent, die Stentmigration und die Sekretverlegung mit einer Häufigkeit von jeweils 10-30 % [1706], [1738].

10.4.7 Endobronchiale Brachytherapie und perkutane Bestrahlung

10.19	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Bei Patienten mit zentral stenosierendem Tumor kann eine externe Strahlentherapie mit palliativem oder, je nach onkologischer Gesamtsituation, auch kurativer, Zielsetzung angeboten werden. Hierbei sollte die perkutane Strahlentherapie einer Brachytherapie vorgezogen werden. Stark hypofraktionierte Behandlungsregimes sollten vermieden werden.	
	Starker Konsens	

10.20	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Bei einem Tumor mit Stenose der zentralen Luftwege, insbesondere bei strahlentherapeutischer Vorbelastung, kann die endoluminale Brachytherapie im Einzelfall zur lokalen Palliation angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Bei der endoluminalen Brachytherapie wird ein radioaktiver Strahler über einen Ausfahrkatheter, der bronchoskopisch gelegt und kontrolliert werden kann, temporär endobronchial in den Lungentumor eingebracht. Dabei wird der tumorbefallene Bereich des Bronchus zuzüglich eines kleinen Sicherheitssaumes behandelt. Die Aufenthaltszeiten an den verschiedenen Haltpunkten des Strahlers, der heute ferngesteuert ohne Belastung des Personals aus- und eingefahren wird, werden vor der Therapie entsprechend der verordneten Dosis berechnet.

Randomisierte Studien zum Einsatz der Brachytherapie in der palliativen Therapie des stenosierend wachsenden Lungenkarzinoms haben deren Effektivität nachgewiesen. Nach Laserdebulking zentral stenosierender Lungentumore wird durch die endoluminale Brachytherapie die rezidivfreie Zeit im Vergleich zur alleinigen Laserintervention verlängert [1739]. Jedoch war die Brachytherapie nach der Studie von [1740] der perkutanen Strahlentherapie bei Patienten mit endoluminal wachsendem Lungenkarzinom ohne strahlentherapeutische Vorbehandlung unterlegen, für die bei weit fortgeschrittener Erkrankung eine lokal kurative Therapie nicht in Frage kam. Die perkutane Strahlentherapie führte zu einer höheren Rate an Symptomverbesserungen 8 Wochen nach Therapie und die so behandelten Patienten bedurften seltener einer erneuten lokalen Behandlung. Die endoluminale Brachytherapie kann als Boost im Anschluß an eine perkutanen Strahlentherapie zu einer verbesserten Wiederbelüftungsrate und ei-

ner längeren Dauer der Symptomreduktion bei stenosierenden, zentralen Lungentumoren führen [1741], [1742], jedoch kann auch durch eine höherdosierte perkutane Strahlentherapie eine ähnliche Steigerung des palliativen Effektes erzielt werden.

Ung et al. fanden in einer systematischen Review über die randomisierten und nicht-randomisierten, prospektiven Studien zur Palliation von Symptomen mit der Brachytherapie Ansprechraten bezüglich Dyspnoe von 24-88 %, Hämoptoe von 69-100 % und Schmerzen von 43-88 % [1743].

Auch nach strahlentherapeutischer Vorbehandlung können mit der endobronchialen Brachytherapie längerandauernde Tumorrückbildungen erzielt werden [1744]. Risiken der Brachytherapie sind die Ausbildung von Fisteln und Blutungen.

Dosierung der endobronchialen Brachytherapie: Der makroskopisch sichtbare Tumoranteil sollte in Bronchuslängsrichtung sicher erfasst werden. Der Afterloadingkatheter sollte in Bronchusmitte zentriert werden. Übliche Dosen pro Fraktion reichen von 5-10 Gy, appliziert mit hoher Dosisleistung (HDR). Die Dosierung erfolgt in der Regel berechnet auf 10 mm Achsabstand. Zusätzlich zu einer perkutanen Strahlentherapie wird die Brachytherapie in einer Dosierung von 2 x 4,8 bis 2 x 7,5 Gy mit einem Zeitabstand von mindestens einer Woche eingesetzt [1741]. Als alleinige Maßnahme wurden von der American Endocurietherapy Society eine Dosierung von 4 x 5 Gy empfohlen, aber es wurden auch Einmalbestrahlungen von 1 x 10 Gy eingesetzt [1745].

Im Einzelfall kann die Brachytherapie bei bronchoskopisch nachgewiesenen, frühen, invasiven oder in situ Karzinomen in kurativer Intention zum Einsatz kommen, wenn eine chirurgische Resektion hier nicht bevorzugt wird [1692].

Als Alternative zur endoluminalen Brachytherapie stehen die Methoden der perkutanen Präzisionsstrahlentherapie zur Verfügung. Deren Vorteil ist, dass keine bronchiale Intervention erforderlich ist und die mit dem Linearbeschleuniger präzise applizierte Dosis homogen auch tiefere Gewebsschichten erreichen kann. Der Effekt ist subakut, tritt also innerhalb von Tagen oder Wochen ein und besteht sowohl der einer Volumenreduktion des obstruierenden Tumors, als auch in der Behandlung von Blutungen, insbesondere bei Sickerblutungen als kleineren Tumorgefäßen (siehe auch 10.2.1.2.). Mehrere kleinere randomisierte Studien, die zuletzt 2012 in einer Cochrane Metaanalyse [1746] zusammengefasst wurden, haben gezeigt, dass zumindest beim NSCLC die perkutane Bestrahlung für die Palliation thorakaler Symptome effektiver ist als die Brachytherapie. Prinzipiell kann die perkutane Bestrahlung sowohl mit palliativer Intention als auch, bei nicht metastasierten Tumoren, mit kurativer Intention analog der oben aufgeführten Prinzipien für die Behandlung von NSCLC und SCLC durchgeführt werden. Mit rein palliativer Intention können thorakale Symptome effektiv verbessert werden. Dabei zeigte eine weitere Cochrane Metaanalyse von [1089], die 14 randomisierte Studien einschloss, dass hypofraktionierte Therapie-regimes im Vergleich zu eher normofraktionierten Regimes bezüglich Palliation und Survival zwar isoeffektiv, aber möglicherweise toxischer sind.

11 Psychoonkologische Versorgung von Patienten mit Lungenkarzinomen

Zur psychoonkologischen Versorgung liegt ebenfalls eine S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie vor, die auch für Patienten mit Lungenkarzinom gültig ist: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie>.

In der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten wird auf die unten aufgeführten Themen detailliert eingegangen. In der Leitlinie wird auch konkret auf spezifische Belastungen von Patienten mit einem Bronchialkarzinom nach Lungenresektion eingegangen (siehe Markierung unten).

- Definition und Grundprinzipien der Psychoonkologie
 - Definition
 - Ziele
 - Aufgabenbereiche und Maßnahmen
 - Bedürfnisse nach Information und psychosozialer Versorgung
- Strukturelle Voraussetzungen psychoonkologischer Versorgungsbereiche
 - Stationäre Versorgungseinrichtungen
 - Ambulante psychoonkologische Versorgungseinrichtungen
 - Einrichtungen der palliativen Versorgung
 - Selbsthilfegruppen
 - Sektorenübergreifende Koordination der psychoonkologischen Versorgung
- Psychosoziale Belastungen
 - Lebensqualität und ihre Erfassung
 - Körperliche, psychische, soziale und spirituelle/religiöse Probleme
 - Psychoonkologisch relevante Funktionsstörungen
 - Die Häufigkeiten von subsyndromalen psychischen Belastungen
- Psychische Komorbidität
 - Risikofaktoren, die das Auftreten psychischer Störungen begünstigen
 - Psychische Störungen gemäß ICD-10 /DSM-IV-Klassifikation
- Diagnostik
 - Aufgaben und Besonderheiten
 - Screening
 - Diagnostische Verfahren
 - Ablauf des diagnostischen Prozesses
- Psychoonkologische Interventionen
 - Konzepte und allgemeine Grundlagen für die Indikationsstellung psychoonkologischer Behandlung
 - Entspannungsverfahren und Imaginative Verfahren
 - Psychoedukation

- Psychotherapeutische Interventionen
 - Psychosoziale Beratung
 - Künstlerische Therapien
- Ergänzende Therapien
 - Psychopharmakotherapie
 - Ergotherapie
 - Physio- und Bewegungstherapie
- Besonderheiten einzelner Diagnosegruppen und ihrer Behandlung
 - Sexualstörungen
 - Beeinträchtigungen nach Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender allogener Stammzelltransplantation
 - Beeinträchtigungen nach Entfernung des Kehlkopfes bei Larynxkarzinom
 - Spezifische Belastungen infolge der Behandlung von Patienten mit gastro-intestinalen Tumoren
 - Spezifische Belastungen von Patienten mit einem Bronchialkarzinom nach Lungenresektion
- Patientenzentrierte Kommunikation
 - Definition von patientenzentrierter Kommunikation
 - Wirksamkeit von patientenzentrierter Kommunikation
 - Grundprinzipien der patientenzentrierten Kommunikation
 - Fortbildungsmaßnahmen zur Verbesserung der kommunikativen Kompetenz der Behandler und deren Wirksamkeit
- Qualitätssicherung
 - Strukturqualität
 - Prozessqualität
 - Ergebnisqualität

12 Supportive Behandlung beim Lungenkarzinom

Zur supportiven Therapie von onkologischen Patienten gibt es eine S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie, die auch für Patienten mit Lungenkarzinom gültig ist: Siehe: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie>

In der S3-Leitlinie zur supportiven Therapie von onkologischen Patienten wird auf die folgenden Themen detailliert eingegangen:

- Tumorthherapie induzierte Anämie
- Prophylaxe der Tumorthherapie induzierten Neutropenie mit granulopoetischen Wachstumsfaktoren
- Tumorthherapie induzierte Nausea und Emesis
- Tumorthherapie induzierte Diarrhoe
- Orale Mucositis durch systemische Tumorthherapie
- Tumorthherapie induzierte Hauttoxizität
- Neurotoxizität – Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie (CIPN)
- Ossäre Komplikationen
 - Ossäre Manifestationen
 - Medikamentöse Intervention
 - Chirurgische Intervention
 - Strahlentherapeutische Intervention
 - Radionuklidtherapie
 - Therapie assoziierte Osteoporose
- Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie
 - Radiogene Enteropathie/ Enteritis
 - Chronische Enteropathie/ Enteritis- Therapie der chronischen Diarrhoe
 - Radiogene Proktitis
 - Späte radiogene Proktitis
 - Radiodermatitis
 - Osteoradionekrose (ORN)
 - Radiogene Mukositis
 - Radiogene Xerostomie
 - Radiogene Pneumonitis
 - Radiotherapie induzierte Nausea und Emesis
 - Strahlenfolgen an Gehirn und Rückenmark
- Paravasate
- Immunvermittelte Nebenwirkungen (irAE) durch Immuncheckpoint-Inhibitoren
- Kardiotoxizität

13 Komplementärmedizin

Zur Komplementärmedizin gibt es eine S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie, die auch für Patienten mit Lungenkarzinom gültig ist:

[S3-Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung onkologischer PatientInnen](#)

In der S3-Leitlinie zur Komplementärmedizin wird auf die folgenden Themen detailliert eingegangen:

Patienteninformation und -aufklärung

- Akupunktur
- Akupressur
- Anthroposophische Medizin
- Homöopathie
- Klassische Naturheilverfahren
- Hydro-/ Balneotherapie
- Meditation
- Mindfulness-based Stress Reduction (MBSR)
- Multimodale und Integrative Verfahren
- Tai Chi/ Qigong
- Yoga
- Bioenergiefeldtherapien
- Reiki
- Therapeutic Touch
- Healing Touch
- Polarity Therapie
- Chirotherapie/ Osteopathie/ Cranio- Sacral-Therapie
- Hyperthermie: Elektro- und Ganzkörperhyperthermie
- Reflextherapie
- Schwedische Massage
- Shiatsu/ Tuina
- Sport/ Bewegung
- Carnitin
- Folsäure
- Ketogene Diäten
- Selen
- Vitamin B1
- Vitamin B6
- Vitamin B12
- Amygdalin/ « Vitamin B17
- Vitamin C
- Vitamin D
- Vitamin E
- Vitaminkombinationen
- Spurenelement Zink
- Enzyme (Proteasen): Bromelain, Papain, Mischpräparate
- Aloe vera
- Baldrian

- Boswellia
- Cimicifuga racemosa (Traubensilberkerze)
- Ginkgo
- Ginseng
- Granatapfel
- Guarana
- "Heilpilze"
- Ingwer
- Mistel
- Johanniskraut
- Katzenkralle
- Leinsamen
- Mariendistel (Silybum marianum)
- Rhabarber
- Curcumin
- Epigallocatechingallat
- Isoflavone
- Lycopin
- Resveratrol
- Methadon
- Zeolithe
- Cannabinoide
- Artemisia Annua

14 Palliativmedizinische Behandlung beim Lungenkarzinom

Bezüglich palliativmedizinischer Aspekte, unabhängig der zugrunde liegenden Diagnose, wird auf die S3-Leitlinie Palliativmedizin des Leitlinienprogramms Onkologie verwiesen.

Siehe: [S3 Leitlinie Palliativmedizin \(Leitlinienprogramm Onkologie\)](#)

Die Themen Dyspnoe, Schmerz und Betreuung im Terminalstadium wurden aufgrund der Häufigkeit und Relevanz bei Patienten mit metastasiertem Lungenkarzinom im Kapitel 14 in gekürzter Fassung anhand der S3-Leitlinie Palliativmedizin (Langversion 2.2, 2020) [S3 Leitlinie Palliativmedizin \(Leitlinienprogramm Onkologie\)](#) adaptiert bzw. überarbeitet. Wörtliche Übernahmen sind durch Anführungszeichen kenntlich gemacht. In der S3-Leitlinie Palliativmedizin gibt es darüber hinaus viele weitere für diese Patientengruppe relevante Themen wie z.B. Therapiezielfindung und Kriterien zur Entscheidungsfindung, Fatigue, Angst oder Todeswünsche, auf die wir an dieser Stelle verweisen.

14.1 Definition palliative Behandlung

Palliativmedizin ist ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien, die mit den Problemen konfrontiert sind, die mit lebensbedrohlichen Erkrankungen einhergehen, und zwar durch Vorbeugen und Lindern von Leiden, durch frühzeitiges Erkennen, und sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen belastenden Beschwerden körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art (Definition Palliative Care WHO 2002).

14.2 Dyspnoe

14.2.1 Einleitung

Dyspnoe ist ein komplexes, multidimensionales und subjektives Symptom [\[1747\]](#), [\[1748\]](#). Physikalische, psychologische, emotionale und funktionelle Faktoren beeinflussen die Einschränkungen der Atmung. Diese Faktoren sowie die subjektive Wahrnehmung des Patienten, bestimmen den Schweregrad der Dyspnoe und die Beeinträchtigung der Lebensqualität [\[1749\]](#). „Atemnot ist ein häufiges Symptom bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Krebserkrankung. Eine Registererhebung bei 5.014 Krebspatienten in stationären Palliativ- und Hospizeinrichtungen in Deutschland in den Jahren 2006–2008 ergab eine Atemnot-Prävalenz von 53,4 % [\[1750\]](#). Die höchste Prävalenz zeigten Patienten mit Lungenkrebs (74,3%). Diese Ergebnisse werden durch Daten aus anderen Ländern bestätigt [\[1751\]](#), [\[1752\]](#), [\[1753\]](#). Krebspatienten mit einer pulmonalen, pleuralen oder mediastinalen Beteiligung leiden häufiger und stärker unter Atemnot [\[1751\]](#), [\[1754\]](#). In der Endphase einer Krebserkrankung nehmen Häufigkeit und Schwere von Atemnot zu [\[1753\]](#), [\[1755\]](#), [\[1756\]](#).“ [\[549\]](#)

Die tumorbedingten Ursachen für Dyspnoe bei Patienten mit Lungenkarzinom sind vielfältig (siehe folgende Tabelle).

Tabelle 41: Ursachen und Therapie der Dyspnoe bei Lungenkarzinom

Symptom/ Krankheitsmanifestation	Lasertherapieoptionen	Leitlinienkapitel
Tracheobronchiale Tumorobstruktion	Lasertherapie, Argon-Plasma-Koagulation, Kryotherapie, photodynamische Therapie, bronchiale und tracheale Stents, endobronchiale Brachytherapie	Kapitel 10 Behandlung des Lungenkarzinoms mit interventionellen Verfahren
Pleuraerguss	Punktion, Drainage, Thorakoskopie, Pleurodese	
Vena-cava-superior-Syndrom	Intravasale Stentimplantation, Radiatio	
Perikarderguss, Perikardtamponade	Perikarddrainage, Perikardiodese	
Pneumothorax	Thoraxdrainage	Kapitel 10 Behandlung des Lungenkarzinoms mit interventionellen Verfahren
Pulmonale Tumor-manifestation	Chemotherapie	Kapitel 8 Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms
Lymphangiosis carcinomatosa	Chemotherapie	Kapitel 9 Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms
Aszites	Entlastungspunktion	
Obstipation	Medikamentös-physikalische Interventionen	

14.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei Patienten mit Lungenkarzinom soll das Symptom Atemnot durch die subjektive Beurteilung des Patienten erfasst werden, z. B. im Rahmen einer mehrere Symptome einschließenden Erfassung.	
	Konsens	

14.2	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Wenn eine ursächliche Therapie der Atemnot möglich ist, soll diese vor oder parallel zu einer symptomatischen Therapie durchgeführt werden. Dabei soll Folgendes berücksichtigt werden: • Abwägung der medizinischen Indikation • Belastung sowie Nutzen für den Patienten • Patientenwille	
	Konsens	

Hintergrund

Die Empfehlungen wurden anhand der auf einem Expertenkonsens basierenden Empfehlungen der S3-Leitlinie Palliativmedizin adaptiert. Folgende Modifikationen der ursprünglichen Empfehlungen wurden vorgenommen:

Die Empfehlungen der S3-Leitlinie Palliativmedizin sind für die Zielgruppe „Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankungen“ formuliert. In dem Adaptionsprozess für die S3-Leitlinie Lungenkarzinom wurde überprüft, welche Empfehlungen Auswirkungen auf die Zielgruppe „Patienten mit einer nicht-heilbaren Lungenkarzinom-erkrankung“ (NSCLC IV bzw. SCLC extensive disease) haben. Diese Zielgruppe wurde bei der Übertragung in die aktuelle Leitlinie benannt.

„Objektive Messverfahren (z.B. Blutgasanalyse, Lungenfunktionstest) oder Parameter (z.B. erhöhte Atemfrequenz) korrelieren insbesondere in fortgeschrittenen Krankheitsstadien nur unzureichend mit dem subjektiven Erleben und sind daher nicht geeignet für die Erfassung von Atemnot [\[1757\]](#).“[\[549\]](#)

„Da Atemnot ein mehrdimensionales und multifaktorielles Symptom ist, das durch physische (und funktionale), emotionale, kognitive, spirituelle und soziale Dimensionen des Menschen moduliert wird, kann Atemnot im Rahmen einer ausführlicheren Erfassung weiter differenziert werden [\[1758\]](#). Um diese Dimensionen angemessen zu erfassen, werden drei Bereiche für die Erfassung beschrieben (siehe die folgende Tabelle).“[\[549\]](#)

Tabelle 42: Dimensionen und Outcomes von Atemnot und ihre Erfassungsinstrumente

Dimensionen	Outcomes	Erfassung
Sensorisches Erleben der Atemnot	Intensität/ Schweregrad/ Stärke der Atemnot	Einzelfrage, numerisch oder kategorial (z.B. NRS 0-10, VAS, mod. Borg Skala)
Emotionale Belastung durch die Atemnot	Unangenehmes Gefühl durch Atemnot	Einzelfrage (z.B. NRS) oder Mehrfachfragen (z.B. HADS für Angst/ Depressionen)
Beeinträchtigung durch die Atemnot	Beeinträchtigung bzgl. Arbeit, Funktion, Lebensqualität, soziale Kontakte u.a.	Eindimensional (z.B. MRC-Skala für Funktion/Belastungs-toleranz) oder multidimensional (z.B. CRQ; EORTC-QLQ-C15-Pal für Lebensqualität)
(adaptiert von: [1759])		

In Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten, dem Schweregrad des Symptoms, dem Krankheitsstadium, seiner Belastbarkeit, den Begleiterkrankungen und der Verfügbarkeit sollten die Möglichkeiten einer kausalen Therapie geprüft werden. „Bei allen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen stehen die Angemessenheit für die Situation des Patienten und der Patientenwille im Vordergrund.“ [\[549\]](#)

14.2.2 Medikamentöse Therapie

Für die medikamentöse Therapie der Atemnot bei Patienten mit einer Lungenkarzinomkrankung sind die Schlüsselempfehlungen bzw. Statements der S3-Leitlinie Palliativmedizin zu beachten [\[549\]](#). Aufgrund der hohen Atemnot-Prävalenz bei Patienten mit einer Lungenkarzinomkrankung wurden relevante Schlüsselempfehlungen zur medikamentösen Therapie der Atemnot bei Lungenkarzinompatienten in dem Adaptionsprozess der S3-Leitlinie Lungenkarzinom an die S3-Leitlinie Palliativmedizin übernommen.

14.2.2.1 Opiate

14.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit Lungenkarzinom und Atemnot sollen orale oder parenterale Opi- oide zur symptomatischen Linderung von Atemnot eingesetzt werden. <i>Cave: ursächliche Therapie der Atemnot sind zu berücksichtigen (siehe Empfeh- lung 14.2.)</i>	
Evidenzlevel 1	[1758] , [1760] , [1761] , [1762] , [1763] , [1764] , [1765] , [1766] , [1767] , [1768] , [1769] , [1770] , [1771] , [1772] , [1773] , [1774] , [1775]	
	Konsens	

14.4	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	Es gibt keinen Hinweis, dass eine lege artis durchgeführte Therapie der Atemnot bei Patienten mit Lungenkarzinom mit Opioiden zu einer klinisch relevanten Atemdepression führt.	
Evidenzlevel 1	[1776] , [1777] , [1778] , [1779] , [1762] , [1763] , [1764] , [1765] , [1766] , [1767] , [1768] , [1769] , [1770] , [1775]	
	Konsens	

Hintergrund

„Opiode sind die einzige Medikamentengruppe mit einer ausreichenden Studienevidenz bezüglich der symptomatischen Linderung von Atemnot [\[1775\]](#), [\[1771\]](#).“[\[549\]](#)

„Der Wirkmechanismus ist nur unvollständig verstanden [\[1759\]](#). Opioid-Rezeptoren sind im gesamten kardiorespiratorischen System beschrieben und an der Vermittlung des lindernden Effektes beteiligt [\[1780\]](#). Untersuchungen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zeigen, dass endogene Opiode eine wichtige Rolle bei der Modellierung der Wahrnehmung von Atemnot spielen [\[1781\]](#). Studien mittels fMRT (funktionelle Magnetresonanztomographie) weisen auf eine ähnlich enge Verbindung von Atemnot und Emotionen wie beim Schmerz hin, wobei geringere Atemnot mit reduzierter Aktivität in emotionsrelevanten Arealen wie der Inselrinde und gleichzeitig erhöhter Aktivität im zentralen Höhlengrau einhergeht [\[1782\]](#), [\[1783\]](#). Dies wird mit der Wahrnehmung der emotionalen Empfindung der Atemnot als „unangenehm“ (unangenehmes Gefühl durch Atemnot oder Unangenehmheit, im engl. unpleasantness) in Verbindung gebracht [\[1784\]](#). Opiode können neben einer Linderung von Atemnot auch zu reduzierter Aktivität in diesen Hirnarealen führen [\[1785\]](#).

Im Review von Barnes gab es einen starken Effekt für Morphin und Dihydrocodein, Für Hydromorphon,orales Diamorphin (in Deutschland nicht im Handel) [\[1775\]](#), Oxycodon oder Fentanyl konnte kein Effekt gezeigt werden. Basierend auf klinischen Erfahrungen geht die Leitliniengruppe Palliativmedizin von einer Wirksamkeit auch der bisher nicht getesteten Opiode und Applikationsformen (außer vernebelt bzw. inhalativ) aus.

Die klinische Erfahrung und externe Evidenz weisen darauf hin, dass die mittlere, effektive Dosis zur Linderung von Atemnot in der Regel niedriger liegt als zur Linderung von Schmerz [\[1786\]](#).“[\[549\]](#) „Die Opioid-Therapie zur Linderung von Atemnot sollte deshalb mit einer niedrigen Dosis begonnen werden mit anschließender Titration bis zur wirksamen Linderung der Atemnot. Bei Verwendung von retardierten Opioiden scheint die Reduktion der Atemnot größer zu sein als bei schnell freisetzenden Opioiden [\[1787\]](#). Die Mehrheit der Patienten erfährt eine Symptomlinderung bei einer Tagesdosis von 10–30 mg Morphin p. o.[\[1786\]](#). Wenn Patienten bereits Opiode, z. B. zur Schmerztherapie erhalten, muss ggf. die bestehende Opioid-Dosis erhöht werden, um eine zusätzliche Linderung der Atemnot zu erreichen.“[\[549\]](#)

„Aus Angst vor einer Atemdepression gibt es nach wie vor Vorbehalte in der Verwendung von Opioiden. Keine der durchgeführten klinischen Studien konnte eine klinisch relevante Atemdepression, einen Abfall der Sauerstoffsättigung oder einen Anstieg des pCO₂ nachweisen, unabhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung und unabhängig davon, ob die Patienten opioidnaiv oder opioidentolerant waren [1764], [1788], [1786], [1789]. Es ist eine wichtige Aufgabe, über diesen Sachverhalt ausdrücklich aufzuklären, damit diese hochwirksame Therapie Patienten mit Atemnot nicht vorenthalten wird.“ [549]

Gegen mögliche opioidbedingte Nebenwirkungen (insbesondere Übelkeit und Obstipation) sollte eine Prophylaxe erfolgen [1748].

14.2.2.2 Benzodiazepine

14.5	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit Lungenkarzinom können Benzodiazepine zur Linderung von Atemnot eingesetzt werden, wenn die Behandlung mit Opioiden nicht wirksam ist.	
Evidenzlevel 1	[1790], [1791]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

„Benzodiazepine werden in der Palliativmedizin bei Patienten mit Atemnot häufig eingesetzt und die klinische Erfahrung wird bezüglich der Wirksamkeit als gut bewertet, insbesondere bei Patienten mit einer verstärkten Angst- oder Panikreaktion. Es liegt jedoch keine Studienevidenz für die wirksame Linderung der Atemnotintensität durch Benzodiazepine vor [1792].“ [546]

„Trotz der fehlenden externen Evidenz, aber aufgrund guter klinischer Erfahrungen wird die Therapie mit Benzodiazepinen als Zweit- bzw. Drittlinietherapie von der Leitliniengruppe Palliativmedizin empfohlen (offene „Kann“-Empfehlung), insbesondere wenn die Behandlungen mit Opioiden oder nicht-medikamentösen Verfahren nicht ausreichend wirksam sind oder eine zusätzliche Angst- bzw. Panikkomponente vorliegt. Eine Kombinationstherapie mit Opioiden wird vor allem bei Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium oder in der Sterbephase empfohlen [1768], [1793]. Es wird eine niedrige Startdosis gewählt und ggf. die Dosis nach Wirksamkeit angepasst (siehe Tabelle [Tabelle 43](#)) [Anm. d. Red.: in S3-Leitlinie Palliativmedizin]“. [549]

Tabelle 43: Dosierungsempfehlungen für Lorazepam und Midazolam

Benzodiazepin	Dosierung
Lorazepam	0,5-1,0 mg alle 6-8 Std. p.o./s.l.
Midazolam	2,5-5 mg /4 h s.c., 10-30 mg/24 Std. s.c.

14.2.3 Nichtpharmakologische Maßnahmen

14.2.3.1 Sauerstoff

„Es gibt ... keinen Nachweis für die Wirksamkeit von Sauerstoff zur symptomatischen Therapie der Atemnot bei nicht-hypoxämischen Krebspatienten [1794], [1795], [1796], [1797].“ [549] „Da eine Sauerstofftherapie teuer, ressourcenaufwändig und mit potentiellen Nebenwirkungen verbunden ist (z. B. Austrocknung der Schleimhäute, Einschränkung in der Beweglichkeit, Explosionsgefahr bei gleichzeitigem Rauchen), sollen zunächst weniger belastende Therapieoptionen (z. B. Stand- oder Handventilatoren) überprüft werden und das Ansprechen des Patienten individuell getestet werden.“ [549]

14.2.3.2 Nichtmedikamentöse Therapie

„Allgemeinmaßnahmen und nicht-medikamentöse Maßnahmen spielen bei der Behandlung der Atemnot entweder alleine oder in Kombination mit Medikamenten eine große Rolle, da Medikamente alleine oft nicht den gewünschten Effekt zeigen. Atemnot hat eine ausgeprägte affektive Komponente, bei der Emotionen, Persönlichkeit, Gedächtnis und Erwartungen die Wahrnehmung von Atemnot beeinflussen [1798]. Da Atemnot (und insbesondere Atemnotattacken) bei vielen Patienten Angst und Panik auslösen kann, sollten dem Patienten zudem entsprechende Maßnahmen zur Reduktion von Angst als Teil der nicht-medikamentösen Maßnahmen angeboten werden. Jede Technik, die der Patient für sich selbst zu einem gewünschten Zeitpunkt verwenden kann, fördert das Selbstvertrauen und die Eigeninitiative. Hierdurch wird das Risiko für Depressionen vermindert und die Lebensqualität der Patienten erhöht.“ [549]

Simon, ST, Weingärtner, V, Higginson, IJ, Benalia, H, Gysels, M, Murtagh, FE, et.al. "i can breathe again patients self-management strategies for episodic breathlessness in advanced disease derived from qualitative interviews.. j pain symptom manage p. https: interviews. data-litref_json='[{"id": "791366", "tag": "Simon, ST 2016,#ID 791366"}]' data-linktype="litref">[Simon, ST et al. 2016].“ [549]

„Zu den Allgemeinmaßnahmen zur Linderung von Atemnot zählen Edukation, Information, Anleitung zu ökonomischer Mobilität, Anpassung des Tagesrhythmus an die schwankende Atemnotintensität, Kühlung des Gesichts durch offenes Fenster, Handfächer oder Ventilator sowie die Einbindung von Angehörigen insbesondere mit dem Ziel, bei starker Atemnot Hektik und Panik zu reduzieren und beruhigend auf den Patienten einzuwirken.“ [549]

Simon, ST, Weingärtner, V, Higginson, IJ, Benalia, H, Gysels, M, Murtagh, FE, et.al. "i can breathe again patients self-management strategies for episodic breathlessness in advanced disease derived from qualitative interviews.. j pain symptom manage p. https: interviews. data-li-

tref_json=[{"id": "791366", "tag": "Simon, ST 2016,#ID 791366"}]' data-linktype="litref">[Simon, ST et al. 2016]. Es ist wichtig, Notfallmaßnahmen für Atemnotattacken bereit zu halten, die auch in Form von Übungen/Ritualen eingeübt werden können ...[\[1799\]](#), [\[1800\]](#), [\[1801\]](#).“[\[549\]](#)

„Bei den nicht-medikamentösen, evaluierten Therapieverfahren sind Handventilator, Gehhilfen und Entspannungsübungen wirksam und in der Praxis gut einsetzbar [\[1802\]](#), [\[1803\]](#), [\[1804\]](#).“[\[549\]](#) „Ein Rollator, Gehstock oder andere Gehhilfen fördern die Mobilität des Patienten und können dadurch den Kreislauf Atemnot – Bewegungseinschränkung – Immobilität – Atemnot durchbrechen [\[1801\]](#). Außerdem haben die Patienten bei verlängerter Gehstrecke weniger Atemnot, vermutlich durch eine Unterstützung der Atemhilfsmuskulatur aufgrund einer Stabilisierung des Schultergürtels. Durch eine Zunahme der körperlichen Aktivität wird zudem die Eigeninitiative gefördert und dadurch die Lebensqualität gesteigert. Entspannungsübungen greifen an der emotionalen Komponente der Reaktion auf die Wahrnehmung von Atemnot an, z. B. Angst oder Panik.“[\[549\]](#)

Gezielte physiotherapeutische Maßnahmen haben sich begleitend in allen Phasen der Lungenkrebserkrankung als günstig für die Symptomkontrolle und Stärkung der individuellen Coping- Strategien gezeigt [\[1805\]](#). Sie umfassen Massagen, Inhalationen, Atem- und Aromatherapie.

14.3 Schmerzen

14.3.1 Definition

„Nach der Definition der International Association for the Study of Pain (IASP) ist Schmerz „ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebsschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen beschrieben wird [\[1806\]](#). Neben der physischen Komponente (Nozizeption) spielen psychische, soziale und spirituelle Dimensionen eine Rolle bei Tumorschmerzen. Cicely Saunders prägte in diesem Sinne den Begriff des „Total Pain“, der die Interrelationalität physischer, psychischer, sozialer und spiritueller Komponenten von Schmerzen bezeichnet [\[1807\]](#)“ [\[549\]](#). Die subjektive Wahrnehmung von Schmerz ist Ergebnis komplexer Interaktion externer und interner physischer, psychischer, sozialer und spiritueller Faktoren [\[1808\]](#), [\[1805\]](#). Schmerz ist ein körperliches Symptom, dessen Charakter und Ausmaß nur der Patient selbst beurteilen kann. Bei Tumorpatienten sind Schmerzen überwiegend tumorbedingt (60-90%), seltener therapiebedingt (10-25%), tumorassoziiert (5-20%) oder tumorunabhängig (3-10%). Zu unterscheiden sind Nozizeptorschmerzen, die durch die direkte Reizung von Schmerzrezeptoren ausgelöst werden, und neuropathische Schmerzen, welche durch Irritation und Kompression peripherer Nerven entstehen.

14.3.2 Schmerzerfassung

„Eine Basisdiagnostik zur Schmerzanalyse stellt eine notwendige Voraussetzung für eine rationale Schmerztherapie dar.“ [\[549\]](#) „Zu Beginn und im Verlauf sollten Patienten (mit einer Lungenkarzinomerkrankung - Anmerkung des Verfassers) nach dem Vorhandensein von Schmerzen befragt und untersucht werden. Dies sollte Teil der Symptomerfassung sein. Die Basisdiagnostik dient zur Erfassung der Ausbreitung und Dynamik der Schmerzen, der Schmerzursache (tumor- und therapiebedingt, unabhängig von Krebserkrankung und Therapie), des Schmerztyps (nozizeptiv, neuropathisch) und der Schmerzintensität. Die Lokalisation der Schmerzbereiche (mit/ohne Ausstrahlung) kann in einer Körperzeichnung dokumentiert werden. Die Schmerzintensität

kann z. B. mittels einer vierstufigen verbalen Rating-Skala (VRS) erfasst werden: keine, leichte, mittlere und starke Schmerzen [1809] oder einer elfstufigen numerischen Ratingsskala (NRS, 0–10).“ [549]

14.3.3 Medikamentöse Schmerztherapie

Für die medikamentöse Schmerztherapie bei Patienten mit Lungenkarzinom liegen keine gesonderten Studien vor. Für die differenzierte Schmerztherapie wird auf die S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ verwiesen. [549] Für das Kapitel Tumorschmerz erfolgte hier eine Übersetzung und Adaption der 2012 publizierten europäischen EAPC/Caraceni-Leitlinie für medikamentöse Tumorschmerztherapie für Deutschland [1810].

Mittlere bis starke Tumorschmerzen sind häufig und treten bei 70–80 % der Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Krebserkrankung auf. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand können Tumorschmerzen bei fast allen Patienten gelindert werden [639]. Daten aus Umfragen und Beobachtungsstudien belegen, dass dennoch viele Patienten unter mittleren oder starken Schmerzen leiden und keine angemessene Therapie erhalten [640].

Gemäß der Leitlinie sollten bei Patienten mit leichten bis mittleren Tumorschmerzen, die nicht ausreichend durch Nicht-Opioide-Analgetika (Metamizol, NSAR, Paracetamol) entlastet sind, zusätzlich orale Stufe-II-Opioide oder niedrigdosierte Stufe III-Opioide zur Anwendung kommen [1810], [1811], [1812]. Für Patienten mit mittleren bis starken Tumorschmerzen werden orale Stufe-III-Opioide wie Morphin, Hydromorphon und Oxycodon empfohlen [1813], [1814], [1815], [1816], [1817]. „Levomethadon wird bisweilen als Alternative zu oralem Morphin angesehen [1810]. Aufgrund seiner speziellen pharmakokinetischen Eigenschaften und einer sehr langen und unvorhersehbaren Halbwertszeit [1818] ist jedoch eine sorgfältige, individualisierte Dosiseinstellung erforderlich.“ [549] Transdermale Fentanyl- und Buprenorphin-Trägersysteme sind alternative Präparate bei Patienten mit Schluckstörungen [1810], [1811]. Sie „ermöglichen eine langsame Erhöhung des Medikamentenspiegels mit sehr langer Halbwertszeit (mehrere Tage) und mit einer langen Latenzzeit vor Erreichen eines konstanten Wirkstoffspiegels [1819].“ [549] „Eine parenterale Opioid-Gabe kann erforderlich sein bei Patienten, die nicht schlucken können, unter Übelkeit und Erbrechen leiden, oder bei Patienten am Lebensende, die aufgrund von Schwäche oder Erschöpfung keine orale Medikation mehr zu sich nehmen können [1820], [1821]. Die subkutane Verabreichung von Morphin und Hydromorphon wird in diesem Fall als Methode der ersten Wahl empfohlen.“ [549] Bei Opioidtherapie ist eine kontinuierliche Obstipationsprophylaxe zu beachten [1810], [1822]. Durchbruchschmerzen sollen mit oralen, schnell freisetzungsfähigen Opioiden oder mit transmucosalen Fentanyl-Darreichungsformen behandelt werden [1810], [1823], [1824].

14.4 Betreuung im Terminalstadium

14.4.1 Einleitung

Das metastasierte nichtkleinzellige Lungenkarzinom ist die häufigste Todesursache durch Krebs weltweit [1825]. Patienten mit metastasiertem Lungenkarzinom leiden unter einer hohen Symptomlast und fallen durch eine vergleichbare geringe Lebensqualität auf; die mediane Überlebenszeit liegt unter einem Jahr [1826], [1827], [1828]. Die Begleitung von Sterbenden ist in der Behandlung von Lungenkarzinom-

Patienten integraler Bestandteil der Therapie. Umfangreiche Kenntnisse in der Sterbegleitung mit ihren unterschiedlichen Herausforderungen in den physischen, psychischen, sozialen und spirituellen Dimensionen sollten zu den selbstverständlichen Voraussetzungen der Behandler gehören. Eine sensible, offene und ehrliche Kommunikation mit Patient und Familie ist genauso notwendig wie eine Haltung in der Begleitung von Sterbenden, in der das Sterben als natürlicher Prozess angenommen wird. „Alle Maßnahmen sollten sich an dem Ziel orientieren, auch in der letzten Lebensphase die bestmögliche Lebensqualität und ein Sterben in Würde zu erreichen.“ [549]

Für die Betreuung von Lungenkarzinompatienten im Terminalstadium sind die Schlüsselempfehlungen bzw. Statements der S3-Leitlinie Palliativmedizin zu beachten [549]. Aufgrund der hohen Mortalität des Lungenkarzinoms wurden relevante Schlüsselempfehlungen in dem Adaptionsprozess der S3-Leitlinie Lungenkarzinom an die S3-Leitlinie Palliativmedizin übernommen:

14.6	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Das Sterben eines Patienten mit Lungenkarzinom soll von den an der Behandlung Beteiligten als ein natürlicher Teil des Lebens anerkannt werden. Der Sterbevorgang soll weder beschleunigt noch hinausgezögert werden.	
	Starker Konsens	

14.7	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei Patienten mit Lungenkarzinom sollen Entscheidungen und Maßnahmen zur Behandlung in der Sterbephase dokumentiert und kontinuierlich re-evaluiert werden.	
	Starker Konsens	

14.8	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Alle Maßnahmen in der Sterbephase eines Patienten mit Lungenkarzinom sollen in ihrer Häufigkeit und Ausprägung den Bedürfnissen des Sterbenden angepasst werden. Dabei sollen alle Dimensionen von Lebensqualität (physisch, psychisch, sozial, spirituell) sowie kulturelle und religiöse Aspekte berücksichtigt werden.	
	Starker Konsens	

14.9	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Nach sorgfältiger Abwägung im Einzelfall (z. B. Stillen von Hunger und Durst) sollten künstliche Ernährung und Flüssigkeitszufuhr bei Sterbenden nicht gegeben werden.	
Evidenzlevel 2	[1829] , [1830] , [1831]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

„Sterbende wünschen eine symptomorientierte Behandlung, Vertrauen in den behandelnden Arzt und in das begleitende multiprofessionelle Team, Vermeidung unerwünschter Lebensverlängerung, gute Kommunikation, eine über die Sektoren hinweg ununterbrochene Versorgung sowie Unterstützung bei der Sinnfindung [\[1832\]](#).“ [\[549\]](#)

„Die Entscheidungen bezüglich der Behandlung in der Sterbephase richten sich ausschließlich darauf, die Lebensqualität und das Wohlbefinden zu steigern oder zu erhalten (sogenannte *Comfort Measures Only* [CMO] aus [\[1833\]](#)). Eine Basisversorgung ist sicherzustellen, dies beinhaltet eine menschenwürdige Unterbringung, Zuwendung, Körperpflege, Lindern von Schmerzen, Atemnot und Übelkeit sowie Stillen von Hunger und Durst [\[1834\]](#).“ [\[549\]](#)

„Der Patient und seine Angehörigen sollen angemessen über den nahenden Tod, die zu erwartenden Veränderungen in der Sterbephase sowie die Individualität des Verlaufes informiert sein.“ [\[1835\]](#) „Die unterschiedlichen Bedürfnisdimensionen machen ein multiprofessionelles Angebot (inkl. Seelsorge und Ehrenamtliche/Sitzwachen) notwendig.“ „Eine vorausschauende Einschätzung und rechtzeitige Entlassungsplanung sollte dazu führen, dass möglichst viele Menschen in ihrem gewohnten Umfeld und mit der notwendigen Unterstützung sterben können.“ [\[549\]](#)

„Die „Grundsätze der Bundesärztekammer zur Sterbebegleitung“ aus dem Jahre 2011 geben eine gute Hilfestellung zu den Schwerpunkten in der Betreuung Sterbender [\[1834\]](#). Zudem können möglicherweise Behandlungspfade, wie z. B. der ehemalige Liverpool Care Pathway for the Dying Patient (LCP), dem Behandlungsteam als Hilfestellung dienen und Handlungssicherheit in der Begleitung in den letzten Lebensstunden und -tagen geben [\[1836\]](#).“ [\[549\]](#)

„Alle Medikamente und Maßnahmen werden bzgl. Nutzens (Symptomlinderung) und Belastung überprüft und benötigen eine Indikation.“ [\[549\]](#) „Laut Experten sind sogar nur vier Medikamentengruppen für die Behandlung in der Sterbephase essentiell [\[1837\]](#): Opioide, z. B. Morphin; Benzodiazepine, z. B. Midazolam; Neuroleptika, z. B. Haloperidol; muskarinerge Anticholinergika, z. B. Butylscopolamin. Wenn Medikamente nicht mehr geschluckt werden können, sollte die Applikationsform angepasst werden. Alle in der Sterbephase notwendigen Medikamente lassen sich subkutan applizieren.“ [\[549\]](#)

„Analog den Entscheidungskriterien zum Ansetzen und Absetzen von Medikamenten sollte bei allen Maßnahmen der Fokus auf die Lebensqualität in der Sterbephase gelegt werden. Bei belastender Symptomatik können in der Sterbephase z. B. Symptomerfassung/-abfrage (inkl. Erfassung von Symptomen, die nur nonverbal ausgedrückt werden), Mundpflege bei Mundtrockenheit, Körperpflege, Wundversorgung, Abführmaßnahmen, Inkontinenzversorgung, ggf. Lagerung sinnvoll sein. Die Bestimmung und Dokumentation von Körperfunktionen wie z. B. Blutdruck, Puls, Atemfrequenz, Blutzucker, Sauerstoffsättigung und Körpertemperatur können belastend sein.“ [549] „Implantierte Kardioverter-Defibrillatoren können das Sterben verlängern und durch ungewollte Schockereignisse den Sterbenden unnötig belasten [1835], [1838].“ [549]

„Die Versorgung von Sterbenden mit künstlicher Ernährung und Flüssigkeitszufuhr ist eine häufig geübte Praxis u. a. mit der Begründung, belastende Symptome wie Fatigue, Somnolenz, Verwirrtheit oder Übelkeit zu lindern. Auf der Basis von Studien und der klinischen Erfahrung und Bewertung von Experten kann die Gabe von künstlicher Ernährung und Flüssigkeitszufuhr in der Sterbephase nicht empfohlen werden (s. u.). So zeigte die künstliche Flüssigkeitszufuhr in einem aktuellen placebokontrollierten RCT keine Verbesserung von Symptomen, Lebensqualität oder Überlebenszeit [1830], [1831].“ [549]

14.4.2 **Rasselatmung**

Rasselatmung tritt häufig in der Sterbephase auf, die Angaben schwanken zwischen 23 und 92% [1839]. Ursächlich ist Ansammlung von Schleim und Sekret in den oberen Atemwegen durch die verminderte Fähigkeit des Abhustens. Die Rasselatmung ist in der Regel für Angehörige eine größere Belastung als für den Patienten. „Zunächst sollten die Angehörigen darüber informiert werden, dass Rasselatmung nicht zwingend mit Atemnot gleichzusetzen ist, sondern ein Zeichen des Sterbeprozesses ist. Endotracheales Sekret abzusaugen, was häufig von Angehörigen gewünscht wird, führt zu mehr Belastung und ist oft nicht angemessen, zumal die klinische Erfahrung zeigt, dass das Rasseln wenige Minuten nach Absaugen wieder auftritt.“ [549] „Auch eine fortgesetzte parenterale Flüssigkeitssubstitution in der Sterbephase kann Rasselatmung durch vermehrte Sekretproduktion verstärken und sollte daher in der Sterbephase beendet werden [1840], [1841], [1842]. Die bisherige pharmakologische Therapie bei Rasselatmung basiert auf anticholinergen Medikamenten, die die Produktion von Sekret hemmen und damit die Entstehung von Flüssigkeitsansammlungen reduzieren sollen [1843].“ [549] Auch wenn bisher eine hinreichende Evidenz für den Einsatz von Anticholinergika zur Symptomkontrolle der Rasselatmung fehlt, können nach Empfehlung der S3-Leitlinie Palliativmedizin Anticholinergika zur Reduktion der Rasselatmung eingesetzt werden.

14.4.3 **Kommunikation im terminalen Krankheitsstadium und in der Sterbephase**

Für die Kommunikation mit Patienten und ihren Angehörigen gelten auch in der Sterbephase die Grundlagen der patientenzentrierten Kommunikation, hier wird auf das Kapitel 7.1 „Patientenaufklärung“ sowie speziell auf das Kapitel 7.3.5 „Thematisieren von Tod und Sterben“ verwiesen.

„Die unterschiedlichen Probleme (im terminalen Krankheitsstadium und in der Sterbephase) machen ein umfassendes Unterstützungsangebot sowie eine offene und ehrli-

che Kommunikation mit Patient und Familie notwendig. Häufig stehen Therapieentscheidungen an, die jeweils vor dem Hintergrund der Indikation, des (mutmaßlichen) Patientenwillens, aber auch der Angemessenheit der Maßnahmen zu bedenken sind. Für die Begleitung Sterbender ist es von herausragender Bedeutung, dass das Sterben von den an der Behandlung Beteiligten als ein natürlicher Prozess akzeptiert wird. Alle Maßnahmen sollten sich an dem Ziel orientieren, auch in der letzten Lebensphase die bestmögliche Lebensqualität und ein Sterben in Würde zu erreichen.“[\[549\]](#)

Inhalte der Gespräche sollten neben der aktuellen körperlichen Symptomlast auch die Sorgen um künftig auftretende Beschwerden sein. Da bei Patienten mit einer Lungenerkrankung mit dem Fortschreiten der Krankheit häufig die Angst vor dem Sterben mit der Angst vor dem Erstickten verbunden ist, sollte dieser Frage mit der gebotenen Achtsamkeit in der aufklärenden Kommunikation begegnet werden. Neben der körperlichen Symptomlast sind psychosoziale und spirituelle Bedürfnisse zu erfragen. Der Patient und seine Angehörigen sollten über weiterführende ambulante und stationäre Möglichkeiten der Unterstützung informiert werden, wie die spezialisierte ambulante palliativmedizinische Versorgung (SAPV) und Hospizdienste, das regionale stationäre palliativmedizinische und Hospizangebot. Bei Bedarf sind entsprechende Kontakte zu vermitteln.

In einer mitfühlend respektvollen Weise sollte geklärt und dokumentiert werden, welche lebenserhaltenden Maßnahmen der Patient bezogen auf seinen Krankheitsverlauf wünscht und welche nicht erfolgen sollen.

15 Rehabilitation (Kapitel derzeit wegen laufender Überarbeitung ausgesetzt)

Rehabilitation dient der Wiederbefähigung zur Teilhabe bei Therapiefolgestörungen und umfasst ambulante und stationäre Maßnahmen, die von entsprechend ausgestatteten Einrichtungen (Kliniken, Rehazentren, Praxen) erbracht werden. Die ambulant durchgeführte pneumologische Rehabilitation ist ebenso wie die stationäre Form an einem ganzheitlichen Rehabilitationskonzept zur Wiederherstellung verloren gegangener Funktionen einschließlich der sozialmedizinischen Beurteilung orientiert und muss ein umfassendes, rehabilitationsspezifisches, interdisziplinäres Therapieangebot beinhalten, das entsprechend der individuellen Situation des Rehabilitanden auf die physischen, psychischen und sozialen Komponenten abzielt einschließlich eines edukatorischen Anteils (Rahmenempfehlung der Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation BAR), um dem Gesetzesanspruch „Reha vor Rente“ und „Reha vor Pflege“ Geltung zu verschaffen. Die wesentlichen Behandlungselemente der pneumologisch-onkologischen Rehabilitation sind ärztliche Beratung und Betreuung, sozialmedizinische Beurteilung, medikamentöse Therapie, Gesundheitsbildung / Gesundheitstraining, strukturierte Raucherentwöhnung, medizinische Trainingstherapie (Ausdauer, Kraft, Koordination, Beweglichkeit), Physiotherapie / Atemtherapie, Atemmuskeltraining, Ernährungsberatung, psychologische Betreuung (Einzel- / Gruppenbetreuung, Psychotherapie), Entspannungstherapie / -techniken, Sozialberatung, Initiierung von Nachsorgemaßnahmen (u.a. ambulante Lungensportgruppen, Fortführung der Raucherentwöhnung), Ergotherapie, Gesundheits- und Krankenpflege und Beratung hinsichtlich weiterführender Maßnahmen (u.a. Anregung von berufsfördernden Leistungen, Wohnraumgestaltung).

Studien zur Effektivität der Rehabilitation bei Lungenkrebspatienten sind schwierig, weil Gruppenvergleiche mit Patienten ohne Rehabilitation sowohl aus ethischer Sicht als auch aus rechtlichen Gründen problematisch sind. Es gibt daher keine Daten zur Frage, ob eine Rehabilitation gegenüber dem Spontanverlauf nach Primärbehandlung eines Lungenkarzinoms in Bezug auf die Besserung von Folgestörungen überlegen ist. Es liegen sehr wenige Untersuchungen zur Frage vor, ob eine ambulante oder stationäre Rehabilitation bei Lungenkrebspatienten sinnvoll ist, allenfalls ist ein Trend durch Untersuchungen mit kleinen Fallzahlen und Prä-Postanalysen innerhalb definierter Gruppen erkennbar.

Zu Prinzipien und Standards der onkologischen Rehabilitation existieren wenige Veröffentlichungen [1844], [1845], BAR-Richtlinien mit Rahmenempfehlungen zur onkologischen Rehabilitation, [1846]. Sie beziehen sich auf Expertenmeinungen und unsystematische Zusammenfassungen (Evidenzgrad 5). Abgesehen von einer Literaturzusammenfassung mit persönlichen Anmerkungen, die sich mit der kardiopulmonalen Rehabilitation nach Behandlung einer Lungenkrebserkrankung beschäftigt [1847] (Evidenzgrad 5) und einer Pilotstudie, in der ein Rehabilitationsprogramm an 10 Patienten getestet wurde [1848] (Evidenzgrad 4), wurden wenig Beiträge zur Frage der Effektivität einer onkologischen Anschlussrehabilitation veröffentlicht. Systematische Reviews zu diesem Thema [1849], [1850] weisen nach, dass einzelne Maßnahmen (nicht medikamentöse Therapiemaßnahmen, Interventionen durch Krankenschwestern/pflege) positive Effekte in Bezug auf Lebensqualität oder Luftnot bei Lungenkrebspatienten haben (Evidenzgrad 1a). Die begutachteten 814 Literaturstellen und 66 Volltexte stellten dar, dass in 4 guten und 2 mäßig guten Untersuchungen „Interventionen durch Krankenschwestern/pflege“ Luftnot bessern können. Hierbei geht es

vor allem um verhaltenstherapeutische Ansätze, die den Patienten durch Beratung und Unterstützung während oder nach einer onkologischen Therapie zur Selbstständigkeit anleiten [1749], [1851], [1852]. Derartige Interventionen sind jedoch aufgrund des im Vergleich zu Deutschland anders gestalteten Gesundheitssystems in den USA kaum übertragbar. Komplexe interdisziplinäre Rehabilitationsprogramme, wie sie im deutschsprachigen Raum angeboten werden, wurden nicht untersucht.

Während einer onkologischen Therapie (auch bei Hochdosischemotherapie) können mit guter Effizienz (z.B. in Bezug auf Knochenmarkregeneration) aerobe Ausdauer-sportaktivitäten durchgeführt werden [1853], [1854]. Es ist nicht belegt, ob dies auch für multimorbide Patienten mit Lungenkarzinom gilt. Diese Arbeitsgruppe konnte jedoch an operierten Patienten zeigen (n = 27 lungenoperierte Patienten), dass sich ein aerobes Ausdauer- und Entspannungstraining positiv auf Erschöpfung und körperliche Leistungsfähigkeit bei Krebspatienten auswirkt [1855] (Evidenzgrad 4).

Schultz et al. [1856] haben 2006 an 207 Patienten physiologische und Lebensqualitäts-Parameter identifiziert und im Verlauf einer Rehabilitation bewertet. Hierbei sind in einer Subgruppe 24 Patienten mit Bronchialkarzinom untersucht worden. Ein Signifikanzniveau im Sinne von Prä-Postvergleichen für diese Gruppe alleine konnte wegen fehlender a priori Fallzahlschätzungen nicht bestimmt werden. Insgesamt konnte ein klinisch relevanter Effekt der stationären, spezialisierten, pneumologischen AHB durch diese multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie nachgewiesen werden (Evidenzgrad 4).

Eine aktuelle Untersuchung von Riesenberg und Lübke [1857] zeigte im Prä-Postvergleich an 51 Patienten mit klar determinierten Folge- und Funktionsstörungen und a priori durchgeführter Fallzahlberechnung, dass eine stationär durchgeführte onkologische Rehabilitation effektiv sein kann (Evidenzgrad 4).

Die sogenannten BAR-Richtlinien (Richtlinien der Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation) mit Rahmenempfehlungen zur onkologischen Rehabilitation geben Hinweise für angestrebte Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualitäten ambulanter und stationärer onkologischer Rehabilitation unter Einbeziehung von Lungenkrebspatienten. Die beteiligten Rehabilitationseinrichtungen sollten über eine ausreichende Erfahrung in der Rehabilitation von Lungenkrebspatienten verfügen, die durch eine Mindestzahl rehabilitierter Lungenkrebspatienten (z. B. 100 rehabilitierte Lungenkrebspatienten pro Jahr) definiert werden kann (Evidenzgrad 5).

15.1	Evidenzbasierte Empfehlung	ausgesetzt 2026
Empfehlungsgrad B	Einzelne Rehabilitationsmaßnahmen (nicht-medikamentöse und pflegerische) weisen positive Effekte in Bezug auf Lebensqualität (unter Einbeziehung der psychischen Befindlichkeit) oder Luftnot bei Lungenkrebspatienten auf und sind daher im Rahmen von Rehabilitationsverfahren (ambulant oder stationär) zu empfehlen (Evidenzgrad 1a).	
Evidenzlevel 1a		
	Konsens	

15.2	Evidenzbasierte Empfehlung	ausgesetzt 2026
Empfehlungsgrad B	Während einer onkologischen Therapie (auch bei Hochdosismethotherapie) können mit guter Effizienz (z. B. in Bezug auf Knochenmarkregeneration) aerobe Ausdauertrainingsprogramme (z. B. Intervalltraining mit Laktatbestimmung, Herzfrequenzanalyse) zur schnelleren Wiedererlangung der Leistungsfähigkeit durchgeführt werden und somit empfohlen werden (Evidenzgrad 1b). Es ist wahrscheinlich, dass vergleichbare Programme auch bei Lungenkarzinompatienten effektiv sind.	
Evidenzlevel 1b		
	Konsens	

15.3	Evidenzbasierte Empfehlung	ausgesetzt 2026
Empfehlungsgrad C	Stationär durchgeführte onkologische Rehabilitationsverfahren sind zur Verbesserung von Lebensqualität und aerober Ausdauer nach Primärtherapie zu empfehlen, wenn bestimmte Qualitätsanforderungen erfüllt sind. Dazu gehören die im Rahmen von BAR-Richtlinien vorgegebenen Struktur-, Prozess- und Ergebnismerkmale und eine ausreichende und den Kostenträgern und Zuweisern zu dokumentierende Erfahrung in der Rehabilitation von Lungenkrebspatienten. Die Rehabilitationsdauer sollte flexibel und auf den Einzelfall bezogen sein und sich an den mit dem Patienten gemeinsam besprochenen Therapiezielen (Reintegration in den Alltag, „Reha vor Rente“, „Reha vor Pflege“) orientieren. 2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung)	
	Konsens	

15.4	Evidenzbasierte Empfehlung	ausgesetzt 2026
Empfehlungsgrad D	Ambulante Rehabilitationsverfahren sind dann mit dem Patienten zu diskutieren, wenn diese Einrichtungen vergleichbare hohe Anforderungen erfüllen, wie sie stationäre Einrichtungen erfüllen müssen. Onkologische Rehabilitationseinrichtungen, die sich an ambulanten oder stationären Rehabilitationsmaßnahmen bei Lungenkrebspatienten beteiligen, sollten auch pneumologische Fachkompetenz besitzen und spezielle Programme für Patienten mit Lungenkrebs anbieten. Primärbehandelnde Ärzte sollten bei der Auswahl der geeigneten Klinik beteiligt sein. 2010: Empfehlungsgrad D (Fehlende oder inkonsistente Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung)	
	Konsens	

15.5	Evidenzbasierte Empfehlung	ausgesetzt 2026
Empfehlungsgrad D	Operierte Patienten und jene nach eingreifenden anderen Therapien (kombinierte Radiochemotherapie) und mit ausgeprägten Folgestörungen sollten in Bezug auf die Kontextfaktoren (berufliche Situation, häusliche Versorgung, Freizeitgestaltung) einer Rehabilitation zugeführt werden. 2010: Empfehlungsgrad D (Fehlende oder inkonsistente Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung)	
	Konsens	

16 Nachsorge/Verlauf/Follow-Up

16.1 Allgemeines

1. Die Nachsorge des Lungenkarzinoms befasst sich mit der Überwachung von Patienten nach erfolgreichem Abschluss der Primärtherapie. Bei kurativ behandelten Patienten zielt die Nachsorge auf die möglichst frühzeitige Diagnose von Rezidiv- oder Zweittumoren, um so durch die Option eines weiteren kurativen chirurgischen Eingriffes die Heilungschance zu erhalten [1858] (Evidenzgrad 2b).

Bei Patienten mit Fernmetastasen oder nicht kurativer Behandlung stehen Symptommfreiheit und der Erhalt einer bestmöglichen Lebensqualität im Vordergrund.

Beim NSCLC ist die Häufigkeit von Rezidiven (LR) oder Fernmetastasen (FM) innerhalb von 5 Jahren abhängig vom Stadium der Erstdiagnose [1859] (Evidenzgrad 1a):

Stadium IA	LR 10 %; FM 15 %
Stadium IB	LR 10 %; FM 30 %
Stadium II	LR 12 %; FM 40 %
Stadium III	LR 15 %; FM 60 %

Während die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivtumors in den ersten beiden Jahren nach Resektion am höchsten ist, nimmt der Anteil an Zweitkarzinomen mit dem Abstand zur Operation zu [746], [1860] (Evidenzgrad 1b).

Die Nachsorgemaßnahmen orientieren sich am Tumorstadium, der durchgeführten multimodalen Therapie, der Abschätzung der Risikosituation des Patienten und der Symptomatik des Patienten.

2. Bei Patienten mit initial nachgewiesenen Fernmetastasen und fehlenden Optionen zur lokal ablativen Behandlung von Primärtumor und Metastase (Stichwort: OMD) oder reiner Behandlung mit Systemtherapie (Chemotherapie, molekular-gezielte Therapie, Checkpointinhibitorbehandlung) stehen lang anhaltende Symptommfreiheit und der Erhalt einer bestmöglichen Lebensqualität über einen langen Zeitraum im Vordergrund.

Bei diesen Patienten ist der Begriff hier nicht als Nachsorge zu bezeichnen, sondern als „Follow-up“ oder „Verlaufsbeobachtung inklusive Kontrolluntersuchungen“. Viele dieser Patienten stehen auch unter laufender Systemtherapie (eg. TKI, Erhaltungstherapie, Checkpointinhibitor) und hier kommen neben dem Einsatz von zusätzlichen alternativen Systemtherapien auch der Einsatz von lokal konsolidierenden, symptomatischen Lokaltherapien mit Strahlentherapie wichtige Bedeutung zu. Darüber hinaus sind wir auch dazu aufgefordert, die Begründung für eine Weiterführung häufig sehr teurer systemischer Therapien zu liefern und hier kritisch die Gesamtsituation des Patienten einzuschätzen.

Mittlerweile ist auch klar geworden, dass die Ergebnisse bei Patienten, die in klinischen Studien – wohlgemerkt mit klar vorgegebenen bildgebenden Kontrolluntersuchungen – behandelt werden – insgesamt deutlich besser sind, als von Patienten, die unter „real world“-Bedingungen behandelt werden. Möglicherweise ist durch die frühzeitige Erfassung von Nicht-Wirksamkeit der Therapien eine Durchführung der Umstellung auf Zweit- bzw. Drittlinientherapien in mehr Fällen möglich [1861], [1862]. Allgemein gilt schon seit den Zeiten der konventionellen Chemotherapie, dass die erzielten Ergebnisse (OS, PFS, QoL, Toxizitäten) signifikant ungünstiger sind in „real

world evidence“ Patienten versus bei solchen, die innerhalb von klinischen Studien behandelt werden. Formal: Evidencegrad IIa).

Umgekehrt ausgedrückt: Wenn wir für einen Patienten im Stadium IV ein vergleichbar gutes Ergebnis erzielen wollen wie die Daten aus den großen randomisierten Phase-III Studien, müssen wir ihn a) in den gleichen Risikostationen evaluieren b) mit den gleichen Therapieprotokollen behandeln c) mit den vergleichbaren bildgebenden und klinischen Verlaufskontrollen evaluieren, damit wir frühzeitig – wie in den klinischen Studien – bei Progression die Therapiekonzepte ändern können. Diese Tatsachen sind lange bekannt, werden aber nur sehr selten in der Praxis so beachtet.

Fasst man diese Erfahrungen aus klinischen Studien und aus den bisherigen Vorgehensweisen an großen Lungenkrebszentren zusammen, so ergeben sich folgende Evidenzbasierte Empfehlungen:

16.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Nach Abschluss einer multimodalen Therapie (Stadium I-IIIC, OMD), die ein lokal ablatives Verfahren (OP, RTx, CTx/RTx) beinhaltet, sollte für jeden Patienten ein strukturierter Nachsorgeplan erstellt werden. Der strukturierte Nachsorgeplan sollte geeignet sein, Rezidive, Zweitkarzinome, Komplikationen und Toxizitäten der Therapie und den Bedarf an Psychoonkologie und Sozialberatung zu erkennen	
	Starker Konsens	

16.2	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Im Verlauf einer systemischen Therapie (Stadium IVA, IVB) sollte für jeden Patienten ein strukturierter Verlaufsplan/Follow-up-Plan erstellt werden. Der strukturierte Verlaufsplan/Follow-up-Plan sollte geeignet sein, Progression/Rezidive, Zweitkarzinome, Komplikationen und Toxizitäten der Therapie und den Bedarf an Psychoonkologie, Palliativmedizin und Sozialberatung zu erkennen.	
	Starker Konsens	

16.2 Aufgabe des Tabakrauchens

In einer retrospektiven Kohortenstudie zum Effekt des inhalativen Tabakrauchens auf das Outcome unter Therapie konnte gezeigt werden, dass aktive Raucher vier Wochen nach Operation 2,7-mal so häufig pulmonale Ereignisse aufwiesen. Die präoperative Aufgabe des Rauchens verringert die Inzidenz postoperativer Komplikationen ([1863] (Evidenzgrad 2b). Eine weitere Kohortenstudie bestätigte diese Beobachtung [510] (Evidenzgrad 2b).

Retrospektive Untersuchungen von Tsao und Mitarbeitern konnten sowohl für die Chemotherapie als auch für die Chemo-Radiotherapie zeigen, dass aktive Raucher ein kürzeres medianes Überleben haben [1864] (Evidenzgrad 2b). Bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom konnte nachgewiesen werden, dass das Risiko von Zweittumoren bei denjenigen Patienten, die nach erfolgreicher Therapie weitergeraucht haben, signifikant erhöht war [1865]; [1866] (Evidenzgrad 2b). Darüber hinaus hat das fortgesetzte Tabakrauchen einen negativen Effekt auf die pulmonale Funktion.

16.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Patienten mit Lungenkarzinom sollten nachhaltig motiviert werden, mit dem Tabakrauchen aufzuhören. Zur Unterstützung sollten die Patienten wirksame Hilfen zur Raucherentwöhnung erhalten.	
Evidenzlevel 3	[1864], [1865], [1866]	
	Starker Konsens	

16.3 Nachsorge im Anschluss an eine lokal ablativ Therapie

Die Frage der optimalen Nachsorge nach Integration einer lokal ablativen Therapie in das multimodale Therapiekonzept ist Gegenstand von wenigen Studien. Bis auf eine einzige prospektive Untersuchung und in Folge daraus die prospektiv-raandomisierte Phase-III Studie [1860] sind alle anderen Untersuchungen retrospektive Kohorten-Studien. Zusätzlich existiert eine Reihe individueller Nachsorgepläne an den einzelnen Tumorzentren und Lungenkrebszentren, die jedoch in der Regel nicht prospektiv validiert wurden. Die Nachsorge beinhaltet mehrere Parameter. Dazu gehören zunehmend auch die Erfassung posttherapeutischer Komplikationen (Stichworte: Post-Pneumonektomiesyndrom nach OP, Strahlenfibrose nach CTx/RTx, immun-bezogene Komplikationen), das Nachsorgeintervall, eine realistische Kosten-Nutzen-Analyse und die Intensität der Untersuchungsmethoden beim Nachsorgetermin. Klare Survivorship-Analysen oder gar Survivorship-Studien sind beim Lungenkarzinom bisher extrem selten (Exner et al, DKK 2018, JTO 2022, Nadjim et al, DKK 2018, JTO 2022) aber für die Zukunft für diese Situationen dringend zu fordern.

16.3.1 Erfassung posttherapeutischer Komplikationen

Zunächst sind posttherapeutische Komplikationen zu erfassen. Nach chirurgischer Resektion stehen Schmerzzustände, Infektionen oder aber der Verlust an Lungenfunktion im Vordergrund, nach Strahlentherapie die Ösophagitis und die Pneumonitis, aber auch Affektionen der Haut, des Herzens oder des Rückenmarkes (Evidenzgrad 1b) [1867], [1868], [1869], [1870]. Auch um Spättoxizitäten besser einschätzen zu können sind prospektive klinischen Survivorship-Analysen oder Studien dringend zu fordern (Exner DKK 2018, JTO 2022, Nadjim DKK 2018, JTO 2022).

16.3.2 Symptomorientierte Nachsorge versus Nachsorge nach festem Zeitplan

Es wird nach wie vor durchaus kontrovers diskutiert, ob Patienten eine symptomorientierte Nachsorge oder reguläre Nachsorge-Termine in einem festen Zeitablauf erhalten sollten. Zahlreiche Studien mit unterschiedlichen und zum Teil kontroversen Ergebnissen sind zu dieser Frage publiziert worden. In einer Reihe von retrospektiven Studien ergab die Nachsorge nach einem festen Zeitschema keinen Vorteil im Vergleich zur symptomorientierten Nachsorge. Pairolero et al. fanden bei 446 Patienten, die im Stadium I operiert worden waren, 135 Rezidive. Trotz der festen Zeitpläne in der Nachsorge (4-monatlich über die ersten 2 Jahre nach Operation) waren die meisten Patienten (53 %) mit Rezidiven symptomatisch [1871] (Formal: Evidenzgrad 2b). In einer kleinen Serie von Chiu et al. hatten 14 von 38 Patienten nach kurativer Tumorektomie ein Rezidiv. Von diesen 14 Patienten waren 7 symptomatisch (50 %) [1872] (Formal: Evidenzgrad 2b).

Andere Studien zeigen dagegen Vorteile für eine Nachsorge mit festem Zeitplan. Lamont et al. beschreibt in einer retrospektiven Untersuchung, dass die Detektion von metachronen Zweitumoren durch ein solches Nachsorgeprogramm gefördert werden kann. In dieser Untersuchung erfolgte in 4- bis 6-monatigen Intervallen eine klinische Vorstellung, ein Röntgen-Thorax sowie ein jährliches Thorax-CT. 19 metachrone Tumoren wurden gesichert, 16 von diesen 19 Patienten hatten ein Stadium IA und 14 konnten kurativ operiert werden [1873] (Formal: Evidenzgrad 2b). Die Phase-II Studie der IFCT fand hier schon einen sehr positiven Effekt der strukturierten Nachsorge nach lokal-ablativer Therapie. Die bisherigen Ergebnisse der randomisierten IFCT-Studie [1860] sind allerdings nicht ganz eindeutig. So gab es in den ersten drei bis vier Jahren durch die strukturierten bildgebenden Nachsorgeuntersuchungen keine Unterschiede in den Survivaldaten. Allerdings zeigte sich nach vier bis fünf Jahren ein klarer, signifikanter Unterschied in der Entdeckung und Diagnose von Zweitumoren. Diese können dann wieder teilweise kurativ behandelt werden. Vergleichbare Befunde gibt es auch aus den grossen Screening-Studien mit low-dose CT beim NSCLC Patienten in der Subgruppe mit anamnestisch bekannten NSCLC (NLST, NELSON). Lungenkrebs-specific Survival war in beiden Studien signifikant günstiger in den gescreenten Randomisationsgruppen. Für die Bildgebung sind damit klare Daten für die Zukunft bei Patienten mit Lungentumoren in diesen Risikokollektiven nach lokaler Ablation des Ersttumors festgelegt (formal Evidenzgrad: 1a)

16.3.3 Kosten-Nutzen-Analysen

In zahlreichen Studien ist neben verschiedenen Methoden gleichzeitig die Kosteneffektivität von verschiedenen Nachsorgeprotokollen nach operativer Therapie untersucht worden. Für andere Modalitäten wie die Chemotherapie, Radiotherapie oder die Kombination stehen derartige Untersuchungen nicht zur Verfügung. Walsh und Mitarbeiter evaluierten retrospektiv 358 Patienten mit NSCLC nach kurativer Resektion. 76 % der Patienten mit Rezidiv waren symptomatisch bei Diagnosestellung. Asymptomatische Patienten mit Rezidiv hatten ein längeres Überleben. Die Autoren gehen jedoch davon aus, dass es sich um einen Effekt im Sinne des oben dargestellten lead time bias handelt [1874] (Evidenzgrad 2b).

Egermann et al. analysierten 563 Patienten mit NSCLC über einen Zeitraum von 10 Jahren [1858]. Alle Patienten waren unter kurativer Zielsetzung operiert worden. Die Patienten erhielten ein Follow-up mit Anamnese, körperlicher Untersuchung und Röntgen-Thorax alle 3 Monate für die ersten 2 Jahre und dann 6-monatlich bis zum 5. Jahr

gefolgt von jährlichen Nachsorgeintervallen. Nur 3,8 % von 361 Patienten hatten einen resektablen Tumor im Follow-up. 21 Patienten mit einem metachronen Zweitumor wurden detektiert und unter kurativer Zielsetzung operiert. Dabei wurde ein Überlebensvorteil von 9 Monaten angenommen. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die Nachsorge mit kurzen Zeitintervallen im Vergleich zur rein symptomorientierten Nachsorge keinen Überlebensvorteil erbrachte und nicht kosteneffektiv war. Diese Daten sind aber im Licht der Screening-Daten mit Röntgen-Thorax und low-dose CT zu sehen. Viele Patienten mussten randomisiert werden um zu zeigen, dass der Röntgen-Thorax nicht die relevante Untersuchung für diese Fragestellung darstellt. Die Screening-Studien konnten dagegen für das Low-dose-CT die signifikante Effektivität dieser Untersuchungsmethode im randomisierten Vergleich darstellen. Das gilt besonders für die besondere Risikogruppe NSCLC mit Vor-Lungenkarzinom

Zum Screening sind bereits die ersten positiven Kosten-Nutzen Analysen durchgeführt worden (siehe: IQWiG Bericht zum Screening). Für die Patienten mit Lungenkarzinom in der Vorgeschichte können die Daten entsprechend adaptiert werden.

Untersuchungen zu Kosten-Nutzen-Analysen, die auf das deutsche oder österreichische Gesundheitssystem zugeschnitten sind, liegen zum jetzigen Zeitpunkt allerdings noch nicht vor, es ist aber davon auszugehen, dass hier vergleichbare Ergebnisse vorliegen dürften.

16.3.4 Nachsorge mit weniger intensiven Untersuchungsmethoden versus Nachsorgen mit intensiven Untersuchungsmethoden

Virgo et al. untersuchten retrospektiv unterschiedliche Nachsorgestrategien. In der einen Gruppe wurde eine intensive routinemäßige Nachsorge mit jährlichen Terminen durchgeführt, bei denen Laborwerte erhoben und ein Röntgen-Thorax durchgeführt wurde. Darüber hinaus erhielten die Patienten jährlich eine Bronchoskopie mit Sputum-Zytologie sowie eine Thorax-CT. In der Kontroll-Gruppe wurden jährlich lediglich 2 klinische Visiten mit Labor und Röntgen-Thorax durchgeführt. Die intensiven Nachsorgestrategien waren teurer, erbrachten aber keinen Überlebensvorteil für die Patienten [1875] (Evidenzgrad 2b). Eine weitere retrospektive Analyse ergab ebenfalls keinen Überlebensvorteil und keine Kosteneffektivität [1876] (Evidenzgrad 2b).

Diese Ergebnisse stehen in Widerspruch zu den Ergebnissen von Westeel et al, die eine prospektive Studie in Frankreich durchgeführt haben [1860]. In dieser Studie ging es um die Durchführbarkeit einer intensiven Nachsorge (1. Vorstellung einen Monat nach Abschluss der Therapie, danach 3-monatliche Visite mit körperlicher Untersuchung und Röntgen Thorax sowie 6-monatlich Bronchoskopie und Thorax-CT für die ersten drei Jahre). Von den 192 auswertbaren Patienten entwickelten 136 ein Rezidiv. 36 dieser Patienten mit Rezidiv waren asymptomatisch. 35 dieser asymptomatischen Patienten wurden durch das Nachsorgeverfahren detektiert. Bei 15 dieser Patienten konnten die pulmonalen Rezidive kurativ operiert werden, das Überleben dieser Patienten war deutlich verlängert. Diese Studie war die Basisuntersuchung für die später in Frankreich durchgeführte randomisierte Phase-III Studie.

In dieser prospektiven Analyse zeigte sich nicht nur eine deutliche Verlängerung des Überlebens sondern auch eine Kosten-Effektivität der sowohl in Bezug auf die Intervalle als auch hinsichtlich der Untersuchungsmethoden intensiven Nachsorge [1860] (Evidenzgrad 2b). Es ist jedoch offen, ob es sich bei dieser Überlebensverlängerung in Analogie zu den Screening-Studien um einen lead time bias-Effekt handelt.

Mittlerweile sind die Ergebnisse der randomisierten IFCT-Studie ([1877]) international vorgestellt worden, sie sind allerdings nicht ganz eindeutig einzuordnen. So gab es in den ersten drei bis vier Jahren durch die strukturierten bildgebenden Nachsorgeuntersuchungen keine Unterschiede in den Survivaldaten. Allerdings zeigte sich nach vier bis fünf Jahren ein klarer, signifikanter Unterschied in der Entdeckung und Diagnose von Zweittumoren. Diese können dann wieder teilweise kurativ behandelt werden. Die Langzeitüberlebensergebnisse dieser Studie stehen noch aus, insgesamt lässt aber der DFS-Vorteil für die intensiver nachgesorgte Gruppe eine positive Einschätzung der Studienergebnisse für die genannte Fragestellung zu.

Es existiert eine große Heterogenität in den verschiedenen Strategien zur Nachsorge nach kurativer Behandlung eines NSCLC. In den verfügbaren Leitlinien variieren die Nachsorgeintervalle von 3 bis 6 Monaten für die ersten 2-3 Jahre. In der Bildgebung wird einheitlich ein Röntgen Thorax gefordert, zum Teil zusätzlich ein halbjährliches/jährliches CT und eine Bronchoskopie. Alle gemeinsam verlängern die Nachsorgeintervalle nach 2 Jahren auf mindestens 6 Monate. Ob eine weitere Nachsorge nach 5 Jahren sinnvoll ist, ist strittig.

Die Bedeutung von Serummarkern beim Lungenkarzinom wird kontrovers diskutiert [1878] (Evidenzgrad 1a). Der Nutzen von Tumormarkern in der Nachsorge des Lungenkarzinoms ist durch Studien nicht belegt. Daher wird die routinemäßige Bestimmung von Serummarkern in der Nachsorge des Lungenkarzinoms nicht empfohlen.

Auch für das Screening von Hirnmetastasen in der Nachsorge und die Bedeutung hinsichtlich des Outcome liegen zurzeit keine klinischen Daten vor, sodass ein Screening auf Hirnmetastasen bei klinisch unauffälligen Patienten ohne klare vorliegende Risikoindikation nicht empfohlen werden kann. Anders ist dieser Punkt allerdings in Risikosituationen beim LD-SCLC, beim ED-SCLC und besonders bei der Frage Einsatz der PCI oder alternativ bildgebende Observation mit Durchführung von PCI oder Stereotaxie von Metastasen zu beantworten. Im Gegenteil MUSS hier bei einer gewählten Observation Strategie wie in der japanischen Studie beim ED-SCLC ein MRT Schädel alle drei Monate durchgeführt werden. Dies muss man bei der Wahl eines Watch and Wait Vorgehens heute berücksichtigen.

Mittlerweile gibt es auch im Stadium IVA und IVB NSCLC Risikokollektive, bei denen eine hohe kumulative Entwicklung von Hirnmetastasen bereits nachgewiesen wurde. Es sind dies Patienten mit EGF-R Mutation, mit ALK-Translokation, mit ROS-1 Mutation. Durch die neuen systemischen Therapieansätze sind bei diesem Patienten die medianen Überlebenszeiten in Bereiche zwischen 36 und 60 Monaten ausgedehnt worden. Je länger Patienten mit Lungenkarzinom überleben, desto höher wird das kumulative Risiko der Entwicklung von relevanten cerebralen Metastasen, die dann therapiert werden müssen. Mit den modernen Möglichkeiten der sogar ablativen Therapie von bis zu 10-20 Hirnmetastasen (Stereotaktische Radiotherapie, Cyber-Knife, Tomotherapie etc) ist hier eine Situation entstanden, wo frühzeitige Erkennung von lokal beherrschbaren Herden in Zukunft viel wichtiger werden dürfte. Prospektive Studien sind hierzu unterwegs, aber auch dringend zu fordern.

Die optimale Nachsorgestrategie nach lokal-ablativer Therapie beim NSCLC ist noch nicht identifiziert worden. Für die Zukunft sind randomisierte, kontrollierte Studien wünschenswert, die nicht nur die klinische Effektivität und die Kosteneffektivität der verschiedenen Nachsorgeprotokolle erfassen sollten, sondern auch die Lebensqualität der Patienten je nach Intervention.

16.4	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei Patienten nach ablativer lokaler Therapie (Operation im Stadium I-II und III, Strahlentherapie/ Strahlenchemotherapie im Stadium I und II) sollten die posttherapeutischen Komplikationen, die nach Operation oder Strahlentherapie auftreten können, erfasst und behandelt werden. Typischerweise erfolgt dies im Rahmen einer Vorstellung innerhalb von 8 Wochen nach Abschluss der lokalen Therapie.	
	Starker Konsens	

16.5	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A/B	Bei Patienten mit NSCLC im Stadium III nach ablativer lokaler Therapie (Strahlentherapie/Strahlenchemotherapie) sollten die posttherapeutischen Komplikationen, die nach Strahlentherapie auftreten können, erfasst und behandelt werden. Die erste klinische Vorstellung nach Abschluss der Strahlentherapie soll innerhalb von 8 Wochen erfolgen.	
Evidenzlevel 2	[1879] , [867]	
	Konsens	

16.6	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Nach lokal ablativer Therapie des NSCLC im Stadium III soll zum Ausschluss einer Progression ein CT-Thorax durchgeführt werden (zwecks Beginn des Einsatzes von Durvalumab).	
Evidenzlevel 2	[864] , [867]	
	Starker Konsens	

16.7	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Nach abgeschlossener multimodaler Therapie (inklusive OP oder CTx/RTx) sollten die Patienten in den ersten 2 Jahren vierteljährlich (alle 3 Monate), ab dem 3. Jahr halbjährlich untersucht und nach 5 Jahren in ein Screeningprogramm eingeschlossen werden. Diese Intervalle beginnen mit der Erstvorstellung innerhalb von 8 Wochen nach Abschluss der Therapie. Bei diesen Nachsorgeterminen sind eine dezi-dierte Anamnese, eine körperliche Untersuchung und geeignete bildgebende Ver-fahren (Röntgen Thorax, Sonografie Abdomen oder CT-Untersuchungen) durchzu-führen.	
	Starker Konsens	

16.8	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei Hochrisikopatienten (z.B. EGF-R+, ALK+, ROS-1+, Adenokarzinome mit Stadium III) sollte, nach Maßgabe des interdisziplinären Behandlungsteams, regelmäßig ein Schädel-MRT durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

16.4 Verlaufsuntersuchungen/Follow-up Untersuchungen unter laufender Systemtherapie bei Patienten mit NSCLC, SCLC ohne durchgeführte lokal-ablative Therapien

Das Konzept der Primärtherapie der Patienten im Stadium IVA/B beim NSCLC und Stadium IV beim SCLC hat sich seit 2018 komplett geändert. So ist die Standardtherapie für diese Patienten mittlerweile die primäre Induktionschemotherapie mit Chemoimmuntherapie für 4-5 Chemotherapie-kurse und danach die Erhaltungstherapie mit entweder Chemoimmunerhaltung (Non-squamous NSCLC) oder alleiniger Immunerhaltungstherapie (Sqamous NSCLC, SCLC). In den klinischen Studien wurden dann alle 6 bis 9 Wochen Kontroll- CTs (CT-Thorax und CT Abdomen/Becken) durchgeführt um die Therapie notfalls in eine Zweitlinientherapie zu ändern. Rein formal sollte man in der klinischen Praxis diese Vorgehensweise für diese Patienten so eng wie möglich adaptieren, da es für diese Patienten das Vorgehen in den Phase-III Studien war und entsprechend auch die Toxizitäts/Effektivitätsbewertung unter laufender Therapie hierdurch mitbedingt wird. Auch unter dem Aspekt der Nicht-Weiterführung von teuren Systemtherapien bei Fehlender- oder Nicht-Effektivität sollte man dieses Verlaufs-schema für diese Patienten benutzen.

16.9	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Unter einer Systemtherapie im Stadium IVA/B sollten Ansprechen, Nebenwirkungen und Beschwerdebild einen Monat nach Abschluss der Behandlung durch das den Patienten betreuende Team evaluiert werden. Als Basis sind dabei Anamnese, körperliche Untersuchung, CT-Thorax/Abdomen/Becken und je nach Beschwerdebild geeignete bildgebende Verfahren (MRT Schädel bei Verdacht auf Hirnmetastasen) durchzuführen. Danach sollten festgelegte Wiedervorstellungen bei laufender Erhaltungstherapie (NSCLC, SCLC) mindestens alle 3-6 Wochen erfolgen. Bei Patienten unter laufender Systemtherapie sind CT Kontrollen im Verlaufsintervall von 6 bis 9 Wochen sinnvoll. Hier sollten dann geeignete Untersuchungsverfahren zur rechtzeitigen Erfassung eines Progresses der Erkrankung und zur Änderung der Systemtherapie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Tabelle 44: Indikationen zu diagnostischen Maßnahmen in der Nachsorge des Lungenkarzinoms

Diagnostische Methoden	Indikation
Bronchoskopie	Hohes Lokalrezidivrisiko (z.B. Maschettenresektion)
PET-CT	Ausschluss von Metastasen vor erneutem thoraxchirurgischem Eingriff
MRT	Hirn- und Knochenmetastasen
Röntgen Thorax	Tumorkinetik
Thorax CT	Tumorkinetik und lokale Ausdehnung
Abdomensonographie	Leber und Nebennierenmetastasen, paraaortale Lymphome
Abdomen CT	Abdominelle Metastasen
Lungenfunktionsprüfung, CO-Diffusionskapazität	Lungenfunktionseinschränkung, Pneumonitis
Laborparameter	Nach Maßgabe des Behandlers

16.5 Pflege assoziiertes Follow-up

Die einzige randomisierte, kontrollierte Studie zur Nachsorge vergleicht in England ein durch Krankenschwestern betreutes Follow-up mit der einer konventionellen, medizinischen Nachsorge [1880]. Dabei zeigte sich kein Unterschied im Überleben oder den Lebensqualitätsparametern. Jedoch hatten die -durch die Krankenschwestern betreuten Patienten nach 3 Monaten einen geringeren Schweregrad der Luftnot, bessere Parameter für emotionale Funktionen und eine geringere Rate an peripheren Polyneuropathien. In der oben genannten Untersuchung von Moore und Mitarbeitern waren die Überlebensparameter (Overall Survival, medianes Überleben) und die Kosten in beiden Gruppen gleich. In der von Krankenschwestern durchgeführten Nachsorge fanden sich jedoch eine deutlich bessere Patientenzufriedenheit, signifikant weniger ärztliche Vorstellungen und signifikant weniger bildgebende Untersuchungen.

Ein zusätzliches, von speziell ausgebildeten Krankenschwestern durchgeführtes Nachsorgeprogramm stellt somit eine alternative Möglichkeit dar, die Verlaufsuntersuchungen einfacher zu organisieren. Wegen der oben genannten substanziellen Änderung der primären Systemtherapiekonzepte beim NSCLC und SCLC sind solche Möglichkeiten aber eher als supportiv und nicht als alternativ zur Nachsorge/Follow-up zu sehen. Darüber hinaus sind auch gravierende Unterschiede zwischen den einzelnen Gesundheitssystemen in den betroffenen Ländern zu berücksichtigen.

16.6 Forschungsbedarf

Forschungsbedarf besteht insbesondere hinsichtlich folgender Fragestellungen:

- a. Nachsorgeintensität (Methoden), hier besonders Integration des Low-dose CT nach drei bzw. vier Jahren
- b. Nachsorgeintervalle nach lokal-ablativer Therapie (in den ersten drei Jahren)
- c. Kosteneffektivität verschiedener Nachsorgestrategien (nach Ausschluss von Unterschieden beim 3-J-OS, 5-J-OS, DFS, QoL, Erfassung von Langzeittoxizitäten, jetzt besonders auch bei der Frage der Langzeittoxizität unter Therapie mit Checkpointinhibitoren)
- d. Lebensqualität bei verschiedenen Nachsorgestrategien
- e. Vereinfachung von Verlaufsuntersuchungen (Follow-up Untersuchungen im Stadium IV unter reiner Systemtherapie (basierend auf der jeweiligen Dauer des bereits vorliegenden Gesamtüberlebens))

17 Grundsätze des Therapiemanagements

17.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Jeder neu diagnostizierte Patient mit Lungenkarzinom soll in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard vorgestellt werden.	
	Starker Konsens	

17.2	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Die im Thorax-Onkologischen Tumorboard getroffenen Entscheidungen sollen sich an den gültigen Leitlinien orientieren. Abweichende Therapieentscheidungen sollen im Tumorboardprotokoll begründet und dokumentiert werden.	
	Starker Konsens	

17.3	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Die wirtschaftlichen Aspekte der Behandlung sollten bei vergleichbarer Wirksamkeit und vergleichbarem Nebenwirkungsspektrum in die Behandlungsentscheidung einfließen.	
	Starker Konsens	

17.4	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Klinische Studien und daraus resultierende Zulassungen repräsentieren häufig nur einen Teil der zu behandelnden Patienten. Deshalb sollten, entsprechend der individuellen Behandlungssituation, Therapiemodifikationen zum Vorteil des Patienten vorgenommen werden können.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In der Therapie des Lungenkarzinoms kommt es zu einer immer stärkeren Individualisierung auf Grund neuer Therapieoptionen. Daher sollte jeder Patient mit neu diagnostiziertem Lungenkarzinom in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard vorgestellt werden. Die Entscheidungen im Thorax-Onkologischen Tumorboard sollen sich dabei an den aktuell gültigen Leitlinien orientieren. Nach genauer Begründung und

Dokumentationen sollen jedoch unter gewissen Bedingungen abweichende Therapieentscheidungen getroffen werden können. Hier sollen unter anderem, wirtschaftliche Aspekte in die Behandlung einfließen. Dies betrifft beispielsweise den Einsatz von Generika, Biosimilars und Therapien, bei denen bei vergleichbarer Wirksamkeit ein erheblicher Kostenunterschied besteht. Des Weiteren kann bei Patienten auf Grund des Alters und der Komorbiditäten eine Therapiemodifikation notwendig werden.

Als Kombination der demografischen Alterung als Verschiebung der Altersstruktur zugunsten Älterer und dem Anstieg des individuellen Krankheitsrisikos mit zunehmendem Lebensalter ergibt sich ein immer häufigeres Auftreten altersbedingter chronischer Krankheiten in einer alternden Bevölkerung. Bei den häufigsten Lokalisationen bösartiger Neubildungen (Darm, Lunge, Prostata, Mamma) zeigt sich anhand der Daten aus dem Zentrum für Krebs-Register-Daten am Robert-Koch-Institut zwischen 1999 und 2008 ein Anstieg der Neuerkrankungen. Mit den höchsten Zuwachs zeigen hier Frauen mit Lungenkarzinom mit einem Plus von 39%. Die demografische Alterung führt bei allen Lokalisationen zu einem Anstieg der Zahl der Neuerkrankungen [1881].

Mit dem zunehmenden Alter steigt auch das Risiko für eine Multimorbidität. Dies zeigt auch eine Analyse des Robert-Koch-Institutes aus dem Jahr 2012. Im jungen Erwachsenenalter weist nur etwa jeder fünfte eine chronische Erkrankung auf. Ab einem Alter von 65 Jahren ist jedoch schon mehr als die Hälfte aller Menschen betroffen [1882].

Klinische Studien werden meist an Patienten mittleren Alters durchgeführt. Im Sinne einer „Monopathologie“ sind häufig Patienten, die an weiteren chronischen Erkrankungen leiden, ausgeschlossen. Im Durchschnitt sind die Studienpatienten 10 Jahre jünger als die durchschnittlichen Patienten mit der jeweiligen Erkrankung. Die Übertragung dieser Studienergebnisse auf ältere, oft chronisch kranke und multimorbide Patienten ist nicht wissenschaftlich fundiert, kann sogar sehr riskant für die entsprechenden Patienten sein. In der Onkologie gibt es keine speziellen Leitlinien für ältere und multimorbide Patienten aufgrund der schlechten Evidenzlage. Daher fordern immer mehr Experten Belege für die Wirksamkeit und Sicherheit von neuen Therapien bei älteren und gebrechlichen Patienten. Diese Belege sollten Zulassungsbehörden vor der Zulassung neuer Therapien unbedingt fordern. Mit dem Fokus auf geriatrische Krebspatienten stellen sich auch vollkommen neue Studienfragen, wie beispielsweise der Vergleich unterschiedlicher Behandlungsstrategien (inkl. Dosisreduktion und ggf. Austausch oder Weglassen einzelner Substanzen). Beispielsweise beim Mammakarzinom konnte in einer Studie bereits der Vorteil einer „sanfteren“ Chemotherapie gegenüber der gängigen Chemotherapie gezeigt werden [1883].

In einem Positionspapier sprechen sich die Europäische Organisation für Forschung und Behandlung von Krebs, die Internationale Gesellschaft für Geriatrische Onkologie und die Allianz für Klinische Studien in der Onkologie dafür aus, sowohl fitte als auch ältere und gebrechliche Patienten in Krebsstudien einzuschließen. Studien speziell für ältere Krebspatienten sollten zur Pflicht werden, wenn sich die Standard-Therapie von der bei jüngeren Patienten unterscheidet. Deshalb empfehlen die Experten im Positionspapier auch kleinere Untersuchungen, eventuell ohne Kontrollgruppe, um Erkenntnisse zu Wirksamkeit und Toxizität für enger umschriebene Patientengruppen zu gewinnen [1884].

Solange es keine entsprechenden Studien und somit keine Evidenz gibt, sind die Experten gezwungen, mögliche Anpassungen nach fundierter Begründung im Sinne von

Therapiemodifikationen zugunsten ihrer älteren und komorbiden Patienten vorzunehmen. Aufgrund der oben genannten Tatsachen sollte dies nach Festlegung im Thorax-Onkologischen Tumorboard ohne zusätzliche Antragsstellung möglich sein.

18 Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient. Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung, indem die Ergebnisse der Versorgung dargestellt, kritisch reflektiert und wenn nötig verbessert werden. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt [1885]. Für den Ableitungsprozess konstituierte sich eine „Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren“ (AG QI). Diese erstellte das finale Set der Qualitätsindikatoren auf Grundlage der bereits bestehenden Qualitätsindikatoren der Leitlinie Lungenkarzinom 2018, der neuen starken Empfehlungen („soll“) der aktualisierten Leitlinie, der Ergebnisse der bestehenden Qualitätsindikatoren aus den zertifizierten Lungenkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft sowie der Ergebnisse der Recherche nach bestehenden nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren. Die genaue Vorgehensweise und die Zusammensetzung der AG QI sind im Leitlinienreport (siehe <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>) dargelegt.

Nach zwei Online-Sitzungen dieser AG wurden 8 neue Qualitätsindikatoren (QI) definiert und angenommen und ein vorbestehender QI (QI 4 Erstlinientherapie mit ROS1-spezifischer TKI-Therapie) aufgrund eines kleinen Patientenkollektives und nicht valider Auswertungsmöglichkeit gestrichen, so dass das finale Set aus 15 QI (QI 4 unbesetzt) besteht.

Tabelle 45: Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
QI 1: Molekularpathologische Untersuchung bei Patienten NSCLC Stadium IV (modifiziert 2022)		
Zähler Pat. im Nenner mit Untersuchung von mind. EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21 und BRAF V600-Mutationen und ALK-Fusionen und ROS1-Fusionen und RET-Fusionen und NTRK1-3 Fusionen Nenner Alle Pat. mit Erstdiagnose NSCLC Stadium IV	<u>Empfehlung 6.61</u> 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.	Konsensbasierte Empfehlung (EK), starker Konsens Qualitätsziel: Möglichst häufig Untersuchung von mind. EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21 und BRAF V600-Mutationen und ALK-Fusionen und ROS1-Fusionen und RET-Fusionen und NTRK1-3 Fusionen bei Patienten mit Erstdiagnose NSCLC Stadium IV

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
QI 2: Erstlinientherapie bei Patienten NSCLC Stadium IV mit aktivierender EGFR-Mutation (modifiziert 2022)		
Zähler Patienten im Nenner mit Beginn einer Erstlinientherapie mit EGFR-TKI Nenner Alle Patienten mit Erstdiagnose eines NSCLC Stadium IV, typischer aktivierender EGFR-Mutation (del 19, L858R) und ECOG 0-2	<u>Empfehlung 8.111</u> Bei NSCLC Stadium IV und Vorliegen einer typischen aktivierenden EGFR-Mutation (del 19, L858R) soll Patienten mit ECOG 0-2 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.	EG A, LoE 1a Qualitätsziel: Möglichst häufig Erstlinientherapie mit EGFR-TKI bei aktivierender EGFR Mutation im NSCLC Stadium IV mit ECOG 0-2
QI 3: Erstlinientherapie bei Patienten NSCLC Stadium IV, ALK positiv (modifiziert 2022)		
Zähler Patienten im Nenner mit Beginn ZNS-wirksamer ALK-spezifischer TKI-Therapie Nenner Alle Patienten mit Erstdiagnose NSCLC Stadium IV, ALK pos.	<u>Empfehlung 8.123</u> Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit einer ALK-Translokation soll in der Erstlinientherapie die Therapie mit einem zugelassenen ZNS-wirksamen ALK-Inhibitor angeboten werden, unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen bevorzugt Lorlatinib, alternativ Alectinib oder Brigatinib.	EG A, LoE 1b Qualitätsziel: Möglichst häufig ALK-spezifische, ZNS-wirksame TKI-Therapie als Erstlinientherapie bei ALK-pos. NSCLC Stadium IV
QI 4: Erstlinientherapie mit ROS1-spezifischer TKI-Therapie bei Patienten mit ROS1 positivem NSCLC im Stadium IV (gestrichen 2022)		
Zähler Nenner		Rationale für die Streichung: Das kleine Patientenkollektiv (kleiner Nenner) macht eine valide Auswertung nicht möglich.
QI 5: Prätherapeutische Vorstellung Tumorkonferenz (modifiziert 2022)		
Zähler	<u>Empfehlung 17.1</u> Jeder neu diagnostizierte Patient mit Lungenkarzinom soll in einem Thorax-	Konsensbasierte Empfehlung (EK), Starker Konsens Qualitätsziel:

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Patienten im Nenner, die prätherapeutisch in der interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt wurden Nenner Alle Patienten mit Erstdiagnose Lungenkarzinom	Onkologischen Tumorboard vorgestellt werden.	Möglichst häufig prätherapeutische Vorstellung in der interdisziplinären Tumorkonferenz. Teilnehmende der Tumorkonferenz: Onkologie, Pneumologie, Strahlentherapie, Thoraxchirurgie, Radiologie und Nuklearmedizin und lokalisationsbezogene Fachdisziplinen (z.B. Neurochirurgie, Viszeralchirurgie)
QI 6: Adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie bei NSCLC Stadium II – IIIA1/A2 (geprüft 2022)		
Zähler Patienten im Nenner mit einer adjuvanten Chemotherapie mit Cisplatin-basierter Kombination Nenner Alle Patienten mit Erstdiagnose NSCLC Stadium II bzw. IIIA1/A2, ECOG 0/1, R0-Resektion und Lymphknoten-dissektion	Empfehlung 8.20 Patienten mit NSCLC im Stadium I soll nach R0-Resektion und systematischer Lymphknoten-dissektion eine adjuvante Chemotherapie <u>nicht</u> angeboten werden. Empfehlung 8.42 NSCLC-Patienten mit postoperativem Stadium II/III (ohne EGFR- oder ALK-Alteration) und R0-Resektion, ohne neoadjuvante Vorbehandlung, soll - bei fehlenden Kontra-Indikationen - eine adjuvante Kombinationschemotherapie angeboten werden. Die Chemotherapie soll nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach Resektion erfolgen.	8.25: EG A, LoE 1a, Starker Konsens 8.27: EG A, LoE 1a, Starker Konsens 8.41: EG A, LoE 1a, Starker Konsens 8.42: EG A, LoE 1b, Starker Konsens Qualitätsziel: Möglichst häufig adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie bei NSCLC Stadium II bzw. IIIA1/A2 mit ECOG 0/1
QI 7: Kombinierte Radiochemotherapie bei NSCLC Stadium IIIA4/IIIB/IIIC (modifiziert 2022)		
Zähler Patienten im Nenner mit Radiochemotherapie Nenner	Empfehlung 8.63 Die definitive Radiochemotherapie ist bei NSCLC im Stadium III eine in kurativer Intention breit einsetzbare Behandlungsoption. Patienten sollen in der Regel – wenn Allgemeinzustand und Tumorausdehnung dies zulassen – eine	Konsensbasierte Empfehlung (EK, starker Konsens) Qualitätsziel:

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Alle Patienten mit Erstdiagnose NSCLC Stadium IIIA4, IIIB oder IIIC und ECOG 0/1	Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie und ggf. einer Konsolidierungstherapie mit Durvalumab oder Osimertinib, je nach Zulassung, erhalten. Die Chemotherapie soll bei definitiver Radiochemotherapie simultan und nur bei medizinischer Kontraindikation allein sequentiell durchgeführt werden.	Möglichst häufig Radiochemotherapie bei NSCLC Stadium IIIA4, IIIB oder IIIC und ECOG 0/1
QI 8: Kombinierte Radiochemotherapie bei SCLC in den Tumorstadien T3-4 N0-1 und T1-4N2-3M0 (Limited disease) (modifiziert 2022)		
Zähler Pat. im Nenner mit simultaner Radiochemotherapie (Cisplatin/Etoposid) Nenner Alle Patienten mit Erstdiagnose SCLC in den Tumorstadien T3-4 N0-1 und T1-4N2-3M0 (Limited disease)	<u>Empfehlung 9.15</u> Die Applikation der Strahlentherapie beim SCLC in den Tumorstadien T3-4 N0-1 und T1-4N2-3M0 (Limited disease) soll simultan zur Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid erfolgen.	EG A, LoE 1b, Starker Konsens Qualitätsziel: Möglichst häufig simultane Radiochemotherapie bei SCLC Stadium IIB-IIIC, ECOG 0/1
QI 9: Ganzkörper-FDG-PET/CT zum Staging bei NSCLC Stadium IB-IIIB (neu 2022)		
Zähler Patienten des Nenners mit Ganzkörper-FDG-PET/CT zum Staging Nenner Alle Patienten mit NSCLC klin. Stadium IB-IIIB	<u>Empfehlung 6.6</u> Bei vermutetem oder nachgewiesenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und bestehender Therapieoption im klinischen Stadium IB-IIIB und im oligometastasierten Stadium IV soll zum Staging eine Ganzkörper-FDG-PET/CT erfolgen. Falls aus medizinischen Gründen (z. B. diabetischer Stoffwechsellaage) eine FDG-PET-Untersuchung nicht durchgeführt werden kann, ist eine Untersuchung auf extrathorakale Metastasen entweder mittels Ganzkörper-MRT oder Knochenszintigrafie plus CT Abdomen oder Knochenszintigrafie plus Sonografie Abdomen indiziert.	EG A, LoE 2a, Starker Konsens Qualitätsziel: Möglichst häufig Ganzkörper-FDG-PET/CT zum Staging bei NSCLC im Stadium IB-IIIB

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
QI 10: Molekularpathologische Untersuchung bei Patienten NSCLC Stadium IB-IIIa und kurativer Tumorresektion (neu 2022)		
Zähler Patienten des Nenners mit Testung auf EGFR-Mutationen in den Exonen 19 und 21 Nenner Alle Patienten mit Erstdiagnose NSCLC IB-IIIa u. kurativer Tumorresektion (anatomische Lungenresektion [OPS-Code 5-323 – 5-328] und R0-Resektion)		EK, Konsens Qualitätsziel: Möglichst häufig molekularpathologische Untersuchung auf EGFR-Mutationen bei NSCLC im Stadium IB-IIIa und kurativer Tumorresektion
QI 11: Stereotaktische Strahlentherapie bei allgemein oder funktionell inoperablen Patienten NSCLC I/IIa (neu 2022)		
Zähler Patienten des Nenners mit stereotaktischer Strahlentherapie Nenner Alle Patienten mit Erstdiagnose NSCLC Stad I/IIa mit Tumorkonferenz-Empfehlung gegen eine Resektion	<u>Empfehlung 8.10</u> Bei allgemein oder funktionell inoperablen Patienten mit einem NSCLC Stadium I soll eine stereotaktische Strahlentherapie angeboten werden.	EG A, LoE 1b, Starker Konsens Qualitätsziel: Möglichst häufig stereotaktische Strahlentherapie bei allgemein oder funktionell inoperablen Patienten mit NSCLC Stadium I/IIa
QI 12: Multimodale Therapie bei NSCLC Stadium IIIa3 (neu 2022)		
Zähler Patienten des Nenners mit multimodaler Therapie (definitive Radiochemotherapie oder neoadjuvante Therapie + OP) Nenner Alle Patienten mit Erstdiagnose NSCLC Stad IIIa3 ECOG 0-1	<u>Empfehlung 8.56</u> Patienten mit NSCLC im Stadium IIIa/IIIB sollen, bei technischer und funktioneller und onkologischer Operabilität, multimodal behandelt werden. Derzeitige multimodale Optionen sind Konzepte mit Operation nach neoadjuvanter Therapie oder die definitive Radiochemotherapie ohne OP +/- Durvalumab oder Osimertinib je nach Zulassung.	EG A, LoE 1a, Konsens Qualitätsziel: Möglichst häufig multimodale Therapie bei NSCLC Stadium IIIa3, ECOG 0-1

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
QI 13: Erhaltungstherapie nach definitiver Radiochemotherapie (neu 2022)		
Zähler Patienten des Nenners mit begonnener Durvalumab-Therapie Nenner Alle Patienten nach definitiver Radiochemotherapie ohne Progress und mit PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ auf Tumorzellen		EG A, LoE 1b, Konsens Qualitätsziel: Möglichst häufig Erhaltungstherapie mit PD-L1 Antikörper Durvalumab nach definitiver Radiochemotherapie ohne Progress und PD-L1-Expression $\geq 1\%$ auf Tumorzellen
QI 14: (Chemo)-Immuntherapie NSCLC Stadium IV (modifiziert 2023)		
Zähler Patienten des Nenners mit (Chemo)-Immuntherapie Nenner Alle Patienten mit Erstdiagnose NSCLC Stadium IV und ECOG 0-1	8.72[BROKEN_LINK: 2744a111a8bf40dfbcd430e16ee88b7f, 8.72] Bei Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 Expression $< 50\%$ sowie einem guten Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine Chemo-Immuntherapie angeboten werden, z.B. eine platinbasierte Kombinationschemotherapie mit Taxan kombiniert mit Pembrolizumab oder eine Therapie mit platinbasierter Chemotherapie und Nivolumab/Ipilimumab. Empfehlung 8.99 Bei NSCLC-Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IV, welche keine therapierbaren Mutationen (z. B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) aufweisen, und welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $>10\%$ auf Immunzellen aufweisen, soll eine Monotherapie mit Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten) oder	EG A, LoE 1b, Starker Konsens Qualitätsziel: Möglichst häufig (Chemo-) Immuntherapie bei NSCLC Stadium IV und ECOG 0-1

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
	• Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) als Erstlinientherapie angeboten werden, sofern nicht patienten- oder tumorbezogene Gründe für eine Kombinationsbehandlung sprechen. Empfehlung 8.98 Bei NSCLC-Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie im UICC Stadium IV sowie ECOG 0-1, welche keine therapierbaren Mutationen und keine Kontraindikation gegenüber Check-point-Inhibitoren aufweisen, soll, unabhängig vom PD-L1 Status, in der Erstlinientherapie eine Chemo-Immuntherapie angeboten werden. • Cisplatin/Carboplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed und Pembrolizumab • Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab + Atezolizumab, alle 3 Wochen über 4-6 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab und Atezolizumab • Carboplatin + nab-Paclitaxel + Atezolizumab alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Atezolizumab • platinbasierte Chemotherapie + Nivolumab + Ipilimumab über 2 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Nivolumab + Ipilimumab über 2 Jahre • platinbasierte Chemotherapie + Durvalumab + Tremelimumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab alle 4 Wochen und einer 5. Dosis Tremelimumab; zusammen mit der 6. Dosis Durvalumab. (In der Zulassungsstudie konnte zudem	

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
	Pemetrexed in der Erhaltung alle 4 Wochen fortgesetzt werden, wenn es als Kombinationspartner zu Platin in den ersten vier Zyklen eingesetzt wurde.) • platinbasierte Chemotherapie + Cemiplimab (bei PD-L1 Status $\geq 1\%$), alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von Cemiplimab alle 3 Wochen. (In der Zulassungsstudie konnte zudem Pemetrexed in der Erhaltung alle 3 Wochen fortgesetzt werden, wenn es als Kombinationspartner zu Platin in den ersten vier Zyklen eingesetzt wurde.) • Carboplatin + Pemetrexed + Sugemalimab* alle 3 Wochen über bis zu 4 Zyklen, gefolgt von Sugemalimab und Pemetrexed als Erhaltungstherapie alle 3 Wochen • Platinbasierte Kombinationschemotherapie mit Pemetrexed + Tislelizumab (bei PD-L1 Status $\geq 50\%$) über 4-6 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed und Tislelizumab * Cave: momentan nicht marktverfügbar in DE (Stand 04/2026) Empfehlung 8.83 Bei NSCLC-Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom, welche keine therapierbaren Mutationen (z. B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) aufweisen, und welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $>10\%$ auf Immunzellen aufweisen, soll eine Monotherapie mit • Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten), • Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen)	

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
	als Erstlinientherapie angeboten werden, sofern nicht patienten- oder tumorbezogene Gründe für eine Kombinationsbehandlung sprechen. Empfehlung 8.82 Bei NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im UICC Stadium IV sowie ECOG 0-1, welche keine therapierbaren Mutationen und keine Kontraindikation gegenüber Checkpoint-Inhibitoren aufweisen, soll, unabhängig vom PD-L1 Status, in der Erstlinientherapie eine Chemo-Immuntherapie angeboten werden: • Carboplatin + Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel + Pembrolizumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab • platinbasierte Chemotherapie + Nivolumab + Ipilimumab über 2 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Nivolumab + Ipilimumab über 2 Jahre. • platinbasierte Chemotherapie + Durvalumab + Tremelimumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab alle 4 Wochen und einer 5. Dosis Tremelimumab; zusammen mit der 6. Dosis Durvalumab • platinbasierte Chemotherapie + Cemiplimab (bei PD-L1 Status $\geq 1\%$), alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von Cemiplimab alle 3 Wochen • Carboplatin + Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel + Tislelizumab, alle 3 Wochen über 4 bis 6 Zyklen, gefolgt von Tislelizumab Erhaltungstherapie	

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
QI 15: Prophylaktische Schädelbestrahlung bei SCLC T3-4 N0-1 M0 und T1-4 N2-3 M0 (neu 2022)		
Zähler Patienten des Nenners mit prophylaktischer Schädelbestrahlung nach Ende Chemo-Strahlentherapie Nenner Alle Patienten mit SCLC in den Tumorstadien T3-4 N0-1 M0 und T1-4 N2-3 M0 (Limited disease) und Remission nach Chemo-Strahlentherapie	<u>Empfehlung 9.17</u> Bei allen Patienten mit SCLC Stadium III mit Remission nach Abschluss der Chemo-Strahlentherapie soll eine prophylaktische Schädelbestrahlung angeboten werden. Bevorzugt soll eine GHD bis 25 Gy in Einzeldosen von 2,5 Gy oder 30 Gy in Einzeldosen von 2 Gy täglich eingesetzt werden.	EG A, LoE 1a, Konsens Qualitätsziel: Möglichst häufig prophylaktische Schädelbestrahlung bei SCLC T3-4 N0-1 M0 und T1-4 N2-3 M0 und Remission nach Chemo-Strahlentherapie
QI 16: Chemo-Immuntherapie SCLC Stadium IV (neu 2022)		
Zähler Patienten des Nenners mit Kombination mit PD-L1-Antikörper-Therapie (Atezolizumab oder Durvalumab) Nenner Alle Patienten mit Erstdiagnose SCLC Stad. IV und Chemo-therapie (Platin/Etoposid)	<u>Empfehlung 9.19</u> Patienten mit fernmetastasiertem kleinzelligen Lungenkarzinom soll, sofern keine Kontraindikationen bestehen, primär eine Chemo-Immuntherapie mit Platin/Etoposid und einem PD-L1-Antikörper (Atezolizumab oder Durvalumab) oder PD-1 Antikörper (Serpilumab oder Tislelizumab) angeboten werden.	EG A, LoE 1b, Starker Konsens Qualitätsziel: Möglichst häufig, Chemo-Immuntherapie mit Platin/Etoposid und einem PD-L1-Antikörper (Atezolizumab o. Durvalumab) bei SCLC Stadium IV

19 Anlagen

19.1 Template Pathologiebefund-Biopsie

Die nachfolgenden Tabellen fassen zusammen, welche Angaben in einem Pathologiebericht enthalten sein sollen.

Tabelle 46: Pathologiebericht Lungenkarzinom – Biopsie (Stand: 03/2025)

Angabe	Erläuterung	Angabe/Ausprägung (wenn möglich: entsprechend Einheitlicher onkologischer Basisdatensatz der Krebsregister)
Klinische Angaben/ Fragestellung	Angabe durch Einsender	
Makroskopie	Anzahl, Größe und Lokalisation der Bioptate	• Angabe Größe in mm • Angabe Lokalisation durch Einsender
Mikroskopie	Mikroskopische Beschreibung	
Beurteilung	Histologische Typisierung	• WHO-Klassifikation
	ICD-O-3	
	Resultate zu molekularen Therapiezielen (soweit anwendbar, i. Allg. als ergänzender Bericht)	<u>Molekularpathologische Untersuchungen:</u> Mindestens: von allen NSCLC Stadium IV vor Erstlinientherapie: 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 NSCLC Stadium IB-IIIA: EGFR-Mutationen in den Exonen 19 und 21 und ALK-Fusionen (ALK bei Tumoren ≥ 4 cm) nicht resezierbare NSCLC im Stadium III: EGFR-Mutationen in den Exonen 19 und 21 sowie ALK- und ROS1- Alterationen <u>Immunhistochemische Untersuchung:</u> NSCLC Stadium IB-III: PD-L1-Expression Von allen NSCLC IV vor Erstlinientherapie: PD-L1-Expression

19.2 Template Pathologiebefund-Resektionspräparat

Tabelle 47: Pathologiebericht Lungenkarzinom – Resektionspräparat (Stand: 03/2025)

Angabe	Erläuterung	Angabe/Ausprägung (wenn möglich: entsprechend Einheitlicher onkologischer Basisdatensatz der Krebsregister)
Klinische Angaben/ Fragestellung	Angabe durch Einsender	
Makroskopie	Art und Größe des Präparates	• Angabe Art Präparat: z.B. Pneumektomie, Lobektomie usw. • Angabe Größe Präparat in 3 Dimensionen in mm
	Tumorklassifikation	• Angabe anatomische Lokalisation im Resektat: z.B. zentral oder subpleural, welches Lungensegment (soweit erkennbar) usw.
	Tumorgroße/ Tumorausdehnung	• Angabe Größe: größter Durchmesser in mm • Angabe Tumorausdehnung: z.B. makroskopisch fassbare Infiltration ggf. miterfasster Strukturen wie Pleura parietalis, Thoraxwand, Mediastinum, Perikard
	Beziehung/ Abstand des Tumors zu den Resektionsrändern, insbesondere zum Bronchusresektionsrand	• Angabe Beziehung zu Resektionsrändern: Vorliegen einer makroskopischen Infiltration? • Angabe Abstand zu Resektionsrändern in mm
	Erfassung ggf. vorhandener weiterer Tumorherde	• Angabe Erfassung: sind weitere Tumorherde vorhanden? J/N? • Wenn ja: Anzahl, makroskopische Beschreibung
	Veränderungen des tumorfreien Lungengewebes	Angabe tumorbedingter und tumorunabhängiger Veränderungen
Mikroskopie	Mikroskopische Beschreibung	
Beurteilung	Histologische Typisierung	WHO-Klassifikation
	Tumorgroße/ Tumorausdehnung	• Angabe Größe: größter Durchmesser in mm, soweit davon abweichend: größter invasiver Durchmesser in mm

Angabe	Erläuterung	Angabe/Ausprägung (wenn möglich: entsprechend Einheitlicher onkologischer Basisdatensatz der Krebsregister)
		Angabe Tumorausdehnung: z.B. makroskopisch und/oder mikroskopisch fassbare Infiltration ggf. mit erfasster Strukturen wie Pleura visceralis, Pleura parietalis, Thoraxwand, Mediastinum, Perikard
	Resektionsränder (mit min. Abstand zum Resektionsrand), insbesondere Bronchusresektionsrand	Angabe in mm
	Lymphknoten	Angabe (getrennt nach intrapulmonal, hilär und mediastinal; Bezeichnung mediastinaler LK-Stationen nach klinischen Angaben): - Anzahl entnommene LK - Anzahl befallene LK
	weitere Befunde (insbesondere tumorfreies Lungengewebe)	Angabe weiterer Befunde: .B. Lungenfibrose, obstruktive Pneumonie usw.
	TNM-Klassifikation 9. Auflage	
	R-Klassifikation	Angabe (ggf. mit Zusatz: z.B. R0 (lokal) oder R0 (lokoregionär): - R0: kein Residualtumor - R1: mikroskopischer Residualtumor - R1(is): Carcinoma in situ am (bronchialen) Resektionsrand - R2: makroskopischer Residualtumor (erfordert klinische Angabe des Operateurs) - RX: Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
	Grading (soweit anwendbar)	Angabe bei pulmonalem Adenokarzinom: Grading gemäß den Empfehlungen der WHO
	Regressionsgrading nach vorangegangener Radio- u/o Chemotherapie	Angabe: RG I-III
	ICD-O-3	

Angabe	Erläuterung	Angabe/Ausprägung (wenn möglich: entsprechend Einheitlicher onkologischer Basisdatensatz der Krebsregister)
	Resultate zu molekularen Therapiezielen (soweit anwendbar, i. Allg. als ergänzender Bericht)	<u>Molekularpathologische Untersuchungen:</u> Mindestens: NSCLC Stadium IB-IIIa nach Tumorresektion: EGFR-Mutationen in den Exonen 19 und 21 und ALK-Fusionen (ALK bei Tumoren ≥ 4 cm) von allen NSCLC Stadium IV vor Erstlinientherapie: 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-Skiping-Mutationen, NRG1-Fusionen und HER2 (ERBB 2)-Mutationen in den Exonen 8, 18, 19, 20 und 21 <u>Immunhistochemische Untersuchung:</u> NSCLC Stadium IB-IIIa nach Tumorresektion: PD-L1-Expression Von allen NSCLC IV vor Erstlinientherapie: PD-L1-Expression

19.3 Übersicht der Änderungen in Version 5

Tabelle 48: Übersicht Änderungen in Version 5

Version 4.0	Version 5.0	Änderung
3.1	3.1	modifiziert 2025
Bei jedem Patienten mit Lungenkarzinom sind anamnestisch die Risikofaktoren (Rauchen, berufliche Noxen) zu erfragen. Die Erhebung einer umfassenden Arbeitsanamnese ist erforderlich. 2010: Empfehlungsgrad D (Fehlende oder inkonsistente Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung)	Bei jedem Patienten mit Lungenkarzinom sollen anamnestisch die Risikofaktoren (Rauchen, berufliche Noxen und Familienanamnese bezüglich maligner Erkrankungen) erfragt werden. Die Erhebung einer umfassenden Arbeitsanamnese ist erforderlich.	
4.1	4.1	modifiziert 2025
Tabakrauchen soll konsequent vermieden bzw. beendet werden.	Aktives Tabakrauchen, das Rauchen der E-Zigarette und eine Passivrauchexposition sollen konsequent vermieden werden.	
4.2	4.2	modifiziert 2025
Passivrauchexposition soll in jeder Weise vermieden werden.	Bei Patienten mit Lungenkarzinom soll der Konsum von Tabak- und E-Zigaretten sowie verwandter Produkte regelmäßig erfragt und dokumentiert werden.	
4.3	4.3	modifiziert 2025
Bei Patienten mit Lungenkarzinom soll der Tabakkonsum regelmäßig erfragt und dokumentiert werden.	Rauchende Patienten mit Lungenkarzinom sollen strukturiert (z.B. nach ABC-Schema) beraten und an ein professionelles Angebot zur Tabakentwöhnung vermittelt werden (z.B. Tabakentwöhnungskurse, Telefonberatung oder DiGA).	
4.4	4.4	modifiziert 2025
Patienten mit Lungenkarzinom, die noch rauchen, sollen dazu motiviert werden, den Tabakkonsum zu beenden. Ihnen soll eine qualifizierte Tabakentwöhnung angeboten werden.	Allen rauchenden Patienten mit Lungenkarzinom soll eine pharmakologische Therapie (z.B. eine Nikotinersatztherapie oder Vareniclin) angeboten werden.	
	4.5	neu 2025

Version 4.0	Version 5.0	Änderung
	Rauchenden, die sich einem Lungenkarzinom-Screening unterziehen, soll eine Tabakentwöhnung mit Beratung (z.B. ABC-Ansatz) und pharmakologischer Unterstützung angeboten werden (opt out Ansatz).	
8.6	8.6	modifiziert 2025
In Studien wurden die positiven Effekte der frühzeitigen Palliativberatung und -versorgung dann erzielt, wenn: (a) die Kontakte wenigstens in monatlichen Abständen und (b) nach einem Primärkontakt 3 Folgekontakte erfolgten.	Neben einer frühzeitigen Palliativberatung sollte ein standardisiertes Symptomassess-ment regelmässig durchgeführt werden, um eine bedarfsorientierte In-tegration von Palliativversorgung zu ermöglichen.	
8.11	8.10	modifiziert 2025
Bei allgemein oder funktionell inoperablen Patienten mit einem NSCLC Stadium I und IIA soll eine stereotaktische Strahlentherapie angeboten werden.	Bei allgemein oder funktionell inoperablen Patienten mit einem NSCLC Stadium I soll eine stereotaktische Strahlentherapie angeboten werden.	
8.14	8.13	modifiziert 2025
Patienten mit NSCLC im Stadium I / II soll bei adäquater Lungenfunktion und fehlenden Kontraindikationen eine radikale Resektion angeboten werden, deren Ziel die R0-Tumorentfernung ist.	Patienten mit NSCLC im Stadium I soll bei adäquater Lungenfunktion und fehlenden Kontraindikationen eine radikale Resektion angeboten werden, deren Ziel die R0-Tumorentfernung ist.	
8.15	8.14	modifiziert 2025
Beim NSCLC im Stadium I/II soll bei ausreichender kardiopulmonaler Funktion die radikale Resektion als Lobektomie durchgeführt werden. Bei Tumoren ≤ 2 cm im äußeren Drittel des Parenchymmantels und zytologisch oder histologisch gesichertem N0-Status ist eine anatomische Segmentresektion der Lobektomie hinsichtlich Kuration ebenbürtig, sofern am Lungenparenchym ein Resektionsabstand erzielt werden kann, der größer ist als der Tumordurchmess	Beim NSCLC im Stadium I soll bei ausreichender kardiopulmonaler Funktion die radikale Resektion als Lobektomie durchgeführt werden. Bei Tumoren ≤ 2 cm im äußeren Drittel des Parenchymmantels und zytologisch oder histologisch gesichertem N0-Status ist eine anatomische Segmentresektion der Lobektomie hinsichtlich Kuration ebenbürtig, sofern am Lungenparenchym ein Resektionsabstand erzielt werden	

Version 4.0	Version 5.0	Änderung
	kann, der größer ist als der Tumordurchmesser.	
8.16	8.15	modifiziert 2025
Beim NSCLC im Stadium I und II werden nach minimal-invasiver VATS- oder RATS-Lobektomie im Vergleich zur konventionellen offenen Lobektomie - bei gleichwertigem onkologischem Ergebnis - weniger postoperative Komplikationen und weniger postoperative Schmerzen beobachtet, woraus eine verbesserte Lebensqualität und ein kürzerer Krankenhausaufenthalt resultiert. Deswegen sollte die minimalinvasive Lobektomie der konventionellen offenen Lobektomie beim NSCLC im Stadium I und II vorgezogen werden.	Beim NSCLC im Stadium I werden nach minimal-invasiver VATS- oder RATS-Lobektomie im Vergleich zur konventionellen offenen Lobektomie - bei gleichwertigem onkologischem Ergebnis - weniger postoperative Komplikationen und weniger postoperative Schmerzen beobachtet, woraus eine verbesserte Lebensqualität und ein kürzerer Krankenhausaufenthalt resultiert. Deswegen sollte die minimalinvasive Lobektomie der konventionellen offenen Lobektomie beim NSCLC im Stadium I vorgezogen werden.	
8.25	8.20	modifiziert 2025
Nach R0-Resektion und systematischer Lymphknotendisektion soll Patienten mit NSCLC im Stadium II in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) eine adjuvante Chemotherapie angeboten werden, wenn keine neoadjuvante Therapie durchgeführt wurde.	Patienten mit NSCLC im Stadium I soll nach R0-Resektion und systematischer Lymphknotendisektion eine adjuvante Chemotherapie <u>nicht</u> angeboten werden.	
8.28	8.21	modifiziert 2025
Patienten mit NSCLC im Stadium IB und einer aktivierenden EGFR-Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R), soll nach primärer R0-Resektion eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.	Patienten mit NSCLC im Stadium IB und einer aktivierenden EGFR-Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R), sollte nach primärer R0-Resektion eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.	
	8.26	neu 2025
	Bei Patienten mit NSCLC im klinischen Stadium II/III soll im Rahmen des Thorax-Onkologischen Tumorboards im Konsens die Operabilität festgelegt und dokumentiert werden. Diese umfasst sowohl die chirurgisch-technische Resektabilität als	

Version 4.0	Version 5.0	Änderung
	auch die funktionelle und die onkologische Operabilität.	
8.39	8.27	modifiziert 2025
Die Unterscheidung von Subgruppen hat beim NSCLC im Stadium III für Therapiewahl und Prognose große Bedeutung. Hierzu sollen die klinische TNM –Klassifikation (Version 8) und die Unterteilung des N2 Stadium nach Robinson verwendet werden.	Die Unterscheidung von Subgruppen hat beim NSCLC im Stadium III A/B/C für Therapiewahl und Prognose eine große Bedeutung. Hierzu soll die aktuelle TNM –Klassifikation (Version 9 inkl. der neuen T- und N-Deskriptoren) die Grundlage darstellen.	
	8.28	neu 2025
	Bei Patienten mit NSCLC Stadium IIIA/IIIB und unsicherer Resektabilität sollte die Empfehlung zur Art der multimodalen Therapie, insbesondere Konzepte mit vs. ohne OP, erst nach erweiterter Diagnostik und eingehender Diskussion im Thorax-Onkologischen Tumorboard sowie unter besonderer Berücksichtigung der Patientenpräferenz ausgesprochen werden.	
	8.29	neu 2025
	Zur Beurteilung der onkologischen Resektabilität im Stadium II/III soll die folgende Diagnostik (nicht älter als 4 Wochen) vorliegen: · hochauflösendes diagnostisches CT im i. v. KM · FDG-PET/CT · systematische EBUS/EUS-Diagnostik mit Punktion und Zytologie-Diagnostik im Zellblock aus: LN Station #2 rechts und links, LN Station #4 rechts und links, LN Station Nr. 7, LN Station #10 und #11 ipsilateral · alternativ (ggf. ergänzend) zur EBUS/EUS-Diagnostik mediastinales Staging mittels MESK, VAMLA oder VATS	

Version 4.0	Version 5.0	Änderung
8.40	8.30	modifiziert 2025
Das Ausmaß einer notwendigen Zusatzdiagnostik, die Stadienzuordnung und optimale Behandlungswahl für den einzelnen Patienten soll vor Therapiebeginn durch ein Thorax-Onkologisches Tumorboard (mindestens Beteiligung von Pathologie, Pneumologie, Onkologie, Thoraxchirurgie, Radioonkologie und diagnostischer Radiologie, Nuklearmedizin) festgelegt werden.	Ausgehend von diesen Befunden soll in einem initialen Thorax-Onkologischem Tumorboard die Entscheidung aufgrund von Risikokonstellationen (N0, Anzahl der N1 LK, Größe der N1 LK, Anzahl N2 LK, Größe der N2 LK, infiltrativer Befall der Lymphknoten mit Einwachsen in das umgebende Gewebe, N3-Befall, T3 bzw. T4-Befall, T1-Befall, Resektionsmöglichkeiten, PET-CT Befund, EBUS/EUS Befund, Tumorlokalisation) getroffen werden, ob primäre Resektabilität, ob Notwendigkeit Pneumonektomie oder fehlende R0-Resektabilität vorliegt. Diese Festlegung soll dokumentiert werden.	
	8.31	neu 2025
	Nach neoadjuvanter Therapie soll ein CT mit i. v. KM zum Ausschluß Progress durchgeführt, sowie erneut die funktionelle Operabilität überprüft werden.	
8.42	8.32	modifiziert 2025
Für Patienten mit NSCLC im klinischen Stadium III, die für eine kurativ intendierte Therapie vorgesehen sind, soll eine mediastinale Ausbreitungsdiagnostik präferentiell mittels EBUS/EUS (bei unklarem Befund Ergänzung durch Mediastinoskopie oder VATS) und eine feingewebliche Sicherung erfolgen.	Für Patienten mit NSCLC im klinischen Stadium III, die für eine kurativ intendierte Therapie vorgesehen sind, soll nach der zuvor durchgeführten PET/CT-Diagnostik, eine systematische mediastinale Ausbreitungsdiagnostik präferentiell mittels EBUS/EUS (bei unklarem Befund Ergänzung durch Mediastinoskopie oder VATS) und eine feingewebliche Sicherung erfolgen.	
8.45	8.33	modifiziert 2025
Das Lebensalter sollte kein alleiniges Ausschlusskriterium für eine definitive multimodale Therapie beim NSCLC im Stadium III sein. Dies erfordert eine besondere, auch internistisch/geriatriische Begleitevaluation.	Das Lebensalter soll kein alleiniges Ausschlusskriterium für eine definitive multimodale Therapie beim NSCLC im Stadium IIIA/IIIB/IIIC sein. Dies erfordert eine besondere, auch internistisch/geriatriische	

Version 4.0	Version 5.0	Änderung
	Begleitevaluation mit kardiopulmonaler Risikoabschätzung.	
8.46	8.34	modifiziert 2025
Relevante negative Prognosefaktoren, wie z.B. Gewichtsverlust, ECOG 2, LDH, sind mit- tollen besonders bei Patie NSCLC im Stadium III erfasst und bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden.	Relevante Prognosefaktoren, wie z.B. Gewichtsverlust, ECOG, LDH, sollen besonders bei Patienten mit NSCLC im Stadium III erfasst und bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden.	
	8.35	neu 2025
	Um eine Pneumonektomie zu vermeiden, sollte bei zentralen Tumoren im Stadium II oder III, falls die technische Operabilität dafür vorliegt sowie eine OP erfolgt, eine parenchymsparende Manschettenresektion durchgeführt werden.	
	8.36	neu 2025
	Beim NSCLC im Stadium II/III werden nach minimal-invasiver VATS- oder RATS-Lobektomie im Vergleich zur konventionellen offenen Lobektomie - bei gleichwertigem onkologischem Ergebnis - weniger postoperative Komplikationen und weniger postoperative Schmerzen beobachtet, woraus eine verbesserte Lebensqualität und ein kürzerer Krankenhausaufenthalt resultiert. Deswegen sollte die minimal-invasive Lobektomie der konventionellen offenen Lobektomie beim NSCLC im Stadium II/III vorgezogen werden.	
	8.37	neu 2025
	Ist bei Patienten mit NSCLC im klinischen Stadium II eine Lobektomie aufgrund von Komorbiditäten oder Lungenfunktionseinschränkung nicht möglich, soll als chirurgisches Verfahren eine anatomische Segmentresektion angestrebt werden.	

Version 4.0	Version 5.0	Änderung
	8.38	neu 2025
	Bei Patienten, die einer kurativen Resektion zugeführt werden, soll eine systematische Lymphknotendisektion nach ESTS-Kriterien erfolgen, um ein genaues Staging zu ermöglichen und um möglicherweise die Prognose zu verbessern.	
	8.39	neu 2025
	Bei einer Pleurainvasion ohne tiefere Brustwandinfiltration kann eine extrapleurale Lyse erfolgen.	
	8.40	neu 2025
	Bei tieferer Brustwandinfiltration soll eine Vollwandresektion durchgeführt werden.	
8.55	8.41	modifiziert 2025
Für Patienten mit inkompletter Resektion soll primär die Möglichkeit einer Nachresektion geprüft werden. Sofern keine R0-Resektion sinnvoll zu erzielen ist, soll innerhalb eines multimodalen Gesamtkonzeptes nach Indikationsstellung im Thorax-Onkologischen Tumorboard eine postoperative Strahlentherapie angeboten werden.	Bei allen NSCLC-Patienten mit Resektion im Stadium II/III soll das Thorax-Onkologische Tumorboard den detaillierten R-Status im Bereich der Lymphknoten und lokal (IASLC-Klassifikation) betrachten und die lokalen und systemischen Rezidivrisiken betrachten und eine Empfehlung zu einem multimodalen Therapiekonzept unter Evaluation lokaler Verfahren (Nachresektion, Strahlentherapie) abgeben.	
8.47	8.42	modifiziert 2025
Beim NSCLC im Stadium III mit inzidentellem N2-Status (IIIA1 bzw. IIIA2) soll nach kompletter Resektion (R0) und systematischer Lymphknotendisektion, bei fehlender Kontraindikation, eine adjuvante Kombinationschemotherapie erfolgen. Die Chemotherapie soll nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach Resektion erfolgen.	NSCLC-Patienten mit postoperativem Stadium II/III (ohne EGFR- oder ALK-Alteration) und R0-Resektion, ohne neoadjuvante Vorbehandlung, soll - bei fehlenden Kontra-Indikationen - eine adjuvante Kombinationschemotherapie angeboten werden. Die Chemotherapie soll nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach Resektion erfolgen.	

Version 4.0	Version 5.0	Änderung
8.48	8.43	modifiziert 2025
Die adjuvante Chemotherapie beim NSCLC im Stadium IIIA1 und IIIA2 soll bei fehlender Kontraindikation als eine cisplatinhaltige Kombination über 4 Zyklen erfolgen. Nur bei Kontraindikation gegen Cisplatin soll der Einsatz von Carboplatin erwogen werden.	Die adjuvante Chemotherapie beim NSCLC im Stadium II/III sollte bei fehlender Kontraindikation als eine cisplatinhaltige Kombination über 4 Zyklen erfolgen.	
8.48	8.44	modifiziert 2025
Die adjuvante Chemotherapie beim NSCLC im Stadium IIIA1 und IIIA2 soll bei fehlender Kontraindikation als eine cisplatinhaltige Kombination über 4 Zyklen erfolgen. Nur bei Kontraindikation gegen Cisplatin soll der Einsatz von Carboplatin erwogen werden.	Nur bei klaren Kontraindikation gegen Cisplatin bzw. erwartbarer schwerer Toxizität soll der Einsatz von Carboplatin erwogen werden.	
8.49	8.45	modifiziert 2025
Bei Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA1 und IIIA2 mit klinisch relevanter Komorbidität aufgrund der vorangegangenen Resektion oder vorbestehender Erkrankungen sollte die Durchführung einer adjuvanten Kombinationschemotherapie individuell geprüft und in einem interdisziplinär ausgerichteten Team mit entsprechender Erfahrung erfolgen.	Bei Patienten mit NSCLC im Stadium II/III mit klinisch relevanter Komorbidität aufgrund der vorangegangenen Resektion oder vorbestehender Erkrankungen sollte die Durchführung einer adjuvanten Kombinationschemotherapie individuell geprüft und in einem interdisziplinär ausgerichteten Team mit entsprechender Erfahrung erfolgen.	
8.50	8.46	modifiziert 2025
Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA und einer aktivierenden EGFR-Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) soll nach primärer R0-Resektion und adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.	Patienten mit NSCLC im Stadium II/III und einer aktivierenden EGFR-Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) soll nach primärer R0-Resektion und adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.	
8.51	8.47	modifiziert 2025
Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA und einer aktivierenden EGFR-Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R), bei denen nach	Patienten mit NSCLC im Stadium II/III und einer aktivierenden EGFR-Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R), bei	

Version 4.0	Version 5.0	Änderung
primärer R0-Resektion keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden kann, soll eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.	denen nach primärer R0-Resektion keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden kann, soll eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.	
8.52	8.48	modifiziert 2025
Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA und einer ALK-Translokation sollte nach primärer R0-Resektion eine adjuvante Therapie mit Alectinib über 2 Jahre angeboten werden.	Patienten mit NSCLC im Stadium II/III und einer ALK-Translokation sollte nach primärer R0-Resektion eine adjuvante Therapie mit Alectinib über 2 Jahre angeboten werden.	
8.53	8.49	modifiziert 2025
Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ (ohne EGFR- oder ALK-Alteration) soll, nach primärer R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	Patienten mit NSCLC im Stadium II/III mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ (ohne EGFR- oder ALK-Alteration) soll, nach primärer R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	
8.54	8.50	modifiziert 2025
Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA (ohne EGFR- oder ALK-Alteration) sollte, nach primärer R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, unabhängig vom PD-L1 Status eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	Patienten mit NSCLC im Stadium II/III (ohne EGFR- oder ALK-Alteration) sollte, nach primärer R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, unabhängig vom PD-L1 Status eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	
8.56	8.51	modifiziert 2025
Für Patienten mit R0 Resektion und mediastinalem Lymphknotenbefall im NSCLC-Stadium IIIA1 bzw. IIIA2 sollte zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Indikation zur postoperativen Mediastinalbestrahlung individuell geprüft aber nicht routinemäßig gestellt werden.	Für Patienten mit R0 Resektion und mediastinalem Lymphknotenbefall im NSCLC-Stadium III(N2a oder N2b) sollte zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Indikation zur postoperativen Mediastinalbestrahlung individuell geprüft aber nicht routinemäßig gestellt werden.	
	8.52	neu 2025

Version 4.0	Version 5.0	Änderung
	Patienten mit NSCLC im Stadium II soll nach R0-Resektion eine adjuvante Strahlentherapie <u>nicht</u> angeboten werden.	
	8.53	neu 2025
	Beim NSCLC im Stadium II (N1) sollte interdisziplinär diskutiert werden, ob eine systemische, anti-neoplastische Induktionstherapie, gefolgt von Resektion, als alternative Therapieoption durchgeführt wird. Entscheidungskriterien sind Expression von PD-L1, Risiken R1/R2-Resektion, Komorbiditäten, Compliance-Einschätzung und Patientenwunsch.	
	8.54	neu 2025
	NSCLC-Patienten mit resektablen Tumoren im Stadium II (N1), und ohne EGFR- und ALK-Alteration) und Empfehlung einer Induktionstherapie, soll eine kombinierte Immunchemotherapie angeboten werden. Die Checkpointinhibitorthherapie kann, abhängig vom Zulassungsstatus, postoperativ fortgesetzt werden.	
	8.55	neu 2025
	Patienten mit NSCLC im Stadium II soll nach R0-Resektion eine adjuvante Strahlentherapie <u>nicht</u> angeboten werden.	
8.57	8.56	modifiziert 2025
Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA3 und technischer und funktioneller Operabilität sollen multimodal behandelt werden. Derzeitige multimodale Optionen sind die definitive Radiochemotherapie +/- Durvalumab und die Operation nach neoadjuvanter Therapie.	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA/IIIB sollen, bei technischer und funktioneller und onkologischer Operabilität, multimodal behandelt werden. Derzeitige multimodale Optionen sind Konzepte mit Operation nach neoadjuvanter Therapie oder die definitive Radiochemotherapie ohne OP +/- Durvalumab oder Osimertinib je nach Zulassung.	

Version 4.0	Version 5.0	Änderung
8.58	8.57	modifiziert 2025
Wird bei Patienten mit NSCLC Stadium IIIA3 im Rahmen einer Induktion eine Phase alleiniger Chemotherapie eingesetzt, sollte präferentiell eine Kombination aus Cisplatin und einem Taxan eingesetzt werden.	Wird bei Patienten mit NSCLC Stadium IIIA (N2a) im Rahmen einer Neoadjuvanz eine Phase alleiniger Chemotherapie eingesetzt, sollte präferentiell eine Kombination aus Cisplatin und einem Taxan eingesetzt werden.	
8.59	8.58	modifiziert 2025
Bei NSCLC Patienten mit resektablen Tumoren im Stadium IIIA3 (ohne EGFR- oder ALK-Alteration) und Empfehlung einer medikamentösen Induktionstherapie soll eine kombinierte Immunchemotherapie angeboten werden. Die Checkpointinhibitorthherapie kann abhängig vom Zulassungsstatus fortgesetzt werden.	Bei NSCLC Patienten mit resektablen Tumoren im Stadium IIIA/IIIB (ohne EGFR- oder ALK-Alteration) und Empfehlung einer neoadjuvanten rein medikamentösen Induktionstherapie soll eine kombinierte Immunchemotherapie angeboten werden. Die Checkpointinhibitorthherapie kann postoperativ, abhängig vom Zulassungsstatus, fortgesetzt werden.	
8.61	8.59	modifiziert 2025
In den Subgruppen T4N0 und T4N1 (jeweils Stadium IIIA) ist die primäre Operation bzw. die Integration der Operation in das Gesamtbehandlungskonzept bei technischer und funktioneller Operabilität möglich. Dies sollte gegen die Vorteile eines neoadjuvanten Vorgehens (siehe Empfehlungen 8.52 und 8.53) abgewogen werden.	In den Subgruppen NSCLC T4N0 und T4N1 des Stadiums IIIA ist nach interdisziplinärer Evaluation im Thorax-Onkologischen Tumorboard je nach T4-Lokalisation auch die primäre Operation bzw. die Integration der Operation in das Gesamtbehandlungskonzept bei technischer und funktioneller Operabilität möglich. Dies sollte gegen die Vorteile eines neoadjuvanten Vorgehens abgewogen werden.	
8.62	8.60	modifiziert 2025
Bei primär eingeschmolzenen Tumoren sollten Risiken einer (Radio)chemotherapie gegenüber denen einer primären Operation abgewogen werden.	Bei primär eingeschmolzenen Tumoren sollten Risiken einer Radiochemotherapie oder einer neoadjuvanten Systemtherapie gegenüber denen einer primären Operation abgewogen werden.	
8.63	8.61	

Version 4.0	Version 5.0	Änderung
Für selektierte Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA4 / IIIB kann nach interdisziplinärer Evaluation im Thorax-Onkologischen Tumorboard ein multimodaler Behandlungsansatz unter Integration der Operation erfolgen, sofern eine R0 Resektion sehr wahrscheinlich ist.	Bei unsicherer Resektabilität im Stadium IIIB ist die definitive Radiochemotherapie + Durvalumab oder Osimertinib, je nach Zulassung, eine in kurativer Intention breit einsetzbare Behandlungsoption. Patienten mit NSCLC Stadium IIIB (N2a oder N2b) können bei interdisziplinär konsensueller Feststellung der technisch/funktionellen und onkologischen Operabilität multimodal unter Einschluss der Operation behandelt werden, sofern eine R0-Resektion sehr wahrscheinlich ist.	modifiziert 2025
8.60	8.62	modifiziert 2025
Bei alleiniger Induktionstherapie sollte nach Operation und R0-Resektion eines NSCLC im Stadium IIIA3 eine Evaluation im Thorax-Onkologischen Tumorboard und bei erhöhtem lokoregionärem Rezidivrisiko eine mediastinale Radiotherapie erfolgen. Die Dosis sollte 50-54 Gy in 5-6 Wochen betragen.	Bei alleiniger neoadjuvanter rein medikamentöser Therapie sollte nach Operation und R0-Resektion eines NSCLC im Stadium III eine Evaluation im Thorax-Onkologischen Tumorboard und bei erhöhtem lokoregionärem Rezidivrisiko eine mediastinale Radiotherapie erfolgen. Die Dosis sollte 50-54 Gy in 5-6 Wochen betragen.	
8.65	8.63	modifiziert 2025
Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA4 / IIIB und IIIC sollen in der Regel – wenn Allgemeinzustand und Tumorausdehnung dies zulassen – eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie erhalten. Die Chemotherapie soll bei definitiver Radiochemotherapie simultan und nur bei medizinischer Kontraindikation allein sequentiell durchgeführt werden.	Die definitive Radiochemotherapie ist bei NSCLC im Stadium III eine in kurativer Intention breit einsetzbare Behandlungsoption. Patienten sollen in der Regel – wenn Allgemeinzustand und Tumorausdehnung dies zulassen – eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie und ggf. einer Konsolidierungstherapie mit Durvalumab oder Osimertinib, je nach Zulassung, erhalten. Die Chemotherapie soll bei definitiver Radiochemotherapie simultan und nur bei medizinischer Kontraindikation allein sequentiell durchgeführt werden.	
8.67	8.64	modifiziert 2025
Beim NSCLC Stadium IIIA4, IIIB und IIIC sollten sowohl bei der simultanen als auch einer	Beim NSCLC Stadium III sollten sowohl bei der simultanen als auch einer sequentiellen Radiochemotherapie mindestens zwei	

Version 4.0	Version 5.0	Änderung
sequentiellen Radiochemotherapie zwei Zyklen einer voll-dosierten cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie (Zyklusintervall 3-4 Wochen) appliziert werden. Kombinationspartner sind bei simultaner Therapie in der Regel Vinorelbine oder Etoposid.	Zyklen einer voll-dosierten Cisplatin-basierten Kombinationschemotherapie (Zyklusdauer 3-4 Wochen) appliziert werden. Kombinationspartner ist in der simultanen Therapie in der Regel Vinorelbine.	
8.68	8.65	modifiziert 2025
Die Strahlentherapie sollte nach dem involved field Prinzip auf der Basis eines aktuellen prätherapeutischen PET-CT und des feingeweblichen Stagings erfolgen. Herz- und Lungenschonung sollten nach dem Stand der Technik optimiert werden.	Die Strahlentherapie sollte nach dem involved field Prinzip auf der Basis eines aktuellen prätherapeutischen, im Rahmen der Bestrahlungsplanung, durchgeführten-PET-CT und des feingeweblichen Stagings erfolgen. Herz- und Lungenschonung sollten nach dem Stand der Technik optimiert werden.	
	8.72	neu 2025
	Bei allgemein oder funktionell inoperablen Patienten mit einem NSCLC Stadium IIA (N0) soll eine stereotaktische Strahlentherapie angeboten werden.	
8.66	8.73	modifiziert 2025
Bei Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA4, IIIB und IIIC und fehlender Möglichkeit der simultanen oder sequentiellen Radiochemotherapie kann die alleinige Radiotherapie evaluiert werden.	Bei Patienten mit NSCLC im Stadium III und fehlender Möglichkeit einer multimodalen Therapie oder einer Radiochemotherapie kann die alleinige Radiotherapie angeboten werden.	
8.75	8.74	modifiziert 2025
Eine palliative thorakale Strahlentherapie sollte bei Patienten mit NSCLC Stadium IIIA4, IIIB und IIIC, für die kurative Therapiekonzepte trotz lokaler Krankheitssituation nicht geeignet sind, bei bestehender oder bevorstehender thorakaler Symptomatik durchgeführt werden. Verkürzte Fraktionierungsschemata sollten in Abhängigkeit vom Zustand und Wunsch des Patienten eingesetzt werden.	Patienten mit NSCLC Stadium III, für die kurative Therapiekonzepte trotz lokaler Krankheitssituation nicht geeignet sind, sollte bei bestehender oder bevorstehender thorakaler Symptomatik eine palliative thorakale Strahlentherapie angeboten werden. Verkürzte Fraktionierungsschemata sollten in Abhängigkeit vom Zustand und Wunsch des Patienten eingesetzt werden.	

Version 4.0	Version 5.0	Änderung
8.83	8.82	modifiziert 2025
Bei NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im UICC Stadium IV sowie ECOG 0-1, welche keine therapierbaren Mutationen und keine Kontraindikation gegenüber Checkpoint-Inhibitoren aufweisen, soll, unabhängig vom PD-L1 Status, in der Erstlinientherapie eine Chemo-Immuntherapie angeboten werden: Carboplatin + Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel + Pembrolizumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab platinbasierte Chemotherapie + Nivolumab + Ipilimumab über 2 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Nivolumab + Ipilimumab über 2 Jahre. platinbasierte Chemotherapie + Durvalumab + Tremelimumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab alle 4 Wochen und einer 5. Dosis Tremelimumab; zusammen mit der 6. Dosis Durvalumab platinbasierte Chemotherapie + Cemiplimab (bei PD-L1 Status $\geq 1\%$), alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von Cemiplimab alle 3 Wochen	Bei NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im UICC Stadium IV sowie ECOG 0-1, welche keine therapierbaren Mutationen und keine Kontraindikation gegenüber Checkpoint-Inhibitoren aufweisen, soll, unabhängig vom PD-L1 Status, in der Erstlinientherapie eine Chemo-Immuntherapie angeboten werden: · Carboplatin + Paclitaxel oder NabPaclitaxel + Pembrolizumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab · platinbasierte Chemotherapie + Nivolumab + Ipilimumab über 2 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Nivolumab + Ipilimumab über 2 Jahre. · platinbasierte Chemotherapie + Durvalumab + Tremelimumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab alle 4 Wochen und einer 5. Dosis Tremelimumab; zusammen mit der 6. Dosis Durvalumab · platinbasierte Chemotherapie + Cemiplimab (bei PD-L1 Status $\geq 1\%$), alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von Cemiplimab alle 3 Wochen · Carboplatin + Paclitaxel oder NabPaclitaxel + Tislelizumab, alle 3 Wochen über 4 bis 6 Zyklen, gefolgt von Tislelizumab Erhaltungstherapie	
8.87	8.86	modifiziert 2025
Die Gesamtdauer der Chemo-Immuntherapie bzw. der Immun-Monotherapie bei NSCLC Stadium IV ist derzeit noch nicht hinreichend geklärt. Die Checkpointinhibitoren Pembrolizumab und Cemiplimab wurden in den zulassungsrelevanten Studien über zwei Jahre verabreicht. Eine Fortsetzung der Therapie über dieses Intervall hinaus kann bei weiter bestehender Tumorkontrolle und Verträglichkeit dem Patienten angeboten werden.	Die Gesamtdauer der Chemo-Immuntherapie in der Erhaltung bzw. der Immun-Monotherapie bei NSCLC Stadium IV ist noch nicht hinreichend geklärt. Die Checkpointinhibitoren Pembrolizumab und Cemiplimab wurden in den zulassungsrelevanten Studien über zwei Jahre verabreicht. Eine Fortsetzung der Therapie über dieses Intervall hinaus kann bei weiter bestehender Tumorkontrolle und	

Version 4.0	Version 5.0	Änderung
Für Atezolizumab wurde in der Zulassungsstudie keine Begrenzung der Therapiedauer festgelegt.	Verträglichkeit dem Patienten angeboten werden. Für Atezolizumab und Tislelizumab wurde in der Zulassungsstudie keine Begrenzung der Therapiedauer festgelegt.	
8.88	8.87	modifiziert 2025
Patienten mit NSCLC Stadium IV mit besonderen Risikofaktoren für eine Immuntherapie Patienten mit Autoimmunerkrankungen und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann eine Immun- (Kombinations-) Therapie angeboten werden, wenn die Autoimmunerkrankung nicht lebensbedrohlich und nicht aktiv ist. Ein engmaschiges Monitoring ist in solchen Fällen besonders notwendig. Patienten mit kontrollierter Hepatitis B oder C oder einer kontrollierten HIV Erkrankung und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann eine Immun- (Kombinations-) Therapie angeboten werden. Ein engmaschiges Monitoring ist in solchen Fällen besonders notwendig.	<u>Patienten mit NSCLC Stadium IV mit besonderen Risikofaktoren für eine Immuntherapie</u> Patienten mit Autoimmunerkrankungen und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann eine Immun- (Kombinations-) Therapie angeboten werden, wenn die Autoimmunerkrankung nicht lebensbedrohlich und nicht aktiv ist. Ein engmaschiges Monitoring ist in solchen Fällen besonders notwendig. Bei der Wahl der immunonkologischen Therapie sollte das relevante Nebenwirkungsspektrum berücksichtigt werden. Patienten mit kontrollierter Hepatitis B oder C oder einer kontrollierten HIV Erkrankung und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann eine Immun- (Kombinations-) Therapie angeboten werden. Ein engmaschiges Monitoring ist in solchen Fällen besonders notwendig.	
8.93	8.92	modifiziert 2025
Bei NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Stadium IV nach Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie mit ECOG 2 ohne Kontraindikationen gegenüber einer Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie kann Atezolizumab oder Nivolumab (unabhängig vom PD-L1 Status oder Pembrolizumab (PD-L1 $\geq 1\%$) in der Zweitlinientherapie angeboten werden.	Bei NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Stadium IV nach Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie mit ECOG 2 ohne Kontraindikationen gegenüber einer Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie kann · Atezolizumab oder Nivolumab (unabhängig vom PD-L1 Status oder · Pembrolizumab (PD-L1 $\geq 1\%$) oder · Tislelizumab (unabhängig vom PD-L1 Status) in der Zweitlinientherapie angeboten werden.	

Version 4.0	Version 5.0	Änderung
8.99	8.98	modifiziert 2025
Bei NSCLC-Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie im UICC Stadium IV sowie ECOG 0-1, welche keine therapierbaren Mutationen und keine Kontraindikation gegenüber Checkpoint-Inhibitoren aufweisen, soll, unabhängig vom PD-L1 Status, in der Erstlinientherapie eine Chemo-Immuntherapie angeboten werden. Cisplatin/Carboplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed und Pembrolizumab Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab + Atezolizumab, alle 3 Wochen über 4-6 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab und Atezolizumab Carboplatin + nab-Paclitaxel + Atezolizumab alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Atezolizumab platinbasierte Chemotherapie + Nivolumab + Ipilimumab über 2 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Nivolumab + Ipilimumab über 2 Jahre platinbasierte Chemotherapie + Durvalumab + Tremelimumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab alle 4 Wochen und einer 5. Dosis Tremelimumab; zusammen mit der 6. Dosis Durvalumab. (In der Zulassungsstudie konnte zudem Pemetrexed in der Erhaltung alle 4 Wochen fortgesetzt werden, wenn es als Kombinationspartner zu Platin in den ersten vier Zyklen eingesetzt wurde.) platinbasierte Chemotherapie + Cemiplimab (bei PD-L1 Status $\geq 1\%$), alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von Cemiplimab alle 3 Wochen. (In der Zulassungsstudie konnte zudem Pemetrexed in der Erhaltung alle 3 Wochen fortgesetzt werden, wenn es als Kombinationspartner zu Platin in den ersten vier Zyklen eingesetzt wurde).	Bei NSCLC-Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie im UICC Stadium IV sowie ECOG 0-1, welche keine therapierbaren Mutationen und keine Kontraindikation gegenüber Checkpoint-Inhibitoren aufweisen, soll, unabhängig vom PD-L1 Status, in der Erstlinientherapie eine Chemo-Immuntherapie angeboten werden. · Cisplatin/Carboplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed und Pembrolizumab · Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab + Atezolizumab, alle 3 Wochen über 4-6 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab und Atezolizumab · Carboplatin + nab-Paclitaxel + Atezolizumab alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Atezolizumab · platinbasierte Chemotherapie + Nivolumab + Ipilimumab über 2 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Nivolumab + Ipilimumab über 2 Jahre · platinbasierte Chemotherapie + Durvalumab + Tremelimumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab alle 4 Wochen und einer 5. Dosis Tremelimumab; zusammen mit der 6. Dosis Durvalumab. (In der Zulassungsstudie konnte zudem Pemetrexed in der Erhaltung alle 4 Wochen fortgesetzt werden, wenn es als Kombinationspartner zu Platin in den ersten vier Zyklen eingesetzt wurde.) · platinbasierte Chemotherapie + Cemiplimab (bei PD-L1 Status $\geq 1\%$), alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von Cemiplimab alle 3 Wochen. (In der Zulassungsstudie konnte zudem Pemetrexed in der Erhaltung alle 3 Wochen fortgesetzt werden, wenn es als Kombinationspartner	

Version 4.0	Version 5.0	Änderung
	zu Platin in den ersten vier Zyklen eingesetzt wurde.) · Carboplatin + Pemetrexed + Sugemalimab alle 3 Wochen über bis zu 4 Zyklen, gefolgt von Sugemalimab und Pemetrexed als Erhaltungstherapie alle 3 Wochen · Platinbasierte Kombinationschemotherapie mit Pemetrexed + Tislelizumab (bei PD-L1 Status $\geq 50\%$) über 4-6 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed und Tislelizumab	
8.113	8.112	modifiziert 2026
a) Bei NSCLC Stadium IV sollte bei EGFR Exon 19 Deletion bevorzugt Osimertinib in der Erstlinientherapie angeboten werden. b) 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. c) Bei NSCLC Stadium IV mit EGFR Exon 19 Deletion kann eine Kombinationstherapie mit Lazertinib und Amivantamab angeboten werden.	Bei NSCLC Stadium IV mit einer EGFR Exon 19 Deletion oder Exon 21 Mutation (L858R) soll entweder a) Osimertinib Monotherapie oder b) Osimertinib + Pemetrexed + Cisplatin/Carboplatin gefolgt von Osimertinib + Pemetrexed oder c) Lazertinib und Amivantamab angeboten werden. Die Auswahl der Therapie sollte unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils und der weiteren Sequenztherapie sowie unter Berücksichtigung von klinischen und molekularen Parametern erfolgen (s. Hintergrundtext).	
8.124	8.121	modifiziert 2026
Nach Versagen einer Therapie mit Osimertinib bei Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC Stadium IV und ECOG 0-1 kann eine Chemotherapie Kombination mit Amivantamab oder eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel, Carboplatin, Bevacizumab und Atezolizumab oder eine Chemotherapie Kombination (ohne Immuncheckpoint-Inhibitor) angeboten werden	Nach Versagen einer Therapie mit Osimertinib bei Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC Stadium IV und ECOG 0-1 sollte · eine Chemotherapie Kombination mit Amivantamab oder · eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel, Carboplatin, Bevacizumab und Atezolizumab	

Version 4.0	Version 5.0	Änderung
	angeboten werden.	
8.138	8.135	modifiziert 2026
Patienten mit NSCLC Stadium IV mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC) soll als Erstlinientherapie Crizotinib oder Entrectinib angeboten werden. Bei ZNS metastasierten ROS-1 + NSCLC soll Entrectinib angeboten werden.	Patienten mit NSCLC Stadium IV mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC) soll als Erstlinientherapie Crizotinib oder Entrectinib oder Repotrectinib (in alphabetischer Reihenfolge) angeboten werden.	
8.145	8.142	modifiziert 2026
Patienten mit NSCLC Stadium IV mit nachgewiesener NTRK 1-3 Fusion soll eine Therapie mit Larotrectinib oder Entrectinib angeboten werden.	Patienten mit NSCLC Stadium IV mit nachgewiesener NTRK 1-3 Fusion soll eine Therapie mit Entrectinib oder Larotrectinib oder Repotrectinib (in alphabetischer Reihenfolge) angeboten werden.	
8.149	8.146	modifiziert 2026
Patienten mit NSCLC Stadium IV mit nachgewiesener MET exon 14 skipping Mutation soll spätestens nach Versagen der Erstlinientherapie eine Therapie mit einem MET-Inhibitor (Capmatinib*, Tepotinib oder Crizotinib) angeboten werden. * momentan nicht marktverfügbar in DE	Patienten mit NSCLC Stadium IV mit nachgewiesener MET exon 14 skipping Mutation soll spätestens nach Versagen der Erstlinientherapie eine Therapie mit einem MET-Inhibitor (Tepotinib) angeboten werden.	
9.19	9.19	modifiziert 2025
Patienten mit fernmetastasiertem kleinzelligen Lungenkarzinom soll, sofern keine Kontraindikationen bestehen, primär eine Chemo-Immuntherapie mit Platin/Etoposid und einem PD-L1-Antikörper (Atezolizumab oder Durvalumab) angeboten werden.	Patienten mit fernmetastasiertem kleinzelligen Lungenkarzinom soll, sofern keine Kontraindikationen bestehen, primär eine Chemo-Immuntherapie mit Platin/Etoposid und einem PD-L1-Antikörper (Atezolizumab oder Durvalumab) oder PD-1 Antikörper (Serplulimab oder Tislelizumab) angeboten werden.	
	9.20	neu 2025
	Bei Patienten mit SCLC Stadium IV, welche nach 4 Zyklen einer Chemo-Immuntherapie mit Carboplatin/Etoposid und Atezolizumab keinen Progress haben, sollte eine	

Version 4.0	Version 5.0	Änderung
	Erhaltungstherapie mit Atezolizumab und Lurbinectedin angeboten werden. * * CAVE: derzeit keine Zulassung in Deutschland (Stand 10/2025). off-label-use beachten	
	9.23	neu 2025
	Als systemische Zweitlinientherapie des SCLC sollte die Gabe von <A angeboten werden.	
9.24	9.24	modifiziert 2025
Als systemische Zweitlinientherapie des SCLC sollte die Gabe von Topotecan angeboten werden. Als mögliche andere Behandlungsansätze kann auch die Gabe einer Anthrazyklin-haltigen Kombination sowie der Einsatz Paclitaxel- oder Irinotecan-haltiger Protokolle erwogen werden.	Als mögliche andere Behandlungsansätze kann die Gabe von Topotecan, einer Anthrazyklin-haltigen Kombination sowie der Einsatz Paclitaxel- oder Irinotecan-haltiger Protokolle angeboten werden.	
9.35	9.35	modifiziert 2025
Entscheidendes Auswahlkriterium für den Einsatz der Strahlentherapie bei älteren Patienten mit SCLC scheint eher der Allgemeinzustand der Patienten als das kalendarische Alter zu sein. In einem Alter zwischen 70 und 75 Jahren ist auch die Durchführung einer simultanen Chemostrahlentherapie bei sehr gutem Allgemeinzustand möglich, mit Ergebnissen, die denen der jüngeren Patienten vergleichbar sind. In diesem Alter sollte daher ein simultanes Vorgehen erwogen werden (Evidenzgrad 1b).	Entscheidendes Auswahlkriterium für den Einsatz der Strahlentherapie bei älteren Patienten mit SCLC-LD scheint eher der Allgemeinzustand der Patienten als das kalendarische Alter zu sein. Bei Patienten > 70 Jahre ist auch die Durchführung einer simultanen Chemostrahlentherapie bei sehr gutem Allgemeinzustand möglich, mit Ergebnissen, die denen der jüngeren Patienten vergleichbar sind. In diesem Alter sollte daher ein simultanes Vorgehen angeboten werden.	
9.36	9.36	modifiziert 2025
Im Alter über 75 Jahren liegen zur simultanen Chemo-Strahlentherapie beim SCLC keine Daten vor. Aufgrund der erhöhten Toxizität sollte bei diesen Patienten auf ein simultanes Vorgehen verzichtet werden. Hier	Bei SCLC-Patienten über 70 Jahren kann, alternativ zur simultanen Radiochemotherapie, nach Abschluss der Chemotherapie - bei gutem Allgemeinzustand und ohne relevante Komorbiditäten - eine konsolidierende Bestrahlung oder eine primäre	

Version 4.0	Version 5.0	Änderung
kann eine konsolidierende Primärtumorbestrahlung bei gutem Allgemeinzustand und fehlenden Komorbiditäten erwogen werden (Evidenzgrad 3b). 2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung)	alleinige Radiotherapie angeboten werden.	
9.37	9.37	modifiziert 2025
Die Indikationen zur prophylaktischen Schädelbestrahlung beim SCLC entsprechen denen des jüngeren Patientenkollektivs (Evidenzgrad 3b, Empfehlungsgrad C). Zerebrovaskuläre Begleitrisiken der Patienten sollten hierbei adäquate Beachtung finden. (Evidenzgrad 3b). 2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung)	Die Indikationen zur prophylaktischen Schädelbestrahlung beim SCLC-LD der älteren Patienten entsprechen denen des jüngeren Patientenkollektivs. Zerebrovaskuläre Risikofaktoren sowie der allgemeine neurologische Zustand sollten bei der Entscheidung jedoch adäquat berücksichtigt werden. Bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand oder kognitiven Einschränkungen wird eine PCI nicht empfohlen. Für Patienten > 70 Jahre sowie für Patienten mit Komorbiditäten kann die Entscheidung im Rahmen eines partizipativen Prozesses getroffen werden; eine engmaschige MRT-Kontrolle des ZNS stellt hierbei eine sinnvolle Behandlungsalternative zur PCI dar.	
10.1	10.1	modifiziert 2025
Durch entsprechende Untersuchungen (Bronchoskopie / CT-Thorax) sollte sichergestellt sein, dass die Ausdehnungsfähigkeit der Lungen nicht durch eine bronchiale Obstruktion verhindert wird (Evidenzgrad 4). Durch Pleurapunktion oder eine dünnlumige Drainage sollte geprüft werden, ob sich die Lunge entfalten kann (Evidenzgrad 4).	Bei Patienten mit Lungenkarzinom und rezidivierendem, symptomatischem, malignen Pleuraerguss* und ausdehnungsfähiger Lunge kann eine thorakoskopische Poudrage mit Talkum (5 – 10g, Partikelgröße > 10 µm) bzw. eine Talkumgabe über eine Drainage (Slurry) angeboten werden.* Ein Pleuraerguss wird dann als maligne bezeichnet, wenn darin bösartige Zellen oder Gewebe nachgewiesen werden.	
10.2	10.2	modifiziert 2025
Das optimale Verfahren bei Patienten mit Lungenkarzinom und rezidivierendem, symptomatischem, malignen Pleuraerguss* stellt die thorakoskopische Poudrage mit	Bei Patienten mit Lungenkarzinom und rezidivierendem, symptomatischem, malignen Pleuraerguss* und fehlender Ausdehnungsfähigkeit der Lunge (trapped-lung)	

Version 4.0	Version 5.0	Änderung
Talkum (5 – 10g) dar (Evidenzgrad 1a). * Ein Pleuraerguss wird dann als maligne bezeichnet, wenn darin bösartige Zellen oder Gewebe nachgewiesen werden.	sollte die Implantation eines dauerhaften, getunnelten Pleurakatheters erfolgen.* Ein Pleuraerguss wird dann als maligne bezeichnet, wenn darin bösartige Zellen oder Gewebe nachgewiesen werden.	
	10.3	neu 2025
	Bei Patienten mit Lungenkarzinom und rezidivierendem, symptomatischem, malignen Pleuraerguss* und der Indikation zur zeitnahen Systemtherapie sollte unabhängig von der Ausdehnungsfähigkeit der Lunge die Implantation eines dauerhaften, getunnelten Pleurakatheters erwogen werden. * Ein Pleuraerguss wird dann als maligne bezeichnet, wenn darin bösartige Zellen oder Gewebe nachgewiesen werden.	
	10.4	neu 2025
	Bei einem Lungentumor mit Hämoptysen sollte eine kontrastverstärkte CT des Thorax zur Identifikation der Ursache und der Lokalisation der Blutungsquelle durchgeführt werden.	
10.7	10.5	modifiziert 2025
Bei Hämoptysen ist eine Bronchoskopie zur Identifikation der Blutungsquelle und Blutstillung mittels lokaler Maßnahmen indiziert (Evidenzgrad 2a).	Bei Hämoptysen sollte eine Bronchoskopie zur Identifikation der Blutungsquelle und Blutstillung mittels lokaler Maßnahmen durchgeführt werden.	
	10.7	neu 2025
	Bei diffusen Sickerblutungen kann eine perkutane Bestrahlung zur Blutstillung durchgeführt werden. Die Bestrahlungsdosis sollte sich am onkologischen Kontext orientieren und kann palliativ oder kurativ sein. Eine Re-Bestrahlung sollte	

Version 4.0	Version 5.0	Änderung
	bei Rezidivblutungen sorgfältig erwogen werden.	
10.9	10.8	modifiziert 2025
Die Methode der Wahl zur Palliation des Vena- cava-superior-Syndroms ist die perkutane intravasale Stentimplantation, die eine rasche und sichere Palliation ermöglicht. Beim therapienaiven kleinzelligen Lungenkarzinom ist primär eine Chemo- und/oder Radiotherapie angezeigt, die Stentimplantation ist Patienten mit therapierefraktärem oder rezidivierendem Vena-cava-superior-Syndrom vorbehalten. (Evidenzgrad 2a)	Zur Palliation des Vena- cava-superior-Syndroms kann die perkutane intravasale Stentimplantation angeboten werden. Beim therapienaiven kleinzelligen Lungenkarzinom sollte primär eine Chemo- und/oder Radiotherapie durchgeführt werden, die Stentimplantation sollte Patienten mit therapierefraktärem oder rezidivierendem Vena- cava-superior-Syndrom angeboten werden.	
	10.9	neu 2025
	Zur Behandlung eines Vena- cava-superior-Syndroms kann eine Radiotherapie oder Radiochemotherapie eingesetzt werden. Diese sollte, insbesondere wenn eine Stentimplantation nicht möglich ist, zeitnah nach Diagnosestellung beginnen. Dosis und Fraktionierung sollte sich an den Empfehlungen zur Lokaltherapie in vorherigen Kapiteln orientieren. Bei nicht-metastasierten Tumoren sollte eine lokal-kurative Therapie geprüft werden.	
10.10	10.10	modifiziert 2025
Die palliativen, endoskopischen Methoden zur Behandlung der tracheobronchialen Tumorbstruktion sollten jedem Tumorpatienten zugänglich sein, auch wenn die primär behandlungsführende Abteilung diese nicht im eigenen Haus vorhält (Evidenzgrad 5). Es stehen verschiedene Verfahren der Desobliteration und der lokalen Tumorbehandlung zur Verfügung.	Tumorpatienten mit tracheobronchialer Tumorbstruktion sollten die palliativen, endoskopischen Methoden zur Behandlung angeboten werden, auch wenn die primär behandlungsführende Abteilung diese nicht im eigenen Haus vorhält leisten kann. Es stehen verschiedene Verfahren der Desobliteration und der lokalen Tumorbehandlung zur Verfügung.	
10.12	10.11	

Version 4.0	Version 5.0	Änderung
Bei zentralem Tumorbefall, besonders bei Befall der Trachea und der Hauptbronchien mit exophytischem Fremdgewebe führt die Anwendung des Lasers zur sofortigen Symptomlinderung (Evidenzgrad 3b). Arbeiten mit dem starren Bronchoskop wird empfohlen, besonders bei großen Tumoren in der Trachea (Evidenzgrad 4).	Bei zentralem Tumorbefall, besonders bei Befall der Trachea und der Hauptbronchien mit exophytischem Fremdgewebe kann die Anwendung des Lasers zur sofortigen Symptomlinderung angeboten werden. Arbeiten mit dem starren Bronchoskop kann angeboten werden, besonders bei großen Tumoren in der Trachea.	modifiziert 2025
10.22	10.17	modifiziert 2025
Zur Eradikation von Früh Tumoren unter 1 cm Durchmesser, die auf die Schleimhaut beschränkt sind, ist die PDT das wirksamste Verfahren. Eine vorherige Untersuchung mit dem endobronchialen Ultraschall sollte erfolgen, um eine tiefere Invasion auszuschließen (Evidenzgrad 3b).	Die PDT sollte zur Eradikation von Früh Tumoren unter 1 cm Durchmesser, die auf die Schleimhaut beschränkt sind, angeboten werden. Eine vorherige Untersuchung mit dem endobronchialen Ultraschall sollte erfolgen, um eine tiefere Invasion auszuschließen.	
10.26	10.18	modifiziert 2025
Die Implantation bronchialer, trachealer und tracheobronchialer Stents ist zur palliativen Behandlung symptomatischer zentraler Atemwegsstenosen geeignet. Der Therapieeffekt tritt sofort ein. Sie kann und sollte mit anderen Methoden (z.B. Lasertherapie, Brachytherapie) kombiniert und nicht prinzipiell als letzte verfügbare Methode eingesetzt werden. Bei Tumorregredienz können Stents grundsätzlich wieder entfernt werden. Die Stentimplantation sollte bei gegebener Indikation im Rahmen der interventionellen Versorgung jedem Patienten angeboten werden bzw. zugänglich sein (Evidenzgrad 4).	Die Implantation bronchialer, trachealer und tracheobronchialer Stents kann zur palliativen Behandlung symptomatischer zentraler Atemwegsstenosen angeboten werden. Der Therapieeffekt tritt sofort ein. Sie kann mit anderen Methoden (z.B. Lasertherapie, Brachytherapie) kombiniert und nicht prinzipiell als letzte verfügbare Methode eingesetzt werden. Bei Tumorregredienz können Stents grundsätzlich wieder entfernt werden. Die Stentimplantation sollte bei gegebener Indikation im Rahmen der interventionellen Versorgung jedem Patienten angeboten werden bzw. zugänglich sein.	
10.27	10.19	modifiziert 2025
Bei Patienten ohne strahlentherapeutische Vorbelastung ist der Einsatz der Brachytherapie in palliativer Intention im Einzelfall bei zentral stenosierendem Tumor geeignet. Wenn keine strahlentherapeutische Vorbelastung vorliegt, sollte die Brachytherapie mit	Bei Patienten mit zentral stenosierendem Tumor kann eine externe Strahlentherapie mit palliativem oder, je nach onkologischer Gesamtsituation, auch kurativer, Zielsetzung angeboten werden. Hierbei sollte die perkutane Strahlentherapie einer Brachytherapie vorgezogen werden.	

Version 4.0	Version 5.0	Änderung
einer perkutanen Strahlentherapie kombiniert werden.	Stark hypofraktionierte Behandlungsregimes sollten vermieden werden.	
10.28	10.20	modifiziert 2025
Bei einem Tumor mit Stenose der zentralen Luftwege und strahlentherapeutischer Vorbelastung kann die endoluminale Brachytherapie im Einzelfall geeignet sein.	Bei einem Tumor mit Stenose der zentralen Luftwege, insbesondere bei strahlentherapeutischer Vorbelastung, kann die endoluminale Brachytherapie im Einzelfall zur lokalen Palliation angeboten werden.	

20 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	14
Tabelle 2: Arbeitsgruppe	18
Tabelle 3: Abkürzungen.....	20
Tabelle 4: Übersicht der verwendeten Evidenzgraduierungssysteme	29
Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung	31
Tabelle 6: Kategorien der Konsensstärke.....	31
Tabelle 7: Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten nach Geschlecht im internationalen Vergleich, ICD-10 C33 – C34, 2017 – 2018 oder letztes verfügbares Jahr je 100.000 (alter Europastandard).....	33
Tabelle 8: Altersstandardisierte Sterberaten nach Geschlecht im internationalen Vergleich, ICD-10 C33 – C34, 2017 – 2018 (alter Europastandard).....	34
Tabelle 9: Muster für die chronologisch-tabellarische Arbeitsanamnese	42
Tabelle 10: Zusammenstellung von Noxen, die nach deutschem Berufskrankheitenrecht als Auslöser für Lungenkarzinome in Frage kommen	52
Tabelle 11: Gesetzliche Vorgaben in der Lungenkrebs-Früherkennungs-Verordnung (LuKrFrühErkV) für die ärztliche Behandlung im Rahmen der Lungenkrebsfrüherkennung mittels Niedrigdosis-CT in Deutschland	74
Tabelle 12: Charakteristika der randomisiert-kontrollierten Studien zur Früherkennung des Lungenkarzinoms mittels Niedrigdosis CT	82
Tabelle 13: Schwachstellen und Fehlerquellen bei einem unstrukturierten Lungenkrebs-Screening-Prozess in Deutschland und daraus resultierende potenzielle Schäden.....	92
Tabelle 14: Kernelemente eines organisierten Früherkennungsprogramms nach § 25a SGB V (Punkte 1–6) sowie wissenschaftlich sinnvolle Mindestanforderungen für die Übergangsphase nach Inkrafttreten der Übergangsphase nach Inkrafttreten der BMUV-Lungenkrebs-Früherkennungs-Verordnung bzw. der G-BA-Krebsfrüherkennungs-Richtlinie nach § 25 SGB V (Punkte 2–5) bis zur Implementierung des organisierten Früherkennungsprogramms inklusive einer leitliniengerechten Tabakentwöhnung.	95
Tabelle 15: Empfohlene Anforderungskriterien an ein auf Lungenkrebs spezialisiertes Zentrum im Hinblick auf Mindestmengen, Expertise und Struktur	96
Tabelle 16: Wesentliche Schritte in einem organisierten Lungenkrebs-Früherkennungsprogramm in Deutschland.....	98
Tabelle 17: Lung-RADS Klassifikation mit Volumenverdopplungszeit (VDT) modifiziert auf der Basis der Lung RADS-Klassifikation von 2022, des European Position Statement on Lung Cancer Screening von 2017 sowie des Designs und der Rationale der HANSE-Studie.....	99

Tabelle 18: Häufigkeit von Initialsymptomen bei Lungenkarzinom (modifiziert nach Spiro et al., 2007).....	110
Tabelle 19: Allgemeinzustand und Leistungsfähigkeit eines Patienten	114
Tabelle 20: Paraneoplastische Syndrome des Lungenkarzinoms.....	116
Tabelle 21: Die T-Klassifikation	152
Tabelle 22: Die N-Kategorie	154
Tabelle 23: Klassifikation von Untergruppen des Stadiums IIIA(N2)	155
Tabelle 24: Anatomische Definition der thorakalen und supraklavikulären Lymphknoten nach IASLC	155
Tabelle 25: Die M-Klassifikation	159
Tabelle 26: Klassifikation der Tumorstadien	161
Tabelle 27: Histopathologische Typisierung von Lungentumoren gemäß WHO-Klassifikation der Thorakalen Tumoren (5. Auflage, 2021)	165
Tabelle 28: Berechnung der postoperativen Lungenfunktion.....	183
Tabelle 29: Klinische Prädiktoren eines erhöhten, perioperativen, kardiovaskulären Risikos. Modifiziert nach Eagle et al.	187
Tabelle 30: Bedeutung von multiplen Risikofaktoren	188
Tabelle 31: Studienübersicht zur frühzeitigen Integration von Palliativversorgung	206
Tabelle 32: 5-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der Untereinteilung im Stadium III nach der Datenbank der International Association for the Study of Lung Cancer.	236
Tabelle 33: 5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit vom mediastinalen ipsilateralen Lymphknotenbefall	236
Tabelle 34: Resultate der zulassungsrelevanten Studien zur neoadjuvanten Chemoimmuntherapie ..	269
Tabelle 35: Empfehlungen zur molekularen Testung	289
Tabelle 36: Empfehlungen zu Biopsie und Rebiopsie bei einer akquirierten EGFR-TKI-Resistenz.....	356
Tabelle 37: Studien zur Oligometastasierung	394
Tabelle 38: Ergebnisse prospektiver Studien bei oligometastasierten Patienten.....	397
Tabelle 39: Übersicht der Studien zur Chemotherapie in Kombination mit einem PD-1- bzw. PD-L1-Antikörper im Stadium M1.....	434
Tabelle 40: neu, Verfahren Tumordesobstruktion.....	460
Tabelle 41: Ursachen und Therapie der Dyspnoe bei Lungenkarzinom	475
Tabelle 42: Dimensionen und Outcomes von Atemnot und ihre Erfassungsinstrumente	477

Tabelle 43: Dosierungsempfehlungen für Lorazepam und Midazolam.....	480
Tabelle 44: Indikationen zu diagnostischen Maßnahmen in der Nachsorge des Lungenkarzinoms	499
Tabelle 45: Qualitätsindikatoren	504
Tabelle 46: Pathologiebericht Lungenkarzinom – Biopsie (Stand: 03/2025).....	514
Tabelle 47: Pathologiebericht Lungenkarzinom – Resektionspräparat (Stand: 03/2025).....	515
Tabelle 48: Übersicht Änderungen in Version 5	518

21 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der bösartigen Neubildungen der Lunge nach histologischem Typ und Geschlecht (In Prozent), ICD-10 C33-C34, Deutschland 2017-2018, Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch Institut	34
Abbildung 2: Geschätzte altersstandardisierte Lungenkrebs-Inzidenz- und Mortalitätsraten pro 100.000 Einwohner (Weltstandardpopulation) in 2018, unterteilt nach Geschlecht und Human Development Index (HDI)	36
Abbildung 3: Alterstandardisierte Lungenkrebs-Inzidenzraten unterteilt nach Geschlecht und Regionen; b) alterstandardisierte Lungenkrebs-Inzidenz- und Mortalitätsraten unterteilt Regionen (Quelle Globocan 2018)	37
Abbildung 4: Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose, nach Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 2017 – 2018	39
Abbildung 5: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (7. Auflage TNM) und Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 2016 – 2018	40
Abbildung 6: Relatives 5-Jahres-Überleben 2012-2014 nach histologischem Typ und Geschlecht, Quelle: in Anlehnung an Der Onkologe 12 2018	41
Abbildung 7: Diagnostischer Algorithmus für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom	135
Abbildung 8: Initialer Abklärungs-Algorithmus bei inzidentellen soliden Lungenrundherden	142
Abbildung 9: Lymphknotenatlas für Lungenkarzinome	158
Abbildung 10: Algorithmus zur histologischen Typisierung und weiteren Aufarbeitung von Biopsiepräparaten und zytologischen Präparaten bei Verdacht auf Lungenkarzinom	179
Abbildung 11: Algorithmus zur Beurteilung der Operabilität für lungenresezierende Eingriffe	189
Abbildung 12: Flowchart zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium I	227
Abbildung 13: Flowchart zur Therapie von Pancoast-Tumoren	232
Abbildung 14: Flowchart NSCLC Stadium II/III multimodale Therapie (ohne EGFR und ALK)	284
Abbildung 15: Flowchart NSCLC Stadium II/III multimodale Therapie (mit EGFR und ALK)	285
Abbildung 16: Flowchart NSCLC Stadium II/III nicht resektabel und nicht multimodal	286
Abbildung 17: Flowchart zur Therapie des oligometastasierten NSCLC	405
Abbildung 18: Flowchart NSCLC IV mit therapierbaren Treibermutationen - EGFR & ALK	406
Abbildung 19: Flowchart NSCLC IV mit therapierbaren Treibermutationen - ROS, BRAF, NTRK, RET, MET, KRAS,HER2	407
Abbildung 20: Flowchart NSCLC IV Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alteration	408

Abbildung 21: Flowchart NSCLC IV Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alteration.....	409
Abbildung 22: Flowchart zur Therapie des präoperativ gesicherten kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium cT1-2, N0-1, M0	420
Abbildung 23: Flowchart zur Therapie des präoperativ nicht gesicherten kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium cT1-2, N0-1, M0.....	420
Abbildung 24: Therapie kleinzelliges Lungenkarzinom Stadium T3-4 und/oder N2-3,MO. * Option A (hyperfraktionierte akzelerierte simultane Chemostrahlentherapie) und Option B (simultane Chemostrahlentherapie mit konventioneller RT-Fraktionierung) sind annähernd gleichwertig.....	430
Abbildung 25: Flowchart systemische Therapie SCLC Stadium IV	442

22 Literaturverzeichnis

1. Barta, J. A., Powell, C. A., Wisnivesky, J. P., Global Epidemiology of Lung Cancer, Ann Glob Health, 2019. 85(1):, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30741509>
2. Wild, Christopher, Weiderpass, Elisabete, Stewart, Bernard W., International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, World cancer report cancer research for cancer prevention-ARC Press, 2020., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39432694/>
3. Barnes, Benjamin, Kraywinkel, Klaus, Nowossadeck, Enno, Schönfeld, Ina, Starker, Anne, Wienecke, Antje, et.al. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 Robert Koch-Institut, 2016.
4. Hoebel, J, Kroll, LE, Fiebig, J, Lampert, T, Katalinic, A, Barnes, B, et.al. Socioeconomic Inequalities in Total and Site-Specific Cancer Incidence in Germany: A Population-Based Registry Study., Front Oncol, 2018. 8 (0): p. 402., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30319967/>
5. Sidorchuk, A, Agardh, EE, Aremu, O, Hallqvist, J, Allebeck, P, Moradi, T, Socioeconomic differences in lung cancer incidence: a systematic review and meta-analysis., Cancer Causes Control, 2009. 20 (4)(4): p. 459-71., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19184626/>
6. Geyer, S, Social inequalities in the incidence and case fatality of cancers of the lung, the stomach, the bowels, and the breast., Cancer Causes Control, 2008. 19 (9)(9): p. 965-74., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18431680/>
7. Kuznetsov, L., Mielck, A., [Regional concentration of social disadvantage and of risks for lung cancer and colon cancer: systematic review and recommendations for research], Gesundheitswesen, 2012. 74(6): p. e42-51.
8. Van der Heyden, J. H., Schaap, M. M., Kunst, A. E., Esnaola, S., Borrell, C., Cox, B., et.al. Socioeconomic inequalities in lung cancer mortality in 16 European populations, Lung Cancer, 2009. 63(3): p. 322-30., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18656277>
9. Menvielle, G, Boshuizen, H, Kunst, AE, Dalton, SO, Vineis, P, Bergmann, MM, et.al. The role of smoking and diet in explaining educational inequalities in lung cancer incidence., J Natl Cancer Inst, 2009. 101 (5)(5): p. 321-30., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19244178/>
10. Hastert, TA, Ruterbusch, JJ, Beresford, SA, Sheppard, L, White, E, Contribution of health behaviors to the association between area-level socioeconomic status and cancer mortality., Soc Sci Med, 2016. 148 (0): p. 52-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26650930/>
11. Finke, I, Behrens, G, Weisser, L, Brenner, H, Jansen, L, Socioeconomic Differences and Lung Cancer Survival-Systematic Review and Meta-Analysis., Front Oncol, 2018. 8 (0): p. 536., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30542641/>
12. Finke, I, Behrens, G, Maier, W, Schwettmann, L, Pritzkeleit, R, Holleczeck, B, et.al. Small-area analysis on socioeconomic inequalities in cancer survival for 25 cancer sites in Germany., Int J Cancer, 2021. 149 (3)(3): p. 561-572., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33751564/>
13. Wong, MCS, Lao, XQ, Ho, KF, Goggins, WB, Tse, SLA, Incidence and mortality of lung cancer: global trends and association with socioeconomic status., Sci Rep, 2017. 7 (1)(1): p. 14300., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29085026/>
14. Alberg, A. J., Samet, J. M., Epidemiology of lung cancer, in Encyclopedia of human nutrition, Sadler, M. J. Caballero, B. and Strain, J., Editors. 2005, Academic Press: London. p. 272-284., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12527563>
15. Wichmann H. E.; Molik B., Pott F., Jöckel K. H., Luftverunreinigungen und Lungenkrebs - Ergebnisse einer Pilotstudie Erich Schmidt Verlag, Umweltbundesamt, 1991.

16. Erdmann, Friederike, Spix, Claudia, Katalinic, Alexander, Christ, Monika, Folkerts, Juliane, Hansmann, Jutta, et.al. Krebs in Deutschland für 2017/2018, Robert Koch-Institut, 2021., <http://dx.doi.org/10.25646/8353>
17. Nowak D., Huber R. M., Berufliche Risikofaktoren, Berufskrankheit, arbeitsmedizinische Begutachtung, in Manual der Tumore der Lunge und des Mediastinums, 2020 (12. Auflage), Tumorzentrum München: München.
18. International Agency for Research on Cancer, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 83 Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Lyon, World Health Organization, 2004., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15285078>
19. Gredner, T, Mons, U, Niedermaier, T, Brenner, H, Soerjomataram, I, Impact of tobacco control policies implementation on future lung cancer incidence in Europe: An international, population-based modeling study., Lancet Reg Health Eur, 2021. 4 (0): p. 100074., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34029359/>
20. Zeeb, H, Loss, J, Starke, D, Altgeld, T, Moebus, S, Geffert, K, et.al. Public health in Germany: structures, dynamics, and ways forward., Lancet Public Health, 2025. 10 (4)(4): p. e333-e342., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40049182/>
21. (); <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32255575/>
22. Toll, BA, Brandon, TH, Gritz, ER, Warren, GW, Herbst, RS, Assessing tobacco use by cancer patients and facilitating cessation: an American Association for Cancer Research policy statement., Clin Cancer Res, 2013. 19 (8)(8): p. 1941-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23570694/>
23. Gritz, ER, Talluri, R, Fokom Domgue, J, Tami-Maury, I, Shete, S, Smoking Behaviors in Survivors of Smoking-Related and Non-Smoking-Related Cancers., JAMA Netw Open, 2020. 3 (7)(7): p. e209072., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32614423/>
24. Caini, S, Del Riccio, M, Vettori, V, Scotti, V, Martinoli, C, Raimondi, S, et.al. Quitting Smoking At or Around Diagnosis Improves the Overall Survival of Lung Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis., J Thorac Oncol, 2022. 17 (5)(5): p. 623-636., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34995798/>
25. Klosterhalfen, S, Viechtbauer, W, Kotz, D, Disposable e-cigarettes: Prevalence of use in Germany from 2016 to 2023 and associated user characteristics., Addiction, 2025. 120 (3)(3): p. 557-567., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39488907/>
26. Sahu, R, Shah, K, Malviya, R, Paliwal, D, Sagar, S, Singh, S, et.al. E-Cigarettes and Associated Health Risks: An Update on Cancer Potential., Adv Respir Med, 2023. 91 (6)(6): p. 516-531., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37987300/>
27. Sanner, T, Grimsrud, TK, Nicotine: Carcinogenicity and Effects on Response to Cancer Treatment - A Review., Front Oncol, 2015. 5 (0): p. 196., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26380225/>
28. Kundu, A, Sachdeva, K, Feore, A, Sanchez, S, Sutton, M, Seth, S, et.al. Evidence update on the cancer risk of vaping e-cigarettes: A systematic review., Tob Induc Dis, 2025. 23 (0): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39877383/>
29. (); <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29894118/>
30. Bracken-Clarke, D, Kapoor, D, Baird, AM, Buchanan, PJ, Gately, K, Cuffe, S, et.al. Vaping and lung cancer - A review of current data and recommendations., Lung Cancer, 2021. 153 (0): p. 11-20., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33429159/>
31. Goldberg Scott, S, Feigelson, HS, Powers, JD, Clennin, MN, Lyons, JA, Gray, MT, et.al. Demographic, Clinical, and Behavioral Factors Associated With Electronic Nicotine Delivery Systems Use

- in a Large Cohort in the United States., Tob Use Insights, 2023. 16 (0): p. 1179173X221134855., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36636234/>
32. Bittoni, MA, Carbone, DP, Harris, RE, Vaping, Smoking and Lung Cancer Risk., J Oncol Res Ther, 2024. 9 (3)(3):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39210964/>
 33. Zeiher, Johannes, Starker, Anne, Lampert, Thomas, Kuntz, Benjamin, Passivrauchbelastung bei Erwachsenen in Deutschland Robert Koch-Institut, 2018. p. 72 - 80.
 34. Carreras, G, Lugo, A, Gallus, S, Cortini, B, Fernández, E, López, MJ, et.al. Burden of disease attributable to second-hand smoke exposure: A systematic review., Prev Med, 2019. 129 (0): p. 105833., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31505203/>
 35. Raupach, T, Schäfer, K, Konstantinides, S, Andreas, S, Secondhand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm., Eur Heart J, 2006. 27 (4)(4): p. 386-92., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16230308/>
 36. Bridevaux, PO, Cornuz, J, Gaspoz, JM, Burnand, B, Ackermann-Liebrich, U, Schindler, C, et.al. Secondhand smoke and health-related quality of life in never smokers: results from the SAPALDIA cohort study 2., Arch Intern Med, 2007. 167 (22)(22): p. 2516-23., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18071176/>
 37. Possenti, I, Romelli, M, Carreras, G, Biffi, A, Bagnardi, V, Specchia, C, et.al. Association between second-hand smoke exposure and lung cancer risk in never-smokers: a systematic review and meta-analysis., Eur Respir Rev, 2024. 33 (174)(174):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39537242/>
 38. Elkefi, S, Zeinoun, G, Tounsi, A, Bruzzese, JM, Lelutiu-Weinberger, C, Matthews, AK, Second-Hand Smoke Exposure and Risk of Lung Cancer Among Nonsmokers in the United States: A Systematic Review and Meta-Analysis., Int J Environ Res Public Health, 2025. 22 (4)(4):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40283819/>
 39. Frazer, K, Callinan, JE, McHugh, J, van Baarsel, S, Clarke, A, Doherty, K, et.al. Legislative smoking bans for reducing harms from secondhand smoke exposure, smoking prevalence and tobacco consumption., Cochrane Database Syst Rev, 2016. 2 (2)(2): p. CD005992., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26842828/>
 40. Pesch B., Jöckel K. H., Wichmann H. E., Luftverunreinigung und Lungenkrebs, Biometrie und Epidemiologie in der Medizin und Biologie, 1995. p. 134-153.
 41. Who, Air Quality Guidelines Global Update 2005, WHO Copenhagen, 2006.
 42. Agency, Us-Epa Environmental Protection, Air Quality Criteria for Particulate Matter, EPA/600/P-99/D02bF, Washington 2004, 2004.
 43. Berg, CD, Schiller, JH, Boffetta, P, Cai, J, Connolly, C, Kerpel-Fronius, A, et.al. Air Pollution and Lung Cancer: A Review by International Association for the Study of Lung Cancer Early Detection and Screening Committee., J Thorac Oncol, 2023. 18 (10)(10): p. 1277-1289., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37277094/>
 44. Darby, S., Hill, D., Auvinen, A., Barros-Dios, J. M., Baysson, H., Bochicchio, F., et.al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies, BMJ, 2005. 330(7485): p. 223., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15613366>
 45. Strahlenschutzkommission, SSK, Strahlenschutzkommission Empfehlung zum Einfluss der natürlichen Strahlenexposition auf die Krebsentstehung, 2007., https://www.ssk.de/SharedDocs/Beratungsergebnisse/2007/NatuerlicheStrahlenexposition_Krebsentstehung.html
 46. Bundeswehr, Informationen zur Strahlung von Radargeräten der Bundeswehr und der ehemaligen Nationalen Volksarmee sowie zu möglichen Ansprüchen in diesem Zusammenhang, 2008.

47. Bruske-Hohlfeld, I., Mohner, M., Ahrens, W., Pohlabein, H., Heinrich, J., Kreuzer, M., et.al. Lung cancer risk in male workers occupationally exposed to diesel motor emissions in Germany, *Am.J Ind.Med*, 1999. 36(4): p. 405-414., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10470005/>
48. Bhatia, R., Lopipero, P., Smith, A. H., Diesel exhaust exposure and lung cancer, *Epidemiology*, 1998. 9(1): p. 84-91., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9430274>
49. Benbrahim-Tallaa, L., Baan, R. A., Grosse, Y., Lauby-Secretan, B., El Ghissassi, F., Bouvard, V., et.al. Carcinogenicity of diesel-engine and gasoline-engine exhausts and some nitroarenes, *Lancet Oncol*, 2012. 13(7): p. 663-4., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22946126>
50. Romero Starke, K, Bolm-Audorff, U, Reissig, D, Seidler, A, Dose-response-relationship between occupational exposure to diesel engine emissions and lung cancer risk: A systematic review and meta-analysis., *Int J Hyg Environ Health*, 2024. 256 (): p. 114299., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38194821/>
51. International Agency for Research on Cancer, Monographs Volume 2: Some Inorganic and Organometallic Compounds. Lyon, World Health Organization, 1973.
52. International Agency for Research on, Cancer, Monographs Volume 14: Asbestos. Lyon, World Health Organization, 1977.
53. (HVBG), Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Faserjahre. Berufsgenossenschaftliche Hinweise zur Ermittlung der kumulativen Asbestfaserstaubdosis am Arbeitsplatz (Faserjahre) und Bearbeitungshinweise zur Berufskrankheit Nr. 4101 Lungenkrebs oder Kehlkopfkrebs, in BK-Report 1/2007, 2007: St. Augustin.
54. Drechsel-Schlund, C., Butz, M., Haupt, B., et al., Asbestverursachte Berufskrankheiten in Deutschland - Entstehung und Prognose. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG), <http://www.hvbg.de/d/pages/statist/brosch/asbest1.pdf>, 2003.
55. International Agency for Research on, Cancer, Monographs Volume 33: Polynuclear Aromatic Hydrocarbons, Part 2, Carbon Blacks, Mineral Oils (Lubricant Base Oils and Derived Products) and Some Nitroarenes. Lyon, World Health Organization, 1983.
56. International Agency for Research on, Cancer, Monographs Volume 34: Polynuclear Aromatic Compounds Part 3, Industrial Exposures in Aluminium Production, Coal Gasification, Coke Production, and Iron and Steel Founding. Lyon, World Health Organization, 1984.
57. International Agency for Research on, Cancer, Monographs Volume 35: Polynuclear Aromatic Compounds Part 4, Bitumens, Coal-tars and Derived Products, Shale-oils and Soots. Lyon, World Health Organization, 1985.
58. International Agency for Research on, Cancer, Monographs Volume 68: Silica. Lyon, World Health Organization, 1997.
59. International Agency for Research on, Cancer, Monographs Volume 23: Some Metals and Metallic Compounds. Lyon, World Health Organization, 1980.
60. Wichmann H. E., Positive gesundheitliche Auswirkungen des Einsatzes von Partikelfiltern bei Dieselfahrzeugen - Risikoabschätzung für die Mortalität in Deutschland, *Umweltmedizin in Forschung und Praxis*, 2004. 9: p. 85-99.
61. Figueroa, W. G., Raszkowski, R. W., Lung cancer in chloromethyl methylether workers, *N Engl J Med*, 1973. 288: p. 1096-1097., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4727973>
62. Thiess, A. M., Hey, W., Zeller, H., Zur Toxikologie von Dichlordimethyläther - Verdacht auf kanzerogene Wirkung auch beim Menschen, *Zbl Arbeitsmed Arbeitsschutz*, 1973. 23: p. 97-102., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4751658/>

63. International Agency for Research on Cancer, Monographs Volume 58: Beryllium, Cadmium, Mercury, and Exposures in the Glass Manufacturing Industry. Lyon, World Health Organization, 1993.
64. International Agency for Research on Cancer, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 86, Cobalt in Hard Metals and Cobalt Sulfate, Gallium Arsenide, Indium Phosphide and Vanadium Pentoxide. Lyon, World Health Organization, 2006., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16906675/>
65. GBIA, Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitsschutz (BGIA), 2006.
66. Ang, L, Chan, CPY, Yau, WP, Seow, WJ, Association between family history of lung cancer and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis., Lung Cancer, 2020. 148 (): p. 129-137., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32892102/>
67. Caini, S, Gorini, G, Del Riccio, M, Saieva, C, Carreras, G, Bonomo, P, et.al. Upgrading your best chances: postdiagnosis smoking cessation boosts life expectancy of patients with cancer - a systematic review and meta-analysis., Tob Control, 2025. (): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39762052/>
68. Lai, H, Liu, Q, Ye, Q, Liang, Z, Long, Z, Hu, Y, et.al. Impact of smoking cessation duration on lung cancer mortality: A systematic review and meta-analysis., Crit Rev Oncol Hematol, 2024. 196 (): p. 104323., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38462148/>
69. Allbright, K, Villandre, J, Crotty Alexander, LE, Zhang, M, Benam, KH, Evankovich, J, et.al. The paradox of the safer cigarette: understanding the pulmonary effects of electronic cigarettes., Eur Respir J, 2024. 63 (6)(6):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38609098/>
70. Mohapatra, S, Tiwari, A, Kandala, A, Winayak, R, Ghose, A, Das, R, et.al. The risk of lung cancer from vaping or e-cigarette usage: a systematic review., ESMO Open, 2025. 10 (12)(12): p. 105910., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41259896/>
71. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report., Am J Prev Med, 2008. 35 (2)(2): p. 158-76., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18617085/>
72. Gemine, RE, Davies, GR, Lanyon, K, Rees, SE, Campbell, I, Lewis, KE, Quitting smoking improves two-year survival after a diagnosis of non-small cell lung cancer., Lung Cancer, 2023. 186 (): p. 107388., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37820539/>
73. Cinciripini, PM, Kypriotakis, G, Blalock, JA, Karam-Hage, M, Beneventi, DM, Robinson, JD, et.al. Survival Outcomes of an Early Intervention Smoking Cessation Treatment After a Cancer Diagnosis., JAMA Oncol, 2024. 10 (12)(12): p. 1689-1696., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39480450/>
74. Frazer, K, Bhardwaj, N, Fox, P, Stokes, D, Niranjana, V, Quinn, S, et.al. Systematic Review of Smoking Cessation Interventions for Smokers Diagnosed with Cancer., Int J Environ Res Public Health, 2022. 19 (24)(24):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36554894/>
75. McRobbie, H, Bullen, C, Glover, M, Whittaker, R, Wallace-Bell, M, Fraser, T, New Zealand smoking cessation guidelines., N Z Med J, 2008. 121 (1276)(1276): p. 57-70., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18574510/>
76. Lindson, N, Theodoulou, A, Ordóñez-Mena, JM, Fanshawe, TR, Sutton, AJ, Livingstone-Banks, J, et.al. Pharmacological and electronic cigarette interventions for smoking cessation in adults: component network meta-analyses., Cochrane Database Syst Rev, 2023. 9 (9)(9): p. CD015226., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37696529/>
77. Selbach, C, Siebel, C, Lilienthal, J, Grouven, U, Knelangen, M, Kastaun, S, et.al. Weaning From Tobacco with Nicotine or Varenicline in Severe and Mild Tobacco Dependence—Findings of a Meta-

- Analysis., Dtsch Arztebl Int, 2025. 122 (1)(1): p. 7-11., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39628402/>
78. Jose, T, Schroeder, DR, Warner, DO, Changes in Cigarette Smoking Behavior in Cancer Survivors During Diagnosis and Treatment., Nicotine Tob Res, 2022. 24 (10)(10): p. 1581-1588., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35311999/>
 79. Streck, JM, Rigotti, NA, Livingstone-Banks, J, Tindle, HA, Clair, C, Munafo, MR, et.al. Interventions for smoking cessation in hospitalised patients., Cochrane Database Syst Rev, 2024. 5 (5)(5): p. CD001837., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38770804/>
 80. Halms, T, Strasser, M, Hasan, A, Rüther, T, Trepel, M, Raab, S, et.al. Smoking and quality of life in lung cancer patients: systematic review., BMJ Support Palliat Care, 2024. 13 (e3)(e3): p. e686-e694., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37607808/>
 81. Zeng, L, Yu, X, Yu, T, Xiao, J, Huang, Y, Interventions for smoking cessation in people diagnosed with lung cancer., Cochrane Database Syst Rev, 2019. 6 (6)(6): p. CD011751., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31173336/>
 82. Pipe, AL, Evans, W, Papadakis, S, Smoking cessation: health system challenges and opportunities., Tob Control, 2022. 31 (2)(2): p. 340-347., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35241609/>
 83. Glantz, SA, Nguyen, N, Oliveira da Silva, AL, Population-Based Disease Odds for E-Cigarettes and Dual Use versus Cigarettes., NEJM Evid, 2024. 3 (3)(3): p. EVIDoa2300229., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38411454/>
 84. Piñeiro, B, Simmons, VN, Palmer, AM, Correa, JB, Brandon, TH, Smoking cessation interventions within the context of Low-Dose Computed Tomography lung cancer screening: A systematic review., Lung Cancer, 2016. 98 (): p. 91-98., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27393513/>
 85. Cadham, CJ, Jayasekera, JC, Advani, SM, Fallon, SJ, Stephens, JL, Braithwaite, D, et.al. Smoking cessation interventions for potential use in the lung cancer screening setting: A systematic review and meta-analysis., Lung Cancer, 2019. 135 (): p. 205-216., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31446996/>
 86. Iaccarino, JM, Duran, C, Slatore, CG, Wiener, RS, Kathuria, H, Combining smoking cessation interventions with LDCT lung cancer screening: A systematic review., Prev Med, 2019. 121 (): p. 24-32., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30753860/>
 87. Huang, S, Tang, O, Zheng, X, Li, H, Wu, Y, Yang, L, Effectiveness of smoking cessation on the high-risk population of lung cancer with early screening: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials until January 2022., Arch Public Health, 2023. 81 (1)(1): p. 101., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37268972/>
 88. Moldovanu, D, de Koning, HJ, van der Aalst, CM, Lung cancer screening and smoking cessation efforts., Transl Lung Cancer Res, 2021. 10 (2)(2): p. 1099-1109., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33718048/>
 89. Steliga, MA, Yang, P, Integration of smoking cessation and lung cancer screening., Transl Lung Cancer Res, 2019. 8 (Suppl 1)(Suppl 1): p. S88-S94., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31211109/>
 90. Taylor, KL, Hagerman, CJ, Luta, G, Bellini, PG, Stanton, C, Abrams, DB, et.al. Preliminary evaluation of a telephone-based smoking cessation intervention in the lung cancer screening setting: A randomized clinical trial., Lung Cancer, 2017. 108 (): p. 242-246., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28216065/>
 91. Taylor, KL, Williams, RM, Li, T, Luta, G, Smith, L, Davis, KM, et.al. A Randomized Trial of Telephone-Based Smoking Cessation Treatment in the Lung Cancer Screening Setting., J Natl Cancer Inst, 2022. 114 (10)(10): p. 1410-1419., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35818122/>

92. Pastorino, U, Ladisa, V, Trussardo, S, Sabia, F, Rolli, L, Valsecchi, C, et.al. Cytisine Therapy Improved Smoking Cessation in the Randomized Screening and Multiple Intervention on Lung Epidemics Lung Cancer Screening Trial., J Thorac Oncol, 2022. 17 (11)(11): p. 1276-1286., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35908731/>
93. Lococo, F, Cardillo, G, Veronesi, G, Does a lung cancer screening programme promote smoking cessation?, Thorax, 2017. 72 (10)(10): p. 870-871., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28747323/>
94. Fucito, Lisa M, Czabafy, Sharon, Hendricks, Peter S, Kotsen, Chris, Richardson, Donna, Toll, Benjamin A, et.al. Pairing smoking-cessation services with lung cancer screening: A clinical guideline from the Association for the Treatment of Tobacco Use and Dependence and the Society for Research on Nicotine and Tobacco., Cancer, 2016., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26916412>
95. Minnix, JA, Karam-Hage, M, Blalock, JA, Cinciripini, PM, The importance of incorporating smoking cessation into lung cancer screening., Transl Lung Cancer Res, 2018. 7 (3)(3): p. 272-280., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30050765/>
96. Joseph, AM, Rothman, AJ, Almirall, D, Begnaud, A, Chiles, C, Cinciripini, PM, et.al. Lung Cancer Screening and Smoking Cessation Clinical Trials. SCALE (Smoking Cessation within the Context of Lung Cancer Screening) Collaboration., Am J Respir Crit Care Med, 2018. 197 (2)(2): p. 172-182., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28977754/>
97. Heiden, BT, Eaton, DB, Chang, SH, Yan, Y, Schoen, MW, Chen, LS, et.al. Assessment of Duration of Smoking Cessation Prior to Surgical Treatment of Non-small Cell Lung Cancer., Ann Surg, 2023. 277 (4)(4): p. e933-e940., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34793352/>
98. Mills, E, Eyawo, O, Lockhart, I, Kelly, S, Wu, P, Ebbert, JO, Smoking cessation reduces postoperative complications: a systematic review and meta-analysis., Am J Med, 2011. 124 (2)(2): p. 144-154.e8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21295194/>
99. Fiddes, RA, McCaffrey, N, Preoperative Smoking-Cessation Interventions to Prevent Postoperative Complications: A Quality Assessment and Overview of Systematic Review Evidence., Anesth Analg, 2024. 0:, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39466689/>
100. Lindström, D, Sadr Azodi, O, Wladis, A, Tønnesen, H, Linder, S, Näsell, H, et.al. Effects of a perioperative smoking cessation intervention on postoperative complications: a randomized trial., Ann Surg, 2008. 248 (5)(5): p. 739-45., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18948800/>
101. Batchelor, TJP, Rasburn, NJ, Abdelnour-Berchtold, E, Brunelli, A, Cerfolio, RJ, Gonzalez, M, et.al. Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS)., Eur J Cardiothorac Surg, 2019. 55 (1)(1): p. 91-115., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30304509/>
102. Neudecker, J, Andreas, MN, Lask, A, Strauchmann, J, Elsner, A, Rückert, JC, et.al. [ERAS Implementation in Thoracic Surgery]., Zentralbl Chir, 2025. 150 (1)(1): p. 88-97., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38604234/>
103. Rupp, A, Sohrab, S, Pankow, W, Raspe, M, Kotz, D, Rustler, C, et.al. [Implementation of smoking cessation in the workflow of a lung cancer screening program in Germany - A Position Paper of the German Respiratory Society (DGP)]., Pneumologie, 2024. 78 (9)(9): p. 612-619., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39019465/>
104. Ratner, PA, Johnson, JL, Richardson, CG, Bottorff, JL, Moffat, B, Mackay, M, et.al. Efficacy of a smoking-cessation intervention for elective-surgical patients., Res Nurs Health, 2004. 27 (3)(3): p. 148-61., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15141368/>
105. Vu, JV, Lussiez, A, Smoking Cessation for Preoperative Optimization., Clin Colon Rectal Surg, 2023. 36 (3)(3): p. 175-183., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37113283/>

106. Fox, J. L., Rosenzweig, K. E., Ostroff, J. S., The effect of smoking status on survival following radiation therapy for non-small cell lung cancer, *Lung Cancer*, 2004. 44(3): p. 287-293., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15140541>
107. Nguyen, SK, Masson-Côté, L, Fortin, A, Dagnault, A, Influence of smoking status on treatment outcomes after post-operative radiation therapy for non-small-cell lung cancer., *Radiother Oncol*, 2010. 96 (1)(1): p. 89-93., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20541274/>
108. Roach, MC, Rehman, S, DeWees, TA, Abraham, CD, Bradley, JD, Robinson, CG, It's never too late: Smoking cessation after stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung carcinoma improves overall survival., *Pract Radiat Oncol*, 2016. 6 (1)(1): p. 12-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26598909/>
109. Sheikh, M, Mukeriyah, A, Shangina, O, Brennan, P, Zaridze, D, Postdiagnosis Smoking Cessation and Reduced Risk for Lung Cancer Progression and Mortality : A Prospective Cohort Study., *Ann Intern Med*, 2021. 174 (9)(9): p. 1232-1239., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34310171/>
110. Rades, D, Setter, C, Schild, SE, Dunst, J, Effect of smoking during radiotherapy, respiratory insufficiency, and hemoglobin levels on outcome in patients irradiated for non-small-cell lung cancer., *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. 71 (4)(4): p. 1134-42., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18258387/>
111. Videtic, G. M., Stitt, L. W., Dar, A. R., Kocha, W. I., Tomiak, A. T., Truong, P. T., et.al. Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer is associated with decreased survival, *J Clin Oncol*, 2003. 21(8): p. 1544-1549., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12697879>
112. Gritz, E. R., Dresler, C., Sarna, L., Smoking, the missing drug interaction in clinical trials: ignoring the obvious, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005. 14(10): p. 2287-2293., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16214906>
113. Sarihan, S., Ercan, I., Saran, A., Cetintas, S. K., Akalin, H., Engin, K., Evaluation of infections in non-small cell lung cancer patients treated with radiotherapy, *Cancer Detect.Prev*, 2005. 29(2): p. 181-188., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15829379>
114. Monson, J. M., Stark, P., Reilly, J. J., Sugarbaker, D. J., Strauss, G. M., Swanson, S. J., et.al. Clinical radiation pneumonitis and radiographic changes after thoracic radiation therapy for lung carcinoma, *Cancer*, 1998. 82(5): p. 842-850., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9486572>
115. Kawaguchi, T, Matsumura, A, Iuchi, K, Ishikawa, S, Maeda, H, Fukai, S, et.al. Second primary cancers in patients with stage III non-small cell lung cancer successfully treated with chemo-radiotherapy., *Jpn J Clin Oncol*, 2006. 36 (1)(1): p. 7-11., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16368713/>
116. Condoluci, A, Mazzara, C, Zoccoli, A, Pezzuto, A, Tonini, G, Impact of smoking on lung cancer treatment effectiveness: a review., *Future Oncol*, 2016. 12 (18)(18): p. 2149-61., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27424719/>
117. Perlik, F, Impact of smoking on metabolic changes and effectiveness of drugs used for lung cancer., *Cent Eur J Public Health*, 2020. 28 (1)(1): p. 53-58., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32228818/>
118. O'Malley, M, King, AN, Conte, M, Ellingrod, VL, Ramnath, N, Effects of cigarette smoking on metabolism and effectiveness of systemic therapy for lung cancer., *J Thorac Oncol*, 2014. 9 (7)(7): p. 917-926., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24926542/>
119. Garces, YI, Yang, P, Parkinson, J, Zhao, X, Wampfler, JA, Ebbert, JO, et.al. The relationship between cigarette smoking and quality of life after lung cancer diagnosis., *Chest*, 2004. 126 (6)(6): p. 1733-41., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15596667/>

120. Lu, JF, Eppler, SM, Wolf, J, Hamilton, M, Rakhit, A, Bruno, R, et.al. Clinical pharmacokinetics of erlotinib in patients with solid tumors and exposure-safety relationship in patients with non-small cell lung cancer., Clin Pharmacol Ther, 2006. 80 (2)(2): p. 136-45., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16890575/>
121. Norum, J, Nieder, C, Tobacco smoking and cessation and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC): a review of the literature., ESMO Open, 2018. 3 (6)(6): p. e000406., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30305940/>
122. Luo, D, Yang, D, Cao, D, Gong, Z, He, F, Hou, Y, et.al. Effect of smoking status on immunotherapy for lung cancer: a systematic review and meta-analysis., Front Oncol, 2024. 14 (): p. 1422160., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39439965/>
123. Dai, L, Jin, B, Liu, T, Chen, J, Li, G, Dang, J, The effect of smoking status on efficacy of immune checkpoint inhibitors in metastatic non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis., EclinicalMedicine, 2021. 38 (): p. 100990., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34505024/>
124. Corke, LK, Li, JJN, Leighl, NB, Eng, L, Tobacco Use and Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer., Curr Oncol, 2022. 29 (9)(9): p. 6260-6276., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36135061/>
125. Cortellini, A, De Giglio, A, Cannita, K, Cortinovis, DL, Cornelissen, R, Baldessari, C, et.al. Smoking status during first-line immunotherapy and chemotherapy in NSCLC patients: A case-control matched analysis from a large multicenter study., Thorac Cancer, 2021. 12 (6)(6): p. 880-889., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33527756/>
126. Reck, M., Rodriguez-Abreu, D., Robinson, A. G., Hui, R., Csoszi, T., Fulop, A., et.al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer, N Engl J Med, 2016., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27718847>
127. Aredo, JV, Luo, SJ, Gardner, RM, Sanyal, N, Choi, E, Hickey, TP, et.al. Tobacco Smoking and Risk of Second Primary Lung Cancer., J Thorac Oncol, 2021. 16 (6)(6): p. 968-979., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33722709/>
128. Luo, SJ, Choi, E, Aredo, JV, Wilkens, LR, Tammemägi, MC, Le Marchand, L, et.al. Smoking Cessation After Lung Cancer Diagnosis and the Risk of Second Primary Lung Cancer: The Multiethnic Cohort Study., JNCI Cancer Spectr, 2021. 5 (5)(5):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34611582/>
129. Phua, ZJ, MacInnis, RJ, Jayasekara, H, Cigarette smoking and risk of second primary cancer: a systematic review and meta-analysis., Cancer Epidemiol, 2022. 78 (): p. 102160., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35430427/>
130. Mao, Y., Pan, S., Wen, S. W., Johnson, K. C., Physical activity and the risk of lung cancer in Canada, Am.J Epidemiol, 2003. 158(6): p. 564-575., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12965882/>
131. Lee, I. M., Sesso, H. D., Paffenbarger, R. S., Jr., Physical activity and risk of lung cancer, Int J Epidemiol, 1999. 28(4): p. 620-625., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10480687>
132. Thune, I., Lund, E., The influence of physical activity on lung-cancer risk: A prospective study of 81,516 men and women, Int J Cancer, 1997. 70(1): p. 57-62., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8985091>
133. Skuladottir, H., Tjoenneland, A., Overvad, K., Stripp, C., Christensen, J., Raaschou-Nielsen, O., et.al. Does insufficient adjustment for smoking explain the preventive effects of fruit and vegetables on lung cancer?, Lung Cancer, 2004. 45(1): p. 1-10., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15196728>

134. Wright, M. E., Mayne, S. T., Swanson, C. A., Sinha, R., Alavanja, M. C., Dietary carotenoids, vegetables, and lung cancer risk in women: the Missouri women's health study (United States), *Cancer Causes Control*, 2003. 14(1): p. 85-96., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12708729>
135. Holick, C. N., Michaud, D. S., Stolzenberg-Solomon, R., Mayne, S. T., Pietinen, P., Taylor, P. R., et.al. Dietary carotenoids, serum beta-carotene, and retinol and risk of lung cancer in the alpha-tocopherol, beta-carotene cohort study, *Am J Epidemiol*, 2002. 156(6): p. 536-547., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12226001/>
136. Neuhouwer, M. L., Patterson, R. E., Thornquist, M. D., Omenn, G. S., King, I. B., Goodman, G. E., Fruits and vegetables are associated with lower lung cancer risk only in the placebo arm of the beta-carotene and retinol efficacy trial (CARET), *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, 2003. 12(4): p. 350-358., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12692110>
137. Feskanich, D., Ziegler, R. G., Michaud, D. S., Giovannucci, E. L., Speizer, F. E., Willett, W. C., et.al. Prospective study of fruit and vegetable consumption and risk of lung cancer among men and women, *J Natl.Cancer Inst.*, 2000. 92(22): p. 1812-1823., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11078758>
138. Miller, A. B., Altenburg, H. P., Bueno-de-Mesquita, B., Boshuizen, H. C., Agudo, A., Berrino, F., et.al. Fruits and vegetables and lung cancer: Findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, *Int.J.Cancer*, 2004. 108(2): p. 269-276., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14639614>
139. Smith-Warner, S. A., Spiegelman, D., Yaun, S. S., Albanes, D., Beeson, W. L., van den Brandt, P. A., et.al. Fruits, vegetables and lung cancer: a pooled analysis of cohort studies, *Int J Cancer*, 2003. 107(6): p. 1001-1011., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14601062>
140. Peto, R., Doll, R., Buckley, J. D., Sporn, M. B., Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates?, *Nature*, 1981. 290(5803): p. 201-208., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7010181>
141. Bond, G. G., Thompson, F. E., Cook, R. R., Dietary vitamin A and lung cancer: results of a case-control study among chemical workers, *Nutr.Cancer*, 1987. 9(2-3): p. 109-121., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3562289>
142. Brennan, P., Fortes, C., Butler, J., Agudo, A., Benhamou, S., Darby, S., et.al. A multicenter case-control study of diet and lung cancer among non-smokers, *Cancer Causes Control*, 2000. 11(1): p. 49-58., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10680729>
143. Hu, J., Mao, Y., Dryer, D., White, K., Risk factors for lung cancer among Canadian women who have never smoked, *Cancer Detect.Prev*, 2002. 26(2): p. 129-138., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12102147>
144. Zhuo, H., Smith, A. H., Steinmaus, C., Selenium and lung cancer: a quantitative analysis of heterogeneity in the current epidemiological literature, *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, 2004. 13(5): p. 771-778., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15159309>
145. De, Stefani E., Brennan, P., Boffetta, P., Mendilaharsu, M., eo-Pellegrini, H., Ronco, A., et.al. Diet and adenocarcinoma of the lung: a case-control study in Uruguay, *Lung Cancer*, 2002. 35(1): p. 43-51., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11750712>
146. Knekt, P., Jarvinen, R., Teppo, L., Aromaa, A., Seppanen, R., Role of various carotenoids in lung cancer prevention, *J Natl.Cancer Inst.*, 1999. 91(2): p. 182-184., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9923861>
147. Mannisto, S., Smith-Warner, S. A., Spiegelman, D., Albanes, D., Anderson, K., van den Brandt, P. A., et.al. Dietary carotenoids and risk of lung cancer in a pooled analysis of seven cohort studies,

- Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev., 2004. 13(1): p. 40-48., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14744731>
148. Wright, M. E., Mayne, S. T., Stolzenberg-Solomon, R. Z., Li, Z., Pietinen, P., Taylor, P. R., et.al. Development of a comprehensive dietary antioxidant index and application to lung cancer risk in a cohort of male smokers, Am.J.Epidemiol., 2004. 160(1): p. 68-76., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15229119>
 149. Comstock, G. W., Alberg, A. J., Huang, H. Y., Wu, K., Burke, A. E., Hoffman, S. C., et.al. The risk of developing lung cancer associated with antioxidants in the blood: ascorbic acid, carotenoids, alpha-tocopherol, selenium, and total peroxy radical absorbing capacity, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1997. 6(11): p. 907-916., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9367064>
 150. Yuan, J. M., Ross, R. K., Chu, X. D., Gao, Y. T., Yu, M. C., Prediagnostic levels of serum beta-cryptoxanthin and retinol predict smoking-related lung cancer risk in Shanghai, China, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2001. 10(7): p. 767-773., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11440962>
 151. Michaud, D. S., Feskanich, D., Rimm, E. B., Colditz, G. A., Speizer, F. E., Willett, W. C., et.al. Intake of specific carotenoids and risk of lung cancer in 2 prospective US cohorts, Am J Clin Nutr., 2000. 72(4): p. 990-997., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11010942>
 152. American Institute for Cancer, Research, Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC:, World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, 1997., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10378216>
 153. Hartman, T. J., Woodson, K., Stolzenberg-Solomon, R., Virtamo, J., Selhub, J., Barrett, M. J., et.al. Association of the B-vitamins pyridoxal 5'-phosphate (B(6)), B(12), and folate with lung cancer risk in older men, Am.J.Epidemiol., 2001. 153(7): p. 688-694., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11282797>
 154. Spitz, M. R., Duphorne, C. M., Detry, M. A., Pillow, P. C., Amos, C. I., Lei, L., et.al. Dietary intake of isothiocyanates: evidence of a joint effect with glutathione S-transferase polymorphisms in lung cancer risk, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2000. 9(10): p. 1017-1020., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11045782>
 155. Zhao, B., Seow, A., Lee, E. J., Poh, W. T., Teh, M., Eng, P., et.al. Dietary isothiocyanates, glutathione S-transferase -M1, -T1 polymorphisms and lung cancer risk among Chinese women in Singapore, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2001. 10(10): p. 1063-1067., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11588132/>
 156. London, S. J., Yuan, J. M., Chung, F. L., Gao, Y. T., Coetzee, G. A., Ross, R. K., et.al. Isothiocyanates, glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms, and lung-cancer risk: a prospective study of men in Shanghai, China, Lancet, 2000. 356(9231): p. 724-729., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11085692>
 157. Hirvonen, T., Virtamo, J., Korhonen, P., Albanes, D., Pietinen, P., Flavonol and flavone intake and the risk of cancer in male smokers (Finland), Cancer Causes Control, 2001. 12(9): p. 789-796., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11714106>
 158. Le, Marchand L., Cancer preventive effects of flavonoids--a review, Biomed.Pharmacother., 2002. 56(6): p. 296-301., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12224601>
 159. Neuhouwer, M. L., Dietary flavonoids and cancer risk: evidence from human population studies, Nutr.Cancer, 2004. 50(1): p. 1-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15572291>
 160. Fleischauer, A. T., Arab, L., Garlic and cancer: a critical review of the epidemiologic literature, J.Nutr., 2001. 131(3s): p. 1032S-1040S., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11238811>

161. Korte, J. E., Brennan, P., Henley, S. J., Boffetta, P., Dose-specific meta-analysis and sensitivity analysis of the relation between alcohol consumption and lung cancer risk, *Am.J.Epidemiol.*, 2002. 155(6): p. 496-506., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11882523>
162. Olson, J. E., Yang, P., Schmitz, K., Vierkant, R. A., Cerhan, J. R., Sellers, T. A., Differential association of body mass index and fat distribution with three major histologic types of lung cancer: evidence from a cohort of older women, *Am J Epidemiol*, 2002. 156(7): p. 606-615., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12244029>
163. Kelley, M. J., McCrory, D. C., Prevention of lung cancer: summary of published evidence, *Chest*, 2003. 123(1 Suppl): p. 50S-59S., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12527564>
164. Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group, The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers, *N Engl J Med*, 2004. 330: p. 1029-1035., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8127329>
165. Blumberg, J., Block, G., The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study in Finland, *Nutr.Rev.*, 1994. 52(7): p. 242-245., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8090376>
166. Hennekens, C. H., Buring, J. E., Manson, J. E., Stampfer, M., Rosner, B., Cook, N. R., et.al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease, *N Engl J Med*, 1996. 334(18): p. 1145-1149., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8602179>
167. Omenn, G. S., Goodman, G. E., Thornquist, M. D., Balmes, J., Cullen, M. R., Glass, A., et.al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease, *N Engl J Med*, 1996. 334(18): p. 1150-1155., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8602180>
168. Cook, N. R., Lee, I. M., Gaziano, J. M., Gordon, D., Ridker, P. M., Manson, J. E., et.al. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial, *JAMA*, 2005. 294(1): p. 47-55., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15998890>
169. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research, Group, Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study, *N Engl J Med*, 1989. 321: p. 129-135., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2664509>
170. Lippman, S. M., Lee, J. J., Karp, D. D., Vokes, E. E., Benner, S. E., Goodman, G. E., et.al. Randomized phase III intergroup trial of isotretinoin to prevent second primary tumors in stage I non-small-cell lung cancer, *J.Natl.Cancer Inst.*, 2001. 93(8): p. 605-618., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11309437>
171. van, Zandwijk N., Dalesio, O., Pastorino, U., de, Vries N., van, Tinteren H., EUROSCAN, a randomized trial of vitamin A and N-acetylcysteine in patients with head and neck cancer or lung cancer. For the European Organization for Research and Treatment of Cancer Head and Neck and Lung Cancer Cooperative Groups, *J.Natl.Cancer Inst.*, 2000. 92(12): p. 977-986., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10861309>
172. Gray, J., Mao, J. T., Szabo, E., Kelley, M., Kurie, J., Bepler, G., Lung cancer chemoprevention: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd Edition), *Chest*, 2007. 132(3 Suppl): p. 56S-68S., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873160>
173. Lee, J. S., Lippman, S. M., Benner, S. E., Lee, J. J., Ro, J. Y., Lukeman, J. M., et.al. Randomized placebo-controlled trial of isotretinoin in chemoprevention of bronchial squamous metaplasia, *J Clin Oncol*, 1994. 12(5): p. 937-945., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8164045>
174. Lam, S., leRiche, J. C., McWilliams, A., Macaulay, C., Dyachkova, Y., Szabo, E., et.al. A randomized phase IIb trial of pulmicort turbuhaler (budesonide) in people with dysplasia of the bronchial epithelium, *Clin.Cancer Res.*, 2004. 10(19): p. 6502-6511., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15475437>

175. Hong, W. K., Benner, S. E., Lippman, S. M., Evolution of aerodigestive tract 13-cis-retinoid acid chemoprevention: the M.D. Anderson experience. *Leukemia*, 1994. 8(Suppl 3): p. S33-S37., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7808022>
176. Manser, R., Lethaby, A., Irving, L. B., Stone, C., Byrnes, G., Abramson, M. J., et.al. Screening for lung cancer, *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. 6: p. CD001991., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23794187>
177. Fontana, R. S., Sanderson, D. R., Taylor, W. F., Woolner, L. B., Miller, W. E., Muhm, J. R., et.al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study, *Am Rev.Respir Dis*, 1984. 130(4): p. 561-565., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6091507>
178. Frost, J. K., Ball, W. C., Jr., Levin, M. L., Tockman, M. S., Baker, R. R., Carter, D., et.al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study, *Am Rev.Respir Dis*, 1984. 130(4): p. 549-554., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6091505>
179. Melamed, M. R., Flehinger, B. J., Zaman, M. B., Heelan, R. T., Perchick, W. A., Martini, N., Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York, *Chest*, 1984. 86(1): p. 44-53., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6734291>
180. Muhm, J. R., Miller, W. E., Fontana, R. S., Sanderson, D. R., Uhlenhopp, M. A., Lung cancer detected during a screening program using four-month chest radiographs, *Radiology*, 1983. 148(3): p. 609-615., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6308709>
181. Kubik, A., Polak, J., Lung cancer detection: results of a randomized prospective study in Czechoslovakia, *Cancer*, 1986. 57: p. 2428-2437., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3697941>
182. Oken, M. M., Hocking, W. G., Kvale, P. A., Andriole, G. L., Buys, S. S., Church, T. R., et.al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial, *JAMA*, 2011. 306(17): p. 1865-73., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22031728>
183. Hunger, T, Wanka-Pail, E, Brix, G, Griebel, J, Lung Cancer Screening with Low-Dose CT in Smokers: A Systematic Review and Meta-Analysis., *Diagnostics (Basel)*, 2021. 11 (6)(6):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34198856/>
184. Passiglia, F, Cinquini, M, Bertolaccini, L, Del Re, M, Facchinetti, F, Ferrara, R, et.al. Benefits and Harms of Lung Cancer Screening by Chest Computed Tomography: A Systematic Review and Meta-Analysis., *J Clin Oncol*, 2021. 39 (23)(23): p. 2574-2585., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34236916/>
185. Bonney, A, Malouf, R, Marchal, C, Manners, D, Fong, KM, Marshall, HM, et.al. Impact of low-dose computed tomography (LDCT) screening on lung cancer-related mortality., *Cochrane Database Syst Rev*, 2022. 8 (8)(8): p. CD013829., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35921047/>
186. Jiménez-Ruiz, CA, Andreas, S, Lewis, KE, Tonnesen, P, van Schayck, CP, Hajek, P, et.al. Statement on smoking cessation in COPD and other pulmonary diseases and in smokers with comorbidities who find it difficult to quit., *Eur Respir J*, 2015. 46 (1)(1): p. 61-79., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25882805/>
187. Krist, AH, Davidson, KW, Mangione, CM, Barry, MJ, Cabana, M, Caughey, AB, et.al. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement., *JAMA*, 2021. 325 (10)(10): p. 962-970., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33687470/>
188. Mazzone, PJ, Silvestri, GA, Souter, LH, Caverly, TJ, Kanne, JP, Katki, HA, et.al. Executive Summary: Screening for Lung Cancer: Chest Guideline and Expert Panel Report., *Chest*, 2021. 160 (5)(5): p. 1959-1980., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34270965/>

189. Wolf, AMD, Oeffinger, KC, Shih, TY, Walter, LC, Church, TR, Fontham, ETH, et.al. Screening for lung cancer: 2023 guideline update from the American Cancer Society., CA Cancer J Clin, 2024. 74 (1)(1): p. 50-81., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37909877/>
190. Baldwin, DR, O'Dowd, EL, Tietzova, I, Kerpel-Fronius, A, Heuvelmans, MA, Snoeckx, A, et.al. Developing a pan-European technical standard for a comprehensive high-quality lung cancer computed tomography screening programme: an ERS technical standard., Eur Respir J, 2023. 61 (6)(6):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37202154/>
191. O'Dowd, EL, Tietzova, I, Bartlett, E, Devaraj, A, Biederer, J, Brambilla, M, et.al. ERS/ESTS/ESTRO/ESR/ESTI/EFOMP statement on management of incidental findings from low dose CT screening for lung cancer., Eur Respir J, 2023. 62 (4)(4):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37802631/>
192. Field, JK, Vulkan, D, Davies, MPA, Baldwin, DR, Brain, KE, Devaraj, A, et.al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening: UKLS randomised trial results and international meta-analysis., Lancet Reg Health Eur, 2021. 10 (0): p. 100179., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34806061/>
193. Jonas, DE, Reuland, DS, Reddy, SM, Nagle, M, Clark, SD, Weber, RP, et.al. Screening for Lung Cancer With Low-Dose Computed Tomography: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force., JAMA, 2021. 325 (10)(10): p. 971-987., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33687468/>
194. (0):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33750087/>
195. Blum, TG, Vogel-Claussen, J, Andreas, S, Bauer, TT, Barkhausen, J, Harth, V, et.al. [Statement paper on the implementation of a national organized program in Germany for the early detection of lung cancer in risk populations using low-dose CT screening including management of screening findings]., Pneumologie, 2024. 78 (1)(1): p. 15-34., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37816379/>
196. Aberle, Denise R, Adams, Amanda M, Berg, Christine D, Black, William C, Clapp, Jonathan D, Fagerstrom, Richard M, et.al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening., N Engl J Med, 2011. 365(5): p. 395-409., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21714641>
197. van den Bergh, K. A., Essink-Bot, M. L., Bunge, E. M., Scholten, E. T., Prokop, M., van Iersel, C. A., et.al. Impact of computed tomography screening for lung cancer on participants in a randomized controlled trial (NELSON trial), Cancer, 2008. 113(2): p. 396-404., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18484588>
198. van den Bergh, K. A., Essink-Bot, M. L., Borsboom, G. J., Th Scholten, E., Prokop, M., de Koning, H. J., et.al. Short-term health-related quality of life consequences in a lung cancer CT screening trial (NELSON), Br J Cancer, 2010. 102(1): p. 27-34., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19935789>
199. van den Bergh, K. A., Essink-Bot, M. L., Borsboom, G. J., Scholten, E. T., van Klaveren, R. J., de Koning, H. J., Long-term effects of lung cancer computed tomography screening on health-related quality of life: the NELSON trial, Eur Respir J, 2011. 38(1): p. 154-61., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21148229>
200. van de Wiel, J. C., Wang, Y., Xu, D. M., van der Zaag-Loonen, H. J., van der Jagt, E. J., van Klaveren, R. J., et.al. Neglectable benefit of searching for incidental findings in the Dutch-Belgian lung cancer screening trial (NELSON) using low-dose multidetector CT, Eur Radiol, 2007. 17(6): p. 1474-82., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17206426>
201. de Koning, HJ, van der Aalst, CM, de Jong, PA, Scholten, ET, Nackaerts, K, Heuvelmans, MA, et.al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial., N Engl J Med, 2020. 382(6): p. 503-513., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31995683/>

202. Infante, Maurizio, Cavuto, Silvio, Lutman, Fabio Romano, Brambilla, Giorgio, Chiesa, Giuseppe, Ceresoli, Giovanni, et.al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial., *Am J Respir Crit Care Med*, 2009. 180(5): p. 445-53., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19520905>
203. Infante, Maurizio, Cavuto, Silvio, Lutman, Fabio Romano, Passera, Eliseo, Chiarenza, Maurizio, Chiesa, Giuseppe, et.al. Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography., *Am J Respir Crit Care Med*, 2015. 191(10): p. 1166-75., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25760561>
204. Saghir, Z., Dirksen, A., Ashraf, H., Bach, K. S., Brodersen, J., Clementsen, P. F., et.al. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT, *Thorax*, 2012. 67(4): p. 296-301., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22286927>
205. Wille, Mathilde M W, Dirksen, Asger, Ashraf, Haseem, Saghir, Zaigham, Bach, Karen S, Brodersen, John, et.al. Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with Focus on High-Risk Profiling., *Am J Respir Crit Care Med*, 2016. 193(5): p. 542-51., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26485620>
206. Lopes Pegna, A, Picozzi, G, Falaschi, F, Carrozzi, L, Falchini, M, Carozzi, FM, et.al. Four-year results of low-dose CT screening and nodule management in the ITALUNG trial., *J Thorac Oncol*, 2013. 8 (7)(7): p. 866-75., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23612465/>
207. Lopes Pegna, A, Picozzi, G, Mascalchi, M, Maria Carozzi, F, Carrozzi, L, Comin, C, et.al. Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT., *Lung Cancer*, 2009. 64 (1)(1): p. 34-40., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18723240/>
208. Paci, E, Puliti, D, Lopes Pegna, A, Carrozzi, L, Picozzi, G, Falaschi, F, et.al. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial., *Thorax*, 2017. 72 (9)(9): p. 825-831., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28377492/>
209. Gohagan, J, Marcus, P, Fagerstrom, R, Pinsky, P, Kramer, B, Prorok, P, Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute., *Chest*, 2004. 126 (1)(1): p. 114-21., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15249451/>
210. Gohagan, JK, Marcus, PM, Fagerstrom, RM, Pinsky, PF, Kramer, BS, Prorok, PC, et.al. Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer., *Lung Cancer*, 2005. 47 (1)(1): p. 9-15., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15603850/>
211. Becker, Randomized Study on Early Detection of Lung Cancer with MSCT in Germany: Results of the First 3 Years of Follow-up After Randomization., *J Thorac Oncol*, 2015. 10(6): p. 890-6., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25783198>
212. Becker, N, Motsch, E, Trotter, A, Heussel, CP, Dienemann, H, Schnabel, PA, et.al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening-Results from the randomized German LUSI trial., *Int J Cancer*, 2020. 146 (6)(6): p. 1503-1513., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31162856/>
213. Pastorino, U., Rossi, M., Rosato, V., Marchiano, A., Sverzellati, N., Morosi, C., et.al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial, *Eur J Cancer Prev*, 2012. 21(3): p. 308-15., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22465911>
214. Pastorino, U, Silva, M, Sestini, S, Sabia, F, Boeri, M, Cantarutti, A, et.al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy., *Ann Oncol*, 2019. 30 (7)(7): p. 1162-1169., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30937431/>

215. Blanchon, T, Bréchet, JM, Grenier, PA, Ferretti, GR, Lemarié, E, Milleron, B, et.al. Baseline results of the Depiscan study: a French randomized pilot trial of lung cancer screening comparing low dose CT scan (LDCT) and chest X-ray (CXR)., *Lung Cancer*, 2007. 58 (1)(1): p. 50-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17624475/>
216. de Koning, HJ, van der Aalst, CM, de Jong, PA, Scholten, ET, Nackaerts, K, Heuvelmans, MA, et.al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial., *N Engl J Med*, 2020. 382 (6)(6): p. 503-513., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31995683/>
217. Field, JK, Vulkan, D, Davies, MPA, Baldwin, DR, Brain, KE, Devaraj, A, et.al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening: UKLS randomised trial results and international meta-analysis., *Lancet Reg Health Eur*, 2021. 10 (0): p. 100179., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34806061/>
218. Patz, EF, Pinsky, P, Gatsonis, C, Sicks, JD, Kramer, BS, Tammemägi, MC, et.al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer., *JAMA Intern Med*, 2014. 174 (2)(2): p. 269-74., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24322569/>
219. Ten Haaf, K, van Rosmalen, J, de Koning, HJ, Lung cancer detectability by test, histology, stage, and gender: estimates from the NLST and the PLCO trials., *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2015. 24 (1)(1): p. 154-61., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25312998/>
220. González Maldonado, S, Motsch, E, Trotter, A, Kauczor, HU, Heussel, CP, Hermann, S, et.al. Overdiagnosis in lung cancer screening: Estimates from the German Lung Cancer Screening Intervention Trial., *Int J Cancer*, 2021. 148 (5)(5): p. 1097-1105., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32930386/>
221. Meza, R, Jeon, J, Toumazis, I, Ten Haaf, K, Cao, P, Bastani, M, et.al. Evaluation of the Benefits and Harms of Lung Cancer Screening With Low-Dose Computed Tomography: Modeling Study for the US Preventive Services Task Force., *JAMA*, 2021. 325 (10)(10): p. 988-997., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33687469/>
222. Li, M, Zhang, L, Charvat, H, Callister, ME, Sasieni, P, Christodoulou, E, et.al. The influence of post-screening follow-up time and participant characteristics on estimates of overdiagnosis from lung cancer screening trials., *Int J Cancer*, 2022. 151 (9)(9): p. 1491-1501., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35809038/>
223. Rampinelli, C, De Marco, P, Origgi, D, Maisonneuve, P, Casiraghi, M, Veronesi, G, et.al. Exposure to low dose computed tomography for lung cancer screening and risk of cancer: secondary analysis of trial data and risk-benefit analysis., *BMJ*, 2017. 356 (0): p. j347., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28179230/>
224. Nekolla, EA, Brix, G, Griebel, J, Lung Cancer Screening with Low-Dose CT: Radiation Risk and Benefit-Risk Assessment for Different Screening Scenarios., *Diagnostics (Basel)*, 2022. 12 (2)(2):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35204455/>
225. Brain, K, Lifford, KJ, Carter, B, Burke, O, McDonald, F, Devaraj, A, et.al. Long-term psychosocial outcomes of low-dose CT screening: results of the UK Lung Cancer Screening randomised controlled trial., *Thorax*, 2016. 71 (11)(11): p. 996-1005., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27471048/>
226. Gareen, IF, Duan, F, Greco, EM, Snyder, BS, Boisselle, PM, Park, ER, et.al. Impact of lung cancer screening results on participant health-related quality of life and state anxiety in the National Lung Screening Trial., *Cancer*, 2014. 120 (21)(21): p. 3401-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25065710/>
227. Rasmussen, JF, Siersma, V, Pedersen, JH, Brodersen, J, Psychosocial consequences in the Danish randomised controlled lung cancer screening trial (DLCST)., *Lung Cancer*, 2015. 87 (1)(1): p. 65-72., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25433982/>
228. Williamson, S, Patterson, J, Crosby, R, Johnson, R, Sandhu, H, Johnson, S, et.al. Communication of cancer screening results by letter, telephone or in person: A mixed methods systematic review of

- the effect on attendee anxiety, understanding and preferences., *Prev Med Rep*, 2019. 13 (0): p. 189-195., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30666286/>
229. Kaaks, R, Delorme, S, Lung Cancer Screening by Low-Dose Computed Tomography - Part 1: Expected Benefits, Possible Harms, and Criteria for Eligibility and Population Targeting., *Rofo*, 2021. 193 (5)(5): p. 527-536., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33212540/>
230. Knoke, JD, Shanks, TG, Vaughn, JW, Thun, MJ, Burns, DM, Lung cancer mortality is related to age in addition to duration and intensity of cigarette smoking: an analysis of CPS-I data., *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004. 13 (6)(6): p. 949-57., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15184251/>
231. Vlaanderen, J, Portengen, L, Schüz, J, Olsson, A, Pesch, B, Kendzia, B, et.al. Effect modification of the association of cumulative exposure and cancer risk by intensity of exposure and time since exposure cessation: a flexible method applied to cigarette smoking and lung cancer in the SYNERGY Study., *Am J Epidemiol*, 2014. 179 (3)(3): p. 290-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24355332/>
232. Moyer, VA, Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement., *Ann Intern Med*, 2014. 160 (5)(5): p. 330-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24378917/>
233. Hüsing, A, Kaaks, R, Risk prediction models versus simplified selection criteria to determine eligibility for lung cancer screening: an analysis of German federal-wide survey and incidence data., *Eur J Epidemiol*, 2020. 35 (10)(10): p. 899-912., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32594286/>
234. Bach, PB, Gould, MK, When the average applies to no one: personalized decision making about potential benefits of lung cancer screening., *Ann Intern Med*, 2012. 157 (8)(8): p. 571-3., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22893040/>
235. Cheung, LC, Berg, CD, Castle, PE, Katki, HA, Chaturvedi, AK, Life-Gained-Based Versus Risk-Based Selection of Smokers for Lung Cancer Screening., *Ann Intern Med*, 2019. 171 (9)(9): p. 623-632., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31634914/>
236. Ten Haaf, K, Jeon, J, Tammemägi, MC, Han, SS, Kong, CY, Plevritis, SK, et.al. Risk prediction models for selection of lung cancer screening candidates: A retrospective validation study., *PLoS Med*, 2017. 14 (4)(4): p. e1002277., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28376113/>
237. Katki, HA, Kovalchik, SA, Petito, LC, Cheung, LC, Jacobs, E, Jemal, A, et.al. Implications of Nine Risk Prediction Models for Selecting Ever-Smokers for Computed Tomography Lung Cancer Screening., *Ann Intern Med*, 2018. 169 (1)(1): p. 10-19., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29800127/>
238. Toumazis, I, Cao, P, de Nijs, K, Bastani, M, Munshi, V, Hemmati, M, et.al. Risk Model-Based Lung Cancer Screening : A Cost-Effectiveness Analysis., *Ann Intern Med*, 2023. 176 (3)(3): p. 320-332., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36745885/>
239. Tammemägi, MC, Ruparel, M, Tremblay, A, Myers, R, Mayo, J, Yee, J, et.al. USPSTF2013 versus PLCom2012 lung cancer screening eligibility criteria (International Lung Screening Trial): interim analysis of a prospective cohort study., *Lancet Oncol*, 2022. 23 (1)(1): p. 138-148., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34902336/>
240. Vogel-Claussen, J, Lasch, F, Bollmann, BA, May, K, Kuhlmann, A, Schmid-Bindert, G, et.al. Design and Rationale of the HANSE Study: A Holistic German Lung Cancer Screening Trial Using Low-Dose Computed Tomography., *Rofo*, 2022. 194 (12)(12): p. 1333-1345., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35917826/>
241. Kondo, KK, Rahman, B, Ayers, CK, Relevo, R, Griffin, JC, Halpern, MT, Lung cancer diagnosis and mortality beyond 15 years since quit in individuals with a 20+ pack-year history: A systematic review., *CA Cancer J Clin*, 2024. 74 (1)(1): p. 84-114., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37909870/>

242. Landy, R, Cheung, LC, Young, CD, Chaturvedi, AK, Katki, HA, Absolute lung cancer risk increases among individuals with >15 quit-years: Analyses to inform the update of the American Cancer Society lung cancer screening guidelines., *Cancer*, 2024. 130 (2)(2): p. 201-215., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37909885/>
243. Robbins, HA, Berg, CD, Cheung, LC, Chaturvedi, AK, Katki, HA, Identification of Candidates for Longer Lung Cancer Screening Intervals Following a Negative Low-Dose Computed Tomography Result., *J Natl Cancer Inst*, 2019. 111 (9)(9): p. 996-999., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30976808/>
244. Robbins, HA, Cheung, LC, Chaturvedi, AK, Baldwin, DR, Berg, CD, Katki, HA, Management of Lung Cancer Screening Results Based on Individual Prediction of Current and Future Lung Cancer Risks., *J Thorac Oncol*, 2022. 17 (2)(2): p. 252-263., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34648946/>
245. González Maldonado, S, Hynes, LC, Motsch, E, Heussel, CP, Kauczor, HU, Robbins, HA, et.al. Validation of multivariable lung cancer risk prediction models for the personalized assignment of optimal screening frequency: a retrospective analysis of data from the German Lung Cancer Screening Intervention Trial (LUSI)., *Transl Lung Cancer Res*, 2021. 10 (3)(3): p. 1305-1317., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33889511/>
246. Horeweg, N, van Rosmalen, J, Heuvelmans, MA, van der Aalst, CM, Vliegenthart, R, Scholten, ET, et.al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening., *Lancet Oncol*, 2014. 15 (12)(12): p. 1332-41., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25282285/>
247. Patz, EF, Greco, E, Gatsonis, C, Pinsky, P, Kramer, BS, Aberle, DR, Lung cancer incidence and mortality in National Lung Screening Trial participants who underwent low-dose CT prevalence screening: a retrospective cohort analysis of a randomised, multicentre, diagnostic screening trial., *Lancet Oncol*, 2016. 17 (5)(5): p. 590-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27009070/>
248. Behr, CM, Oude Wolcherink, MJ, IJzerman, MJ, Vliegenthart, R, Koffijberg, H, Population-Based Screening Using Low-Dose Chest Computed Tomography: A Systematic Review of Health Economic Evaluations., *Pharmacoeconomics*, 2023. 41 (4)(4): p. 395-411., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36670332/>
249. Hofer, F, Kauczor, HU, Stargardt, T, Cost-utility analysis of a potential lung cancer screening program for a high-risk population in Germany: A modelling approach., *Lung Cancer*, 2018. 124 (0): p. 189-198., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30268459/>
250. Ten Haaf, K, Tammemägi, MC, Bondy, SJ, van der Aalst, CM, Gu, S, McGregor, SE, et.al. Performance and Cost-Effectiveness of Computed Tomography Lung Cancer Screening Scenarios in a Population-Based Setting: A Microsimulation Modeling Analysis in Ontario, Canada., *PLoS Med*, 2017. 14 (2)(2): p. e1002225., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28170394/>
251. Toumazis, I, de Nijs, K, Cao, P, Bastani, M, Munshi, V, Ten Haaf, K, et.al. Cost-effectiveness Evaluation of the 2021 US Preventive Services Task Force Recommendation for Lung Cancer Screening., *JAMA Oncol*, 2021. 7 (12)(12): p. 1833-1842., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34673885/>
252. Treskova, M, Aumann, I, Golpon, H, Vogel-Claussen, J, Welte, T, Kuhlmann, A, Trade-off between benefits, harms and economic efficiency of low-dose CT lung cancer screening: a microsimulation analysis of nodule management strategies in a population-based setting., *BMC Med*, 2017. 15 (1)(1): p. 162., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28838313/>
253. Morgan, H, Baldwin, DR, Important parameters for cost-effective implementation of lung cancer screening., *Br J Radiol*, 2023. 96 (1145)(1145): p. 20220489., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36607805/>

254. van Meerbeeck, JP, Franck, C, Lung cancer screening in Europe: where are we in 2021?, Transl Lung Cancer Res, 2021. 10 (5)(5): p. 2407-2417., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34164288/>
255. Balata, H, Ruparel, M, O'Dowd, E, Ledson, M, Field, JK, Duffy, SW, et.al. Analysis of the baseline performance of five UK lung cancer screening programmes., Lung Cancer, 2021. 161 (0): p. 136-140., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34583222/>
256. Potter, AL, Rosenstein, AL, Kiang, MV, Shah, SA, Gaissert, HA, Chang, DC, et.al. Association of computed tomography screening with lung cancer stage shift and survival in the United States: quasi-experimental study., BMJ, 2022. 376 (0): p. e069008., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35354556/>
257. Yang, CY, Lin, YT, Lin, LJ, Chang, YH, Chen, HY, Wang, YP, et.al. Stage Shift Improves Lung Cancer Survival: Real-World Evidence., J Thorac Oncol, 2023. 18 (1)(1): p. 47-56., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37650698/>
258. Vogel-Claussen, J., Bollmann, B.A., May, K., Stiebeler, S., Dettmer, S., Faron, A., et.al. OA07.04 Effectiveness of NELSON versus PLCOm2012 Lung Cancer Screening Eligibility Criteria: First Results from the German HANSE StudyElsevier, Journal of Thoracic Oncology, 2023. 18(11): p. S59., <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.09.049>
259. Vogel-Claussen, J., Bollmann, B., May, K., Stiebeler, S., Dettmer, S., Faron, A., et.al. MA18.05 Effectiveness of NELSON vs PLCOm2012 Lung Cancer Screening Eligibility Criteria: Final Analysis of the Prospective German HANSE StudyElsevier, Journal of Thoracic Oncology, 2024. 19(10): p. S129 - S130., <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.09.233>
260. Duell, Melanie, Wiethege, Thorsten, Dr. rer. medic., Das erweiterte Vorsorgeangebot (EVA) zur Lungenkrebsfrüherkennung – Update 2019, DGUV Forum, 2020., <https://forum.dguv.de/ausgabe/1-2020/artikel/das-erweiterte-vorsorgeangebot-eva-zur-lungenkrebsfrueherkennung-update-2019>
261. Blum, TG, Morgan, RL, Durieux, V, Chorostowska-Wynimko, J, Baldwin, DR, Boyd, J, et.al. European Respiratory Society guideline on various aspects of quality in lung cancer care., Eur Respir J, 2023. 61 (2)(2):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36396145/>
262. Christensen, Jared, Prosper, Ashley Elizabeth, Wu, Carol C., Chung, Jonathan, Lee, Elizabeth, Ellicker, Brett, et.al. ACR Lung-RADS v2022: Assessment Categories and Management RecommendationsElsevier, Journal of the American College of Radiology, 2024. 21(3): p. 473 - 488., <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2023.09.009>
263. Oudkerk, M, Devaraj, A, Vliegenthart, R, Henzler, T, Prosch, H, Heussel, CP, et.al. European position statement on lung cancer screening., Lancet Oncol, 2017. 18 (12)(12): p. e754-e766., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29208441/>
264. Crosbie, PA, Balata, H, Evison, M, Atack, M, Bayliss-Brideaux, V, Colligan, D, et.al. Implementing lung cancer screening: baseline results from a community-based 'Lung Health Check' pilot in deprived areas of Manchester., Thorax, 2019. 74 (4)(4): p. 405-409., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29440588/>
265. Tanner, Nichole T, Kanodra, Neeti M, Gebregziabher, Mulugeta, Payne, Elizabeth, Halbert, Chanita Hughes, Warren, Graham W, et.al. The Association between Smoking Abstinence and Mortality in the National Lung Screening Trial., Am J Respir Crit Care Med, 2016. 193(5): p. 534-41., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26502000>
266. Evans, WK, Gauvreau, CL, Flanagan, WM, Memon, S, Yong, JHE, Goffin, JR, et.al. Clinical impact and cost-effectiveness of integrating smoking cessation into lung cancer screening: a microsimulation model., CMAJ Open, 2020. 8 (3)(3): p. E585-E592., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32963023/>

267. Fucito, LM, Czabafy, S, Hendricks, PS, Kotsen, C, Richardson, D, Toll, BA, Pairing smoking-cessation services with lung cancer screening: A clinical guideline from the Association for the Treatment of Tobacco Use and Dependence and the Society for Research on Nicotine and Tobacco., Cancer, 2016. 122 (8)(8): p. 1150-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26916412/>
268. Herth, FJF, Reinmuth, N, Wormanns, D, Antoch, G, Biederer, J, Vogel-Claussen, J, et.al. [Joint Statement of the German Radiological Society and the German Respiratory Society on a Quality-Assured Early Detection Program for Lung Cancer with Low-dose CT]., Pneumologie, 2019. 73 (10)(10): p. 573-577., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31537020/>
269. Rabenstein, A, Aydin, D, Lochbühler, K, [Smoking cessation interventions in clinical practice]., MMW Fortschr Med, 2021. 163 (15)(15): p. 32-34., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34478087/>
270. Sasco, AJ, Day, NE, Walter, SD, Case-control studies for the evaluation of screening., J Chronic Dis, 1986. 39 (5)(5): p. 399-405., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3700581/>
271. Braitmaier, M, Kollhorst, B, Heinig, M, Langner, I, Czwikla, J, Heinze, F, et.al. Effectiveness of Mammography Screening on Breast Cancer Mortality - A Study Protocol for Emulation of Target Trials Using German Health Claims Data., Clin Epidemiol, 2022. 14 (): p. 1293-1303., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36353307/>
272. Fontana, R. S., Screening for lung cancer, in Screening for cancer, Miller, A. B. , Editor. 1985, Academic Press: New York. p. 377-395., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1991274>
273. Fontana, R. S., Screening for lung cancer: recent experience in the United States, in Lung Cancer: Basic and clinical aspects, Hansen, H. H. , Editor. 1986, Ma: Martinus Nijhoff Publishers: Boston. p. 91-111., https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4613-2295-5_6
274. Levin, M. L., Tockman, M. S., Frost, J. K., Ball, W. C., Jr., Lung cancer mortality in males screened by chest X-ray and cytologic sputum examination: a preliminary report, Recent Results Cancer Res, 1982. 82: p. 138-146., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7111836>
275. Stitik, F. P., Tockman, M. S., Radiographic screening in the early detection of lung cancer, Radiol.Clin North Am, 1978. 16(3): p. 347-366., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/746141>
276. Stitik, F. P., Tockman, M. S., Khouri, N. F., Chest radiology, in Screening for cancer, Miller, A. B. , Editor. 1985, Academic Press: New York. p. 163-191.
277. Tockman, M. S., Levin, M. L., Frost, J. K., et al., Screening and detection of lung cancer, in Lung Cancer, Aisner, J. , Editor. 1985, Churchill Livingstone: New York.
278. Melamed, M. R., Flehinger, B. J., Zaman, M. B., et al., Detection of true pathologic stage I lung cancer in a screening program and the effect on survival, Cancer, 1981. 47(5 Supl): p. 1182-1187., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6263446>
279. Marek, W., Kotschy-Lang, N., Muti, A., Kohler, C. H., Nielsen, L., Topalidis, T. H., et.al. Can semi-automated image cytometry on induced sputum become a screening tool for lung cancer? Evaluation of quantitative semi-automated sputum cytometry on radon- and uranium-exposed workers, Eur Respir J, 2001. 18(6): p. 942-950., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11829100>
280. Xing, S., Khanavkar, B., Nakhosteen, J. A., Atay, Z., Jockel, K. H., Marek, W., Predictive value of image cytometry for diagnosis of lung cancer in heavy smokers, Eur.Respir.J., 2005. 25(6): p. 956-963., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15929948>
281. Marek, W., et, Sputumscreening auf Lungenkrebs ehemals asbest-exponierter Arbeitnehmern, Trauma und Berufskrankheit, 2006. 8: p. 96-102.
282. Palcic, B., Garner, D. M., Beveridge, J., Sun, X. R., Doudkine, A., Macaulay, C., et.al. Increase of sensitivity of sputum cytology using high-resolution image cytometry: field study results, Cytometry, 2002. 50(3): p. 168-176., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12116340>

283. Hirsch, F. R., Franklin, W. A., Gazdar, A. F., Bunn, P. A., Jr., Early detection of lung cancer: clinical perspectives of recent advances in biology and radiology, *Clin Cancer Res*, 2001. 7(1): p. 5-22., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11205917>
284. Hirsch, F. R., Prindiville, S. A., Miller, Y. E., Franklin, W. A., Dempsey, E. C., Murphy, J. R., et.al. Fluorescence versus white-light bronchoscopy for detection of preneoplastic lesions: a randomized study, *J Natl.Cancer Inst.*, 2001. 93(18): p. 1385-1391., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11562389>
285. Gazdar, A. F., Minna, J. D., Molecular detection of early lung cancer, *J Natl.Cancer Inst.*, 1999. 91(4): p. 299-301., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10050857>
286. Grote, H. J., Schmiemann, V., Kiel, S., Bocking, A., Kappes, R., Gabbert, H. E., et.al. Aberrant methylation of the adenomatous polyposis coli promoter 1A in bronchial aspirates from patients with suspected lung cancer, *Int J Cancer*, 2004. 110(5): p. 751-755., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15146565>
287. Grote, H. J., Schmiemann, V., Geddert, H., Rohr, U. P., Kappes, R., Gabbert, H. E., et.al. Aberrant promoter methylation of p16(INK4a), RARB2 and SEMA3B in bronchial aspirates from patients with suspected lung cancer, *Int J Cancer*, 2005. 116(5): p. 720-725., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15849750>
288. Grote, H. J., Schmiemann, V., Geddert, H., Bocking, A., Kappes, R., Gabbert, H. E., et.al. Methylation of RAS association domain family protein 1A as a biomarker of lung cancer, *Cancer*, 2006. 108(2): p. 129-134., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16444703>
289. Schmiemann, V., Bocking, A., Kazimirek, M., Onofre, A. S., Gabbert, H. E., Kappes, R., et.al. Methylation assay for the diagnosis of lung cancer on bronchial aspirates: a cohort study, *Clin Cancer Res*, 2005. 11(21): p. 7728-7734., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16278393>
290. Miozzo, M., Sozzi, G., Musso, K., Pilotti, S., Incarbone, M., Pastorino, U., et.al. Microsatellite alterations in bronchial and sputum specimens of lung cancer patients, *Cancer Res*, 1996. 56(10): p. 2285-2288., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625300>
291. Kersting, M., Friedl, C., Kraus, A., Behn, M., Pankow, W., Schuermann, M., Differential frequencies of p16(INK4a) promoter hypermethylation, p53 mutation, and K-ras mutation in exfoliative material mark the development of lung cancer in symptomatic chronic smokers, *J Clin Oncol*, 2000. 18(18): p. 3221-3229., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10986054>
292. Virmani, A. K., Rathi, A., Zochbauer-Muller, S., Sacchi, N., Fukuyama, Y., Bryant, D., et.al. Promoter methylation and silencing of the retinoic acid receptor-beta gene in lung carcinomas, *J Natl.Cancer Inst.*, 2000. 92(16): p. 1303-1307., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944551>
293. Zochbauer-Muller, S., Fong, K. M., Virmani, A. K., Geradts, J., Gazdar, A. F., Minna, J. D., Aberrant promoter methylation of multiple genes in non-small cell lung cancers, *Cancer Res*, 2001. 61(1): p. 249-255., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11196170>
294. Field, J. K., Brambilla, C., Caporaso, N., Flahault, A., Henschke, C., Herman, J., et.al. Consensus statements from the Second International Lung Cancer Molecular Biomarkers Workshop: a European strategy for developing lung cancer molecular diagnostics in high risk populations, *Int J Oncol*, 2002. 21(2): p. 369-373., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118333>
295. Thunnissen, F. B., Sputum examination for early detection of lung cancer, *J Clin Pathol.*, 2003. 56(11): p. 805-810., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14600122>
296. Belinsky, S. A., Liechty, K. C., Gentry, F. D., Wolf, H. J., Rogers, J., Vu, K., et.al. Promoter hypermethylation of multiple genes in sputum precedes lung cancer incidence in a high-risk cohort, *Cancer Res*, 2006. 66(6): p. 3338-44., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16540689>

297. Sagawa, M., Kobayashi, T., Uotani, C., Kibe, Y., Tanaka, M., Machida, Y., et.al. A survey about further work-up for cases with positive sputum cytology during lung cancer mass screening in Ishikawa Prefecture, Japan: a retrospective analysis about quality assurance of lung cancer screening, *Jpn J Clin Oncol*, 2015. 45(3): p. 297-302., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25583424>
298. Spiro, S. G., Hackshaw, A., Lung, Search Collaborative Group, Research in progress--LungSEARCH: a randomised controlled trial of surveillance for the early detection of lung cancer in a high-risk group, *Thorax*, 2016. 71(1): p. 91-3., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26138736>
299. Wagner, M., Ficker, J. H., *Autofluoreszenz-Bronchoskopie: Grundlagen und klinische Anwendung* Uni-Med-Verlag, 2007.
300. Zaric, Bojan, Perin, Branislav, Carapic, Vladimir, Stojic, Vladimir, Matijasevic, Jovan, Andrijevic, Ilija, et.al. Diagnostic value of autofluorescence bronchoscopy in lung cancer, *Thoracic Cancer*, 2013. 4(1): p. 1-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28920319>
301. Schneider, J., Peltri, G., Bitterlich, N., Neu, K., Velcovsky, H. G., Morr, H., et.al. Fuzzy logic-based tumor marker profiles including a new marker tumor M2-PK improved sensitivity to the detection of progression in lung cancer patients, *Anticancer Res*, 2003. 23(2A): p. 899-906., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12820320>
302. Lianidou, E. S., Markou, A., Strati, A., The Role of CTCs as Tumor Biomarkers, *Adv Exp Med Biol*, 2015. 867: p. 341-67., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26530376>
303. Yu, N., Zhou, J., Cui, F., Tang, X., Circulating tumor cells in lung cancer: detection methods and clinical applications, *Lung*, 2015. 193(2): p. 157-71., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25690734>
304. Marquette, CH, Boutros, J, Benzaquen, J, Ferreira, M, Pastre, J, Pison, C, et.al. Circulating tumour cells as a potential biomarker for lung cancer screening: a prospective cohort study., *Lancet Respir Med*, 2020. 8 (7)(7): p. 709-716., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32649919/>
305. Zhang, R., Shao, F., Wu, X., Ying, K., Value of quantitative analysis of circulating cell free DNA as a screening tool for lung cancer: a meta-analysis, *Lung Cancer*, 2010. 69(2): p. 225-31., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20004997>
306. Ehmann, R., Boedeker, E., Friedrich, U., Sagert, J., Dippon, J., Friedel, G., et.al. Canine scent detection in the diagnosis of lung cancer: revisiting a puzzling phenomenon, *Eur Respir J*, 2012. 39(3): p. 669-76., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21852337>
307. Mazzone, P. J., Wang, X. F., Lim, S., Choi, H., Jett, J., Vachani, A., et.al. Accuracy of volatile urine biomarkers for the detection and characterization of lung cancer, *BMC Cancer*, 2015. 15: p. 1001., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26698840/>
308. Spiro, S., et al., Initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. ACCP Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines, *Chest*, 2007. 132: p. 149S-160S., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873166>
309. Ruano-Raviña, A, Provencio, M, Calvo de Juan, V, Carcereny, E, Moran, T, Rodriguez-Abreu, D, et.al. Lung cancer symptoms at diagnosis: results of a nationwide registry study., *ESMO Open*, 2020. 5 (6)(6): p. e001021., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33214227/>
310. Xing, PY, Zhu, YX, Wang, L, Hui, ZG, Liu, SM, Ren, JS, et.al. What are the clinical symptoms and physical signs for non-small cell lung cancer before diagnosis is made? A nation-wide multicenter 10-year retrospective study in China., *Cancer Med*, 2019. 8 (8)(8): p. 4055-4069., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31150167/>

311. Athey, VL, Walters, SJ, Rogers, TK, Symptoms at lung cancer diagnosis are associated with major differences in prognosis., *Thorax*, 2018. 73 (12)(12): p. 1177-1181., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29666219/>
312. Malalasekera, A, Nahm, S, Blinman, PL, Kao, SC, Dhillon, HM, Vardy, JL, How long is too long? A scoping review of health system delays in lung cancer., *Eur Respir Rev*, 2018. 27 (149)(149):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30158277/>
313. Bundesamt für Strahlenschutz, Parlamentsbericht 2006 des Bundesamtes für Strahlenschutz: Unterrichtung durch die Bundesregierung - Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung im Jahr 2006, 2006.
314. Colice, G. L., Detecting lung cancer as a cause of hemoptysis in patients with a normal chest radiograph: bronchoscopy vs CT, *Chest*, 1997. 111(4): p. 877-884., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9106564>
315. Silvestri, G. A., Littenberg, B., Colice, G. L., The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. A meta-analysis, *Am J Respir Crit Care Med*, 1995. 152(1): p. 225-230., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7599828>
316. Thomas, M., et al., Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms, *Pneumologie*, 2000. 54: p. 361-371.
317. Minna, J. D., Higgins, G. A., Glatstein, E., Cancer of the lung, in *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, de Vita, V. T., Hellman, S. and Rosenberg, S. A., Editors. 1985, J.B. Lippincott Co: Philadelphia. p. 507-597., [https://www.lungcancerjournal.info/article/0169-5002\(89\)90182-7/fulltext](https://www.lungcancerjournal.info/article/0169-5002(89)90182-7/fulltext)
318. Darnell, Robert B., Posner, Jerome B., *Paraneoplastic Syndromes* Oxford University Press, 2013., <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199772735.001.1/med-9780199772735>
319. Soomro, Z, Youssef, M, Yust-Katz, S, Jalali, A, Patel, AJ, Mandel, J, Paraneoplastic syndromes in small cell lung cancer., *J Thorac Dis*, 2020. 12 (10)(10): p. 6253-6263., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33209464/>
320. Anwar, A, Jafri, F, Ashraf, S, Jafri, MAS, Fanucchi, M, Paraneoplastic syndromes in lung cancer and their management., *Ann Transl Med*, 2019. 7 (15)(15): p. 359., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31516905/>
321. Kreuter, M., et al., Diagnostik des Bronchialkarzinoms. *Pneumologie* 2008, 5: 187-98, *Pneumologie*, 2008. 5: p. 187-198.
322. Bradley, SH, Abraham, S, Callister, ME, Grice, A, Hamilton, WT, Lopez, RR, et.al. Sensitivity of chest X-ray for detecting lung cancer in people presenting with symptoms: a systematic review., *Br J Gen Pract*, 2019. 69 (689)(689): p. e827-e835., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31636130/>
323. Kim, JH, Lee, KH, Kim, KT, Kim, HJ, Ahn, HS, Kim, YJ, et.al. Comparison of digital tomosynthesis and chest radiography for the detection of pulmonary nodules: systematic review and meta-analysis., *Br J Radiol*, 2016. 89 (1068)(1068): p. 20160421., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27759428/>
324. Neal, RD, Barham, A, Bongard, E, Edwards, RT, Fitzgibbon, J, Griffiths, G, et.al. Immediate chest X-ray for patients at risk of lung cancer presenting in primary care: randomised controlled feasibility trial., *Br J Cancer*, 2017. 116 (3)(3): p. 293-302., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28072761/>
325. Wild, JM, Marshall, H, Bock, M, Schad, LR, Jakob, PM, Puderbach, M, et.al. MRI of the lung (1/3): methods., *Insights Imaging*, 2012. 3 (4)(4): p. 345-53., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22695952/>

326. Biederer, J, Beer, M, Hirsch, W, Wild, J, Fabel, M, Puderbach, M, et.al. MRI of the lung (2/3). Why ... when ... how?, Insights Imaging, 2012. 3 (4)(4): p. 355-71., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22695944/>
327. Biederer, J, Mirsadraee, S, Beer, M, Molinari, F, Hintze, C, Bauman, G, et.al. MRI of the lung (3/3)-current applications and future perspectives., Insights Imaging, 2012. 3 (4)(4): p. 373-86., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22695943/>
328. Lardinois, D., Weder, W., Hany, T. F., Kamel, E. M., Korom, S., Seifert, B., et.al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography, N Engl J Med, 2003. 348(25): p. 2500-2507., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12815135>
329. Cerfolio, R. J., Ojha, B., Bryant, A. S., Raghuveer, V., Mountz, J. M., Bartolucci, A. A., The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with nonsmall cell lung cancer, Ann Thorac.Surg, 2004. 78(3): p. 1017-1023., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15337041>
330. Halpern, B. S., Schiepers, C., Weber, W. A., Crawford, T. L., Fueger, B. J., Phelps, M. E., et.al. Presurgical staging of non-small cell lung cancer: positron emission tomography, integrated positron emission tomography/CT, and software image fusion, Chest, 2005. 128(4): p. 2289-2297., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236886>
331. Mayo, P. H., Doelken, P., Pleural ultrasonography, Clin Chest Med, 2006. 27(2): p. 215-227., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16716814>
332. Beaulieu, M., Marik, P. E., Bedside ultrasonography in the ICU, part 2., 2009., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16162786>
333. Wahidi, M. M., Ernst, A., Role of the interventional pulmonologist in the intensive care unit, J Intensive Care Med, 2005. 20(3): p. 141-146., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15888901>
334. Evans, A. L., Gleeson, F. V., Radiology in pleural disease: state of the art, Respirology., 2004. 9(3): p. 300-312., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15363000>
335. Layer, G., Schmitteckert, H., Steudel, A., Tuengerthal, S., Schirren, J., van, Kaick G., et.al. MRT, CT and sonography in the preoperative assessment of the primary tumor spread in malignant pleural mesothelioma, Rofo, 1999. 170(4): p. 365-370., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10341795>
336. Sheth, S., Hamper, U. M., Stanley, D. B., Wheeler, J. H., Smith, P. A., US guidance for thoracic biopsy: a valuable alternative to CT, Radiology, 1999. 210(3): p. 721-726., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10207472>
337. Adams, R. F., Gray, W., Davies, R. J., Gleeson, F. V., Percutaneous image-guided cutting needle biopsy of the pleura in the diagnosis of malignant mesothelioma, Chest, 2001. 120(6): p. 1798-1802., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11742904>
338. Hellwig, D. R., Baum, P., Kirsch, C. M., FDG-PET, PET/CT and conventional nuclear medicine procedures in the evaluation of lung cancer: A systematic review, Nuklearmedizin: doi: 10.3413/nuk-med-0217, 2009., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19333516>
339. Musi, M., Carbone, R. G., Bertocchi, C., Cantalupi, D. P., Michetti, G., Pugliese, C., et.al. Bronchial carcinoid tumours: a study on clinicopathological features and role of octreotide scintigraphy, Lung Cancer, 1998. 22(2): p. 97-102., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10022217>
340. Li, Y, Jin, G, Su, D, Comparison of Gadolinium-enhanced MRI and 18FDG PET/PET-CT for the diagnosis of brain metastases in lung cancer patients: A meta-analysis of 5 prospective studies., Onco-target, 2017. 8 (22)(22): p. 35743-35749., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28415747/>

341. Goeckenjan, G, Sitter, H, Thomas, M, Branscheid, D, Flentje, M, Griesinger, F, et.al. [Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer. Interdisciplinary guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society--abridged version]., *Pneumologie*, 2011. 65 (8)(8): p. e51-75., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21830177/>
342. Earnest, F., Ryu, J. H., Miller, G. M., Luetmer, P. H., Forstrom, L. A., Burnett, O. L., et.al. Suspected non-small cell lung cancer: incidence of occult brain and skeletal metastases and effectiveness of imaging for detection--pilot study, *Radiology*, 1999. 211(1): p. 137-145., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10189463>
343. Hochstenbag, MM, Twijnstra, A, Hofman, P, Wouters, EF, ten Velde, GP, MR-imaging of the brain of neurologic asymptomatic patients with large cell or adenocarcinoma of the lung. Does it influence prognosis and treatment?, *Lung Cancer*, 2003. 42 (2)(2): p. 189-93., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14568686/>
344. Kim, SY, Kim, JS, Park, HS, Cho, MJ, Kim, JO, Kim, JW, et.al. Screening of brain metastasis with limited magnetic resonance imaging (MRI): clinical implications of using limited brain MRI during initial staging for non-small cell lung cancer patients., *J Korean Med Sci*, 2005. 20 (1)(1): p. 121-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15716616/>
345. Yokoi, K, Kamiya, N, Matsuguma, H, Machida, S, Hirose, T, Mori, K, et.al. Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer: a comparison of CT and MRI., *Chest*, 1999. 115 (3)(3): p. 714-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10084481/>
346. Yohena, T, Yoshino, I, Kitajima, M, Uehara, T, Kanematsu, T, Teruya, T, et.al. Necessity of preoperative screening for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients without lymph node metastasis., *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2004. 10 (6)(6): p. 347-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15658906/>
347. Wu, Q, Luo, W, Zhao, Y, Xu, F, Zhou, Q, The utility of 18F-FDG PET/CT for the diagnosis of adrenal metastasis in lung cancer: a PRISMA-compliant meta-analysis., *Nucl Med Commun*, 2017. 38 (12)(12): p. 1117-1124., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28953208/>
348. Herder, G. J., Kramer, H., Hoekstra, O. S., Smit, E. F., Pruim, J., van, Tinteren H., et.al. Traditional versus up-front [18F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography staging of non-small-cell lung cancer: a Dutch cooperative randomized study, *J Clin Oncol*, 2006. 24(12): p. 1800-1806., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16567772>
349. Gambazzi, F, Frey, LD, Bruehlmeier, M, Janthur, WD, Graber, SM, Heuberger, J, et.al. Comparing Two Imaging Methods for Follow-Up of Lung Cancer Treatment: A Randomized Pilot Study., *Ann Thorac Surg*, 2019. 107 (2)(2): p. 430-435., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30292847/>
350. Mitchell, MD, Aggarwal, C, Tsou, AY, Torigian, DA, Treadwell, JR, Imaging for the Pretreatment Staging of Small cell Lung Cancer: A Systematic Review., *Acad Radiol*, 2016. 23 (8)(8): p. 1047-56., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27259379/>
351. Martucci, F, Pascale, M, Valli, MC, Pesce, GA, Froesch, P, Giovannella, L, et.al. Impact of , *Front Med (Lausanne)*, 2019. 6 (0): p. 336., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32118000/>
352. Granberg, D., Sundin, A., Janson, E. T., Oberg, K., Skogseid, B., Westlin, J. E., Octreoscan in patients with bronchial carcinoid tumours, *Clin.Endocrinol.(Oxf)*, 2003. 59(6): p. 793-799., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14974924>
353. Bini, A., Grazia, M., Stella, F., Petrella, F., Sellitri, F., Fanti, S., et.al. The role of somatostatin receptor scintigraphy (Octreoscan) during follow-up of patients after bronchial carcinoid resection. A prospective study, *J.Cardiovasc.Surg.(Torino)*, 2005. 46(3): p. 318-319., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15956934>

354. Yellin, A., Zwas, S. T., Rozenman, J., Simansky, D. A., Goshen, E., Experience with somatostatin receptor scintigraphy in the management of pulmonary carcinoid tumors, *Isr.Med.Assoc.J.*, 2005. 7(11): p. 712-716., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16308994>
355. Rufini, V., Calcagni, M. L., Baum, R. P., Imaging of neuroendocrine tumors, *Semin.Nucl.Med.*, 2006. 36(3): p. 228-247., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16762613>
356. Baum, R. P., Prasad, V., Hommann, M., Horsch, D., Receptor PET/CT imaging of neuroendocrine tumors, *Recent Results Cancer Res.*, 2008. 170: p. 225-242., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18019630>
357. MacDonald, S. L., Hansell, D. M., Staging of non-small cell lung cancer: imaging of intrathoracic disease, *Eur J Radiol.*, 2003. 45(1): p. 18-30., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12499061>
358. Gould, M. K., Maclean, C. C., Kuschner, W. G., Rydzak, C. E., Owens, D. K., Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis, *JAMA*, 2001. 285(7): p. 914-924., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11180735>
359. Hellwig, D., Ukena, D., Paulsen, F., Bamberg, M., Kirsch, C. M., Metaanalyse zum Stellenwert der Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluorodesoxyglukose (FDG-PET) bei Lungentumoren. Diskussionsbasis der deutschen Konsensus-Konferenz Onko-PET 2000, *Pneumologie*, 2001. 55(8): p. 367-377., https://www.researchgate.net/publication/247463168_Metaanalyse_zum_Stellenwert_der_Positronen-Emissions-Tomographie_mit_F-18-Fluorodesoxyglukose_FDG-PET_bei_Lungentumoren1_-_Diskussionsbasis_der_deutschen_Konsensus-Konferenz_Onko-PET_2000_-
360. Ung, Y. C., Maziak, D. E., Vanderveen, J. A., Smith, C. A., Gulenchyn, K., Lacchetti, C., et.al. 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic review, *J Natl.Cancer Inst.*, 2007. 99(23): p. 1753-1767., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18042932>
361. Nomori, H., Watanabe, K., Ohtsuka, T., Naruke, T., Suemasu, K., Uno, K., Evaluation of F-18 fluoro-deoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images, *Lung Cancer*, 2004. 45(1): p. 19-27., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15196730>
362. de-Langen, A. J., The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis, *European-journal-of-cardio-thoracic-surgery-official-journal-of-the-European-Association-for-Cardio-thoracic-Surgery*, 2006. 29(1): p. 26-29., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16337397>
363. Suzuki, K., Yamamoto, M., Hasegawa, Y., Ando, M., Shima, K., Sako, C., et.al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in the diagnoses of brain metastases of lung cancer, *Lung Cancer*, 2004. 46(3): p. 357-360., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15541821>
364. Kuijvenhoven, JC, Leoncini, F, Crombag, LC, Spijker, R, Bonta, PI, Korevaar, DA, et.al. Endobronchial Ultrasound for the Diagnosis of Centrally Located Lung Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis., *Respiration* 99 (5)(5): p. 441-450., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31734666/>
365. Ali, MS, Sethi, J, Taneja, A, Musani, A, Maldonado, F, Computed Tomography Bronchus Sign and the Diagnostic Yield of Guided Bronchoscopy for Peripheral Pulmonary Lesions. A Systematic Review and Meta-Analysis., *Ann Am Thorac Soc*, 2018. 15 (8)(8): p. 978-987., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29877715/>
366. Sainz Zuñiga, PV, Vakil, E, Molina, S, Bassett, RL, Ost, DE, Sensitivity of Radial Endobronchial Ultrasound-Guided Bronchoscopy for Lung Cancer in Patients With Peripheral Pulmonary Lesions: An Updated Meta-analysis., *Chest*, 2020. 157 (4)(4): p. 994-1011., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31738928/>

367. Mondoni, M, Sotgiu, G, Bonifazi, M, Dore, S, Parazzini, EM, Carlucci, P, et.al. Transbronchial needle aspiration in peripheral pulmonary lesions: a systematic review and meta-analysis., Eur Respir J, 2016. 48 (1)(1): p. 196-204., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27174878/>
368. Navani, N, Nankivell, M, Lawrence, DR, Lock, S, Makker, H, Baldwin, DR, et.al. Lung cancer diagnosis and staging with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with conventional approaches: an open-label, pragmatic, randomised controlled trial., Lancet Respir Med, 2015. 3 (4)(4): p. 282-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25660225/>
369. Korevaar, DA, Colella, S, Spijker, R, Bossuyt, PM, Konge, L, Clementsen, PF, et.al. Esophageal Endosonography for the Diagnosis of Intrapulmonary Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis., Respiration, 2017. 93 (2)(2): p. 126-137., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27926910/>
370. Sehgal, IS, Dhooria, S, Aggarwal, AN, Behera, D, Agarwal, R, Endosonography Versus Mediastinoscopy in Mediastinal Staging of Lung Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis., Ann Thorac Surg, 2016. 102 (5)(5): p. 1747-1755., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27637288/>
371. Honeybourne, D., Babb, J., Bowie, P., Brewin, A., Fraise, A., Garrard, C., et.al. Honeybourne D, Babb J, Bowie P, Brewin A, Fraise A, Garrard C et al. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. Thorax 2001, 56(Suppl 1):i1-i21, Thorax, 2001. 56(Suppl 1): p. i1-i21., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11158709>
372. Larocche, C., Fairbairn, I., Moss, H., Pepke-Zaba, J., Sharples, L., Flower, C., et.al. Role of computed tomographic scanning of the thorax prior to bronchoscopy in the investigation of suspected lung cancer, Thorax, 2000. 55(5): p. 359-363., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10770815/>
373. Xie, H. B., Cornwell, R., Grossman, J. E., Hoerl, H. D., Kurtycz, D. F., Bronchoscopy-guided transtracheal and transbronchial fine-needle aspiration biopsy: a 5-year institutional review of 111 cases. Diagnostic Cytopathology 2002, 27(5):276-81, Diagnostic Cytopathology, 2002. 27(5): p. 276-281., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12411992>
374. Toloza, E. M., Harpole, L., Detterbeck, F., McCrory, D. C., Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence, Chest, 2003. 123(1 Suppl): p. 157S-166S., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12527575>
375. Yung, R. C., Tissue diagnosis of suspected lung cancer: selecting between bronchoscopy, trans-thoracic needle aspiration, and resectional biopsy, Respir.Care Clin.N.Am., 2003. 9(1): p. 51-76., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12820712>
376. Toloza, E. M., Harpole, L., McCrory, D. C., Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence, Chest, 2003. 123(1 Suppl): p. 137S-146S., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12527573>
377. Spira, A., Ettinger, D. S., Multidisciplinary management of lung cancer, N Engl J Med, 2004. 350(4): p. 379-392., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14736930>
378. Sihoe, A. D., Yim, A. P., Lung cancer staging, J Surg Res, 2004. 117: p. 92-106., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15013719>
379. Eberhardt, R., Anantham, D., Herth, F., Feller-Kopman, D., Ernst, A., Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy in peripheral lung lesions, Chest, 2007. 131(6): p. 1800-1805., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17400670>
380. Gildea, T. R., Mazzone, P. J., Karnak, D., Meziane, M., Mehta, A. C., Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy: a prospective study, Am J Respir Crit Care Med, 2006. 174(9): p. 982-989., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16873767>

381. Herth, F. J., Ernst, A., Becker, H. D., Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in solitary pulmonary nodules and peripheral lesions, *Eur Respir J*, 2002. 20(4): p. 972-974., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12412691>
382. Kurimoto, N., Miyazawa, T., Okimasa, S., et al., Endobronchial ultrasonography using a guide sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lesions endoscopically. *Chest* 2004;126:959-965, *Chest*, 2004. 126: p. 959-965., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15364779>
383. Asahina, H., Yamazaki, K., Onodera, Y., Kikuchi, E., Shinagawa, N., Asano, F., et.al. Transbronchial biopsy using endobronchial ultrasonography with a guide sheath and virtual bronchoscopic navigation, *Chest*, 2005. 128(3): p. 1761-1765., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16162785>
384. Kikuchi, E., Yamazaki, K., Sukoh, N., Kikuchi, J., Asahina, H., Imura, M., et.al. Endobronchial ultrasonography with guide-sheath for peripheral pulmonary lesions, *Eur Respir J*, 2004. 24(4): p. 533-537., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15459129>
385. Sehgal, IS, Dhooria, S, Aggarwal, AN, Agarwal, R, Impact of Rapid On-Site Cytological Evaluation (ROSE) on the Diagnostic Yield of Transbronchial Needle Aspiration During Mediastinal Lymph Node Sampling: Systematic Review and Meta-Analysis., *Chest*, 2018. 153 (4)(4): p. 929-938., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29154972/>
386. Berquist, T. H., Bailey, P. B., Cortese, D. A., Miller, W. E., Transthoracic needle biopsy: accuracy and complications in relation to location and type of lesion, *Mayo Clin Proc.*, 1980. 55(8): p. 475-481., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7401689>
387. Bungay, H. K., Pal, C. R., Davies, C. W., Davies, R. J., Gleeson, F. V., An evaluation of computed tomography as an aid to diagnosis in patients undergoing bronchoscopy for suspected bronchial carcinoma, *Clin Radiol*, 2000. 55(7): p. 554-560., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10924381>
388. Micames, C. G., McCrory, D. C., Pavey, D. A., Jowell, P. S., Gress, F. G., Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging: A systematic review and metaanalysis, *Chest*, 2007. 131(2): p. 539-548., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296659>
389. Labarca, G, Folch, E, Jantz, M, Mehta, HJ, Majid, A, Fernandez-Bussy, S, Adequacy of Samples Obtained by Endobronchial Ultrasound with Transbronchial Needle Aspiration for Molecular Analysis in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. Systematic Review and Meta-Analysis., *Ann Am Thorac Soc*, 2018. 15 (10)(10): p. 1205-1216., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30011388/>
390. Layfield, LJ, Pearson, L, Walker, BS, White, SK, Schmidt, RL, Diagnostic Accuracy of Fine-Needle Aspiration Cytology for Discrimination of Squamous Cell Carcinoma from Adenocarcinoma in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis., *Acta Cytol*, 2018. 62 (5-6)(5-6): p. 318-326., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30380531/>
391. Schreiber, G., McCrory, D. C., Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence, *Chest*, 2003. 123(1 Suppl): p. 115S-128S., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12527571>
392. Rivera, M. P., Mehta, A., Initial diagnosis of lung cancer. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition), *Chest*, 2007. 132: p. 131S-148S., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873165>
393. Risse, E. K., van't Hof, M. A., Vooijs, G. P., Relationship between patient characteristics and the sputum cytologic diagnosis of lung cancer, *Acta Cytol.*, 1987. 31(2): p. 159-165., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3469848>

394. Agusti, C., Xaubet, A., Monton, C., Sole, M., Soler, N., Carrion, M., et.al. Induced sputum in the diagnosis of peripheral lung cancer not visible endoscopically, *Respir Med*, 2001. 95(10): p. 822-828., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11601749>
395. Raab, S. S., Hornberger, J., Raffin, T., The importance of sputum cytology in the diagnosis of lung cancer: a cost-effectiveness analysis, *Chest*, 1997. 112(4): p. 937-945., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9377956>
396. Jay, S. J., Wehr, K., Nicholson, D. P., Smith, A. L., Diagnostic sensitivity and specificity of pulmonary cytology: comparison of techniques used in conjunction with flexible fiber optic bronchoscopy, *Acta Cytol.*, 1980. 24(4): p. 304-312., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6932142>
397. Dennie, C. J., Matzinger, F. R., Marriner, J. R., Maziak, D. E., Transthoracic needle biopsy of the lung: results of early discharge in 506 outpatients, *Radiology*, 2001. 219(1): p. 247-251., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11274565>
398. Mitruka, S., Landreneau, R. J., Mack, M. J., Fetterman, L. S., Gammie, J., Bartley, S., et.al. Diagnosing the indeterminate pulmonary nodule: percutaneous biopsy versus thoracoscopy, *Surgery*, 1995. 118(4): p. 676-684., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7570322>
399. Ohno, Y., Hatabu, H., Takenaka, D., Higashino, T., Watanabe, H., Ohbayashi, C., et.al. CT-guided transthoracic needle aspiration biopsy of small (< or = 20 mm) solitary pulmonary nodules, *AJR Am J Roentgenol.*, 2003. 180(6): p. 1665-1669., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12760939>
400. Chung, T., Fine needle aspiration of the solitary pulmonary nodule, *Semin Thorac.Cardiovasc.Surg*, 2002. 14(3): p. 275-280., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12232869>
401. Hartman, T. E., Radiologic evaluation of the solitary pulmonary nodule, *Semin Thorac.Cardiovasc.Surg*, 2002. 14(3): p. 261-267., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12232867/>
402. Yamagami, T., Iida, S., Kato, T., Tanaka, O., Nishimura, T., Combining fine-needle aspiration and core biopsy under CT fluoroscopy guidance: a better way to treat patients with lung nodules?, *AJR Am J Roentgenol.*, 2003. 180(3): p. 811-815., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12591702>
403. Yamagami, T., Iida, S., Kato, T., Tanaka, O., Toda, S., Kato, D., et.al. Usefulness of new automated cutting needle for tissue-core biopsy of lung nodules under CT fluoroscopic guidance, *Chest*, 2003. 124(1): p. 147-154., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853517>
404. Motherby, H., Nadjari, B., Friegel, P., Kohaus, J., Ramp, U., Bocking, A., Diagnostic accuracy of effusion cytology, *Diagn.Cytopathol.*, 1999. 20(6): p. 350-357., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10352907>
405. Metzgeroth, G., Kuhn, C., Schultheis, B., Hehlmann, R., Hastka, J., Diagnostic accuracy of cytology and immunocytology in carcinomatous effusions, *Cytopathology*, 2008. 19(4): p. 205-211., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17573908>
406. Manhire, A., Charig, M., Clelland, C., Gleeson, F., Miller, R., Moss, H., et.al. Guidelines for radiologically guided lung biopsy, *Thorax*, 2003. 58(11): p. 920-936., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14586042>
407. Antunes, G., Neville, E., Duffy, J., Ali, N., BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions, *Thorax*, 2003. 58 Suppl 2: p. ii29-ii38., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12728148>
408. Belani, C. P., Einarson, T. R., Arikian, S. R., Doyle, J., Costeffectiveness analysis of pleurodesis in the management of malignant pleural effusion, *Journal of Oncology Management*, 2004. 4: p. 24-34.

409. Porte, H., Roumilhac, D., Eraldi, L., Cordonnier, C., Puech, P., Wurtz, A., The role of mediastinoscopy in the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy, *Eur J Cardiothorac.Surg*, 1998. 13(2): p. 196-199., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9583827>
410. Kramer, H., Groen, H. J., Current concepts in the mediastinal lymph node staging of nonsmall cell lung cancer, *Ann Surg*, 2003. 238(2): p. 180-188., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12894010>
411. Yasufuku, K., Fujisawa, T., Staging and diagnosis of non-small cell lung cancer: invasive modalities, *Respirology*, 2007. 12(2): p. 173-183., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17298448>
412. Eddy, R. J., Cost-effectiveness of CT scanning compared with mediastinoscopy in the preoperative staging of lung cancer, *Can.Assoc.Radiol J*, 1989. 40(4): p. 189-193., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2504443>
413. Hammoud, Z. T., Anderson, R. C., Meyers, B. F., Guthrie, T. J., Roper, C. L., Cooper, J. D., et.al. The current role of mediastinoscopy in the evaluation of thoracic disease, *J Thorac.Cardiovasc.Surg*, 1999. 118(5): p. 894-899., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10534695>
414. Pass, H. I., Mediastinal staging 2005: pictures, scopes, and scalpels, *Semin Oncol*, 2005. 32(3): p. 269-278., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15988681>
415. Catarino, P. A., Goldstraw, P., The future in diagnosis and staging of lung cancer: surgical techniques, *Respiration*, 2006. 73(6): p. 717-732., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17119351>
416. Bankier, AA, MacMahon, H, Goo, JM, Rubin, GD, Schaefer-Prokop, CM, Naidich, DP, Recommendations for Measuring Pulmonary Nodules at CT: A Statement from the Fleischner Society., *Radiology*, 2017. 285 (2)(2): p. 584-600., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28650738/>
417. MacMahon, H, Naidich, DP, Goo, JM, Lee, KS, Leung, ANC, Mayo, JR, et.al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017., *Radiology*, 2017. 284 (1)(1): p. 228-243., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28240562/>
418. Gould, MK, Donington, J, Lynch, WR, Mazzone, PJ, Midthun, DE, Naidich, DP, et.al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines., *Chest*, 2013. 143 (5 Suppl)(5 Suppl): p. e93S-e120S., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23649456/>
419. Callister, ME, Baldwin, DR, Akram, AR, Barnard, S, Cane, P, Draffan, J, et.al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules., *Thorax*, 2015. 70 Suppl 2 0): p. ii1-ii54., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26082159/>
420. Swensen, SJ, Silverstein, MD, Ilstrup, DM, Schleck, CD, Edell, ES, The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules., *Arch Intern Med*, 1997. 157 (8)(8): p. 849-55., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9129544/>
421. Herder, GJ, van Tinteren, H, Golding, RP, Kostense, PJ, Comans, EF, Smit, EF, et.al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography., *Chest*, 2005. 128 (4)(4): p. 2490-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16236914/>
422. McWilliams, A, Tammemagi, MC, Mayo, JR, Roberts, H, Liu, G, Soghrati, K, et.al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT., *N Engl J Med*, 2013. 369 (10)(10): p. 910-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24004118/>
423. Tan, B. B., Flaherty, K. R., Kazerooni, E. A., et al., The solitary pulmonary nodule. *Chest* 2003; 123(suppl):89S-96S, *Chest*, 2003. 123(Suppl): p. 89S-96S., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12527568>

424. Ost, D., Fein, A. M., Feinsilver, S. H., Clinical practice. The solitary pulmonary nodule, N.Engl.J.Med, 2003. 348(25): p. 2535-2542., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12815140>
425. Gould, M. K., Fletcher, J., Iannettoni, M. D., Lynch, W. R., Midthun, D. E., Naidich, D. P., et.al. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition), Chest, 2007. 132(3 Suppl): p. 108S-130S., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873164>
426. Aberle, DR, DeMello, S, Berg, CD, Black, WC, Brewer, B, Church, TR, et.al. Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial., N Engl J Med, 2013. 369 (10)(10): p. 920-31., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24004119/>
427. Revel, MP, Bissery, A, Bienvenu, M, Aycard, L, Lefort, C, Frija, G, Are two-dimensional CT measurements of small noncalcified pulmonary nodules reliable?, Radiology, 2004. 231 (2)(2): p. 453-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15128990/>
428. Horeweg, Nanda, Scholten, Ernst Th, de Jong, Pim A, van der Aalst, Carlijn M, Weenink, Carla, Lambers, Jan-Willem J, et.al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a pre-specified analysis of screening test performance and interval cancers., Lancet Oncol, 2014. 15(12): p. 1342-50., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25282284>
429. Matsuguma, H, Mori, K, Nakahara, R, Suzuki, H, Kasai, T, Kamiyama, Y, et.al. Characteristics of subsolid pulmonary nodules showing growth during follow-up with CT scanning., Chest, 2013. 143 (2)(2): p. 436-443., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22814723/>
430. Ichinose, J, Kohno, T, Fujimori, S, Harano, T, Suzuki, S, Fujii, T, Invasiveness and malignant potential of pulmonary lesions presenting as pure ground-glass opacities., Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2014. 20 (5)(5): p. 347-52., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24088912/>
431. Gould, MK, Maclean, CC, Kuschner, WG, Rydzak, CE, Owens, DK, Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis., JAMA, 2001. 285 (7)(7): p. 914-24., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11180735/>
432. Deppen, SA, Blume, JD, Kensinger, CD, Morgan, AM, Aldrich, MC, Massion, PP, et.al. Accuracy of FDG-PET to diagnose lung cancer in areas with infectious lung disease: a meta-analysis., JAMA, 2014. 312 (12)(12): p. 1227-36., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25247519/>
433. Cardillo, G, Regal, M, Sera, F, Di Martino, M, Carbone, L, Facciolo, F, et.al. Videothoracoscopic management of the solitary pulmonary nodule: a single-institution study on 429 cases., Ann Thorac Surg, 2003. 75 (5)(5): p. 1607-11; discussion 1611-2., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12735587/>
434. Petersen, RH, Hansen, HJ, Dirksen, A, Pedersen, JH, Lung cancer screening and video-assisted thoracic surgery., J Thorac Oncol, 2012. 7 (6)(6): p. 1026-31., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22588154/>
435. Field, JK, Smith, RA, Aberle, DR, Oudkerk, M, Baldwin, DR, Yankelevitz, D, et.al. International Association for the Study of Lung Cancer Computed Tomography Screening Workshop 2011 report., J Thorac Oncol, 2012. 7 (1)(1): p. 10-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22173661/>
436. Berman, AT, Jabbour, SK, Vachani, A, Robinson, C, Choi, JI, Mohindra, P, et.al. Empiric Radiotherapy for Lung Cancer Collaborative Group multi-institutional evidence-based guidelines for the use of empiric stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer without pathologic confirmation., Transl Lung Cancer Res, 2019. 8 (1)(1): p. 5-14., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30788230/>
437. IJsseldijk, MA, Shoni, M, Siegert, C, Wiering, B, van Engelenburg, KCA, Lebenthal, A, et.al. Survival After Stereotactic Body Radiation Therapy for Clinically Diagnosed or Biopsy-Proven Early-Stage

- NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis., J Thorac Oncol, 2019. 14 (4)(4): p. 583-595., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30721798/>
438. Tsao, MS, Rosenthal, A, Nicholson, AG, Detterbeck, F, Eberhardt, WEE, Lievens, Y, et.al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: The Database and Proposal for the Revision of the Staging of Pulmonary Neuroendocrine Carcinoma in the Forthcoming Ninth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer., J Thorac Oncol, 2025. 20 (7)(7): p. 856-870., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39864546/>
439. Detterbeck, FC, Woodard, GA, Bader, AS, Dacic, S, Grant, MJ, Park, HS, et.al. The Proposed Ninth Edition TNM Classification of Lung Cancer., Chest, 2024. 166 (4)(4): p. 882-895., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38885896/>
440. Detterbeck, FC, Ostrowski, M, Hoffmann, H, Rami-Porta, R, Osarogiagbon, RU, Donnington, J, et.al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the Classification of Residual Tumor After Resection for the Forthcoming (Ninth) Edition of the TNM Classification of Lung Cancer., J Thorac Oncol, 2024. 19 (7)(7): p. 1052-1072., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38569931/>
441. Van Schil, PE, Asamura, H, Nishimura, KK, Rami-Porta, R, Kim, YT, Bertoglio, P, et.al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T-Descriptors in the Forthcoming Ninth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer., J Thorac Oncol, 2024. 19 (5)(5): p. 749-765., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38070600/>
442. Rami-Porta, R, Bolejack, V, Crowley, J, Ball, D, Kim, J, Lyons, G, et.al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer., J Thorac Oncol, 2015. 10 (7)(7): p. 990-1003., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26134221/>
443. Huang, J, Osarogiagbon, RU, Giroux, DJ, Nishimura, KK, Bille, A, Cardillo, G, et.al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project for Lung Cancer: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming Ninth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer., J Thorac Oncol, 2024. 19 (5)(5): p. 766-785., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37866624/>
444. Robinson, L. A., Wagner, H., Jr., Ruckdeschel, J. C., Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer, Chest, 2003. 123(1 Suppl): p. 202S-220S., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12527580>
445. Robinson, L. A., Ruckdeschel, J. C., Wagner, H., Jr., Stevens, C. W., Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition), Chest, 2007. 132(3 Suppl): p. 243S-265S., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873172>
446. Rusch, V. W., Asamura, H., Watanabe, H., Giroux, D. J., Rami-Porta, R., Goldstraw, P., The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer, J Thorac Oncol, 2009. 4(5): p. 568-77., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19357537>
447. Fong, KM, Rosenthal, A, Giroux, DJ, Nishimura, KK, Erasmus, J, Lievens, Y, et.al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project for Lung Cancer: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Ninth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer., J Thorac Oncol, 2024. 19 (5)(5): p. 786-802., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38320664/>
448. Rami-Porta, R, Nishimura, KK, Giroux, DJ, Detterbeck, F, Cardillo, G, Edwards, JG, et.al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groups in the Forthcoming (Ninth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer., J Thorac Oncol, 2024. 19 (7)(7): p. 1007-1027., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38447919/>

449. Wittekind, C., TNM: Klassifikation maligner Tumoren Wiley, 2017.
450. Warth, A., Muley, T., Herpel, E., Meister, M., Herth, F. J., Schirmacher, P., et.al. Large-scale comparative analyses of immunomarkers for diagnostic subtyping of non-small-cell lung cancer biopsies, *Histopathology*, 2012. 61(6): p. 1017-25., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22882703>
451. Travis, W. D., Brambilla, E., Nicholson, A. G., Yatabe, Y., Austin, J. H., Beasley, M. B., et.al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification, *J Thorac Oncol*, 2015. 10(9): p. 1243-60., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26291008>
452. Goldstraw, P., Crowley, J., Chansky, K., Giroux, D. J., Groome, P. A., Rami-Porta, R., et.al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours, *J Thorac Oncol*, 2007. 2(8): p. 706-714., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17762336>
453. Detterbeck, F. C., Boffa, D. J., Tanoue, L. T., The new lung cancer staging system, *Chest*, 2009. 136(1): p. 260-71., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19584208>
454. Travis, W. D., Reporting lung cancer pathology specimens. Impact of the anticipated 7th Edition TNM classification based on recommendations of the IASLC Staging Committee, *Histopathology*, 2009. 54(1): p. 3-11., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19187176>
455. Rami-Porta, R., Bolejack, V., Giroux, D. J., Chansky, K., Crowley, J., Asamura, H., et.al. The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer, *J Thorac Oncol*, 2014. 9(11): p. 1618-24., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25436796>
456. Hattori, A., Matsunaga, T., Takamochi, K., Oh, S., Suzuki, K., Surgical Management of Multifocal Ground-Glass Opacities of the Lung: Correlation of Clinicopathologic and Radiologic Findings, *Thorac Cardiovasc Surg*, 2016., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26902328>
457. Dienemann, H., Trainer, C., Hoffmann, H., Bulzebruck, H., Muley, T., Kayser, K., et.al. [Incomplete resections in bronchial carcinoma: morbidity and prognosis], *Chirurg*, 1997. 68(10): p. 1014-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9453893/>
458. Passlick, B., Sitar, I., Siel, W., Thetter, O., Morresi-Hauf, A., Significance of lymphangiosis carcinomatosa at the bronchial resection margin in patients with non-small cell lung cancer, *Ann Thorac Surg*, 2001. 72(4): p. 1160-4., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11603430>
459. Kawaguchi, T., Watanabe, S., Kawachi, R., Suzuki, K., Asamura, H., The impact of residual tumor morphology on prognosis, recurrence, and fistula formation after lung cancer resection, *J Thorac Oncol*, 2008. 3(6): p. 599-603., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18520797>
460. Riquet, M., Achour, K., Foucault, C., Le Pimpec Barthes, F., Dujon, A., Cazes, A., Microscopic residual disease after resection for lung cancer: a multifaceted but poor factor of prognosis, *Ann Thorac Surg*, 2010. 89(3): p. 870-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20172145>
461. Hancock, J. G., Rosen, J. E., Antonicelli, A., Moreno, A., Kim, A. W., Detterbeck, F. C., et.al. Impact of adjuvant treatment for microscopic residual disease after non-small cell lung cancer surgery, *Ann Thorac Surg*, 2015. 99(2): p. 406-13., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25528723>
462. Moreira, AL, Ocampo, PSS, Xia, Y, Zhong, H, Russell, PA, Minami, Y, et.al. A Grading System for Invasive Pulmonary Adenocarcinoma: A Proposal From the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee., *J Thorac Oncol*, 2020. 15 (10)(10): p. 1599-1610., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32562873/>
463. Thomas, M., Rube, C., Semik, M., von, Eiff M., Freitag, L., Macha, H. N., et.al. Impact of preoperative bimodality induction including twice-daily radiation on tumor regression and survival in stage

- III non-small-cell lung cancer, J.Clin.Oncol, 1999. 17(4): p. 1185., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561177>
464. Junker, K., Therapieinduzierte Tumorregression und Regressionsgrading bei Lungenkarzinomen, Der Pathologe, 2014. 35(6): p. 574-577., <https://www.springermedizin.de/therapieinduzierte-tumorregression-und-regressionsgrading-bei-lu/8301204>
465. von Laffert, M., Schirmacher, P., Warth, A., Weichert, W., Büttner, R., Huber, R. M., et.al. Stellungnahme der DGP und der AG Thorakale Onkologie der AG Onkologie/Deutsche Krebsgesellschaft e. V. zur ALK-Testung beim NSCLC, Der Pathologe, 2016. 37(2): p. 187-192., <https://doi.org/10.1007/s00292-016-0152-1>
466. Moskalev, E. A., Stohr, R., Rieker, R., Hebele, S., Fuchs, F., Sirbu, H., et.al. Increased detection rates of EGFR and KRAS mutations in NSCLC specimens with low tumour cell content by 454 deep sequencing, Virchows Arch, 2013. 462(4): p. 409-19., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23468066>
467. Querings, S., Altmüller, J., Ansen, S., Zander, T., Seidel, D., Gabler, F., et.al. Benchmarking of mutation diagnostics in clinical lung cancer specimens, PLoS One, 2011. 6(5): p. e19601., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21573178/>
468. Rolfo, C., Mack, PC, Scagliotti, GV, Baas, P, Barlesi, F, Bivona, TG, et.al. Liquid Biopsy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Statement Paper from the IASLC., J Thorac Oncol, 2018. 13(9)(9): p. 1248-1268., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29885479/>
469. Scheel, A. H., Ansen, S., Schultheis, A. M., Scheffler, M., Fischer, R. N., Michels, S., et.al. PD-L1 expression in non-small cell lung cancer: Correlations with genetic alterations, Oncoimmunology, 2016. 5(5): p. e1131379., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27467949>
470. Scheel, A. H., Dietel, M., Heukamp, L. C., Johrens, K., Kirchner, T., Reu, S., et.al. Harmonized PD-L1 immunohistochemistry for pulmonary squamous-cell and adenocarcinomas, Mod Pathol, 2016. 29(10): p. 1165-72., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27389313>
471. Scheel, A. H., Dietel, M., Heukamp, L. C., Johrens, K., Kirchner, T., Reu, S., et.al. [Predictive PD-L1 immunohistochemistry for non-small cell lung cancer : Current state of the art and experiences of the first German harmonization study], Pathologe, 2016. 37(6): p. 557-567., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27510417>
472. British Thoracic Society, Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain, Ireland Working Party, BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery, Thorax, 2001. 56(2): p. 89-108., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11209097>
473. Bolliger, C. T., Perruchoud, A. P., Functional evaluation of the lung resection candidate, Eur.Respir.J., 1998. 11(1): p. 198-212., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9543294>
474. Bolliger, C. T., Koegelenberg, C. F., Kendal, R., Preoperative assessment for lung cancer surgery, Curr.Opin.Pulm.Med., 2005. 11(4): p. 301-306., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928496>
475. de Perrot M., Licker, M., Reymond, M. A., Robert, J., Spiliopoulos, A., Influence of age on operative mortality and long-term survival after lung resection for bronchogenic carcinoma, Eur.Respir.J., 1999. 14(2): p. 419-422., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10515423>
476. Bolliger, C. T., Wyser, C., Roser, H., Soler, M., Perruchoud, A. P., Lung scanning and exercise testing for the prediction of postoperative performance in lung resection candidates at increased risk for complications, Chest, 1995. 108(2): p. 341-348., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7634864>

477. Bolliger, C. T., Heitz, M., Hauser, R., Probst, R., Perruchoud, A. P., An Airway Wallstent for the treatment of tracheobronchial malignancies, *Thorax*, 1996. 51(11): p. 1127-1129., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8958897/>
478. Empfehlungen zur präoperativen Lungenfunktionsdiagnostik, *Pneumologie*, 1994. 48: p. 296-299.
479. Assessment, Arbeitsgruppe Geriatriches, Geriatriches Basisassessment Bach M. et al, *AGAST*, 1997. 2:
480. Miller, J. I., Jr., Physiologic evaluation of pulmonary function in the candidate for lung resection, *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 1993. 105(2): p. 347-351., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8429663>
481. Licker, M. J., Widikker, I., Robert, J., Frey, J. G., Spiliopoulos, A., Ellenberger, C., et.al. Operative mortality and respiratory complications after lung resection for cancer: impact of chronic obstructive pulmonary disease and time trends, *Ann.Thorac.Surg.*, 2006. 81(5): p. 1830-1837., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16631680>
482. Linden, P. A., Bueno, R., Colson, Y. L., Jaklitsch, M. T., Lukanich, J., Mentzer, S., et.al. Lung resection in patients with preoperative FEV1 < 35% predicted, *Chest*, 2005. 127(6): p. 1984-1990., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15951309>
483. Brunelli, A., Belardinelli, R., Refai, M., Salati, M., Socci, L., Pompili, C., et.al. Peak Oxygen Consumption During Cardiopulmonary Exercise Test Improves Risk Stratification in Candidates to Major Lung Resectio, *Chest*, 2008., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19029436>
484. Ferguson, M. K., Little, L., Rizzo, L., Popovich, K. J., Glonek, G. F., Leff, A., et.al. Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection, *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 1988. 96(6): p. 894-900., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3193801>
485. Ferguson, M. K., Vigneswaran, W. T., Diffusing capacity predicts morbidity after lung resection in patients without obstructive lung disease, *Ann.Thorac.Surg.*, 2008. 85(4): p. 1158-1164., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18355489>
486. Loewen, G. M., Watson, D., Kohman, L., Herndon, J. E., Shennib, H., Kernstine, K., et.al. Preoperative exercise Vo2 measurement for lung resection candidates: results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9238, *J.Thorac.Oncol.*, 2007. 2(7): p. 619-625., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17607117>
487. Brunelli, A., Refai, M. A., Salati, M., Sabbatini, A., Morgan-Hughes, N. J., Rocco, G., Carbon monoxide lung diffusion capacity improves risk stratification in patients without airflow limitation: evidence for systematic measurement before lung resection, *Eur.J.Cardi thorac.Surg.*, 2006. 29(4): p. 567-570., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16481190>
488. Brunelli, A., Refai, M., Salati, M., Xiume, F., Sabbatini, A., Predicted versus observed FEV1 and DLCO after major lung resection: a prospective evaluation at different postoperative periods, *Ann.Thorac.Surg.*, 2007. 83(3): p. 1134-1139., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17307474>
489. Depierre, A., Lagrange, J. L., Theobald, S., et al., Summary report of the Standards, Options and Recommendations for the management of patients with non-small-cell lung carcinoma (2000), *Br J Cancer*, 2003. 89 (Suppl 1): p. S35-S49., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12915902/>
490. Pierce, R. J., Copland, J. M., Sharpe, K., Barter, C. E., Preoperative risk evaluation for lung cancer resection: predicted postoperative product as a predictor of surgical mortality, *Am.J.Respir.Crit Care Med.*, 1994. 150(4): p. 947-955., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7921468>
491. Wang, J. S., Abboud, R. T., Wang, L. M., Effect of lung resection on exercise capacity and on carbon monoxide diffusing capacity during exercise, *Chest*, 2006. 129(4): p. 863-872., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16608931>

492. Wyser, C., Stulz, P., Soler, M., Tamm, M., Muller-Brand, J., Habicht, J., et.al. Prospective evaluation of an algorithm for the functional assessment of lung resection candidates, *Am.J.Respir.Crit Care Med.*, 1999. 159(5 Pt 1): p. 1450-1456., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10228110>
493. Baldi, S., Ruffini, E., Harari, S., Roviato, G. C., Nosotti, M., Bellaviti, N., et.al. Does lobectomy for lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease affect lung function? A multi-center national study, *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 2005. 130(6): p. 1616-1622., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16308007>
494. Epstein, S. K., Faling, L. J., Daly, B. D., Celli, B. R., Predicting complications after pulmonary resection. Preoperative exercise testing vs a multifactorial cardiopulmonary risk index, *Chest*, 1993. 104(3): p. 694-700., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8365278>
495. Magdeleinat, P., Seguin, A., Alifano, M., Boubia, S., Regnard, J. F., Early and long-term results of lung resection for non-small-cell lung cancer in patients with severe ventilatory impairment, *Eur.J.Cardiothorac.Surg.*, 2005. 27(6): p. 1099-1105., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15896625>
496. Olsen, G. N., Block, A. J., Tobias, J. A., Prediction of postpneumonectomy pulmonary function using quantitative macroaggregate lung scanning, *Chest*, 1974. 66: p. 13-16., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4846113>
497. Olsen, G. N., Block, A. J., Swenson, E. W., Castle, J. R., Wynne, J. W., Pulmonary function evaluation of the lung resection candidate: a prospective study, *Am.Rev.Respir.Dis.*, 1975. 111(4): p. 379-387., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1124884>
498. Corris, P. A., Ellis, D. A., Hawkins, T., Gibson, G. J., Use of radionuclide scanning in the preoperative estimation of pulmonary function after pneumonectomy, *Thorax*, 1987. 42(4): p. 285-291., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3616987>
499. Markos, J., Mullan, B. P., Hillman, D. R., Musk, A. W., Antico, V. F., Lovegrove, F. T., et.al. Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection, *Am.Rev.Respir.Dis.*, 1989. 139(4): p. 902-910., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2930068>
500. Ohno, Y., Koyama, H., Takenaka, D., Nogami, M., Kotani, Y., Nishimura, Y., et.al. Coregistered ventilation and perfusion SPECT using krypton-81m and Tc-99m-labeled macroaggregated albumin with multislice CT utility for prediction of postoperative lung function in non-small cell lung cancer patients, *Acad.Radiol.*, 2007. 14(7): p. 830-838., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17574133>
501. Epstein, S. K., Faling, L. J., Daly, B. D., Celli, B. R., Inability to perform bicycle ergometry predicts increased morbidity and mortality after lung resection, *Chest*, 1995. 107(2): p. 311-316., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7842753>
502. Matsuoka, H., Nishio, W., Sakamoto, T., Harada, H., Tsubota, N., Prediction of morbidity after lung resection with risk factors using treadmill exercise test, *Eur.J.Cardiothorac.Surg.*, 2004. 26(3): p. 480-482., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15302038>
503. Walsh, G. L., Morice, R. C., Putnam, J. B., Jr., Nesbitt, J. C., McMurtrey, M. J., Ryan, M. B., et.al. Resection of lung cancer is justified in high-risk patients selected by exercise oxygen consumption, *Ann.Thorac.Surg.*, 1994. 58(3): p. 704-710., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7944692>
504. Smith, T. P., Kinasewitz, G. T., Tucker, W. Y., Spillers, W. P., George, R. B., Exercise capacity as a predictor of post-thoracotomy morbidity, *Am.Rev.Respir.Dis.*, 1984. 129(5): p. 730-734., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6721272>
505. Singh, S. J., Morgan, M. D., Hardman, A. E., Rowe, C., Bardsley, P. A., Comparison of oxygen uptake during a conventional treadmill test and the shuttle walking test in chronic airflow limitation, *Eur.Respir.J.*, 1994. 7(11): p. 2016-2020., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7875275>

506. Bechar, D., Wetstein, L., Assessment of exercise oxygen consumption as preoperative criterion for lung resection, *Ann.Thorac.Surg.*, 1987. 44(4): p. 344-349., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3662680>
507. Brutsche, M. H., Spiliopoulos, A., Bolliger, C. T., Licker, M., Frey, J. G., Tschopp, J. M., Exercise capacity and extent of resection as predictors of surgical risk in lung cancer, *Eur.Respir.J.*, 2000. 15(5): p. 828-832., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10853844>
508. Brunelli, A., Refai, M., Xiume, F., Salati, M., Sciarra, V., Socci, L., et.al. Performance at symptom-limited stair-climbing test is associated with increased cardiopulmonary complications, mortality, and costs after major lung resection, *Ann.Thorac.Surg.*, 2008. 86(1): p. 240-247., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18573431>
509. Teschner, M., Starp, F., Lullig, H., Die Resektion von (NSCLC-) Bronchialkarzinomen mit simultaner Lungenvolumenreduktion bei terminalem Lungenemphysem, *Pneumologie*, 2003. 57(7): p. 367-372., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12861492/>
510. Nakagawa, M., Tanaka, H., Tsukuma, H., Kishi, Y., Relationship between the duration of the pre-operative smoke-free period and the incidence of postoperative pulmonary complications after pulmonary surgery, *Chest*, 2001. 120(3): p. 705-710., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11555496>
511. Barrera, R., Shi, W., Amar, D., Thaler, H. T., Gabovich, N., Bains, M. S., et.al. Smoking and timing of cessation: impact on pulmonary complications after thoracotomy, *Chest*, 2005. 127(6): p. 1977-1983., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947310>
512. Pate, P., Tenholder, M. F., Griffin, J. P., Eastridge, C. E., Weiman, D. S., Preoperative assessment of the high-risk patient for lung resection, *Ann.Thorac.Surg.*, 1996. 61(5): p. 1494-1500., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8633965>
513. Kearney, D. J., Lee, T. H., Reilly, J. J., DeCamp, M. M., Sugarbaker, D. J., Assessment of operative risk in patients undergoing lung resection. Importance of predicted pulmonary function, *Chest*, 1994. 105(3): p. 753-759., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8131537>
514. Larsen, K. R., Svendsen, U. G., Milman, N., Brenoe, J., Petersen, B. N., Cardiopulmonary function at rest and during exercise after resection for bronchial carcinoma, *Ann.Thorac.Surg.*, 1997. 64(4): p. 960-964., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9354509>
515. Algar, F. J., Alvarez, A., Salvatierra, A., Baamonde, C., Aranda, J. L., Lopez-Pujol, F. J., Predicting pulmonary complications after pneumonectomy for lung cancer, *Eur.J.CardiThorac.Surg.*, 2003. 23(2): p. 201-208., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12559343/>
516. Ferguson, M. K., Lehman, A. G., Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques, *Ann.Thorac.Surg.*, 2003. 76(6): p. 1782-1788., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14667584>
517. Mariano-Goulart, D., Barbotte, E., Basurko, C., Comte, F., Rossi, M., Accuracy and precision of perfusion lung scintigraphy versus 133Xe-radiospirometry for preoperative pulmonary functional assessment of patients with lung cancer, *Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging*, 2006. 33(9): p. 1048-1054., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16639608>
518. Win, T., Laroche, C. M., Groves, A. M., White, C., Wells, F. C., Ritchie, A. J., et.al. Use of quantitative lung scintigraphy to predict postoperative pulmonary function in lung cancer patients undergoing lobectomy, *Ann.Thorac.Surg.*, 2004. 78(4): p. 1215-1218., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15464473>
519. Wu, M. T., Pan, H. B., Chiang, A. A., Hsu, H. K., Chang, H. C., Peng, N. J., et.al. Prediction of post-operative lung function in patients with lung cancer: comparison of quantitative CT with perfusion

- scintigraphy, *AJR Am.J.Roentgenol.*, 2002. 178(3): p. 667-672., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11856695>
520. Ohno, Y., Koyama, H., Nogami, M., Takenaka, D., Matsumoto, S., Yoshimura, M., et.al. Postoperative lung function in lung cancer patients: comparative analysis of predictive capability of MRI, CT, and SPECT, *AJR Am.J.Roentgenol.*, 2007. 189(2): p. 400-408., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17646467>
521. Brunelli, A., Letter to the Editor, *Respiration*, 2009.
522. Bolliger, C. T., Functional reserve before lung resection: how low can we go?, *Respiration*, 2009. 78(1): p. 20-22., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19407438>
523. Hadeli, K. O., Siegel, E. M., Sherrill, D. L., Beck, K. C., Enright, P. L., Predictors of oxygen desaturation during submaximal exercise in 8,000 patients, *Chest*, 2001. 120(1): p. 88-92., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11451821>
524. Ninan, M., Sommers, K. E., Landreneau, R. J., Weyant, R. J., Tobias, J., Luketich, J. D., et.al. Standardized exercise oximetry predicts postpneumonectomy outcome, *Ann.Thorac.Surg.*, 1997. 64(2): p. 328-332., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9262569>
525. Varela, G., Cordovilla, R., Jimenez, M. F., Novoa, N., Utility of standardized exercise oximetry to predict cardiopulmonary morbidity after lung resection, *Eur.J.Cardi thorac.Surg.*, 2001. 19(3): p. 351-354., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11251278>
526. Bolliger, C. T., Evaluation of operability before lung resection, *Curr.Opin.Pulm.Med.*, 2003. 9(4): p. 321-326., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12806247>
527. Holden, D. A., Rice, T. W., Stelmach, K., Meeker, D. P., Exercise testing, 6-min walk, and stair climb in the evaluation of patients at high risk for pulmonary resection, *Chest*, 1992. 102(6): p. 1774-1779., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1446488>
528. Datta, D., Lahiri, B., Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery, *Chest*, 2003. 123(6): p. 2096-2103., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796194>
529. Barnett, H. J., Taylor, D. W., Eliasziw, M., Fox, A. J., Ferguson, G. G., Haynes, R. B., et.al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, *N.Engl.J.Med.*, 1998. 339(20): p. 1415-1425., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9811916>
530. Eagle, K. A., Guyton, R. A., Davidoff, R., Ewy, G. A., Fonger, J., Gardner, T. J., et.al. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: executive summary and recommendations : A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1991 guidelines for coronary artery bypass graft surgery), *Circulation*, 1999. 100(13): p. 1464-1480., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10500052>
531. Lee, T. H., Marcantonio, E. R., Mangione, C. M., Thomas, E. J., Polanczyk, C. A., Cook, E. F., et.al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major non-cardiac surgery, *Circulation*, 1999. 100(10): p. 1043-1049., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10477528>
532. Kelion, A. D., Banning, A. P., Is simple clinical assessment adequate for cardiac risk stratification before elective non-cardiac surgery?, *Lancet*, 1999. 354(9193): p. 1837-1838., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10584716>
533. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, Collaborators, Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis, *N.Engl.J.Med.*, 1991. 325(7): p. 445-453., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1852179>

534. Feld, R., Arriagada, R., Ball, D., Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a consensus report, Lung Cancer, 1991. 7: p. 3-5., [https://www.lungcancerjournal.info/article/0169-5002\(94\)91861-9/fulltext](https://www.lungcancerjournal.info/article/0169-5002(94)91861-9/fulltext)
535. Jagoe, R. T., Goodship, T. H., Gibson, G. J., The influence of nutritional status on complications after operations for lung cancer, Ann.Thorac.Surg., 2001. 71(3): p. 936-943., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11269477>
536. Reeves, B. C., Ascione, R., Chamberlain, M. H., Angelini, G. D., Effect of body mass index on early outcomes in patients undergoing coronary artery bypass surgery, J.Am.Coll.Cardiol., 2003. 42(4): p. 668-676., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12932599>
537. Kappauf, H., Kommunikation in der Onkologie, Onkologe, 2004. 10: p. 1251-1260., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15241518/>
538. Kuhlmann E., Spannungsfeld zwischen Informed Consent und konfliktvermeidender Fehlinformation: Patientenaufklärung unter ökonomischen Zwängen. Ergebnisse einer empirischen Studie., Ethik Med., 1999. 11: p. 146-161., <https://link.springer.com/article/10.1007/s004810050070>
539. Bundesministerium für Gesundheit, Patientenrechtegesetz, 2013.
540. Schroder C., Schmutzer G., Brahler E., Repräsentativbefragung der deutschen Bevölkerung zu Aufklärungswunsch und Patientenverfügung bei unheilbarer Krankheit, Psychother Psychosom Med Psychol, 2002. 52: p. 236-243., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12012266/>
541. Baile, W. F., Kudelka, A. P., Beale, E. A., Globler, G. A., Myers, E. G., Greisinger, A. J., et.al. Communication skills training in oncology. Description and preliminary outcomes of workshops on breaking bad news and managing patient reactions to illness, Cancer, 1999. 86(5): p. 887-897., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10463990>
542. Keller M., Werner A., Aufklärung und Begleitung von Tumorpatienten -Trainingsprogramme für Ärzte, Onkologe, 2006. 12: p. 55-61., <https://translate.google.com/web-site?sl=en&tl=de&hl=de&prev=search&u=https://doi.org/10.1007/s00761-005-0995-1>
543. Beauchamp, T. L., Childress, J. F., Principles of Biomedical Ethics Oxford University Press, 1994. 4th:
544. Informed Consent im klinischen Alltag - eine pragmatische Interpretation, Ethik Med, 2002. 14: p. 151-159., <https://link.springer.com/article/10.1007/s00481-002-0165-6https://link.springer.com/article/10.1007/s00481-002-0165-6>
545. Ernst, J., Krauß, O., Schwarz, R., Die Einbeziehung von Tumorpatienten in medizinische Entscheidungsprozesse, Onkologe, 2006. 12: p. 48-54., https://www.researchgate.net/publication/251309471_Die_Einbeziehung_von_Tumorpatienten_in_medizinische_Entscheidungsprozesse
546. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF):, Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Langversion 1.1, 2015, AWMF-Registernummer: 128/001OL, <http://leitlinienprogrammonkologie.de/Palliativmedizin.80.0.html>, (Zugriff am: 29.10.2015)., <http://leitlinienprogrammonkologie.de/Palliativmedizin.80.0.html>
547. Borrell-Carrio, F., Suchman, A. L., Epstein, R. M., The biopsychosocial model 25 years later: principles, practice, and scientific inquiry, Ann Fam Med, 2004. 2(6): p. 576-82., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15576544>
548. Engel, G. L., The biopsychosocial model and the education of health professionals, Gen Hosp Psychiatry, 1979. 1(2): p. 156-65., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/499786/>
549. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF):, Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Langversion 1.1, 2015, AWMF-

- Registernummer: 128/001OL, <http://leitlinienprogrammonkologie.de/Palliativmedizin.80.0.html>, (Zugriff am: 29.10.2015).
550. Butow, P., Harrison, J. D., Choy, E. T., Young, J. M., Spillane, A., Evans, A., Health professional and consumer views on involving breast cancer patients in the multidisciplinary discussion of their disease and treatment plan, *Cancer*, 2007. 110(9): p. 1937-44., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17823912>
 551. Dowsett, S. M., Saul, J. L., Butow, P. N., Dunn, S. M., Boyer, M. J., Findlow, R., et.al. Communication styles in the cancer consultation: preferences for a patient-centred approach, *Psychooncology*, 2000. 9(2): p. 147-156., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10767752>
 552. Friedrichsen, M. J., Strang, P. M., Carlsson, M. E., Breaking bad news in the transition from curative to palliative cancer care--patient's view of the doctor giving the information, *Support Care Cancer*, 2000. 8(6): p. 472-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11094992>
 553. Parker, P. A., Davison, B. J., Tishelman, C., Brundage, M. D., Team, Scrn Communication, What do we know about facilitating patient communication in the cancer care setting?, *Psychooncology*, 2005. 14(10): p. 848-58; discussion 859-60., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16200511>
 554. Steinhäuser, K. E., Christakis, N. A., Clipp, E. C., McNeilly, M., Grambow, S., Parker, J., et.al. Preparing for the end of life: preferences of patients, families, physicians, and other care providers, *J Pain Symptom Manage*, 2001. 22(3): p. 727-37., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11532586>
 555. Thorne, S. E., Kuo, M., Armstrong, E. A., McPherson, G., Harris, S. R., Hislop, T. G., 'Being known': patients' perspectives of the dynamics of human connection in cancer care, *Psychooncology*, 2005. 14(10): p. 887-98; discussion 899-900., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16200520>
 556. Zachariae, R., Pedersen, C. G., Jensen, A. B., Ehrnrooth, E., Rossen, P. B., von der Maase, H., Association of perceived physician communication style with patient satisfaction, distress, cancer-related self-efficacy, and perceived control over the disease, *Br J Cancer*, 2003. 88(5): p. 658-65., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2376357/>
 557. Fogarty, LA, Curbow, BA, Wingard, JR, McDonnell, K, Somerfield, MR., Can 40 seconds of compassion reduce patient anxiety?, *J Clin Oncol*, 1999. 17 (1): p. 371-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458256>
 558. Tulskey, J. A., Arnold, R. M., Alexander, S. C., Olsen, M. K., Jeffreys, A. S., Rodriguez, K. L., et.al. Enhancing communication between oncologists and patients with a computer-based training program: a randomized trial, *Ann Intern Med*, 2011. 155(9): p. 593-601., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22041948>
 559. Kahn, K. L., Schneider, E. C., Malin, J. L., Adams, J. L., Epstein, A. M., Patient centered experiences in breast cancer: predicting long-term adherence to tamoxifen use, *Med Care*, 2007. 45(5): p. 431-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17446829>
 560. Keller, MB., Y., Patientenzentrierte Kommunikation in der Onkologie - Erfahrungen mit dem KOMPASS Training., *Psychooncologie*, 2013. p. 147-65., https://www.imabe.org/fileadmin/imagen_ho-minis/pdf/IH020_267-276.pdf
 561. Salmon, P., Young, B., Core assumptions and research opportunities in clinical communication., *Patient education and counseling*, 2005. 58(3): p. 225-34., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16024210>
 562. Schmid Mast, M., Kindlimann, A., Langewitz, W., Recipients' perspective on breaking bad news: how you put it really makes a difference, *Patient Educ Couns*, 2005. 58(3): p. 244-51., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16081235>

563. Weeks, J.C., Catalano, P.J., Cronin, A., Finkelman, M.D., Mack, J.W., Keating, N.L., et.al. Patients' expectations about effects of chemotherapy for advanced cancer., *N Engl J Med*, 2012. 367(17): p. 1616-25., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23094723>
564. Gabrijel, S, Grize, L, Helfenstein, E, Brutsche, M, Grossman, P, Tamm, M, et.al. Receiving the Diagnosis of Lung Cancer: Patient Recall of Information and Satisfaction With Physician Communication., *J Clin Oncol*, 2008. 26 (2): p. 297-302., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182671>
565. Nehls, W., Gabrijel, S., Kiss, A., Kollmeier, J., Schmalz, O., Albrecht, H., et.al. Physician Communication in a Lung Cancer Center – Does the Message Come Across ?, *Journal of Respiratory Medicine*, 2013. 67: p. 688-693., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24323560>
566. Quirt, CF, Mackillop, WJ, Ginsburg, AD, Sheldon, L, Brundage, M, Dixon, P, et.al. Do doctors know when their patients don't?: A survey of doctor-patient communication in lung cancer., *Lung Cancer*, 1997. 18(1): p. 1-20., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9268944>
567. Fallowfield, L., Jenkins, V., Farewell, V., Saul, J., Duffy, A., Eves, R., Efficacy of a Cancer Research UK communication skills training model for oncologists: a randomised controlled trial, *Lancet*, 2002. 359(9307): p. 650-656., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11879860>
568. Schofield, P. E., Butow, P. N., Thompson, J. F., Tattersall, M. H., Beeney, L. J., Dunn, S. M., Psychological responses of patients receiving a diagnosis of cancer, *Ann Oncol*, 2003. 14(1): p. 48-56., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12488292>
569. Fallowfield, L.J., Jenkins, V.A., Beveridge, H.A., Truth may hurt but deceit hurts more: communication in palliative care., *Palliat Med*, 2002. 16(4): p. 297-303., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12132542>
570. Baile, W. F., Beale, E. A., Giving bad news to cancer patients: matching process and content, *J Clin Oncol*, 2001. 19(9): p. 2575-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331340>
571. Baile, W. F., De Panfilis, L., Tanzi, S., Moroni, M., Walters, R., Biasco, G., Using sociodrama and psychodrama to teach communication in end-of-life care, *J Palliat Med*, 2012. 15(9): p. 1006-10., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22799884>
572. Baile, W. F., Walters, R., Applying sociodramatic methods in teaching transition to palliative care, *J Pain Symptom Manage*, 2013. 45(3): p. 606-19., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22889858>
573. Evans, W. G., Tulskey, J. A., Back, A. L., Arnold, R. M., Communication at times of transitions: how to help patients cope with loss and re-define hope, *Cancer J*, 2006. 12(5): p. 417-24., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17034677>
574. Maguire, P., Pitceathly, C., Key communication skills and how to acquire them, *BMJ*, 2002. 325(7366): p. 697-700., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12351365/>
575. Stiefel, F., Barth, J., Bensing, J., Fallowfield, L., Jost, L., Razavi, D., et.al. Communication skills training in oncology: a position paper based on a consensus meeting among European experts in 2009, *Ann Oncol*, 2010. 21(2): p. 204-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20026475>
576. Vitinius, F., Sonntag, B., Barthel, Y., Brennfleck, B., Kuhnt, S., Werner, A., et.al. [KoMPASS--design, implementation and experiences concerning a structured communication skills training for physicians dealing with oncology], *Psychother Psychosom Med Psychol*, 2013. 63(12): p. 482-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23677627>
577. Schildmann, J., V., J., Die Ausbildung kommunikativer Fähigkeiten in der Medizin., *Zeitschrift für Palliativmedizin*, 2001. 2(4): p. 99-106.
578. Schildmann, J., S.C., Schildmann, E., Klambeck, A., Ortwein, H., Vollmann, J., „Wahrheit am Krankenbett“: Evaluation einer ärztlichen Fortbildung zur professionellen Aufklärung schwer kranker

- Patienten., Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2011. 136(15): p. 757-761., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21469043/>
579. Gilligan, T, Coyle, N, Frankel, RM, Berry, DL, Bohlke, K, Epstein, RM, et.al. Patient-Clinician Communication: American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline., J Clin Oncol, 2017. 35 (31)(31): p. 3618-3632., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28892432/>
580. Baile, W. F., Aaron, J., Patient-physician communication in oncology: past, present, and future, Curr Opin Oncol, 2005. 17(4): p. 331-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15933462>
581. Baile, W. F., Lenzi, R., Kudelka, A. P., Maguire, P., Novack, D., Goldstein, M., et.al. Improving physician-patient communication in cancer care: outcome of a workshop for oncologists, J Cancer Educ, 1997. 12(3): p. 166-73., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9376255>
582. Campbell, E. M., Sanson-Fisher, R. W., Breaking bad news. 3: Encouraging the adoption of best practices, Behav Med, 1998. 24(2): p. 73-80., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9695898>
583. Davies, P, Delivering bad news. Communication skills must be part of medical education in all specialties., BMJ, 2001. 322(7290):, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11321017>
584. Improving communication skills--a randomized controlled behaviorally oriented intervention study for residents in internal medicine., Psychosom Med., 1998. 60(3): p. 268-76., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9625213>
585. Nehls, W., Gabrijel, S., Kiss, A., Delis, S., Black, N.B., al, et, Communication Skills Training Significantly Improves Lung Cancer Patient`s Understanding, J Palliat Care Med, 2014. 4(4): p. 182., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15106217>
586. Baile, W. F., Buckman, R., Lenzi, R., Glober, G., Beale, E. A., Kudelka, A. P., SPIKES-A six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer, Oncologist., 2000. 5(4): p. 302-311., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10964998>
587. Back, A. L., Arnold, R. M., Baile, W. F., Tulskey, J. A., Fryer-Edwards, K., Approaching difficult communication tasks in oncology, CA Cancer J Clin, 2005. 55(3): p. 164-77., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15890639>
588. Turnbull, G., al, et, Psychosocial Health Care for Cancer Patients and Their Families., 2010.
589. Gasper, MW., Weber, M., Kommunikation in der Palliativmedizin, Z Palliativmed, 2010. 11: p. 167-179., <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1248494>
590. Maguire, P., Improving communication with cancer patients, Eur J Cancer, 1999. 35(14): p. 2058-65., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10711246/>
591. Langewitz, W., Arzt-Patienten-Kommunikation. Mitteilen schlechter Nachrichten., Brähler ES, B., editor. Handlungsfelder in der psychosozialen Medizin. Göttingen: Hogrefe., 2002., https://www.researchgate.net/publication/292265952_Patientenzentrierte_Kommunikation
592. Epstein, RMS., Richard, L., Patient-Centered Communication in Cancer Care: Promoting Healing and Reducing Suffering., Institute USDDHAHS-NC, editor: National Cancer Institute, 2007., https://cancercontrol.cancer.gov/sites/default/files/2020-06/pcc_monograph.pdf
593. NationalInsituteOfClinicalExcellence, Guidance on Cancer Services: Improving Supportive and Palliative Care for Adults with Cancer - Face-to-face communication, 2004: London.
594. Smith, T. J., Temin, S., Alesi, E. R., Abernethy, A. P., Balboni, T. A., Basch, E. M., et.al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care, J Clin Oncol, 2012. 30(8): p. 880-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22312101>

595. Baile W, Parker P., Breaking Bad News. In: Kissane D, Bultz B, Butow P, Finlay I, editor, Handbook of Communication in Oncology and Palliative Care. Oxford: University Press, 2010. p. 101-12.
596. Arora, N. K., Interacting with cancer patients: the significance of physicians' communication behavior, Soc Sci Med, 2003. 57(5): p. 791-806., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12850107>
597. Thompson, DK., Pedersen, AF., Johansen, MB., Jensen, AB., Zachariae, R., Breast cancer patients' narratives about positive and negative communication experiences., Acta Oncol, 2007. 46(7): p. 900-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17917822>
598. Wright, E. B., Holcombe, C., Salmon, P., Doctors' communication of trust, care, and respect in breast cancer: qualitative study, BMJ, 2004. 328(7444): p. 864., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15054034>
599. Parker, S. M., Clayton, J. M., Hancock, K., Walder, S., Butow, P. N., Carrick, S., et.al. A systematic review of prognostic/end-of-life communication with adults in the advanced stages of a life-limiting illness: patient/caregiver preferences for the content, style, and timing of information, J Pain Symptom Manage, 2007. 34(1): p. 81-93., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531434>
600. Temel, J. S., Greer, J. A., Muzikansky, A., Gallagher, E. R., Admane, S., Jackson, V. A., et.al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer, N Engl J Med, 2010. 363(8): p. 733-42., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818875>
601. Schapira, L, Butow, P, Brown, R, Boyle, F, Pessimism is no poison., J Clin Oncol, 2010. 28 (4): p. 705-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917853>
602. Venetis, M. K., Robinson, J. D., Turkiewicz, K. L., Allen, M., An evidence base for patient-centered cancer care: a meta-analysis of studies of observed communication between cancer specialists and their patients, Patient Educ Couns, 2009. 77(3): p. 379-83., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19836920>
603. Zolnieriek, K. B., Dimatteo, M. R., Physician communication and patient adherence to treatment: a meta-analysis, Med Care, 2009. 47(8): p. 826-34., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2728700/>
604. Levoy, K, Sullivan, SS, Chittams, J, Myers, RL, Hickman, SE, Meghani, SH, Don't Throw the Baby Out With the Bathwater: Meta-Analysis of Advance Care Planning and End-of-life Cancer Care., J Pain Symptom Manage, 2023. 65 (6)(6): p. e715-e743., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36764411/>
605. Malhotra, Chetna, Shafiq, Mahham, Batcagan-Abueg, Ada Portia Macarubbo, What is the evidence for efficacy of advance care planning in improving patient outcomes? A systematic review of randomised controlled trials 12(7): p. e060201., <http://bmjopen.bmj.com/content/12/7/e060201.abstract>
606. Bakitas, M., Lyons, K. D., Hegel, M. T., Balan, S., Brokaw, F. C., Seville, J., et.al. Effects of a palliative care intervention on clinical outcomes in patients with advanced cancer: the Project ENABLE II randomized controlled trial, JAMA, 2009. 302(7): p. 741-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690306>
607. Dyar, Stephen, Lesperance, Mary, Shannon, Robert, Sloan, Jeff, Colon-Otero, Gerardo, A nurse practitioner directed intervention Improves the quality of life of patients with metastatic cancer: Results of a randomized pilot study, Journal of Palliative Medicine, 2012. 15(8): p. 890-895., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22559906/>
608. Mack, J. W., Cronin, A., Keating, N. L., Taback, N., Huskamp, H. A., Malin, J. L., et.al. Associations between end-of-life discussion characteristics and care received near death: a prospective cohort study, J Clin Oncol, 2012. 30(35): p. 4387-95., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23150700>

609. Wright, AA, Zhang, B, Ray, A, Mack, JW, Trice, E, Balboni, T, et.al. Association between end-of-life discussions, patient mental health, medical care near death, and caregiver bereavement adjustment., JAMA, 2008. 300 (14): p. 1665-73., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18840840>
610. Mack, J. W., Weeks, J. C., Wright, A. A., Block, S. D., Prigerson, H. G., End-of-life discussions, goal attainment, and distress at the end of life: predictors and outcomes of receipt of care consistent with preferences, J Clin Oncol, 2010. 28(7): p. 1203-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124172>
611. Malhotra, Chetna, Shafiq, Mahham, Batcagan-Abueg, Ada Portia Macarubbo, What is the evidence for efficacy of advance care planning in improving patient outcomes? A systematic review of randomised controlled trials 12(7): p. e060201., <http://bmjopen.bmj.com/content/12/7/e060201.abstract>
612. Clayton, J. M., Butow, P. N., Tattersall, M. H., When and how to initiate discussion about prognosis and end-of-life issues with terminally ill patients, J Pain Symptom Manage, 2005. 30(2): p. 132-44., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16125028>
613. Huskamp, HA, Keating, NL, Malin, JL, Zaslavsky, AM, Weeks, JC, Earle, CC, et.al. Discussions with physicians about hospice among patients with metastatic lung cancer., Arch Intern Med, 2009. 169 (10): p. 954-62., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19468089>
614. Keating, NL, Landrum, MB, Rogers, SO, al, Jr et, Physician factors associated with discussions about end-of-life care., Cancer, 2010. 116 (4): p. 998-1006., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20066693>
615. Gysels, M., Richardson, A., Higginson, I. J., Communication training for health professionals who care for patients with cancer: a systematic review of training methods, Support Care Cancer, 2005. 13(6): p. 356-66., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15586302/>
616. Baile, W. F., Lenzi, R., Parker, P. A., Buckman, R., Cohen, L., Oncologists' attitudes toward and practices in giving bad news: an exploratory study, J Clin Oncol, 2002. 20(8): p. 2189-96., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11956281>
617. Christakis, N.A., Iwashyna, T.J., Attitude and self-reported practice regarding prognostication in a national sample of internists., Arch Intern Med, 1998. 158(21): p. 2389-95., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9827791>
618. Arnold, E. M., Artin, K. A., Person, J. L., Griffith, D. L., Consideration of hastening death among hospice patients and their families, J Pain Symptom Manage, 2004. 27(6): p. 523-32., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15165650>
619. Kohlwe, R. J., Koepsell, T. D., Rhodes, L. A., Pearlman, R. A., Physicians' responses to patients' requests for physician-assisted suicide, Arch Intern Med, 2001. 161(5): p. 657-63., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11231697>
620. Hagerty, R. G., Butow, P. N., Ellis, P. A., Lobb, E. A., Pendlebury, S., Leighl, N., et.al. Cancer patient preferences for communication of prognosis in the metastatic setting, J Clin Oncol, 2004. 22(9): p. 1721-30., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15117995>
621. Kirk, P., Kirk, I., Kristjanson, L.J., What do patients receiving palliative care for cancer and their families want to be told? A Canadian and Australian qualitative study., BMJ, 2004. 328(7452): p. 1343., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15151964>
622. Yun, Y. H., Lee, C. G., Kim, S. Y., Lee, S. W., Heo, D. S., Kim, J. S., et.al. The attitudes of cancer patients and their families toward the disclosure of terminal illness, J Clin Oncol, 2004. 22(2): p. 307-14., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14722040>

623. Hagerty, RG, Butow, PN, Ellis, PM, Dimitry, S, Tattersall, MH., Communicating prognosis in cancer care: a systematic review of the literature., *Ann Oncol*, 2005. 16 (7): p. 1005-53., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939716>
624. Berry, S. R., Just say die, *J Clin Oncol*, 2008. 26(1): p. 157-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18165651>
625. Pardon, K, Deschepper, R, Vander Stichele, R, Bernheim, J, Mortier, F, Schallier, D, et.al. Are patients' preferences for information and participation in medical decision-making being met? Interview study with lung cancer patients., *Palliat Med*, 2011. 25 (1): p. 62-70., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20621948/>
626. Clayton, J. M., Butow, P. N., Tattersall, M. H., Devine, R. J., Simpson, J. M., Aggarwal, G., et.al. Randomized controlled trial of a prompt list to help advanced cancer patients and their caregivers to ask questions about prognosis and end-of-life care, *J Clin Oncol*, 2007. 25(6): p. 715-23., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17308275>
627. Clayton, J. M., Hancock, K., Parker, S., Butow, P. N., Walder, S., Carrick, S., et.al. Sustaining hope when communicating with terminally ill patients and their families: a systematic review, *Psychooncology*, 2008. 17(7): p. 641-59., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18022831>
628. Birim, O., Maat, A. P., Kappetein, A. P., Van Meerbeeck, J. P., Damhuis, R. A., Bogers, A. J., Validation of the Charlson comorbidity index in patients with operated primary non-small cell lung cancer, *Eur J Cardiothorac Surg*, 2003. 23(1): p. 30-34., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12493500>
629. Sawada, S., Komori, E., Nogami, N., Bessho, A., Segawa, Y., Shinkai, T., et.al. Advanced age is not correlated with either short-term or long-term postoperative results in lung cancer patients in good clinical condition, *Chest*, 2005. 128(3): p. 1557-1563., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16162758>
630. Firat, S., Pleister, A., Byhardt, R. W., Gore, E., Age is independent of comorbidity influencing patient selection for combined modality therapy for treatment of stage III nonsmall cell lung cancer (NSCLC), *Am J Clin Oncol*, 2006. 29(3): p. 252-257., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16755178>
631. Detterbeck, F. C., General aspects of surgical treatment. In: *Diagnosis and treatment of lung cancer : an evidence-based guide for the practicing clinician* (Eds. Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Roseman JG), , 2001. p. 133-147.
632. Nagasaki, F., Flehinger, B. J., Martini, N., Complications of surgery in the treatment of carcinoma of the lung, *Chest*, 1982. 82(1): p. 25-29., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7083931>
633. Temel, JS, Jackson, VA, El-Jawahri, A, Rinaldi, SP, Petrillo, LA, Kumar, P, et.al. Stepped Palliative Care for Patients With Advanced Lung Cancer: A Randomized Clinical Trial., *JAMA*, 2024. 332 (6)(6): p. 471-481., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38824442/>
634. Pirl, W. F., Greer, J. A., Traeger, L., Jackson, V., Lennes, I. T., Gallagher, E. R., et.al. Depression and survival in metastatic non-small-cell lung cancer: effects of early palliative care, *J Clin Oncol*, 2012. 30(12): p. 1310-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22430269>
635. Kavalieratos, D, Corbelli, J, Zhang, D, Dionne-Odom, JN, Ernecoff, NC, Hanmer, J, et.al. Association Between Palliative Care and Patient and Caregiver Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis., *JAMA*, 2016. 316 (20)(20): p. 2104-2114., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27893131/>
636. Haun, MW, Estel, S, Rücker, G, Friederich, HC, Villalobos, M, Thomas, M, et.al. Early palliative care for adults with advanced cancer., *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 6 (): p. CD011129., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28603881/>

637. Greer, J. A., Pirl, W. F., Jackson, V. A., Muzikansky, A., Lennes, I. T., Heist, R. S., et.al. Effect of early palliative care on chemotherapy use and end-of-life care in patients with metastatic non-small-cell lung cancer, *J Clin Oncol*, 2012. 30(4): p. 394-400., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22203758>
638. Temel, J. S., Greer, J. A., Admane, S., Gallagher, E. R., Jackson, V. A., Lynch, T. J., et.al. Longitudinal perceptions of prognosis and goals of therapy in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: results of a randomized study of early palliative care, *J Clin Oncol*, 2011. 29(17): p. 2319-26., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21555700>
639. El-Jawahri, A., Greer, J. A., Temel, J. S., Does palliative care improve outcomes for patients with incurable illness? A review of the evidence, *J Support Oncol*, 2011. 9(3): p. 87-94., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21702398>
640. Jacobsen, J., Jackson, V., Dahlin, C., Greer, J., Perez-Cruz, P., Billings, J. A., et.al. Components of early outpatient palliative care consultation in patients with metastatic nonsmall cell lung cancer, *J Palliat Med*, 2011. 14(4): p. 459-64., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21417739>
641. Irwin, K. E., Greer, J. A., Khatib, J., Temel, J. S., Pirl, W. F., Early palliative care and metastatic non-small cell lung cancer: potential mechanisms of prolonged survival, *Chron Respir Dis*, 2013. 10(1): p. 35-47., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23355404>
642. Smith, M. E., Chiovaro, J. C., O'Neil, M., Kansagara, D., Quinones, A. R., Freeman, M., et.al. Early warning system scores for clinical deterioration in hospitalized patients: a systematic review, *Ann Am Thorac Soc*, 2014. 11(9): p. 1454-65., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25296111>
643. May, P., Normand, C., Cassel, JB, Del Fabbro, E, Fine, RL, Menz, R, et.al. Economics of Palliative Care for Hospitalized Adults With Serious Illness: A Meta-analysis., *JAMA Intern Med*, 2018. 178 (6)(6): p. 820-829., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29710177/>
644. Sanders, Justin J., Temin, Sarah, Ghoshal, Arun, Alesi, Erin R., Ali, Zipporah Vunoro, Chauhan, Cynthia, et.al. Palliative Care for Patients With Cancer: ASCO Guideline UpdateWolters Kluwer, *Journal of Clinical Oncology*, 2024. 42(19): p. 2336 - 2357., <https://doi.org/10.1200/JCO.24.00542>
645. Badr, H., Smith, C. B., Goldstein, N. E., Gomez, J. E., Redd, W. H., Dyadic psychosocial intervention for advanced lung cancer patients and their family caregivers: Results of a randomized pilot trial, *Cancer*, 2014., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25209975>
646. Bakitas, M. A., Tosteson, T. D., Li, Z., Lyons, K. D., Hull, J. G., Li, Z., et.al. Early Versus Delayed Initiation of Concurrent Palliative Oncology Care: Patient Outcomes in the ENABLE III Randomized Controlled Trial, *J Clin Oncol*, 2015. 33(13): p. 1438-45., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25800768>
647. Zimmermann, C., Swami, N., Krzyzanowska, M., Hannon, B., Leighl, N., Oza, A., et.al. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial, *Lancet*, 2014. 383(9930): p. 1721-30., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24559581>
648. Hui, D., Kim, Y. J., Park, J. C., Zhang, Y., Strasser, F., Cherny, N., et.al. Integration of oncology and palliative care: a systematic review, *Oncologist*, 2015. 20(1): p. 77-83., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25480826>
649. Jackson, V. A., Jacobsen, J., Greer, J. A., Pirl, W. F., Temel, J. S., Back, A. L., The cultivation of prognostic awareness through the provision of early palliative care in the ambulatory setting: a communication guide, *J Palliat Med*, 2013. 16(8): p. 894-900., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23786425>
650. Lakhani, S, Scalzitti, DA, Padrone, L, Martins-Welch, D, From evidence to practice: early integration of palliative care in a comprehensive cancer center., *Support Care Cancer*, 2022. 31 (1)(1): p. 17., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36513942/>

651. Gärtner, J, Daun, M, Wolf, J, von Bergwelt-Baildon, M, Hallek, M, Early Palliative Care: Pro, but Please Be Precise!, *Oncol Res Treat*, 2019. 42 (1-2)(1-2): p. 11-18., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30685764/>
652. Lazenby, Mark, Dixon, Jane, Bai, Mei, McCorkle, Ruth, Comparing the distress thermometer (DT) with the patient health questionnaire (PHQ)-2 for screening for possible cases of depression among patients newly diagnosed with advanced cancer, *Palliative & Supportive Care*, 2014. 12(1): p. 63-68., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24468423>
653. Gaertner, J., Wolf, J., Voltz, R., Early palliative care for patients with metastatic cancer, *Curr Opin Oncol*, 2012. 24(4): p. 357-62., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22476189>
654. Gaertner, J., Wolf, J., Hallek, M., Glossmann, J. P., Voltz, R., Standardizing integration of palliative care into comprehensive cancer therapy--a disease specific approach, *Support Care Cancer*, 2011. 19(7): p. 1037-43., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21432009>
655. Ferrell, BR, Temel, JS, Temin, S, Alesi, ER, Balboni, TA, Basch, EM, et.al. Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update., *J Clin Oncol*, 2017. 35 (1)(1): p. 96-112., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28034065/>
656. He, JC, Moffat, GT, Podolsky, S, Khan, F, Liu, N, Taback, N, et.al. Machine Learning to Allocate Palliative Care Consultations During Cancer Treatment., *J Clin Oncol*, 2024. 42 (14)(14): p. 1625-1634., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38359380/>
657. Hui, D, Bansal, S, Strasser, F, Morita, T, Caraceni, A, Davis, M, et.al. Indicators of integration of oncology and palliative care programs: an international consensus., *Ann Oncol*, 2015. 26 (9)(9): p. 1953-1959., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26088196/>
658. Kaasa, S, Loge, JH, Aapro, M, Albrecht, T, Anderson, R, Bruera, E, et.al. Integration of oncology and palliative care: a Lancet Oncology Commission., *Lancet Oncol*, 2018. 19 (11)(11): p. e588-e653., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30344075/>
659. Basch, E, Dueck, AC, Rogak, LJ, Minasian, LM, Kelly, WK, O'Mara, AM, et.al. Feasibility Assessment of Patient Reporting of Symptomatic Adverse Events in Multicenter Cancer Clinical Trials., *JAMA Oncol*, 2017. 3 (8)(8): p. 1043-1050., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28208174/>
660. Post, KE, Heuer, LB, Kamal, AH, Kumar, P, Elyze, M, Griffith, S, et.al. Study protocol for a randomised trial evaluating the non-inferiority of stepped palliative care versus early integrated palliative care for patients with advanced lung cancer., *BMJ Open*, 2022. 12 (2)(2): p. e057591., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35144954/>
661. Zimmermann, C, Pope, A, Hannon, B, Krzyzanowska, MK, Rodin, G, Li, M, et.al. Phase II Trial of Symptom Screening With Targeted Early Palliative Care for Patients With Advanced Cancer., *J Natl Compr Canc Netw*, 2021. 20 (4)(4): p. 361-370.e3., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34492632/>
662. Vanbutsele, G, Pardon, K, Van Belle, S, Surmont, V, De Laat, M, Colman, R, et.al. Effect of early and systematic integration of palliative care in patients with advanced cancer: a randomised controlled trial., *Lancet Oncol*, 2018. 19 (3)(3): p. 394-404., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29402701/>
663. Ginsberg, R. J., Rubinstein, L. V., Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group, *Ann. Thorac Surg*, 1995. 60(3): p. 615-622., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7677489>
664. Harada, H., Okada, M., Sakamoto, T., Matsuoka, H., Tsubota, N., Functional advantage after radical segmentectomy versus lobectomy for lung cancer, *Ann. Thorac Surg*, 2005. 80(6): p. 2041-2045., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16305841>

665. Keenan, R. J., Landreneau, R. J., Maley, R. H., Jr., Singh, D., Macherey, R., Bartley, S., et.al. Segmental resection spares pulmonary function in patients with stage I lung cancer, *Ann.Thorac.Surg.*, 2004. 78(1): p. 228-233., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15223434>
666. Okada, M., Yoshikawa, K., Hatta, T., Tsubota, N., Is segmentectomy with lymph node assessment an alternative to lobectomy for non-small cell lung cancer of 2 cm or smaller?, *Ann.Thorac.Surg.*, 2001. 71(3): p. 956-960., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11269480>
667. Date, H., Andou, A., Shimizu, N., The value of limited resection for "clinical" stage I peripheral non-small cell lung cancer in poor-risk patients: comparison of limited resection and lobectomy by a computer-assisted matched study, *Tumori*, 1994. 80(6): p. 422-426., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7900230>
668. Allen, M. S., Darling, G. E., Pechet, T. T., Mitchell, J. D., Herndon, J. E., Landreneau, R. J., et.al. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial, *Ann.Thorac.Surg.*, 2006. 81(3): p. 1013-1019., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16488712>
669. Harpole, D. H., Jr., DeCamp, M. M., Jr., Daley, J., Hur, K., Oprian, C. A., Henderson, W. G., et.al. Prognostic models of thirty-day mortality and morbidity after major pulmonary resection, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999. 117(5): p. 969-979., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10220692>
670. Guckenberger, M., Andratschke, N., Alheit, H., Holy, R., Moustakis, C., Nestle, U., et.al. Definition of stereotactic body radiotherapy: principles and practice for the treatment of stage I non-small cell lung cancer., *Strahlenther Onkol*, 2014. 190 (1)(1): p. 26-33., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24052011/>
671. Ball, D, Mai, GT, Vinod, S, Babington, S, Ruben, J, Kron, T, et.al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial., *Lancet Oncol*, 2019. 20 (4)(4): p. 494-503., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30770291/>
672. De Ruyscher, D, Faivre-Finn, C, Nestle, U, Hurkmans, CW, Le Péchoux, C, Price, A, et.al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer recommendations for planning and delivery of high-dose, high-precision radiotherapy for lung cancer., *J Clin Oncol*, 2010. 28 (36)(36): p. 5301-10., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21079134/>
673. Raz, DJ, Zell, JA, Ou, SH, Gandara, DR, Anton-Culver, H, Jablons, DM, Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection., *Chest*, 2007. 132 (1)(1): p. 193-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17505036/>
674. Benedict, SH, Yenice, KM, Followill, D, Galvin, JM, Hinson, W, Kavanagh, B, et.al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101., *Med Phys*, 2010. 37 (8)(8): p. 4078-101., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20879569/>
675. Stahl, JM, Ross, R, Harder, EM, Mancini, BR, Soulos, PR, Finkelstein, SE, et.al. The Effect of Biologically Effective Dose and Radiation Treatment Schedule on Overall Survival in Stage I Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated With Stereotactic Body Radiation Therapy., *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016. 96 (5)(5): p. 1011-1020., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27869080/>
676. Zhang, J, Yang, F, Li, B, Li, H, Liu, J, Huang, W, et.al. Which is the optimal biologically effective dose of stereotactic body radiotherapy for Stage I non-small-cell lung cancer? A meta-analysis., *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. 81 (4)(4): p. e305-16., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21658853/>

677. Timmerman, R, McGarry, R, Yiannoutsos, C, Papiez, L, Tudor, K, DeLuca, J, et.al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer., J Clin Oncol, 2006. 24 (30)(30): p. 4833-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17050868/>
678. Haasbeek, CJ, Lagerwaard, FJ, Slotman, BJ, Senan, S, Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early-stage lung cancer., J Thorac Oncol, 2011. 6 (12)(12): p. 2036-43., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21892102/>
679. Bezjak, A, Paulus, R, Gaspar, LE, Timmerman, RD, Straube, WL, Ryan, WF, et.al. Safety and Efficacy of a Five-Fraction Stereotactic Body Radiotherapy Schedule for Centrally Located Non-Small-Cell Lung Cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 Trial., J Clin Oncol, 2019. 37 (15)(15): p. 1316-1325., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30943123/>
680. Senthil, S, Haasbeek, CJ, Slotman, BJ, Senan, S, Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for central lung tumours: a systematic review., Radiother Oncol, 2013. 106 (3)(3): p. 276-82., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23462705/>
681. Grills, IS, Hope, AJ, Guckenberger, M, Kestin, LL, Werner-Wasik, M, Yan, D, et.al. A collaborative analysis of stereotactic lung radiotherapy outcomes for early-stage non-small-cell lung cancer using daily online cone-beam computed tomography image-guided radiotherapy., J Thorac Oncol, 2012. 7 (9)(9): p. 1382-93., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22843086/>
682. Creach, KM, El Naqa, I, Bradley, JD, Olsen, JR, Parikh, PJ, Drzymala, RE, et.al. Dosimetric predictors of chest wall pain after lung stereotactic body radiotherapy., Radiother Oncol, 2012. 104 (1)(1): p. 23-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22385795/>
683. Taremi, M, Hope, A, Dahele, M, Pearson, S, Fung, S, Purdie, T, et.al. Stereotactic body radiotherapy for medically inoperable lung cancer: prospective, single-center study of 108 consecutive patients., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 82 (2)(2): p. 967-73., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21377293/>
684. Versteegen, NE, Lagerwaard, FJ, Haasbeek, CJ, Slotman, BJ, Senan, S, Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy following a clinical diagnosis of stage I NSCLC: comparison with a contemporaneous cohort with pathologically proven disease., Radiother Oncol, 2011. 101 (2)(2): p. 250-4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22056535/>
685. Powell, JW, Dexter, E, Scalzetti, EM, Bogart, JA, Treatment advances for medically inoperable non-small-cell lung cancer: emphasis on prospective trials., Lancet Oncol, 2009. 10 (9)(9): p. 885-94., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19717090/>
686. Onishi, H., Shirato, H., Nagata, Y., Hiraoka, M., Fujino, M., Gomi, K., et.al. Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy (HypoFXSRT) for Stage I Non-small Cell Lung Cancer: Updated Results of 257 Patients in a Japanese Multi-institutional Study, J Thorac Oncol, 2007. 2(7 Suppl 3): p. S94-S100., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17603311>
687. Palma, D, Lagerwaard, F, Rodrigues, G, Haasbeek, C, Senan, S, Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD: stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 82 (3)(3): p. 1149-56., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21640513/>
688. Varlotto, J, Fakiris, A, Flickinger, J, Medford-Davis, L, Liss, A, Shelkey, J, et.al. Matched-pair and propensity score comparisons of outcomes of patients with clinical stage I non-small cell lung cancer treated with resection or stereotactic radiosurgery., Cancer, 2013. 119 (15)(15): p. 2683-91., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23605504/>
689. Yerokun, BA, Yang, CJ, Gulack, BC, Li, X, Mulvihill, MS, Gu, L, et.al. A national analysis of wedge resection versus stereotactic body radiation therapy for stage IA non-small cell lung cancer., J

- Thorac Cardiovasc Surg, 2017. 154 (2)(2): p. 675-686.e4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28461054/>
690. Mokhles, S, Versteegen, N, Maat, AP, Birim, Ö, Bogers, AJ, Mokhles, MM, et.al. Comparison of clinical outcome of stage I non-small cell lung cancer treated surgically or with stereotactic radiotherapy: results from propensity score analysis., Lung Cancer, 2015. 87 (3)(3): p. 283-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25622781/>
691. Ezer, N, Veluswamy, RR, Mhango, G, Rosenzweig, KE, Powell, CA, Wisnivesky, JP, Outcomes after Stereotactic Body Radiotherapy versus Limited Resection in Older Patients with Early-Stage Lung Cancer., J Thorac Oncol, 2015. 10 (8)(8): p. 1201-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26200275/>
692. Fernandez, FG, Crabtree, TD, Liu, J, Meyers, BF, Sublobar resection versus definitive radiation in patients with stage IA non-small cell lung cancer., Ann Thorac Surg, 2012. 94 (2)(2): p. 354-60; discussion 360-1., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22429673/>
693. Fernando, HC, Landreneau, RJ, Mandrekar, SJ, Nichols, FC, Hillman, SL, Heron, DE, et.al. Impact of brachytherapy on local recurrence rates after sublobar resection: results from ACOSOG Z4032 (Alliance), a phase III randomized trial for high-risk operable non-small-cell lung cancer., J Clin Oncol, 2014. 32 (23)(23): p. 2456-62., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24982457/>
694. Cao, C, Wang, D, Chung, C, Tian, D, Rimner, A, Huang, J, et.al. A systematic review and meta-analysis of stereotactic body radiation therapy versus surgery for patients with non-small cell lung cancer., J Thorac Cardiovasc Surg, 2019. 157 (1)(1): p. 362-373.e8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482524/>
695. Altorki, N, Wang, X, Damman, B, Mentlick, J, Landreneau, R, Wigle, D, et.al. Lobectomy, segmentectomy, or wedge resection for peripheral clinical T1aN0 non-small cell lung cancer: A post hoc analysis of CALGB 140503 (Alliance)., J Thorac Cardiovasc Surg, 2024. 167 (1)(1): p. 338-347.e1., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37473998/>
696. Grills, IS, Mangona, VS, Welsh, R, Chmielewski, G, McInerney, E, Martin, S, et.al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer., J Clin Oncol, 2010. 28 (6)(6): p. 928-35., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20065181/>
697. Shirvani, SM, Jiang, J, Chang, JY, Welsh, JW, Gomez, DR, Swisher, S, et.al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 84 (5)(5): p. 1060-70., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22975611/>
698. Paul, S, Lee, PC, Mao, J, Isaacs, AJ, Sedrakyan, A, Long term survival with stereotactic ablative radiotherapy (SABR) versus thoracoscopic sublobar lung resection in elderly people: national population based study with propensity matched comparative analysis., BMJ, 2016. 354 (): p. i3570., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27400862/>
699. De Ruysscher, D, Faivre-Finn, C, Moeller, D, Nestle, U, Hurkmans, CW, Le Péchoux, C, et.al. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer., Radiother Oncol, 2017. 124 (1)(1): p. 1-10., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28666551/>
700. Wu, J, Bai, HX, Chan, L, Su, C, Zhang, PJ, Yang, L, et.al. Sublobar resection compared with stereotactic body radiation therapy and ablation for early stage non-small cell lung cancer: A National Cancer Database study., J Thorac Cardiovasc Surg, 2020. 160 (5)(5): p. 1350-1357.e11., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32033815/>
701. Cao, C, Wang, D, Chung, C, Tian, D, Rimner, A, Huang, J, et.al. A systematic review and meta-analysis of stereotactic body radiation therapy versus surgery for patients with non-small cell lung cancer., J Thorac Cardiovasc Surg, 2019. 157 (1)(1): p. 362-373.e8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482524/>

702. Matsuo, Y, Chen, F, Hamaji, M, Kawaguchi, A, Ueki, N, Nagata, Y, et.al. Comparison of long-term survival outcomes between stereotactic body radiotherapy and sublobar resection for stage I non-small-cell lung cancer in patients at high risk for lobectomy: A propensity score matching analysis., *Eur J Cancer*, 2014. 50 (17)(17): p. 2932-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25281527/>
703. Mountain, C. F., Revisions in the International System for Staging Lung Cancer, *Chest*, 1997. 111(6): p. 1710-1717., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187198>
704. Okada, M., Nishio, W., Sakamoto, T., Uchino, K., Yuki, T., Nakagawa, A., et.al. Evolution of surgical outcomes for nonsmall cell lung cancer: time trends in 1465 consecutive patients undergoing complete resection, *Ann.Thorac Surg*, 2004. 77(6): p. 1926-1930., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15172237>
705. Licker, M., Spiliopoulos, A., Frey, J. G., de Perrot M., Chevalley, C., Tschopp, J. M., Management and outcome of patients undergoing thoracic surgery in a regional chest medical centre, *Eur J Anaesthesiol.*, 2001. 18(8): p. 540-547., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11473561>
706. Bernard, A., Ferrand, L., Hagry, O., Benoit, L., Cheynel, N., Favre, J. P., Identification of prognostic factors determining risk groups for lung resection, *Ann.Thorac.Surg.*, 2000. 70(4): p. 1161-1167., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11081862>
707. Battaifarano, R. J., Piccirillo, J. F., Meyers, B. F., et al., Impact of comorbidity on survival after surgical resection in patients with stage I non-small cell lung cancer, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002. 123: p. 280-287., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11828287>
708. Van Meerbeeck, J. P., Damhuis, R. A., Vos de Wael, M. L., High postoperative risk after pneumonectomy in elderly patients with right-sided lung cancer, *Eur.Respir.J.*, 2002. 19(1): p. 141-145., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11852891>
709. Sok, M., Dragas, A. Z., Erzen, J., Jerman, J., Sources of pathogens causing pleuropulmonary infections after lung cancer resection, *Eur.J.Cardi thorac.Surg.*, 2002. 22(1): p. 23-27., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12103368>
710. Wahi, R., McMurtrey, M. J., DeCaro, L. F., Mountain, C. F., Ali, M. K., Smith, T. L., et.al. Determinants of perioperative morbidity and mortality after pneumonectomy, *Ann.Thorac.Surg.*, 1989. 48(1): p. 33-37., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2764597>
711. Li, H, Shen, Y, Wu, Y, Cai, S, Zhu, Y, Chen, S, et.al. Stereotactic Body Radiotherapy Versus Surgery for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer., *J Surg Res*, 2019. 243 (): p. 346-353., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31277011/>
712. Wen, SW, Han, L, Lv, HL, Xu, YZ, Li, ZH, Wang, MB, et.al. A Propensity-Matched Analysis of Outcomes of Patients with Clinical Stage I Non-Small Cell Lung Cancer Treated surgically or with stereotactic radiotherapy: A Meta-Analysis., *J Invest Surg*, 2019. 32 (1)(1): p. 27-34., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28985095/>
713. Weinmann, M., Jeremic, B., Toomes, H., Friedel, G., Bamberg, M., Treatment of lung cancer in the elderly. Part I: non-small cell lung cancer, *Lung Cancer*, 2003. 39(3): p. 233-253., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12609562>
714. Bao, F, Ye, P, Yang, Y, Wang, L, Zhang, C, Lv, X, et.al. Segmentectomy or lobectomy for early stage lung cancer: a meta-analysis., *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014. 46 (1)(1): p. 1-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24321996/>
715. Saji, H, Okada, M, Tsuboi, M, Nakajima, R, Suzuki, K, Aokage, K, et.al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial., *Lancet*, 2022. 399 (10335)(10335): p. 1607-1617., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35461558/>

716. Watanabe, Y, Hattori, A, Nojiri, S, Matsunaga, T, Takamochi, K, Oh, S, et.al. Clinical impact of a small component of ground-glass opacity in solid-dominant clinical stage IA non-small cell lung cancer., J Thorac Cardiovasc Surg, 2022. 163 (3)(3): p. 791-801.e4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33516459/>
717. Jung, W, Chung, JH, Yum, S, Kim, K, Lee, CT, Jheon, S, et.al. The differential prognostic impact of spread through air spaces in early-stage lung adenocarcinoma after lobectomy according to the pT descriptor., J Thorac Cardiovasc Surg, 2022. 163 (1)(1): p. 277-284.e1., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33158568/>
718. Wang, Z, Pang, L, Tang, J, Cheng, J, Chen, N, Zhou, J, et.al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus muscle-sparing thoracotomy for non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis., BMC Surg, 2019. 19 (1)(1): p. 144., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31615490/>
719. Bendixen, M, Jørgensen, OD, Kronborg, C, Andersen, C, Licht, PB, Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial., Lancet Oncol, 2016. 17 (6)(6): p. 836-844., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27160473/>
720. Long, H, Tan, Q, Luo, Q, Wang, Z, Jiang, G, Situ, D, et.al. Thoracoscopic Surgery Versus Thoracotomy for Lung Cancer: Short-Term Outcomes of a Randomized Trial., Ann Thorac Surg, 2018. 105 (2)(2): p. 386-392., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29198623/>
721. Palade, E, Passlick, B, Osei-Agyemang, T, Günter, J, Wiesemann, S, Video-assisted vs open mediastinal lymphadenectomy for Stage I non-small-cell lung cancer: results of a prospective randomized trial., Eur J Cardiothorac Surg, 2013. 44 (2)(2): p. 244-9; discussion 249., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23295451/>
722. Wang, Y, Video-assisted thoracoscopic surgery for non-small-cell lung cancer is beneficial to elderly patients., Int J Clin Exp Med, 2015. 8 (8)(8): p. 13604-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26550301/>
723. Yang H, , Liu X, , Meng X, , Feng W., Efficacy of video-assisted thoracoscopic surgery for radical resection of non-small cell lung cancer in elderly patients, 2019. 12(3): p. 2675 - 2682., <http://www.ijcem.com/files/ijcem0087398.pdf>
724. Ng, CSH, MacDonald, JK, Gilbert, S, Khan, AZ, Kim, YT, Louie, BE, et.al. Optimal Approach to Lobectomy for Non-Small Cell Lung Cancer: Systemic Review and Meta-Analysis., Innovations (Phila), 2019. 14 (2)(2): p. 90-116., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31039680/>
725. Wright, G., Manser, R. L., Jart, D., et.al, Surgery for early stage non-small cell lung cancer (Review), The Cochrane Library, 2006., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15674959>
726. Izbicki, J. R., Passlick, B., Karg, O., Bloechle, C., Pantel, K., Knoefel, W. T., et.al. Impact of radical systematic mediastinal lymphadenectomy on tumor staging in lung cancer, Ann.Thorac.Surg., 1995. 59(1): p. 209-214., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7818326/>
727. Keller, S. M., Adak, S., Wagner, H., Herskovic, A., Komaki, R., Brooks, B. J., et.al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group, N.Engl.J.Med., 2000. 343(17): p. 1217-1222., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11071672>
728. Izbicki, J. R., Thetter, O., Habekost, M., Karg, O., Passlick, B., Kubuschok, B., et.al. Radical systematic mediastinal lymphadenectomy in non-small cell lung cancer: a randomized controlled trial, Br.J.Surg., 1994. 81(2): p. 229-235., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8156344>
729. Sugi, K., Nawata, K., Fujita, N., Ueda, K., Tanaka, T., Matsuoka, T., et.al. Systematic lymph node dissection for clinically diagnosed peripheral non-small-cell lung cancer less than 2 cm in diameter, World J.Surg., 1998. 22(3): p. 290-294., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9494422>

730. Wu, Y., Huang, Z. F., Wang, S. Y., Yang, X. N., Ou, W., A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer, *Lung Cancer*, 2002. 36(1): p. 1-6., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11891025>
731. Perng, R. P., Wu, M. F., Lin, S. Y., Chen, Y. M., Lin, J. Y., Whang-Peng, J., A phase I feasibility and pharmacokinetic study of intrapleural paclitaxel in patients with malignant pleural effusions, *Anti-cancer Drugs*, 1997. 8(6): p. 565-573., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9300570>
732. Scott, W. J., Howington, J., Movsas, B., Treatment of stage II non-small cell lung cancer, *Chest*, 2003. 123(1 Suppl): p. 188S-201S., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12527579>
733. Magdeleinat, P., Alifano, M., Benbrahem, C., Spaggiari, L., Porrello, C., Puyo, P., et.al. Surgical treatment of lung cancer invading the chest wall: results and prognostic factors, *Ann.Thorac Surg*, 2001. 71(4): p. 1094-1099., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11308142>
734. McCaughan, B. C., Martini, N., Bains, M. S., McCormack, P. M., Chest wall invasion in carcinoma of the lung. Therapeutic and prognostic implications, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1985. 89(6): p. 836-841., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2987619>
735. Albertucci, M., DeMeester, T. R., Rothberg, M., Hagen, J. A., Santoscoy, R., Smyrk, T. C., Surgery and the management of peripheral lung tumors adherent to the parietal pleura, *J Thorac.Cardio-vasc.Surg.*, 1992. 103(1): p. 8-12., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1309467>
736. Trastek, V. F., Pairolero, P. C., Piehler, J. M., Weiland, L. H., O'Brien, P. C., Payne, W. S., et.al. En bloc (non-chest wall) resection for bronchogenic carcinoma with parietal fixation. Factors affecting survival, *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 1984. 87(3): p. 352-358., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6700242>
737. Downey, R. J., Martini, N., Rusch, V. W., Bains, M. S., Korst, R. J., Ginsberg, R. J., Extent of chest wall invasion and survival in patients with lung cancer, *Ann.Thorac Surg*, 1999. 68(1): p. 188-193., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10421139>
738. Gould, P. M., Bonner, J. A., Sawyer, T. E., Deschamps, C., Lange, C. M., Li, H., Patterns of failure and overall survival in patients with completely resected T3 N0 M0 non-small cell lung cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999. 45(1): p. 91-95., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10477011>
739. Goldstraw, P., Chansky, K., Crowley, J., Rami-Porta, R., Asamura, H., Eberhardt, W. E., et.al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer, *J Thorac Oncol*, 2016. 11(1): p. 39-51., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26762738>
740. Ginsberg, R. J., Hill, L. D., Eagan, R. T., Thomas, P., Mountain, C. F., Deslauriers, J., et.al. Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1983. 86(5): p. 654-658., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6632940>
741. Deslauriers, J., Ginsberg, R. J., Piantadosi, S., Fournier, B., Prospective assessment of 30-day operative morbidity for surgical resections in lung cancer, *Chest*, 1994. 106(6 Suppl): p. 329S-330S., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7988256>
742. Whittle, J., Steinberg, E. P., Anderson, G. F., Herbert, R., Use of Medicare claims data to evaluate outcomes in elderly patients undergoing lung resection for lung cancer, *Chest*, 1991. 100(3): p. 729-734., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1889265>
743. Thomas, P., Piraux, M., Jacques, L. F., Gregoire, J., Bedard, P., Deslauriers, J., Clinical patterns and trends of outcome of elderly patients with bronchogenic carcinoma, *Eur J Cardiothorac.Surg.*, 1998. 13(3): p. 266-274., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9628376>

744. von Knorring, J., Lepantalo, M., Lindgren, L., Lindfors, O., Cardiac arrhythmias and myocardial ischemia after thoracotomy for lung cancer, *Ann.Thorac.Surg.*, 1992. 53(4): p. 642-647., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1554274>
745. Romano, P. S., Mark, D. H., Patient and hospital characteristics related to in-hospital mortality after lung cancer resection, *Chest*, 1992. 101(5): p. 1332-1337., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1582293>
746. Martini, N., Bains, M. S., Burt, M. E., Zakowski, M. F., McCormack, P., Rusch, V. W., et.al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer, *J Thorac.Cardio-vasc.Surg.*, 1995. 109(1): p. 120-129., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7815787>
747. Deslauriers, J., Ginsberg, R. J., Dubois, P., Beaulieu, M., Goldberg, M., Piraux, M., Current operative morbidity associated with elective surgical resection for lung cancer, *Can.J Surg*, 1989. 32(5): p. 335-339., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2766139>
748. Damhuis, R. A., Schutte, P. R., Resection rates and postoperative mortality in 7,899 patients with lung cancer, *Eur Respir.J*, 1996. 9(1): p. 7-10., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8834326>
749. Duque, J. L., Ramos, G., Castrodeza, J., Cerezal, J., Castanedo, M., Yuste, M. G., et.al. Early complications in surgical treatment of lung cancer: a prospective, multicenter study. Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogenico de la Sociedad Espanola de Neumologia y Cirugia Toracica, *Ann.Thorac.Surg.*, 1997. 63(4): p. 944-950., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9124968>
750. Silvestri, G. A., Handy, J., Lackland, D., Corley, E., Reed, C. E., Specialists achieve better outcomes than generalists for lung cancer surgery, *Chest*, 1998. 114(3): p. 675-680., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9743149>
751. Wada, H., Nakamura, T., Nakamoto, K., Maeda, M., Watanabe, Y., Thirty-day operative mortality for thoracotomy in lung cancer, *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 1998. 115(1): p. 70-73., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9451047>
752. van Rens, M. T., de la Riviere, A. B., Elbers, H. R., van den Bosch, J. M., Prognostic assessment of 2,361 patients who underwent pulmonary resection for non-small cell lung cancer, stage I, II, and IIIA, *Chest*, 2000. 117(2): p. 374-379., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10669677>
753. Onishi, H., Shirato, H., Nagata, Y., Hiraoka, M., Fujino, M., Gomi, K., et.al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery?, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. 81 (5)(5): p. 1352-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20638194/>
754. Chang, Joe Y., Senan, Suresh, Paul, Marinus A., Mehran, Reza J., Louie, Alexander V., Balter, Peter, et.al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials, *The Lancet Oncology*, 2015. 16(6): p. 630-637., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25981812>
755. Chang, JY, Mehran, RJ, Feng, L, Verma, V, Liao, Z, Welsh, JW, et.al. Stereotactic ablative radiotherapy for operable stage I non-small-cell lung cancer (revised STARS): long-term results of a single-arm, prospective trial with prespecified comparison to surgery., *Lancet Oncol*, 2021. 22 (10)(10): p. 1448-1457., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34529930/>
756. Li, H, Shen, Y, Wu, Y, Cai, S, Zhu, Y, Chen, S, et.al. Stereotactic Body Radiotherapy Versus Surgery for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer., *J Surg Res*, 2019. 243 (): p. 346-353., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31277011/>
757. Izbicki, J. R., Passlick, B., Pantel, K., Pichlmeier, U., Hosch, S. B., Karg, O., et.al. Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of a prospective randomized trial, *Ann.Surg.*, 1998. 227(1): p. 138-144., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9445122>

758. Wright, G., Manser, R. L., Byrnes, G., Hart, D., Campbell, D. A., Surgery for non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials, *Thorax*, 2006. 61(7): p. 597-603., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16449262>
759. Depierre, A., Milleron, B., Moro-Sibilot, D., Chevret, S., Quoix, E., Lebeau, B., et.al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer (Comment see De-Pas, T. et al. and Mok, T. et al., *J Clin Oncol* Vol. 20, 2603-4 and 2604-5), *J Clin Oncol*, 2002. 20(1): p. 247-253., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773176>
760. Nicolson, M., Gilligan, D., Smith, I., Groen, H., Manegold, C., van Meerbeeck, J., et.al. Pre-operative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): First results of the MRC LU22/NVALT/EORTC 08012 multi-centre randomised trial, *J Clin Oncol*, 2007. 25(18S): p. 7518., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17544497>
761. Scagliotti, G. V., Pastorino, U., Vansteenkiste, J. F., Spaggiari, L., Facciolo, F., Orłowski, T. M., et.al. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer, *J Clin Oncol*, 2012. 30(2): p. 172-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22124104>
762. Felip, E., Rosell, R., Maestre, J. A., Rodriguez-Paniagua, J. M., Moran, T., Astudillo, J., et.al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer, *J Clin Oncol*, 2010. 28(19): p. 3138-45., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20516435>
763. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data, *Lancet*, 2014. 383(9928): p. 1561-71., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24576776>
764. Pisters, K., Vallieres, E., Bunn, P. A., Crowley, J., Chansky, K., et.al. S9900: Surgery alone or surgery plus induction (ind) paclitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Follow-up on a phase III trial, *J Clin Oncol*, 2007. 25(No 18S (Suppl)): p. 7520.
765. Song, WA, Zhou, NK, Wang, W, Chu, XY, Liang, CY, Tian, XD, et.al. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials., *J Thorac Oncol*, 2010. 5 (4)(4): p. 510-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20107424/>
766. Sedrakyan, A., Van Der, Meulen J., O'Byrne, K., Prendiville, J., Hill, J., Treasure, T., Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis, *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 2004. 128(3): p. 414-419., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15354101>
767. Pignon, J. P., Stewart, L. A., Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb nonsmall cell lung cancer: a meta-analysis (Comment to Marino, P, *Cancer*, Vol. 76, p. 593 - 601), *Cancer*, 1996. 77(11): p. 2413-2414., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625152>
768. West, H, McCleod, M, Hussein, M, Morabito, A, Rittmeyer, A, Conter, HJ, et.al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IM-power130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial., *Lancet Oncol*, 2019. 20 (7)(7): p. 924-937., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31122901/>
769. Burdett, S, Pignon, JP, Tierney, J, Tribodet, H, Stewart, L, Le Pechoux, C, et.al. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer., *Cochrane Database Syst Rev*, 2015. (3)(3): p. CD011430., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25730344/>

770. Arriagada, R, Auperin, A, Burdett, S, Higgins, JP, Johnson, DH, Le Chevalier, T, et.al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data., *Lancet*, 2010. 375 (9722)(9722): p. 1267-77., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20338627/>
771. Wu, YL, Tsuboi, M, He, J, John, T, Grohe, C, Majem, M, et.al. Osimertinib in Resected , *N Engl J Med*, 2020. 383 (18)(18): p. 1711-1723., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955177/>
772. Tsuboi, M, Herbst, RS, John, T, Kato, T, Majem, M, Grohé, C, et.al. Overall Survival with Osimertinib in Resected , *N Engl J Med*, 2023. 389 (2)(2): p. 137-147., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37272535/>
773. Lung Cancer Study, Group, The benefit of adjuvant treatment for resected locally advanced non-small-cell lung cancer. The Lung Cancer Study Group, *J Clin Oncol*, 1988. 6(1): p. 9-17., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2891798>
774. Niiranen, A., Niitamo-Korhonen, S., Kouri, M., Assendelft, A., Mattson, K., Pyrhonen, S., Adjuvant chemotherapy after radical surgery for non-small-cell lung cancer: a randomized study, *J.Clin.Oncol.*, 1992. 10(12): p. 1927-1932., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1333518>
775. Feld, R., Rubinstein, L., Thomas, P. A., Adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with completely resected stage I non-small cell lung cancer. An LCSG Trial, *Chest*, 1994. 106(6 Suppl): p. 307S-309S., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7988250>
776. Scagliotti, G. V., Fossati, R., Torri, V., Crino, L., Giaccone, G., Silvano, G., et.al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer, *J.Natl.Cancer Inst.*, 2003. 95(19): p. 1453-1461., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14519751>
777. Postmus, P. E., Scagliotti, G., Groen, H. J., Gozzelino, F., Burghouts, J. T., Curran, D., et.al. Standard versus alternating non-cross-resistant chemotherapy in extensive small cell lung cancer: an EORTC Phase III trial, *Eur J Cancer*, 1996. 32A(9): p. 1498-1503., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911108>
778. Roselli, M., Mariotti, S., Ferroni, P., Laudisi, A., Mineo, D., Pompeo, E., et.al. Postsurgical chemotherapy in stage IB nonsmall cell lung cancer: Long-term survival in a randomized study, *Int.J.Cancer*, 2006. 119(4): p. 955-960., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16550600>
779. Winton, T., Livingston, R., Johnson, D., Rigas, J., Johnston, M., Butts, C., et.al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer, *N.Engl.J.Med.*, 2005. 352(25): p. 2589-2597., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15972865>
780. Douillard, J. Y., Rosell, R., De Lena, M., Carpagnano, F., Ramlau, R., Gonzales-Larriba, J. L., et.al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial, *Lancet Oncol*, 2006. 7(9): p. 719-27., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945766>
781. Strauss, G. M., Herndon, J. E., Maddaus, M. A., et al., Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Update of Cancer and Leukemia Group B protocol 9633, *J.Clin.Oncol.*, 2006. 24(18S): p. 7007., https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.7007
782. Pignon, J. P., Tribodet, H., Scagliotti, G. V., Douillard, J. Y., Shepherd, F. A., Stephens, R. J., et.al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): A pooled analysis of five randomized clinical trials including 4,584 patients (2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I.), *J Clin Oncol*, 2006. 24(No 18S): p. 7008., https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.7008

783. Mineo, T. C., Ambrogi, V., Corsaro, V., Roselli, M., Postoperative adjuvant therapy for stage IB non-small-cell lung cancer, *Eur.J.Cardi thorac.Surg.*, 2001. 20(2): p. 378-384., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11463561>
784. Tsutani, Yasuhiro, Imai, Kentaro, Ito, Hiroyuki, Mima, Takahiro, Miyata, Yoshihiro, Ikeda, Norihiko, et.al. Adjuvant chemotherapy for pathological stage I non-small cell lung cancer with high-risk factors for recurrence: A multicenter study. *Wolters Kluwer, Journal of Clinical Oncology*, 2019. 37(15_suppl): p. 8500 - 8500., https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8500
785. Wu, YL, Tsuboi, M, He, J, John, T, Grohe, C, Majem, M, et.al. Osimertinib in Resected , *N Engl J Med*, 2020. 383 (18)(18): p. 1711-1723., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955177/>
786. Sirzen, F., Kjellen, E., Sorenson, S., Cavallin-Stahl, E., A systematic overview of radiation therapy effects in non-small cell lung cancer, *Acta Oncol.*, 2003. 42(5-6): p. 493-515., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596509>
787. Bradley, J. D., Paulus, R., Graham, M. V., Ettinger, D. S., Johnstone, D. W., Pilepich, M. V., et.al. Phase II trial of postoperative adjuvant paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in resected stage II and IIIA non-small-cell lung cancer: promising long-term results of the Radiation Therapy Oncology Group--RTOG 9705, *J Clin Oncol*, 2005. 23(15): p. 3480-3487., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908657>
788. Dautzenberg, B., Chastang, C., Arriagada, R., Le Chevalier, T., Belpomme, D., Hurdebourcq, M., et.al. Adjuvant radiotherapy versus combined sequential chemotherapy followed by radiotherapy in the treatment of resected nonsmall cell lung carcinoma. A randomized trial of 267 patients. *GETCB (Groupe d'Etude et de Traitement des Cancers Bronchiques), Cancer*, 1995. 76(5): p. 779-786., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625180>
789. Wakelee, H. A., Stephenson, P., Keller, S. M., Wagner, H., Herskovic, A., Komaki, R., et.al. Post-operative radiotherapy (PORT) or chemoradiotherapy (CPORT) following resection of stages II and IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC) does not increase the expected risk of death from intercurrent disease (DID) in Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial E3590, *Lung Cancer*, 2005. 48(3): p. 389-397., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15893008>
790. Trodella, L., Granone, P., Valente, S., Valentini, V., Balducci, M., Mantini, G., et.al. Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: definitive results of a phase III randomized trial, *Radiother.Oncol.*, 2002. 62(1): p. 11-19., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11830308>
791. Rusch, V. W., Giroux, D. J., Kraut, M. J., Crowley, J., Hazuka, M., Winton, T., et.al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160), *J.Clin.Oncol.*, 2007. 25(3): p. 313-318., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17235046>
792. Buder, SI, Shackcloth, M, Woolley, S, Does induction chemoradiotherapy increase survival in patients with Pancoast tumour?, *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2016. 23 (5)(5): p. 821-825., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27365009/>
793. Antonia, S. J., Villegas, A., Daniel, D., Vicente, D., Murakami, S., Hui, R., et.al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC, *N Engl J Med*, 2018. 379(24): p. 2342-2350., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280658/>
794. Setzer, M, Robinson, LA, Vrionis, FD, Management of locally advanced pancoast (superior sulcus) tumors with spine involvement., *Cancer Control*, 2014. 21 (2)(2): p. 158-67., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24667403/>
795. Blaauwgeers, JL, Kappers, I, Klomp, HM, Belderbos, JS, Dijkstra, LM, Smit, EF, et.al. Complete pathological response is predictive for clinical outcome after tri-modality therapy for carcinomas

- of the superior pulmonary sulcus., *Virchows Arch*, 2013. 462 (5)(5): p. 547-56., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23549732/>
796. Marra, A., Eberhardt, W., Pöttgen, C., Theegarten, D., Korfee, S., Gauler, T., et.al. Induction chemotherapy, concurrent chemoradiation and surgery for Pancoast tumour, *Eur Respir J*, 2007. 29(1): p. 117-126., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971407>
797. Eberhardt, WE, Pöttgen, C, Gauler, TC, Friedel, G, Veit, S, Heinrich, V, et.al. Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPA-TUE)., *J Clin Oncol*, 2015. 33 (35)(35): p. 4194-201., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26527789/>
798. Martini, N., Kris, M. G., Flehinger, B. J., Gralla, R. J., Bains, M. S., Burt, M. E., et.al. Preoperative chemotherapy for stage IIIa (N2) lung cancer: the Sloan-Kettering experience with 136 patients, *Ann. Thorac Surg*, 1993. 55(6): p. 1365-1373., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8390230>
799. Kernstine, Kemp H., Moon, James, Kraut, Michael J., Pisters, Katherine M. W., Sonett, Joshua R., Rusch, Valerie W., et.al. Trimodality therapy for superior sulcus non-small cell lung cancer: Southwest Oncology Group-Intergroup Trial S0220, *The Annals of thoracic surgery*, 2014. 98(2): p. 402-410., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24980603>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4122593/>
800. Aokage, K, Tsuboi, M, Zenke, Y, Horinouchi, H, Nakamura, N, Ishikura, S, et.al. Study protocol for JCOG1807C (DEEP OCEAN): a interventional prospective trial to evaluate the efficacy and safety of durvalumab before and after operation or durvalumab as maintenance therapy after chemoradiotherapy against superior sulcus non-small cell lung cancer., *Jpn J Clin Oncol*, 2022. 52 (4)(4): p. 383-387., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34999817/>
801. Wu, Y, Verma, V, Gay, CM, Chen, Y, Liang, F, Lin, Q, et.al. Neoadjuvant immunotherapy for advanced, resectable non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis., *Cancer*, 2023. 129 (13)(13): p. 1969-1985., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36994945/>
802. Detterbeck, FC, Boffa, DJ, Kim, AW, Tanoue, LT, The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification., *Chest*, 2017. 151 (1)(1): p. 193-203., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27780786/>
803. Andre, F, Grunenwald, D, Pignon, JP, Dujon, A, Pujol, JL, Brichon, PY, et.al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications., *J Clin Oncol*, 2000. 18 (16)(16): p. 2981-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10944131/>
804. Asamura, H, Chansky, K, Crowley, J, Goldstraw, P, Rusch, VW, Vansteenkiste, JF, et.al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer., *J Thorac Oncol*, 2015. 10 (12)(12): p. 1675-84., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26709477/>
805. Pepe, C, Hasan, B, Winton, TL, Seymour, L, Graham, B, Livingston, RB, et.al. Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients: National Cancer Institute of Canada and Intergroup Study JBR.10., *J Clin Oncol*, 2007. 25 (12)(12): p. 1553-61., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17442999/>
806. Früh, M, Rolland, E, Pignon, JP, Seymour, L, Ding, K, Tribodet, H, et.al. Pooled analysis of the effect of age on adjuvant cisplatin-based chemotherapy for completely resected non-small-cell lung cancer., *J Clin Oncol*, 2008. 26 (21)(21): p. 3573-81., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18640938/>
807. Cuffe, S, Booth, CM, Peng, Y, Darling, GE, Li, G, Kong, W, et.al. Adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer in the elderly: a population-based study in Ontario, Canada., *J Clin Oncol*, 2012. 30 (15)(15): p. 1813-21., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22529258/>

808. Rocha Lima, CM, Herndon, JE, Kosty, M, Clamon, G, Green, MR, Therapy choices among older patients with lung carcinoma: an evaluation of two trials of the Cancer and Leukemia Group B., Cancer, 2002. 94 (1)(1): p. 181-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11815975/>
809. Schild, SE, Stella, PJ, Geyer, SM, Bonner, JA, McGinnis, WL, Mailliard, JA, et.al. The outcome of combined-modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer in the elderly., J Clin Oncol, 2003. 21 (17)(17): p. 3201-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12874270/>
810. Jalal, SI, Riggs, HD, Melnyk, A, Richards, D, Agarwala, A, Neubauer, M, et.al. Updated survival and outcomes for older adults with inoperable stage III non-small-cell lung cancer treated with cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel: analysis of a phase III trial from the Hoosier Oncology Group (HOG) and US Oncology., Ann Oncol, 2012. 23 (7)(7): p. 1730-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22156624/>
811. Takigawa, N, Kiura, K, Segawa, Y, Hotta, K, Tamaoki, A, Tokuda, Y, et.al. Benefits and adverse events among elderly patients receiving concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: analysis of the Okayama Lung Cancer Study Group trial 0007., J Thorac Oncol, 2011. 6 (6)(6): p. 1087-91., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21415777/>
812. Stinchcombe, TE, Zhang, Y, Vokes, EE, Schiller, JH, Bradley, JD, Kelly, K, et.al. Pooled Analysis of Individual Patient Data on Concurrent Chemoradiotherapy for Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer in Elderly Patients Compared With Younger Patients Who Participated in US National Cancer Institute Cooperative Group Studies., J Clin Oncol, 2017. 35 (25)(25): p. 2885-2892., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28493811/>
813. Atagi, S, Kawahara, M, Yokoyama, A, Okamoto, H, Yamamoto, N, Ohe, Y, et.al. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301)., Lancet Oncol, 2012. 13 (7)(7): p. 671-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22622008/>
814. Atagi, S, Mizusawa, J, Ishikura, S, Takahashi, T, Okamoto, H, Tanaka, H, et.al. Chemoradiotherapy in Elderly Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Follow-Up of a Randomized Trial (JCOG0301)., Clin Lung Cancer, 2018. 19 (5)(5): p. e619-e627., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29887243/>
815. Balducci, L, Beghe, C, The application of the principles of geriatrics to the management of the older person with cancer., Crit Rev Oncol Hematol, 2000. 35 (3)(3): p. 147-54., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10960797/>
816. Saliba, D, Elliott, M, Rubenstein, LZ, Solomon, DH, Young, RT, Kamberg, CJ, et.al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community., J Am Geriatr Soc, 2001. 49 (12)(12): p. 1691-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11844005/>
817. Antonio, M, Saldaña, J, Linares, J, Ruffinelli, JC, Palmero, R, Navarro, A, et.al. Geriatric assessment may help decision-making in elderly patients with inoperable, locally advanced non-small-cell lung cancer., Br J Cancer, 2018. 118 (5)(5): p. 639-647., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29381689/>
818. Kim, IH, Lee, GD, Choi, S, Kim, HR, Kim, YH, Kim, DK, et.al. Validation Study for the N Descriptor of the Newly Proposed Ninth Edition of the TNM Staging System Proposed by the International Association for the Study of Lung Cancer., J Thorac Oncol, 2024. 19 (8)(8): p. 1218-1227., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38614456/>
819. Houda, I, Bahce, I, Dickhoff, C, Kroese, TE, Kroeze, SGC, Mariolo, AV, et.al. An international and multidisciplinary EORTC survey on resectability of stage III non-small cell lung cancer., Lung Cancer, 2025. 199 (0): p. 108061., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39705827/>
820. Kim, SS, Cooke, DT, Kidane, B, Tapias, LF, Lazar, JF, Awori Hayanga, JW, et.al. The Society of Thoracic Surgeons Expert Consensus on the Multidisciplinary Management and Resectability of Locally

- Advanced Non-small Cell Lung Cancer., Ann Thorac Surg, 2025. 119 (1)(1): p. 16-33., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39424119/>
821. De Leyn, P, Doms, C, Kuzdzal, J, Lardinois, D, Passlick, B, Rami-Porta, R, et.al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer., Eur J Cardiothorac Surg, 2014. 45 (5)(5): p. 787-98., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24578407/>
822. Riquet, M, Bagan, P, Le Pimpec Barthes, F, Banu, E, Scotte, F, Foucault, C, et.al. Completely resected non-small cell lung cancer: reconsidering prognostic value and significance of N2 metastases., Ann Thorac Surg, 2007. 84 (6)(6): p. 1818-24., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18036891/>
823. Forde, PM, Spicer, JD, Provencio, M, Mitsudomi, T, Awad, MM, Wang, C, et.al. Overall Survival with Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Lung Cancer., N Engl J Med, 2025. 393 (8)(8): p. 741-752., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40454642/>
824. Forde, PM, Spicer, J, Lu, S, Provencio, M, Mitsudomi, T, Awad, MM, et.al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer., N Engl J Med, 2022. 386 (21)(21): p. 1973-1985., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35403841/>
825. Heymach, JV, Harpole, D, Mitsudomi, T, Taube, JM, Galffy, G, Hochmair, M, et.al. Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer., N Engl J Med, 2023. 389 (18)(18): p. 1672-1684., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37870974/>
826. Spicer, JD, Garassino, MC, Wakelee, H, Liberman, M, Kato, T, Tsuboi, M, et.al. Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-671): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial., Lancet, 2024. 404 (10459)(10459): p. 1240-1252., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39288781/>
827. Cascone, T, Awad, MM, Spicer, JD, He, J, Lu, S, Sepesi, B, et.al. Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer., N Engl J Med, 2024. 390 (19)(19): p. 1756-1769., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38749033/>
828. Spigel, DR, Faivre-Finn, C, Gray, JE, Vicente, D, Planchard, D, Paz-Ares, L, et.al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer., J Clin Oncol, 2022. 40 (12)(12): p. 1301-1311., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35108059/>
829. Gray, JE, Villegas, A, Daniel, D, Vicente, D, Murakami, S, Hui, R, et.al. Three-Year Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-Update from PACIFIC., J Thorac Oncol, 2020. 15 (2)(2): p. 288-293., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31622733/>
830. Putora, PM, Leskow, P, McDonald, F, Batchelor, T, Evison, M, International guidelines on stage III N2 nonsmall cell lung cancer: surgery or radiotherapy?, ERJ Open Res, 2020. 6 (1)(1):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32083114/>
831. Glatzer, M, Leskow, P, Caparrotti, F, Elicin, O, Furrer, M, Gambazzi, F, et.al. Stage III N2 non-small cell lung cancer treatment: decision-making among surgeons and radiation oncologists., Transl Lung Cancer Res, 2021. 10 (4)(4): p. 1960-1968., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34012806/>
832. Etienne, H, Battilana, B, Spicer, J, Werner, RS, Opitz, I, Defining resectability: When do you try to take it out?, JTCVS Open, 2024. 19 (0): p. 338-346., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39015436/>
833. Eichhorn, F, Zaatar, M, Oggiano, M, Welter, S, Koryllos, A, Klotz, L, [Perioperative Therapy for Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer: Delphi Expert Consensus of the German Society for Thoracic Surgery]., Zentralbl Chir, 2025. 0():, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40774321/>

834. Brunelli, A, Charloux, A, Bolliger, CT, Rocco, G, Sculier, JP, Varela, G, et.al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy)., *Eur Respir J*, 2009. 34 (1)(1): p. 17-41., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19567600/>
835. Orlandi, R, Degiovanni, S, Uslenghi, C, Anghinelli, A, Besana, P, Palleschi, A, Pulmonary function prediction in lung cancer resection candidates: the latest insights., *Breathe (Sheff)*, 2025. 21 (3)(3): p. 250041., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40673067/>
836. Brunelli, A, Kim, AW, Berger, KI, Addrizzo-Harris, DJ, Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines., *Chest*, 2013. 143 (5 Suppl)(5 Suppl): p. e166S-e190S., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23649437/>
837. Rami-Porta, R, Wittekind, C, Goldstraw, P, Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition., *Lung Cancer*, 2005. 49 (1)(1): p. 25-33., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15949587/>
838. Kidane, B, Bott, M, Spicer, J, Backhus, L, Chافت, J, Chudgar, N, et.al. The American Association for Thoracic Surgery (AATS) 2023 Expert Consensus Document: Staging and multidisciplinary management of patients with early-stage non-small cell lung cancer., *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2023. 166 (3)(3): p. 637-654., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37306641/>
839. Daly, ME, Singh, N, Ismaila, N, Management of Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update., *J Clin Oncol*, 2024. 42 (25)(25): p. 3058-3060., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39042842/>
840. Aigner, C, Baldes, N, Begic, M, Doerr, F, Hoda, MA, Bölükbas, S, Current perspective on resectability in stage III locally advanced NSCLC - The thoracic surgeons' view., *Eur J Cancer*, 2025. 221 (0): p. 115426., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40239401/>
841. Lorenzi, W, Mercier, O, The role of extracorporeal life support in extended lung resections for non-small cell lung cancer: a narrative review., *J Thorac Dis*, 2023. 15 (9)(9): p. 5232-5238., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37868859/>
842. D'Andrilli, A, Tralbalza Marinucci, B, Ciccone, AM, Ibrahim, M, Andreotti, C, Messa, F, et.al. Carinal Reconstruction for Lung Cancer and Airway Tumors: Long-term Results., *Ann Thorac Surg*, 2025. 120 (2)(2): p. 271-281., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39447856/>
843. Provencio, M, Nadal, E, Insa, A, García-Campelo, MR, Casal-Rubio, J, Dómine, M, et.al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial., *Lancet Oncol*, 2020. 21 (11)(11): p. 1413-1422., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32979984/>
844. Provencio, Mariano, Awad, Mark M., Spicer, Jonathan, Janssens, Annelies, Moiseenko, Fedor Vladimirovich, Gao, Yang, et.al. Clinical outcomes with perioperative nivolumab (NIVO) by nodal status among patients (pts) with stage III resectable NSCLC: Results from the phase 3 CheckMate 77T study. Wolters Kluwer, *Journal of Clinical Oncology*, 2024. 42(17_suppl): p. LBA8007 - LBA8007., https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA8007
845. Albain, K. S., Swann, R. S., Rusch, V. W., Turrisi, A. T., 3rd, Shepherd, F. A., Smith, C., et.al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial, *Lancet*, 2009. 374(9687): p. 379-86., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632716>
846. Rusch, VW, Crowley, J, Giroux, DJ, Goldstraw, P, Im, JG, Tsuboi, M, et.al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer., *J Thorac Oncol*, 2007. 2 (7)(7): p. 603-12., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17607115/>

847. Silvestri, G. A., Gonzalez, A. V., Jantz, M. A., Margolis, M. L., Gould, M. K., Tanoue, L. T., et.al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines, Chest, 2013. 143(5 Suppl): p. e211S-50S., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649440>
848. Dehing-Oberije, C, De Ruyscher, D, van der Weide, H, Hochstenbag, M, Bootsma, G, Geraedts, W, et.al. Tumor volume combined with number of positive lymph node stations is a more important prognostic factor than TNM stage for survival of non-small-cell lung cancer patients treated with (chemo)radiotherapy., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. 70 (4)(4): p. 1039-44., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17889446/>
849. Hishida, T, Yoshida, J, Nishimura, M, Nishiwaki, Y, Nagai, K, Problems in the current diagnostic standards of clinical N1 non-small cell lung cancer., Thorax, 2008. 63 (6)(6): p. 526-31., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18024539/>
850. Wang, J, Welch, K, Wang, L, Kong, FM, Negative predictive value of positron emission tomography and computed tomography for stage T1-2N0 non-small-cell lung cancer: a meta-analysis., Clin Lung Cancer, 2012. 13 (2)(2): p. 81-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22056226/>
851. Gómez-Caro, A, Boada, M, Cabañas, M, Sanchez, M, Arguis, P, Lomeña, F, et.al. False-negative rate after positron emission tomography/computer tomography scan for mediastinal staging in cl stage non-small-cell lung cancer., Eur J Cardiothorac Surg, 2012. 42 (1)(1): p. 93-100; discussion 100., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22290911/>
852. Pieterman, RM, van Putten, JW, Meuzelaar, JJ, Mooyaart, EL, Vaalburg, W, Koëter, GH, et.al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography., N Engl J Med, 2000. 343 (4)(4): p. 254-61., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10911007/>
853. De Leyn, P, Stroobants, S, De Wever, W, Lerut, T, Coosemans, W, Decker, G, et.al. Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared with remediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 Non-small-cell lung cancer: a Leuven Lung Cancer Group Study., J Clin Oncol, 2006. 24 (21)(21): p. 3333-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16849747/>
854. Fischer, B, Lassen, U, Mortensen, J, Larsen, S, Loft, A, Bertelsen, A, et.al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT., N Engl J Med, 2009. 361 (1)(1): p. 32-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19571281/>
855. Fischer, BM, Mortensen, J, Hansen, H, Vilmann, P, Larsen, SS, Loft, A, et.al. Multimodality approach to mediastinal staging in non-small cell lung cancer. Faults and benefits of PET-CT: a randomised trial., Thorax, 2011. 66 (4)(4): p. 294-300., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21169287/>
856. Annema, Jouke T., van Meerbeeck, Jan P., Rintoul, Robert C., Doooms, Christophe, Deschepper, Ellen, Dekkers, Olaf M., et.al. Mediastinoscopy vs Endosonography for Mediastinal Nodal Staging of Lung Cancer: A Randomized Trial, JAMA, 2010. 304(20): p. 2245 - 2252., <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1705>
857. Yasufuku, K, Pierre, A, Darling, G, de Perrot, M, Waddell, T, Johnston, M, et.al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer., J Thorac Cardiovasc Surg, 2011. 142 (6)(6): p. 1393-400.e1., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21963329/>
858. Herth, FJ, Eberhardt, R, Krasnik, M, Ernst, A, Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography-normal mediastinum in patients with lung cancer., Chest, 2008. 133 (4)(4): p. 887-91., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18263680/>

859. Bousema, JE, van Dorp, M, Noyez, VJMJ, Dijkgraaf, MGW, Annema, JT, van den Broek, FJC, Unforeseen N2 Disease after Negative Endosonography Findings with or without Confirmatory Mediastinoscopy in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis., J Thorac Oncol, 2019. 14 (6)(6): p. 979-992., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30905829/>
860. Tokito, T, Azuma, K, Kawahara, A, Ishii, H, Yamada, K, Matsuo, N, et.al. Predictive relevance of PD-L1 expression combined with CD8+ TIL density in stage III non-small cell lung cancer patients receiving concurrent chemoradiotherapy., Eur J Cancer, 2016. 55 (): p. 7-14., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26771872/>
861. Lin, Steven H., Lin, Yan, Price, Justina, Parker, Matthew, Gomez, Daniel Richard, Welsh, James William, et.al. DETERRED: PD-L1 blockade to evaluate the safety of lung cancer therapy using carboplatin, paclitaxel, and radiation combined with MPDL3280A (atezolizumab). Wolters Kluwer, Journal of Clinical Oncology, 2017. 35(15_suppl): p. 3064 - 3064., https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3064
862. Durm, Greg Andrew, Althouse, Sandra K., Sadiq, Ahad Ali, Jalal, Shadia Ibrahim, Jabbour, Salma, Zon, Robin, et.al. Phase II trial of concurrent chemoradiation with consolidation pembrolizumab in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer: Hoosier Cancer Research Network LUN 14-179. Wolters Kluwer, Journal of Clinical Oncology, 2018. 36(15_suppl): p. 8500 - 8500., https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.8500
863. Peters, S, Felip, E, Dafni, U, Belka, C, Guckenberger, M, Irigoyen, A, et.al. Safety evaluation of nivolumab added concurrently to radiotherapy in a standard first line chemo-radiotherapy regimen in stage III non-small cell lung cancer-The ETOP NICOLAS trial., Lung Cancer, 2019. 133 (): p. 83-87., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31200833/>
864. Faivre-Finn, C, Vicente, D, Kurata, T, Planchard, D, Paz-Ares, L, Vansteenkiste, JF, et.al. Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-an Update From the PACIFIC Trial., J Thorac Oncol, 2021. 16 (5)(5): p. 860-867., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33476803/>
865. Antonia, SJ, Villegas, A, Daniel, D, Vicente, D, Murakami, S, Hui, R, et.al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC., N Engl J Med, 2018. 379 (24)(24): p. 2342-2350., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280658/>
866. Hui, R, Özgüroğlu, M, Villegas, A, Daniel, D, Vicente, D, Murakami, S, et.al. Patient-reported outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III, unresectable non-small-cell lung cancer (PACIFIC): a randomised, controlled, phase 3 study., Lancet Oncol, 2019. 20 (12)(12): p. 1670-1680., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31601496/>
867. Paz-Ares, L, Spira, A, Raben, D, Planchard, D, Cho, BC, Özgüroğlu, M, et.al. Outcomes with durvalumab by tumour PD-L1 expression in unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in the PACIFIC trial., Ann Oncol, 2020. 31 (6)(6): p. 798-806., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32209338/>
868. Ghysen, K, Vansteenkiste, J, Immunotherapy in patients with early stage resectable nonsmall cell lung cancer., Curr Opin Oncol, 2019. 31 (1)(1): p. 13-17., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30325753/>
869. Vansteenkiste, J, Wauters, E, Reymen, B, Ackermann, CJ, Peters, S, De Ruysscher, D, Current status of immune checkpoint inhibition in early-stage NSCLC., Ann Oncol, 2019. 30 (8)(8): p. 1244-1253., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31143921/>
870. Forde, PM, Chaft, JE, Smith, KN, Anagnostou, V, Cottrell, TR, Hellmann, MD, et.al. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer., N Engl J Med, 2018. 378 (21)(21): p. 1976-1986., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29658848/>
871. Hill, A, Gong, J, Wilczynski, S, Mirza, R, Erhunmwunsee, L, Salgia, R, Complete Pathologic Response When Adding Pembrolizumab to Neoadjuvant Chemotherapy in Stage IIIA Non-Small-Cell

- Lung Cancer., J Oncol Pract, 2018. 14 (9)(9): p. 569-571., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30044685/>
872. Shu, CA, Gainor, JF, Awad, MM, Chiu, Z, Grigg, CM, Pabani, A, et.al. Neoadjuvant atezolizumab and chemotherapy in patients with resectable non-small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial., Lancet Oncol, 2020. 21 (6)(6): p. 786-795., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32386568/>
873. Kwiatkowski, David J., Rusch, Valerie W., Chaft, Jamie E., Johnson, Bruce E., Nicholas, Alan, Wistuba, Ignacio Ivan, et.al. Neoadjuvant atezolizumab in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim analysis and biomarker data from a multicenter study (LCMC3), Journal of Clinical Oncology, 2019. 37(15_suppl): p. 8503-8503., https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8503
874. Felip, E, Altorki, N, Zhou, C, Csösz, T, Vynnychenko, I, Goloborodko, O, et.al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IM-power010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial., Lancet, 2021. 398 (10308)(10308): p. 1344-1357., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34555333/>
875. Goss, GD, O'Callaghan, C, Lorimer, I, Tsao, MS, Masters, GA, Jett, J, et.al. Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer: results of the NCIC CTG BR19 study., J Clin Oncol, 2013. 31 (27)(27): p. 3320-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23980091/>
876. Tsuboi, M, Kato, H, Nagai, K, Tsuchiya, R, Wada, H, Tada, H, et.al. Gefitinib in the adjuvant setting: safety results from a phase III study in patients with completely resected non-small cell lung cancer., Anticancer Drugs, 2005. 16 (10)(10): p. 1123-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16222155/>
877. Pennell, NA, Neal, JW, Chaft, JE, Azzoli, CG, Jänne, PA, Govindan, R, et.al. SELECT: A Phase II Trial of Adjuvant Erlotinib in Patients With Resected Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer., J Clin Oncol, 2019. 37 (2)(2): p. 97-104., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30444685/>
878. D'Angelo, SP, Janjigian, YY, Ahye, N, Riely, GJ, Chaft, JE, Sima, CS, et.al. Distinct clinical course of EGFR-mutant resected lung cancers: results of testing of 1118 surgical specimens and effects of adjuvant gefitinib and erlotinib., J Thorac Oncol, 2012. 7 (12)(12): p. 1815-1822., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23154553/>
879. Janjigian, YY, Park, BJ, Zakowski, MF, Ladanyi, M, Pao, W, D'Angelo, SP, et.al. Impact on disease-free survival of adjuvant erlotinib or gefitinib in patients with resected lung adenocarcinomas that harbor EGFR mutations., J Thorac Oncol, 2011. 6 (3)(3): p. 569-75., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21150674/>
880. Kelly, K, Altorki, NK, Eberhardt, WE, O'Brien, ME, Spigel, DR, Crinò, L, et.al. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial., J Clin Oncol, 2015. 33 (34)(34): p. 4007-14., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26324372/>
881. Zhong, WZ, Wang, Q, Mao, WM, Xu, ST, Wu, L, Shen, Y, et.al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIA (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study., Lancet Oncol, 2018. 19 (1)(1): p. 139-148., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29174310/>
882. Wu, Y. L., Tsuboi, M., He, J., John, T., Grohe, C., Majem, M., et.al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer, N Engl J Med, 2020. 383(18): p. 1711-1723., <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2027071>

883. Jelinek, MJ, Aggarwal, C, Adjuvant Osimertinib: A New Standard of Care., *Oncologist*, 2021. 26 (4)(4): p. 263-265., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33301209/>
884. Berghmans, T, Lafitte, JJ, Thiriaux, J, VanHoutte, P, Lecomte, J, Efremidis, A, et.al. Survival is better predicted with a new classification of stage III unresectable non-small cell lung carcinoma treated by chemotherapy and radiotherapy., *Lung Cancer*, 2004. 45 (3)(3): p. 339-48., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15301874/>
885. Werner-Wasik, M, Scott, C, Cox, JD, Sause, WT, Byhardt, RW, Asbell, S, et.al. Recursive partitioning analysis of 1999 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) patients with locally-advanced non-small-cell lung cancer (LA-NSCLC): identification of five groups with different survival., *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. 48 (5)(5): p. 1475-82., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11121651/>
886. Hoffmann, M, Reitz, D, Taugner, J, Roengvoraphoj, O, Käsmann, L, Eze, C, et.al. Blood Parameters Demonstrating a Significant Survival Impact in Patients With Locally Advanced NSCLC Undergoing Definitive Chemoradiotherapy., *Anticancer Res*, 2020. 40 (4)(4): p. 2319-2322., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32234932/>
887. Eberhardt, W., Wilke, H., Stamatis, G., Stuschke, M., Harstrick, A., Menker, H., et.al. Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer: mature results of a phase II trial, *J Clin Oncol*, 1998. 16(2): p. 622-634., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469351>
888. Paesmans, M, [Prognostic factors]., *Rev Mal Respir*, 1998. 15 (3 Pt 2)(3 Pt 2): p. 420-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9690312/>
889. van Laar, M, van Amsterdam, WAC, van Lindert, ASR, de Jong, PA, Verhoeff, JJC, Prognostic factors for overall survival of stage III non-small cell lung cancer patients on computed tomography: A systematic review and meta-analysis., *Radiother Oncol*, 2020. 151 (0): p. 152-175., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32710990/>
890. Gerber, DE, Dahlberg, SE, Sandler, AB, Ahn, DH, Schiller, JH, Brahmer, JR, et.al. Baseline tumour measurements predict survival in advanced non-small cell lung cancer., *Br J Cancer*, 2013. 109 (6)(6): p. 1476-81., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23942074/>
891. Basaki, K, Abe, Y, Aoki, M, Kondo, H, Hatayama, Y, Nakaji, S, Prognostic factors for survival in stage III non-small-cell lung cancer treated with definitive radiation therapy: impact of tumor volume., *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 64 (2)(2): p. 449-54., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16226400/>
892. Zaleska, M, Szturmowicz, M, Zych, J, Roszkowska-Sliz, B, Demkow, U, Langfort, R, et.al. [Elevated serum NSE level in locally advanced and metastatic NSCLC predispose to better response to chemotherapy but worse survival]., *Pneumonol Alergol Pol*, 2010. 78 (1)(1): p. 14-20., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20162514/>
893. Viñolas, N, Molina, R, Galán, MC, Casas, F, Callejas, MA, Filella, X, et.al. Tumor markers in response monitoring and prognosis of non-small cell lung cancer: preliminary report., *Anticancer Res* 18 (1B)(1B): p. 631-4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9584045/>
894. Merle, P, Janicot, H, Filaire, M, Roux, D, Bailly, C, Vincent, C, et.al. Early CYFRA 21-1 variation predicts tumor response to chemotherapy and survival in locally advanced non-small cell lung cancer patients., *Int J Biol Markers* 19 (4)(4): p. 310-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15646838/>
895. Pujol, JL, Molinier, O, Ebert, W, Daurès, JP, Barlesi, F, Buccheri, G, et.al. CYFRA 21-1 is a prognostic determinant in non-small-cell lung cancer: results of a meta-analysis in 2063 patients., *Br J Cancer*, 2004. 90 (11)(11): p. 2097-105., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15150567/>

896. Sher, A, Medavaram, S, Nemesure, B, Clouston, S, Keresztes, R, Risk Stratification of Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Treated with Chemo-Radiotherapy: An Institutional Analysis., *Cancer Manag Res*, 2020. 12 (0): p. 7165-7171., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32848470/>
897. Riquet, M, Mordant, P, Pricopi, C, Legras, A, Foucault, C, Dujon, A, et.al. A review of 250 ten-year survivors after pneumonectomy for non-small-cell lung cancer., *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014. 45 (5)(5): p. 876-81., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24132299/>
898. Skrzypczak, P, Kasprzyk, M, Kamiński, M, Gabryel, P, Ochman, M, Chwalba, A, et.al. Key risk factors for mortality after pneumonectomy for lung cancer: insights from a large single-center cohort study., *J Thorac Dis*, 2025. 17 (7)(7): p. 4536-4549., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40809274/>
899. Deslauriers, J, Grégoire, J, Jacques, LF, Piraux, M, Guojin, L, Lacasse, Y, Sleeve lobectomy versus pneumonectomy for lung cancer: a comparative analysis of survival and sites or recurrences., *Ann Thorac Surg*, 2004. 77 (4)(4): p. 1152-6; discussion 1156., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15063224/>
900. Beauchamp, G, Fundamentals of Standard Sleeve Resection., *Thorac Surg Clin*, 2018. 28 (3)(3): p. 285-289., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30054065/>
901. Chen, J, Soultanis, KM, Sun, F, Gonzalez-Rivas, D, Duan, L, Wu, L, et.al. Outcomes of sleeve lobectomy versus pneumonectomy: A propensity score-matched study., *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021. 162 (6)(6): p. 1619-1628.e4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32919775/>
902. Ma, Z, Dong, A, Fan, J, Cheng, H, Does sleeve lobectomy concomitant with or without pulmonary artery reconstruction (double sleeve) have favorable results for non-small cell lung cancer compared with pneumonectomy? A meta-analysis., *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007. 32 (1)(1): p. 20-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17442581/>
903. Voltolini, L, Gonfiotti, A, Viggiano, D, Borgianni, S, Farronato, A, Bongiolatti, S, Extended sleeve-lobectomy for centrally located locally advanced non-small cell lung cancer is a feasible approach to avoid pneumonectomy., *J Thorac Dis*, 2020. 12 (8)(8): p. 4090-4098., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32944320/>
904. Shen, H, Wang, X, Nie, Y, Zhang, K, Wei, Z, Yang, F, et.al. Minimally invasive surgery versus thoracotomy for resectable stage II and III non-small-cell lung cancers: a systematic review and meta-analysis., *Eur J Cardiothorac Surg*, 2021. 59 (5)(5): p. 940-950., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33370437/>
905. Li, X, Huang, K, Deng, H, Zheng, Q, Xiao, T, Yu, J, et.al. Feasibility and oncological outcomes of video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy for pathologic N2 disease in non-small cell lung cancer: A comprehensive systematic review and meta-analysis., *Thorac Cancer*, 2022. 13 (21)(21): p. 2917-2928., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36102196/>
906. Liu, S, Li, S, Tang, Y, Chen, R, Qiao, G, Minimally invasive surgery vs. open thoracotomy for non-small-cell lung cancer with N2 disease: a systematic review and meta-analysis., *Front Med (Lansanne)*, 2023. 10 (0): p. 1152421., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37324136/>
907. Li, Y, Mei, J, Yang, Z, Guo, C, Liu, C, Liao, H, et.al. Ten-year survival outcomes of video-assisted thoracic surgery , *Transl Lung Cancer Res*, 2024. 13 (9)(9): p. 2162-2174., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39430323/>
908. Chen, T, Chan, EG, Huang, B, Bertolaccini, L, Fernando, HC, Tasoudis, PT, et.al. Outcomes following minimally invasive approaches , *Transl Lung Cancer Res*, 2024. 13 (2)(2): p. 334-344., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38496690/>
909. Pan, H, Chen, H, Kong, W, Ning, J, Ge, Z, Tian, Y, et.al. Video-Assisted Thoracoscopic Surgery Versus Thoracotomy Following Neoadjuvant Immunochemotherapy in Resectable Stage III Non-Small

- Cell Lung Cancer Among Chinese Populations: A Multi-Center Retrospective Cohort Study., Clin Lung Cancer, 2024. 25 (5)(5): p. 395-406.e5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38705833/>
910. Liu, S, Li, S, Tang, Y, Chen, R, Qiao, G, Minimally invasive surgery vs. open thoracotomy for non-small-cell lung cancer with N2 disease: a systematic review and meta-analysis., Front Med (Lausanne), 2023. 10 (): p. 1152421., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37324136/>
911. Tsubokawa, N, Tsutani, Y, Hishida, T, Saji, H, Wakabayashi, M, Endo, M, et.al. Quality comparison of mediastinal lymph node dissection between video-assisted thoracic surgery and open thoracotomy: a supplementary analysis of the phase 3 Japan Clinical Oncology Group 1413 trial†., Eur J Cardiothorac Surg, 2025. 67 (7)(7):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40578313/>
912. Xu, Z, Li, C, Ni, Y, Gu, B, Zhou, H, Luo, Y, et.al. Retrospective comparative study of thoracoscopic lobectomy vs. segmentectomy: Enhancing recovery and lung function in early-stage non-small cell lung cancer., Medicine (Baltimore), 2025. 104 (47)(47): p. e45655., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41305814/>
913. Wang, C, Wu, S, Zhang, R, Jin, K, Qian, Y, Mao, N, et.al. Identifying Lung Cancer Patients Suitable for Segmentectomy: A Brief Review., Front Surg, 2021. 8 (): p. 637441., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34307441/>
914. Suzuki, S, Asakura, K, Masai, K, Kaseda, K, Hishida, T, Kazama, A, et.al. Real-World Outcomes of Limited Resection for Tumours Greater Than 20 mm in Non-Small Cell Lung Cancer., Eur J Cardiothorac Surg, 2025. 67 (10)(10):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41017644/>
915. Kent, M, Landreneau, R, Mandrekar, S, Hillman, S, Nichols, F, Jones, D, et.al. Segmentectomy versus wedge resection for non-small cell lung cancer in high-risk operable patients., Ann Thorac Surg, 2013. 96 (5)(5): p. 1747-54; discussion 1754-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23998400/>
916. Lardinois, D, De Leyn, P, Van Schil, P, Porta, RR, Waller, D, Passlick, B, et.al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer., Eur J Cardiothorac Surg, 2006. 30 (5)(5): p. 787-92., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16971134/>
917. Mokhles, S, Macbeth, F, Treasure, T, Younes, RN, Rintoul, RC, Fiorentino, F, et.al. Systematic lymphadenectomy versus sampling of ipsilateral mediastinal lymph-nodes during lobectomy for non-small-cell lung cancer: a systematic review of randomized trials and a meta-analysis., Eur J Cardiothorac Surg, 2017. 51 (6)(6): p. 1149-1156., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28158453/>
918. Liu, Z, Liu, Y, Xie, C, Yang, J, Zeng, B, Yeung, SJ, et.al. Vagus nerve and phrenic nerve guided systematic nodal dissection for lung cancer., J Thorac Dis, 2019. 11 (9)(9): p. 4021-4027., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31656677/>
919. Liu, Y, Yang, W, Yang, J, Liao, S, Liu, Z, Zeng, B, et.al. Impact on quality of life after vagus nerve and phrenic nerve guided systematic nodal dissection for non-small cell lung cancer patients: a prospective, single-arm clinical trial., Ann Transl Med, 2021. 9 (24)(24): p. 1753., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35071447/>
920. Stoelben, E, Ludwig, C, Chest wall resection for lung cancer: indications and techniques., Eur J Cardiothorac Surg, 2009. 35 (3)(3): p. 450-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19188079/>
921. Elia, S, Griffo, S, Gentile, M, Costabile, R, Ferrante, G, Surgical treatment of lung cancer invading chest wall: a retrospective analysis of 110 patients., Eur J Cardiothorac Surg, 2001. 20 (2)(2): p. 356-60., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11463557/>
922. Santos, HT, Lopes, AJ, Higa, C, Nunes, RA, Saito, EH, Lung cancer with chest wall invasion: retrospective analysis comparing en-bloc resection and 'resection in bird cage'. J Cardiothorac Surg, 2014. 9 (): p. 57., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24655354/>

923. Yuan, M, Men, Y, Kang, J, Sun, X, Zhao, M, Bao, Y, et.al. Postoperative radiotherapy for pathological stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer with positive surgical margins., Thorac Cancer, 2021. 12 (2)(2): p. 227-234., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33247556/>
924. Edwards, JG, Chansky, K, Van Schil, P, Nicholson, AG, Boubia, S, Brambilla, E, et.al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Analysis of Resection Margin Status and Proposals for Residual Tumor Descriptors for Non-Small Cell Lung Cancer., J Thorac Oncol, 2020. 15 (3)(3): p. 344-359., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31731014/>
925. Gu, C, Wang, R, Pan, X, Huang, Q, Luo, J, Zheng, J, et.al. Comprehensive study of prognostic risk factors of patients underwent pneumonectomy., J Cancer, 2017. 8 (11)(11): p. 2097-2103., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28819411/>
926. Petrella, F, Spaggiari, L, Therapeutic options following pneumonectomy in non-small cell lung cancer., Expert Rev Respir Med, 2016. 10 (8)(8): p. 919-25., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27176616/>
927. Brandt, WS, Yan, W, Leeman, JE, Tan, KS, Park, BJ, Adusumilli, PS, et.al. Postoperative Radiotherapy for Surgically Resected ypN2 Non-Small Cell Lung Cancer., Ann Thorac Surg, 2018. 106 (3)(3): p. 848-855., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29807005/>
928. Francis, S, Orton, A, Stoddard, G, Tao, R, Hitchcock, YJ, Akerley, W, et.al. Sequencing of Postoperative Radiotherapy and Chemotherapy for Locally Advanced or Incompletely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer., J Clin Oncol, 2018. 36 (4)(4): p. 333-341., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29236592/>
929. Weder, W, Collaud, S, Eberhardt, WE, Hillinger, S, Welter, S, Stahel, R, et.al. Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer., J Thorac Cardiovasc Surg, 2010. 139 (6)(6): p. 1424-30., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20416887/>
930. Shepherd, AF, Iocolano, M, Leeman, J, Imber, BS, Wild, AT, Offin, M, et.al. Clinical and Dosimetric Predictors of Radiation Pneumonitis in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Undergoing Postoperative Radiation Therapy., Pract Radiat Oncol 11 (1)(1): p. e52-e62., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33068790/>
931. Paumier, A, Le Péchoux, C, Post-operative radiation therapy., Transl Lung Cancer Res, 2013. 2 (5)(5): p. 423-32., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25806262/>
932. Robert-Koch-Institut (RKI), Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016, 2916., https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile
933. Stamatis, G., Djuric, D., Eberhardt, W., Pottken, C., Zaboura, G., Fechner, S., et.al. Postoperative morbidity and mortality after induction chemoradiotherapy for locally advanced lung cancer: an analysis of 350 operated patients, Eur.J.Cardiothorac.Surg., 2002. 22(2): p. 292-297., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12142202>
934. Korevaar, DA, Crombag, LM, Cohen, JF, Spijker, R, Bossuyt, PM, Annema, JT, Added value of combined endobronchial and oesophageal endosonography for mediastinal nodal staging in lung cancer: a systematic review and meta-analysis., Lancet Respir Med, 2016. 4 (12)(12): p. 960-968., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27773666/>
935. Schmidt-Hansen, M, Baldwin, DR, Hasler, E, Zamora, J, Abaira, V, Roqué I Figuls, M, PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer., Cochrane Database Syst Rev, 2014. (11)(11): p. CD009519., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25393718/>

936. Eberhardt, WE, De Ruyscher, D, Weder, W, Le Péchoux, C, De Leyn, P, Hoffmann, H, et.al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer., *Ann Oncol*, 2015. 26 (8)(8): p. 1573-88., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25897013/>
937. Waller, D, Peake, MD, Stephens, RJ, Gower, NH, Milroy, R, Parmar, MK, et.al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial., *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004. 26 (1)(1): p. 173-82., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15200998/>
938. Strauss, GM, Herndon, JE, Maddaus, MA, Johnstone, DW, Johnson, EA, Harpole, DH, et.al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups., *J Clin Oncol*, 2008. 26 (31)(31): p. 5043-51., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18809614/>
939. Salazar, MC, Rosen, JE, Wang, Z, Arnold, BN, Thomas, DC, Herbst, RS, et.al. Association of Delayed Adjuvant Chemotherapy With Survival After Lung Cancer Surgery., *JAMA Oncol*, 2017. 3 (5)(5): p. 610-619., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28056112/>
940. Sonobe, M, Yamada, T, Sato, M, Menju, T, Aoyama, A, Sato, T, et.al. Identification of subsets of patients with favorable prognosis after recurrence in completely resected non-small cell lung cancer., *Ann Surg Oncol*, 2014. 21 (8)(8): p. 2546-54., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24633668/>
941. Arriagada, R., Bergman, B., Dunant, A., Le Chevalier, T., Pignon, J. P., Vansteenkiste, J., Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer, *N Engl J Med*, 2004. 350(4): p. 351-360., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14736927>
942. Pignon, J. P., Tribodet, H., Scagliotti, G. V., Douillard, J. Y., Shepherd, F. A., Stephens, R. J., et.al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group, *J Clin Oncol*, 2008. 26(21): p. 3552-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18506026>
943. Osieka, R, Brunsch, U, Gallmeier, WM, Seeber, S, Schmidt, CG, [cis-Diamino-dichloro-platinum (II) in the treatment of otherwise treatment-resistant malignant testicular teratoma (author's transl)]., *Dtsch Med Wochenschr*, 1976. 101 (6)(6): p. 191-5, 199., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1248396/>
944. Einhorn, LH, Donohue, J, Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer., *Ann Intern Med*, 1977. 87 (3)(3): p. 293-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/71004/>
945. Feldman, DR, Bosl, GJ, Sheinfeld, J, Motzer, RJ, Medical treatment of advanced testicular cancer., *JAMA*, 2008. 299 (6)(6): p. 672-84., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18270356/>
946. de Vries, G, Rosas-Plaza, X, van Vugt, MATM, Gietema, JA, de Jong, S, Testicular cancer: Determinants of cisplatin sensitivity and novel therapeutic opportunities., *Cancer Treat Rev*, 2020. 88 (): p. 102054., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32593915/>
947. Borner, MM, Joncourt, F, Hotz, MA, Similarity of apoptosis induction by 2-chlorodeoxyadenosine and cisplatin in human mononuclear blood cells., *Br J Cancer*, 1997. 76 (11)(11): p. 1448-54., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9400941/>
948. Einhorn, LH, Rapoport, B, Navari, RM, Herrstedt, J, Brames, MJ, 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of nausea and vomiting following multiple-day chemotherapy, high-dose chemotherapy, and breakthrough nausea and vomiting., *Support Care Cancer*, 2017. 25 (1)(1): p. 303-308., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27815710/>
949. Metzenmacher, M, Kopp, HG, Griesinger, F, Reinmuth, N, Sebastian, M, Serke, M, et.al. A randomized, multicenter phase II study comparing efficacy, safety and tolerability of two dosing regimens of cisplatin and pemetrexed in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer.,

- Ther Adv Med Oncol, 2021. 13 (0): p. 1758835921996506., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34104223/>
950. Eberhardt, WE, Gauler, TC, Lepechoux, C, Stamatis, G, Bildat, S, Krbek, T, et.al. 10-year long-term survival (LTS) of induction chemotherapy with three cycles cisplatin/paclitaxel followed by concurrent chemoradiation cisplatin/etoposide/45 Gy (1.5 Gy bid) plus surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC)-a multicenter phase-II trial (CISTAXOL)., Lung Cancer, 2013. 82 (1)(1): p. 83-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23957964/>
951. Stupp, R, Mayer, M, Kann, R, Weder, W, Zouhair, A, Betticher, DC, et.al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in selected patients with stage IIIB non-small-cell lung cancer: a multicentre phase II trial., Lancet Oncol, 2009. 10 (8)(8): p. 785-93., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19604722/>
952. McHugh, DJ, Funt, SA, Silber, D, Knezevic, A, Patil, S, O'Donnell, D, et.al. Adjuvant Chemotherapy With Etoposide Plus Cisplatin for Patients With Pathologic Stage II Nonseminomatous Germ Cell Tumors., J Clin Oncol, 2020. 38 (12)(12): p. 1332-1337., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109195/>
953. Hainsworth, JD, Williams, SD, Einhorn, LH, Birch, R, Greco, FA, Successful treatment of resistant germinal neoplasms with VP-16 and cisplatin: results of a Southeastern Cancer Study Group trial., J Clin Oncol, 1985. 3 (5)(5): p. 666-71., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2582097/>
954. Kreuter, M, Vansteenkiste, J, Griesinger, F, Hoffmann, H, Dienemann, H, De Leyn, P, et.al. Trial on refinement of early stage non-small cell lung cancer. Adjuvant chemotherapy with pemetrexed and cisplatin versus vinorelbine and cisplatin: the TREAT protocol., BMC Cancer, 2007. 7 (0): p. 77., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17488518/>
955. Tachihara, M, Dokuni, R, Okuno, K, Tokunaga, S, Nakata, K, Katsurada, N, et.al. Phase II study of adjuvant chemotherapy with pemetrexed and cisplatin with a short hydration method for completely resected nonsquamous non-small cell lung cancer., Thorac Cancer, 2020. 11 (9)(9): p. 2536-2541., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32729237/>
956. Turrisi, A. T., III, Kim, K., Blum, R., Sause, W. T., Livingston, R. B., Komaki, R., et.al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide, N.Engl.J.Med., 1999. 340(4): p. 265-271., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9920950>
957. Wakelee, H. A., Dahlberg, S. E., Keller, S. M., Tester, W. J., Gandara, D. R., Graziano, S. L., et.al. Adjuvant chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected non-small-cell lung cancer (E1505): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial, Lancet Oncol, 2017. 18(12): p. 1610-1623., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29129443>
958. Betticher, D. C., Hsu Schmitz, S. F., Totsch, M., Hansen, E., Joss, C., von, Briel C., et.al. Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial, J Clin Oncol, 2003. 21(9): p. 1752-1759., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12721251>
959. Ardizzoni, A., Boni, L., Tiseo, M., Fossella, F. V., Schiller, J. H., Paesmans, M., et.al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis, J Natl Cancer Inst, 2007. 99(11): p. 847-57., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17551145>
960. Wu, YL, Tsuboi, M, He, J, John, T, Grohe, C, Majem, M, et.al. Osimertinib in Resected , N Engl J Med, 2020. 383 (18)(18): p. 1711-1723., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955177/>
961. Wu, YL, Dziadziuszko, R, Ahn, JS, Barlesi, F, Nishio, M, Lee, DH, et.al. Alectinib in Resected , N Engl J Med, 2024. 390 (14)(14): p. 1265-1276., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38598794/>

962. Felip, E, Altorki, N, Zhou, C, Vallières, E, Martínez-Martí, A, Rittmeyer, A, et.al. Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase III trial., *Ann Oncol*, 2023. 34 (10)(10): p. 907-919., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37467930/>
963. O'Brien, M, Paz-Ares, L, Marreaud, S, Dafni, U, Oselin, K, Havel, L, 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)(10): p. 1274-1286., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36108662/>
964. Wu, SP, Shaikh, F, Cerfolio, R, Cooper, BT, PORT in Properly Selected Patients With Completely Resected Non-Small Cell Lung Cancer Should Not Be Quickly Dismissed., *Ann Thorac Surg*, 2019. 107 (5)(5): p. 1585-1586., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30447194/>
965. Douillard, JY, Rosell, R, De Lena, M, Riggi, M, Hurteloup, P, Mahe, MA, Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIa non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial., *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. 72 (3)(3): p. 695-701., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18439766/>
966. Robinson, CG, Patel, AP, Bradley, JD, DeWees, T, Waqar, SN, Morgensztern, D, et.al. Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: a review of the National Cancer Data Base., *J Clin Oncol*, 2015. 33 (8)(8): p. 870-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25667283/>
967. Péchoux, CL, Mercier, O, Belemsagha, D, Bouaita, R, Besse, B, Fadel, E, Role of adjuvant radiotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer., *EJC Suppl*, 2013. 11 (2)(2): p. 123-30., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26217121/>
968. Le Pechoux, C., Pourel, N., Barlesi, F., Faivre-Finn, C., Lerouge, D., Zalcman, G., et.al. LBA3_PR An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement: Primary end-point analysis of LungART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK) NCT00410683Elsevier, *Annals of Oncology*, 2020. 31: p. S1178., <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2280>
969. Group, Port Meta-Analysis Trialists, Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group, *Lancet*, 1998. 352(9124): p. 257-263., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27684386>
970. Lally, B. E., Zelterman, D., Colasanto, J. M., Haffty, B. G., Detterbeck, F. C., Wilson, L. D., Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database, *J Clin Oncol*, 2006. 24(19): p. 2998-3006., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16769986>
971. Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren - Auditjahr 2017 / Kennzahlenjahr 2016, 2018., https://onkozert.de/wordpress/wp-content/uploads/2018/07/lz_jahresbericht-2018-A1_180420.pdf?v=79579374
972. Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren Kennzahlenauswertung 2019 - Auditjahr 2018 / Kennzahlenjahr 2017, 2019., https://www.onkozert.de/wordpress/wp-content/uploads/2019/07/lz_jahresbericht-2019-A1_190716.pdf?v=15864929
973. Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren Kennzahlenauswertung 2020 Auditjahr 2019 / Kennzahlenjahr 2018, 2020., https://www.onkozert.de/wordpress/wp-content/uploads/2020/03/qualitaetsindikatoren_lungenkrebs_2020-A1_200320.pdf?v=14764787

974. Erhebungsbogen für Lungenkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft, Inkraftsetzung am 18.07.2018, 2018., https://onkozert.de/wordpress/wp-content/uploads/2018/07/eb_lz-G1_180718.pdf
975. De Leyn, P, Lardinois, D, Van Schil, P, Rami-Porta, R, Passlick, B, Zielinski, M, et.al. European trends in preoperative and intraoperative nodal staging: ESTS guidelines., J Thorac Oncol, 2007. 2 (4)(4): p. 357-61., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17409811/>
976. Arriagada, R., Bergman, B., Dunant, A., Le Chevalier, T., Pignon, J. P., Vansteenkiste, J., Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer, N Engl J Med, 2004. 350(4): p. 351-360., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14736927/>
977. Pless, M, Stupp, R, Ris, HB, Stahel, RA, Weder, W, Thierstein, S, et.al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial., Lancet, 2015. 386 (9998)(9998): p. 1049-56., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26275735/>
978. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Onkopedia DGHO Internetportal, 2021., <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@guideline/html/index.htmlence=1&isAllowed=y>
979. Zertifizierungssystem der DKG - Erhebungsbögen, Kennzahlen und Checklisten im Überblick, 2021., <https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html>
980. Brahmer, J., Reckamp, K. L., Baas, P., Crino, L., Eberhardt, W. E., Poddubskaya, E., et.al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer, N Engl J Med, 2015. 373(2): p. 123-35., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028407>
981. Borghaei, H, Gettinger, S, Vokes, EE, Chow, LQM, Burgio, MA, de Castro Carpeno, J, et.al. Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer., J Clin Oncol, 2021. 39 (7)(7): p. 723-733., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33449799/>
982. Gandhi, L, Rodríguez-Abreu, D, Gadgeel, S, Esteban, E, Felip, E, De Angelis, F, et.al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer., N Engl J Med, 2018. 378 (22)(22): p. 2078-2092., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29658856/>
983. Paz-Ares, L, Luft, A, Vicente, D, Tafreshi, A, Gümüş, M, Mazières, J, et.al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer., N Engl J Med, 2018. 379 (21)(21): p. 2040-2051., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280635/>
984. Garon, EB, Hellmann, MD, Rizvi, NA, Carcereny, E, Leighl, NB, Ahn, MJ, et.al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study., J Clin Oncol, 2019. 37 (28)(28): p. 2518-2527., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31154919/>
985. Peters, S, Camidge, DR, Shaw, AT, Gadgeel, S, Ahn, JS, Kim, DW, et.al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer., N Engl J Med, 2017. 377 (9)(9): p. 829-838., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28586279/>
986. Iyengar, P, Wardak, Z, Gerber, DE, Tumati, V, Ahn, C, Hughes, RS, et.al. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial., JAMA Oncol, 2018. 4 (1)(1): p. e173501., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28973074/>
987. Zhu, JF, Feng, XY, Zhang, XW, Wen, YS, Lin, P, Rong, TH, et.al. Time-varying pattern of postoperative recurrence risk of early-stage (T1a-T2bN0M0) non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a single-center study of 994 Chinese patients., PLoS One, 2014. 9 (9)(9): p. e106668., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25203402/>

988. Boyd, JA, Hubbs, JL, Kim, DW, Hollis, D, Marks, LB, Kelsey, CR, Timing of local and distant failure in resected lung cancer: implications for reported rates of local failure., J Thorac Oncol, 2010. 5 (2)(2): p. 211-4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19901853/>
989. Kassam, F, Shepherd, FA, Johnston, M, Visbal, A, Feld, R, Darling, G, et.al. Referral patterns for adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer., J Thorac Oncol, 2007. 2 (1)(1): p. 39-43., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17410008/>
990. Bericht zum Krebsgeschehen 2016, 2016., <https://e-doc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
991. Felip, E, Altorki, N, Zhou, C, Vallières, E, Csozsi, T, Vynnychenko, IO, et.al. Five-Year Survival Outcomes With Atezolizumab After Chemotherapy in Resected Stage IB-IIIa Non-Small Cell Lung Cancer (IMpower010): An Open-Label, Randomized, Phase III Trial., J Clin Oncol, 2025. 43 (21)(21): p. 2343-2349., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40446184/>
992. Rosell, R., Maestre, J., Font, A., Moreno, I., Molina, F., Milla, A., et.al. A randomized trial of mitomycin/ifosfamide/cisplatin preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery alone in stage IIIa non-small cell lung cancer, Semin.Oncol, 1994. 21(3 Suppl 4): p. 28-33., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8209274>
993. Girard, N, Mornex, F, Douillard, JY, Bossard, N, Quoix, E, Beckendorf, V, et.al. Is neoadjuvant chemoradiotherapy a feasible strategy for stage IIIa-N2 non-small cell lung cancer? Mature results of the randomized IFCT-0101 phase II trial., Lung Cancer, 2010. 69 (1)(1): p. 86-93., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19879013/>
994. Billiet, C, Decaluwé, H, Peeters, S, Vansteenkiste, J, Doms, C, Haustermans, K, et.al. Modern postoperative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: a meta-analysis., Radiother Oncol, 2014. 110 (1)(1): p. 3-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24100149/>
995. Shen, WY, Ji, J, Zuo, YS, Pu, J, Xu, YM, Zong, CD, et.al. Comparison of efficacy for postoperative chemotherapy and concurrent radiochemotherapy in patients with IIIa-pN2 non-small cell lung cancer: an early closed randomized controlled trial., Radiother Oncol, 2014. 110 (1)(1): p. 120-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24183868/>
996. Sun, JM, Noh, JM, Oh, D, Kim, HK, Lee, SH, Choi, YS, et.al. Randomized Phase II Trial Comparing Chemoradiotherapy with Chemotherapy for Completely Resected Unsuspected N2-Positive Non-Small Cell Lung Cancer., J Thorac Oncol, 2017. 12 (12)(12): p. 1806-1813., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28962948/>
997. Burdett, S, Rydzewska, L, Tierney, J, Fisher, D, Parmar, MK, Arriagada, R, et.al. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer., Cochrane Database Syst Rev, 2016. 10 (): p. CD002142., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27727451/>
998. Le Pechoux, C, Porel, N, Barlesi, F, Lerouge, D, Antoni, D, Lamezec, B, et.al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial., Lancet Oncol, 2022. 23 (1)(1): p. 104-114., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34919827/>
999. Hui, Z, Men, Y, Hu, C, Kang, J, Sun, X, Bi, N, et.al. Effect of Postoperative Radiotherapy for Patients With pIIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer After Complete Resection and Adjuvant Chemotherapy: The Phase 3 PORT-C Randomized Clinical Trial., JAMA Oncol, 2021. 7 (8)(8): p. 1178-1185., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34165501/>
1000. Ogliari, FR, Huijs, JWJ, Jongbloed, M, Willmann, J, Hendriks, LEL, De Ruyscher, DKM, Adjuvant radiotherapy in the era of new peri-operative systemic treatments for surgically resected non-

- small-cell lung cancer: where do we stand?, *Transl Lung Cancer Res*, 2025. 14 (8)(8): p. 3142-3152., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40948838/>
1001. Süveg, K, Le Pechoux, C, Faivre-Finn, C, Putora, PM, De Ruysscher, D, Widder, J, et.al. Role of Postoperative Radiotherapy in the Management for Resected NSCLC - Decision Criteria in Clinical Routine Pre- and Post-LungART., *Clin Lung Cancer*, 2021. 22 (6)(6): p. 579-586., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34538585/>
 1002. Osarogiagbon, RU, Faris, NR, Stevens, W, Fehnel, C, Houston-Harris, C, Ojeabulu, P, et.al. Beyond Margin Status: Population-Based Validation of the Proposed International Association for the Study of Lung Cancer Residual Tumor Classification Recategorization., *J Thorac Oncol*, 2020. 15 (3)(3): p. 371-382., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31783180/>
 1003. Shang, Xiaoling, Li, Zhenxiang, Lin, Jiamao, Yu, Haining, Zhao, Chenglong, Wang, Haiyong, et.al. Incorporating the Number of PLN into the AJCC Stage Could Better Predict the Survival for Patients with NSCLC: A Large Population-Based StudyHindawi, 2020. 2020: p. 1087237., <https://doi.org/10.1155/2020/1087237>
 1004. Chiappetta, M, Leuzzi, G, Sperduti, I, Bria, E, Mucilli, F, Lococo, F, et.al. Mediastinal Up-Staging During Surgery in Non-Small-Cell Lung Cancer: Which Mediastinal Lymph Node Metastasis Patterns Better Predict The Outcome? A Multicenter Analysis., *Clin Lung Cancer*, 2020. 21 (5)(5): p. 464-471.e1., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32389508/>
 1005. Billiet, C, De Ruysscher, D, Peeters, S, Decaluwé, H, Vansteenkiste, J, Dooms, C, et.al. Patterns of Locoregional Relapses in Patients with Contemporarily Staged Stage III-N2 NSCLC Treated with Induction Chemotherapy and Resection: Implications for Postoperative Radiotherapy Target Volumes., *J Thorac Oncol*, 2016. 11 (9)(9): p. 1538-49., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27374454/>
 1006. Chun, SG, Hu, C, Choy, H, Komaki, RU, Timmerman, RD, Schild, SE, et.al. Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial., *J Clin Oncol*, 2017. 35 (1)(1): p. 56-62., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28034064/>
 1007. Arriagada, R, Dunant, A, Pignon, JP, Bergman, B, Chabowski, M, Grunenwald, D, et.al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer., *J Clin Oncol*, 2010. 28 (1)(1): p. 35-42., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19933916/>
 1008. Sun, X, Men, Y, Wang, J, Bao, Y, Yang, X, Zhao, M, et.al. Risk of cardiac-related mortality in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database., *Thorac Cancer*, 2021. 12 (9)(9): p. 1358-1365., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33728811/>
 1009. Rieber, J, Deeg, A, Ullrich, E, Foerster, R, Bischof, M, Warth, A, et.al. Outcome and prognostic factors of postoperative radiation therapy (PORT) after incomplete resection of non-small cell lung cancer (NSCLC)., *Lung Cancer*, 2016. 91 (0): p. 41-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26711933/>
 1010. Dillman, R. O., Herndon, J., Seagren, S. L., Eaton, W. L., Jr., Green, M. R., Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial, *J Natl Cancer Inst*, 1996. 88(17): p. 1210-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8780630>
 1011. Le, Chevalier T., Arriagada, R., Quoix, E., Ruffie, P., Martin, M., Douillard, J. Y., et.al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung carcinoma, *Lung Cancer*, 1994. 10 Suppl 1: p. S239-S244., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8087515>

1012. Behera, M, Steuer, CE, Liu, Y, Fernandez, F, Fu, C, Higgins, KA, et.al. Trimodality Therapy in the Treatment of Stage III N2-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A National Cancer Database Analysis., *Oncologist*, 2020. 25 (6)(6): p. e964-e975., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31943520/>
1013. Farray, D, Mirkovic, N, Albain, KS, Multimodality therapy for stage III non-small-cell lung cancer., *J Clin Oncol*, 2005. 23 (14)(14): p. 3257-69., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15886313/>
1014. Decaluwé, H, De Leyn, P, Vansteenkiste, J, Dooms, C, Van Raemdonck, D, Nafteux, P, et.al. Surgical multimodality treatment for baseline resectable stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. Degree of mediastinal lymph node involvement and impact on survival., *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009. 36 (3)(3): p. 433-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19502079/>
1015. Sause, W., Kolesar, P., Taylor, S. Iv, Johnson, D., Livingston, R., Komaki, R., et.al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group, Chest, 2000. 117(2): p. 358-364., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10669675>
1016. Senan, S, Brade, A, Wang, LH, Vansteenkiste, J, Dakhil, S, Biesma, B, et.al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer., *J Clin Oncol*, 2016. 34 (9)(9): p. 953-62., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26811519/>
1017. van Meerbeeck, J. P., Kramer, G. W., Van Schil, P. E., Legrand, C., Smit, E. F., Schramel, F., et.al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer, *J Natl Cancer Inst*, 2007. 99(6): p. 442-50., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17374834>
1018. Van Schil, P, Van Meerbeeck, J, Kramer, G, Splinter, T, Legrand, C, Giaccone, G, et.al. Morbidity and mortality in the surgery arm of EORTC 08941 trial., *Eur Respir J*, 2005. 26 (2)(2): p. 192-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16055865/>
1019. Junker, K, Langner, K, Klinker, F, Bosse, U, Thomas, M, Grading of tumor regression in non-small cell lung cancer : morphology and prognosis., *Chest*, 2001. 120 (5)(5): p. 1584-91., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11713138/>
1020. Eberhardt, WE, Stamatis, G, Stuschke, M, Surgery in stage III non-small-cell lung cancer., *Lancet*, 2009. 374 (9687)(9687): p. 359-60., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19632715/>
1021. Pöttgen, C, Eberhardt, W, Bildat, S, Stüben, G, Stamatis, G, Hillejan, L, et.al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and definitive high-dose radiotherapy for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer (stages IIIa/IIIb): a pilot phase I/II trial., *Ann Oncol*, 2002. 13 (3)(3): p. 403-11., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11996471/>
1022. Vansteenkiste, J, De Ruysscher, D, Eberhardt, WE, Lim, E, Senan, S, Felip, E, et.al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up., *Ann Oncol*, 2013. 24 Suppl 6 (): p. vi89-98., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23860613/>
1023. Friedel, G, Budach, W, Dippon, J, Spengler, W, Eschmann, SM, Pfannenberger, C, et.al. Phase II trial of a trimodality regimen for stage III non-small-cell lung cancer using chemotherapy as induction treatment with concurrent hyperfractionated chemoradiation with carboplatin and paclitaxel followed by subsequent resection: a single-center study., *J Clin Oncol*, 2010. 28 (6)(6): p. 942-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20100967/>
1024. Pezzetta, E, Stupp, R, Zouhair, A, Guillou, L, Taffé, P, von Briel, C, et.al. Comparison of neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy versus radiochemotherapy followed by resection for stage III (N2) NSCLC., *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005. 27 (6)(6): p. 1092-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15896624/>

1025. Früh, M, Betticher, DC, Stupp, R, Xyrafas, A, Peters, S, Ris, HB, et.al. Multimodal Treatment in Operable Stage III NSCLC: A Pooled Analysis on Long-Term Results of Three SAKK trials (SAKK 16/96, 16/00, and 16/01)., J Thorac Oncol, 2019. 14 (1)(1): p. 115-123., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30267838/>
1026. Pöttgen, C, Gauler, T, Bellendorf, A, Guberina, M, Bockisch, A, Schwenzer, N, et.al. Standardized Uptake Decrease on [18F]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography After Neoadjuvant Chemotherapy Is a Prognostic Classifier for Long-Term Outcome After Multimodality Treatment: Secondary Analysis of a Randomized Trial for Resectable Stage IIIA/B Non-Small-Cell Lung Cancer., J Clin Oncol, 2016. 34 (21)(21): p. 2526-33., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27247220/>
1027. Pöttgen, C, Eberhardt, W, Stamatis, G, Stuschke, M, Definitive radiochemotherapy versus surgery within multimodality treatment in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) - a cumulative meta-analysis of the randomized evidence., Oncotarget, 2017. 8 (25)(25): p. 41670-41678., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28415831/>
1028. Friedel, G., Hruska, D., Budach, W., Wolf, M., Kyriass, T., Hurtgen, M., et.al. Neoadjuvant chemoradiotherapy of stage III non-small-cell lung cancer, Lung Cancer, 2000. 30(3): p. 175-185., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11137202>
1029. Pottgen, C., Eberhardt, W., Grannass, A., Korfee, S., Stuben, G., Teschler, H., et.al. Prophylactic cranial irradiation in operable stage IIIA non small-cell lung cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy: results from a German multicenter randomized trial, J Clin Oncol, 2007. 25(31): p. 4987-92., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17971598/>
1030. Hainsworth, JD, Waterhouse, DM, Shih, KC, Boccia, RV, Priego, VM, McCleod, MJ, et.al. Phase II trial of preoperative pemetrexed plus carboplatin in patients with stage IB-III nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC)., Lung Cancer, 2018. 118 (): p. 6-12., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29572004/>
1031. Vokes, E. E., Herndon, J. E., Kelley, M. J., Cicchetti, M. G., Ramnath, N., Neill, H., et.al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B, J.Clin.Oncol, 2007. 25(13): p. 1698-1704., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17404369>
1032. De Candis, D, Stani, SC, Bidoli, P, Bedini, VA, Potepan, P, Navarra, P, et.al. Induction chemotherapy with carboplatin/paclitaxel followed by surgery or standard radiotherapy and concurrent daily low-dose cisplatin for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)., Am J Clin Oncol, 2003. 26 (3)(3): p. 265-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12796598/>
1033. Masters, GA, Wang, X, Hodgson, L, Shea, T, Vokes, E, Green, M, A phase II trial of high dose carboplatin and paclitaxel with G-CSF and peripheral blood stem cell support followed by surgery and/or chest radiation in patients with stage III non-small cell lung cancer: CALGB 9531., Lung Cancer, 2011. 74 (2)(2): p. 258-63., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21529989/>
1034. Bradley, JD, Hu, C, Komaki, RR, Masters, GA, Blumenschein, GR, Schild, SE, et.al. Long-Term Results of NRG Oncology RTOG 0617: Standard- Versus High-Dose Chemoradiotherapy With or Without Cetuximab for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer., J Clin Oncol, 2020. 38 (7)(7): p. 706-714., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31841363/>
1035. Bradley, JD, Paulus, R, Komaki, R, Masters, G, Blumenschein, G, Schild, S, et.al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study., Lancet Oncol, 2015. 16 (2)(2): p. 187-99., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25601342/>

1036. Curioni-Fontecedro, A, Perentes, JY, Gelpke, H, Xyrafas, A, Bouchaab, H, Mach, N, et.al. Preoperative chemotherapy and radiotherapy concomitant to cetuximab in resectable stage IIIB NSCLC: a multicentre phase 2 trial (SAKK 16/08)., Br J Cancer, 2019. 120 (10)(10): p. 968-974., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30988393/>
1037. Guberina, N, Pöttgen, C, Schuler, M, Guberina, M, Stamatis, G, Plönes, T, et.al. Comparison of early tumour-associated versus late deaths in patients with central or >7 cm T4 N0/1 M0 non-small-cell lung-cancer undergoing trimodal treatment: Only few risks left to improve., Eur J Cancer, 2020. 138 (): p. 156-168., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32889370/>
1038. Pöttgen, C, Stuschke, M, Graupner, B, Theegarten, D, Gauler, T, Jendrossek, V, et.al. Prognostic model for long-term survival of locally advanced non-small-cell lung cancer patients after neoadjuvant radiochemotherapy and resection integrating clinical and histopathologic factors., BMC Cancer, 2015. 15 (): p. 363., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25943191/>
1039. Chen, Y, Peng, X, Zhou, Y, Xia, K, Zhuang, W, Comparing the benefits of chemoradiotherapy and chemotherapy for resectable stage III A/N2 non-small cell lung cancer: a meta-analysis., World J Surg Oncol, 2018. 16 (1)(1): p. 8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29338734/>
1040. Cerfolio, RJ, Bryant, AS, Jones, VL, Cerfolio, RM, Pulmonary resection after concurrent chemotherapy and high dose (60Gy) radiation for non-small cell lung cancer is safe and may provide increased survival., Eur J Cardiothorac Surg, 2009. 35 (4)(4): p. 718-23; discussion 723., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19233668/>
1041. Suntharalingam, M, Paulus, R, Edelman, MJ, Krasna, M, Burrows, W, Gore, E, et.al. Radiation therapy oncology group protocol 02-29: a phase II trial of neoadjuvant therapy with concurrent chemotherapy and full-dose radiation therapy followed by surgical resection and consolidative therapy for locally advanced non-small cell carcinoma of the lung., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 84 (2)(2): p. 456-63., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22543206/>
1042. Wakelee, H, Liberman, M, Kato, T, Tsuboi, M, Lee, SH, Gao, S, et.al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer., N Engl J Med, 2023. 389 (6)(6): p. 491-503., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37272513/>
1043. Mitsudomi, T, Heymach, JV, Reck, M, Taube, JM, Gao, S, Horio, Y, et.al. Surgical Outcomes With Neoadjuvant Durvalumab Plus Chemotherapy Followed by Adjuvant Durvalumab in Resectable NSCLC., J Thorac Oncol, 2025. 20 (11)(11): p. 1639-1654., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40545237/>
1044. Liberman, M, Jones, DR, Wakelee, H, Gao, S, Halmos, B, Nadal, E, et.al. Clinical Characteristics and Surgical Outcomes of Patients Receiving Perioperative Pembrolizumab in KEYNOTE-671., Ann Thorac Surg, 2026. 121 (2)(2): p. 281-289., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41203001/>
1045. Guberina, M, Metzenmacher, M, Pöttgen, C, Wiesweg, M, Guberina, N, Merkel-Jens, A, et.al. Pathologic Complete Response Predicts Long-Term Survival Following Neoadjuvant Induction Chemotherapy and Chemo-Radiotherapy in Stage-III Non-Small Cell Lung Cancer., Thorac Cancer, 2025. 16 (22)(22): p. e70183., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41261778/>
1046. Hamada, A, Soh, J, Hata, A, Nakamatsu, K, Shimokawa, M, Yatabe, Y, et.al. Neoadjuvant Concurrent Chemo-Immuno-Radiation Therapy Followed by Surgery and Adjuvant Immunotherapy for Resectable Stage III N2 NSCLC: Primary Results From the SQUAT Trial (WJOG 12119L)., J Thorac Oncol, 2025. 20 (8)(8): p. 1098-1107., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40216327/>
1047. Topkan, E, Selek, U, Ozdemir, Y, Besen, AA, Guler, OC, Yildirim, BA, et.al. Risk Factors for Fatal Pulmonary Hemorrhage following Concurrent Chemoradiotherapy in Stage 3B/C Squamous-Cell Lung Carcinoma Patients., J Oncol, 2018. 2018 (): p. 4518935., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30515211/>

1048. Topkan, E, Selek, U, Ozdemir, Y, Yildirim, BA, Guler, OC, Ciner, F, et.al. Incidence and Impact of Pretreatment Tumor Cavitation on Survival Outcomes of Stage III Squamous Cell Lung Cancer Patients Treated With Radical Concurrent Chemoradiation Therapy., *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018. 101 (5)(5): p. 1123-1132., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29887509/>
1049. Hino, H, Utsumi, T, Maru, N, Matsui, H, Taniguchi, Y, Saito, T, et.al. Results of emergency salvage lung resection after chemo- and/or radiotherapy among patients with lung cancer., *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2022. 35 (1)(1):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35253874/>
1050. Yamanashi, K, Okumura, N, Takahashi, A, Nakashima, T, Matsuoka, T, Surgical and survival outcomes of lung cancer patients with intratumoral lung abscesses., *J Cardiothorac Surg*, 2017. 12 (1)(1): p. 44., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28549477/>
1051. Li, Y, Tang, Y, Li, X, Li, J, Recovery of temperature to normal may indicate the best time for surgery in patients with lung cancer complicated by a lung abscess: A case report., *Oncol Lett*, 2024. 28 (6)(6): p. 608., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39525608/>
1052. Lobinger, D, Hiebinger, A, Eicher, F, Groß, G, Shalabi, I, Reiche, A, et.al. Rescue surgery in palliative indication as last therapeutic option for complicated advanced stage lung cancer., *Eur J Surg Oncol*, 2023. 49 (12)(12): p. 107253., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37944369/>
1053. Leonardi, B, Messina, G, Vicario, G, Pica, DG, Di Filippo, V, Vinciguerra, R, et.al. Rescue Surgery for Advanced Stage Lung Cancer: A Systematic Review., *Thorac Cancer*, 2025. 16 (16)(16): p. e70151., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40836713/>
1054. Fournel, P., Robinet, G., Thomas, P., Souquet, P. J., Lena, H., Vergnenegre, A., et.al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study, *J Clin Oncol*, 2005. 23(25): p. 5910-5917., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16087956>
1055. Furuse, K., Fukuoka, M., Kawahara, M., Nishikawa, H., Takada, Y., Kudoh, S., et.al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer, *J Clin Oncol*, 1999. 17(9): p. 2692-2699., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561343>
1056. Curran, WJ, Paulus, R, Langer, CJ, Komaki, R, Lee, JS, Hauser, S, et.al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410., *J Natl Cancer Inst*, 2011. 103 (19)(19): p. 1452-60., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21903745/>
1057. Bi, N, Liu, L, Liang, J, Wu, S, Chen, M, Lv, C, et.al. Efficacy and safety of concurrent chemoradiotherapy in ECOG 2 patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: a subgroup analysis of a randomized phase III trial., *BMC Cancer*, 2020. 20 (1)(1): p. 278., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32252680/>
1058. Liang, J, Bi, N, Wu, S, Chen, M, Lv, C, Zhao, L, et.al. Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial., *Ann Oncol*, 2017. 28 (4)(4): p. 777-783., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28137739/>
1059. Liu, T, He, Z, Dang, J, Li, G, Comparative efficacy and safety for different chemotherapy regimens used concurrently with thoracic radiation for locally advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis., *Radiat Oncol*, 2019. 14 (1)(1): p. 55., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30925881/>
1060. Palma, DA, Senan, S, Tsujino, K, Barriger, RB, Rengan, R, Moreno, M, et.al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data

- meta-analysis., *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. 85 (2)(2): p. 444-50., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22682812/>
1061. Le Chevalier, T, Brisgand, D, Douillard, JY, Pujol, JL, Alberola, V, Monnier, A, et.al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients., *J Clin Oncol*, 1994. 12 (2)(2): p. 360-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8113844/>
1062. Gebbia, V, Galetta, D, Riccardi, F, Gridelli, C, Durini, E, Borsellino, N, et.al. Vinorelbine plus cisplatin versus cisplatin plus vindesine and mitomycin C in stage IIIB-IV non-small cell lung carcinoma: a prospective randomized study., *Lung Cancer*, 2002. 37 (2)(2): p. 179-87., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12140141/>
1063. Faivre-Finn, C, Spigel, DR, Senan, S, Langer, C, Perez, BA, Özgüroğlu, M, et.al. Impact of prior chemoradiotherapy-related variables on outcomes with durvalumab in unresectable Stage III NSCLC (PACIFIC)., *Lung Cancer*, 2021. 151 (): p. 30-38., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33285469/>
1064. Ying, M, Liu, J, Zhou, W, Weng, K, Long, B, Wang, Y, The Role of Additional Chemotherapy in Combination with Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced Inoperable Non-Small Cell Lung Cancer, a Systematic Review and Meta-Analysis of 12 Randomized Trials., *Cancer Invest*, 2019. 37 (8)(8): p. 376-386., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31474153/>
1065. Schaake-Koning, C., van den, Bogaert W., Dalesio, O., Festen, J., Hoogenhout, J., van Houtte, P., et.al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer, *N Engl J Med*, 1992. 326(8): p. 524-530., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1310160>
1066. Nestle, U, Schimek-Jasch, T, Kremp, S, Schaefer-Schuler, A, Mix, M, Küsters, A, et.al. Imaging-based target volume reduction in chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer (PET-Plan): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial., *Lancet Oncol*, 2020. 21 (4)(4): p. 581-592., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171429/>
1067. Guberina, M, Darwiche, K, Hautzel, H, Ploenes, T, Pöttgen, C, Guberina, N, et.al. Impact of EBUS-TBNA in addition to [, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021. 48 (9)(9): p. 2894-2903., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33547554/>
1068. Gan, Q, Stewart, JM, Valik, E, Eapen, G, Caraway, NP, Cytologic Evaluation of Positron Emission Tomography-Computed Tomography-Positive Lymph Nodes Sampled by Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration: Experience at a Large Cancer Center., *Arch Pathol Lab Med*, 2019. 143 (10)(10): p. 1265-1270., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31063012/>
1069. Nestle, U, De Ruyscher, D, Ricardi, U, Geets, X, Belderbos, J, Pöttgen, C, et.al. ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer., *Radiother Oncol*, 2018. 127 (1)(1): p. 1-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29605476/>
1070. Zhang, TW, Snir, J, Boldt, RG, Rodrigues, GB, Louie, AV, Gaede, S, et.al. Is the Importance of Heart Dose Overstated in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer? A Systematic Review of the Literature., *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019. 104 (3)(3): p. 582-589., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30630029/>
1071. Banfill, K, Giuliani, M, Aznar, M, Franks, K, McWilliam, A, Schmitt, M, et.al. Cardiac Toxicity of Thoracic Radiotherapy: Existing Evidence and Future Directions., *J Thorac Oncol*, 2021. 16 (2)(2): p. 216-227., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33278607/>
1072. Totzeck, M, Schuler, M, Stuschke, M, Heusch, G, Rassaf, T, Cardio-oncology - strategies for management of cancer-therapy related cardiovascular disease., *Int J Cardiol*, 2019. 280 (): p. 163-175., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30661849/>

1073. Perez, C. A., Stanley, K., Rubin, P., Kramer, S., Brady, L., Perez-Tamayo, R., et.al. A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat-cell carcinoma of the lung. Preliminary report by the Radiation Therapy Oncology Group, Cancer, 1980. 45(11): p. 2744-2753., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6991092>
1074. Perez, C. A., Pajak, T. F., Rubin, P., Simpson, J. R., Mohiuddin, M., Brady, L. W., et.al. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group, Cancer, 1987. 59(11): p. 1874-1881., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3032394>
1075. Saunders, M., Dische, S., Barrett, A., Harvey, A., Griffiths, G., Palmar, M., Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee, Radiother.Oncol., 1999. 52(2): p. 137-148., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10577699>
1076. Fowler, JF, Chappell, R, Non-small cell lung tumors repopulate rapidly during radiation therapy., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. 46 (2)(2): p. 516-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10661362/>
1077. Feldmann, HJ, [Split-course radiotherapy or treatment interruption]., Strahlenther Onkol, 2000. 176 (10)(10): p. 458-61., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11068590/>
1078. Butts, C, Socinski, MA, Mitchell, PL, Thatcher, N, Havel, L, Krzakowski, M, et.al. Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial., Lancet Oncol, 2014. 15 (1)(1): p. 59-68., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24331154/>
1079. Huber, RM, Reck, M, Thomas, M, Current status of and future strategies for multimodality treatment of unresectable stage III nonsmall cell lung cancer., Eur Respir J, 2013. 42 (4)(4): p. 1119-33., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23429914/>
1080. Kelly, K, Chansky, K, Gaspar, LE, Albain, KS, Jett, J, Ung, YC, et.al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023., J Clin Oncol, 2008. 26 (15)(15): p. 2450-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18378568/>
1081. Antonia, SJ, Villegas, A, Daniel, D, Vicente, D, Murakami, S, Hui, R, et.al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer., N Engl J Med, 2017. 377 (20)(20): p. 1919-1929., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28885881/>
1082. Naidoo, J, Antonia, S, Wu, YL, Cho, BC, Thiyagarajah, P, Mann, H, et.al. Brief Report: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Unresectable Stage III EGFR-Mutant NSCLC: A Post Hoc Subgroup Analysis From PACIFIC., J Thorac Oncol, 2023. 18 (5)(5): p. 657-663., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36841540/>
1083. Gandara, D. R., Chansky, K., Albain, K. S., Leigh, B. R., Gaspar, L. E., Lara, P. N., Jr., et.al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504, J Clin Oncol, 2003. 21(10): p. 2004-2010., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12743155>
1084. Hanna, N. H., Neubauer, M., Ansari, R., et al., Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): HOG LUN 01-24/USO-023, J Clin Oncol, 2007. 25: p. 7512., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001323>
1085. Ahn, JS, Ahn, YC, Kim, JH, Lee, CG, Cho, EK, Lee, KC, et.al. Multinational Randomized Phase III Trial With or Without Consolidation Chemotherapy Using Docetaxel and Cisplatin After Concurrent

- Chemoradiation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: KCSG-LU05-04., J Clin Oncol, 2015. 33 (24)(24): p. 2660-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26150444/>
1086. Hanna, N, Neubauer, M, Yiannoutsos, C, McGarry, R, Arseneau, J, Ansari, R, et.al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology., J Clin Oncol, 2008. 26 (35)(35): p. 5755-60., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19001323/>
1087. Baker, S, Dahele, M, Lagerwaard, FJ, Senan, S, A critical review of recent developments in radiotherapy for non-small cell lung cancer., Radiat Oncol, 2016. 11 (1)(1): p. 115., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27600665/>
1088. Jumeau, R, Vilotte, F, Durham, AD, Ozsahin, EM, Current landscape of palliative radiotherapy for non-small-cell lung cancer., Transl Lung Cancer Res, 2019. 8 (Suppl 2)(Suppl 2): p. S192-S201., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31673524/>
1089. Stevens, R, Macbeth, F, Toy, E, Coles, B, Lester, JF, Palliative radiotherapy regimens for patients with thoracic symptoms from non-small cell lung cancer., Cochrane Database Syst Rev, 2015. 1 (0): p. CD002143., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25586198/>
1090. Fairchild, A, Harris, K, Barnes, E, Wong, R, Lutz, S, Bezjak, A, et.al. Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: a systematic review., J Clin Oncol, 2008. 26 (24)(24): p. 4001-11., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18711191/>
1091. Moeller, B, Balagamwala, EH, Chen, A, Creach, KM, Giaccone, G, Koshy, M, et.al. Palliative thoracic radiation therapy for non-small cell lung cancer: 2018 Update of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Evidence-Based Guideline., Pract Radiat Oncol 8 (4)(4): p. 245-250., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29625898/>
1092. Ball, D, Smith, J, Bishop, J, Olver, I, Davis, S, O'Brien, P, et.al. A phase III study of radiotherapy with and without continuous-infusion fluorouracil as palliation for non-small-cell lung cancer., Br J Cancer, 1997. 75 (5)(5): p. 690-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9043026/>
1093. Nawrocki, S, Krzakowski, M, Wasilewska-Tesluk, E, Kowalski, D, Rucinska, M, Dziadziuszko, R, et.al. Concurrent chemotherapy and short course radiotherapy in patients with stage IIIA to IIIB non-small cell lung cancer not eligible for radical treatment: results of a randomized phase II study., J Thorac Oncol, 2010. 5 (8)(8): p. 1255-62., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20592630/>
1094. Strøm, HH, Bremnes, RM, Sundstrøm, SH, Helbekkmo, N, Fløtten, O, Aasebø, U, Concurrent palliative chemoradiation leads to survival and quality of life benefits in poor prognosis stage III non-small-cell lung cancer: a randomised trial by the Norwegian Lung Cancer Study Group., Br J Cancer, 2013. 109 (6)(6): p. 1467-75., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23963145/>
1095. Reinfuss, M, Mucha-Matecka, A, Walasek, T, Blecharz, P, Jakubowicz, J, Skotnicki, P, et.al. Palliative thoracic radiotherapy in non-small cell lung cancer. An analysis of 1250 patients. Palliation of symptoms, tolerance and toxicity., Lung Cancer, 2011. 71 (3)(3): p. 344-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20674068/>
1096. Sezer, A, Kilickap, S, Gümüş, M, Bondarenko, I, Özgüroğlu, M, Gogishvili, M, et.al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial., Lancet, 2021. 397 (10274)(10274): p. 592-604., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33581821/>
1097. Makharadze, T, Gogishvili, M, Melkadze, T, Baramidze, A, Giorgadze, D, Penkov, K, et.al. Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Advanced NSCLC: 2-Year Follow-Up From the Phase 3 EMPOWER-Lung 3 Part 2 Trial., J Thorac Oncol, 2023. 18 (6)(6): p. 755-768., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37001859/>

1098. Kalinka, E., Bondarenko, I., Gogishvili, M., Melkadze, T., Baramidze, A., Sezer, A., et.al. 114M0 First-line cemiplimab for locally advanced non-small cell lung cancer: Updated subgroup analyses from EMPOWER-Lung 1 and EMPOWER-Lung 3 Elsevier, Journal of Thoracic Oncology, 2023. 18(4): p. S106., [https://doi.org/10.1016/S1556-0864\(23\)00369-6](https://doi.org/10.1016/S1556-0864(23)00369-6)
1099. Auperin, A., Le Pechoux, C., Rolland, E., Curran, W. J., Furuse, K., Fournel, P., et.al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer, J Clin Oncol, 2010. 28(13): p. 2181-90., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/20351327>
1100. Xiao, W, Hong, M, Concurrent vs sequential chemoradiotherapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials., Medicine (Baltimore), 2021. 100 (11)(11): p. e21455., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33725921/>
1101. Flentje, M, Huber, RM, Engel-Riedel, W, Andreas, S, Kollmeier, J, Staar, S, et.al. GILT--A randomised phase III study of oral vinorelbine and cisplatin with concomitant radiotherapy followed by either consolidation therapy with oral vinorelbine and cisplatin or best supportive care alone in stage III non-small cell lung cancer., Strahlenther Onkol, 2016. 192 (4)(4): p. 216-22., <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/26809652/>
1102. Verma, V, Simone, CB, Approaches to stereotactic body radiation therapy for large (≥5 centimeter) non-small cell lung cancer., Transl Lung Cancer Res, 2019. 8 (1)(1): p. 70-77., <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/30788236/>
1103. Ross, HJ, Kozono, D, Wang, XF, Urbanic, JJ, Williams, TM, Nelson, GD, et.al. Atezolizumab Before and After Chemoradiation for Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase II Nonrandomized Controlled Trial., JAMA Oncol, 2024. 10 (9)(9): p. 1212-1219., <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/39052256/>
1104. Provencio, M, Campos, B, Guirado, M, Vila, L, García Campelo, R, Dorta, M, et.al. Induction chemo-immunotherapy followed by chemo-radiotherapy and immunotherapy maintenance in stage III NSCLC (APOLO): a phase 2 trial., Nat Commun, 2025. 16 (1)(1): p. 10124., <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/41436730/>
1105. Filippi, AR, Agustoni, F, Arcangeli, S, Cortinovis, D, Ferrari, A, Cicognini, D, et.al. Rationale and Design of a Single-Arm, Phase 2, Multi-Center Study of Chemo-Immunotherapy Followed by Hypofractionated RT and Maintenance Immunotherapy in Patients With Unresectable Stage III NSCLC: The DEDALUS Trial., Clin Lung Cancer, 2023. 24 (3)(3): p. e122-e125., <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/36759266/>
1106. Peters, S, Felip, E, Dafni, U, Tufman, A, Guckenberger, M, Álvarez, R, et.al. Progression-Free and Overall Survival for Concurrent Nivolumab With Standard Concurrent Chemoradiotherapy in Locally Advanced Stage IIIA-B NSCLC: Results From the European Thoracic Oncology Platform NICOLAS Phase II Trial (European Thoracic Oncology Platform 6-14)., J Thorac Oncol, 2021. 16 (2)(2): p. 278-288., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33188912/>
1107. Bradley, JD, Sugawara, S, Lee, KH, Ostoros, G, Demirkazik, A, Zemanova, M, et.al. Simultaneous Durvalumab and Platinum-Based Chemoradiotherapy in Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: The Phase III PACIFIC-2 Study., J Clin Oncol, 2025. 43 (33)(33): p. 3610-3621., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41082707/>
1108. Jabbour, SK, Lee, KH, Frost, N, Breder, V, Kowalski, DM, Pollock, T, et.al. Pembrolizumab Plus Concurrent Chemoradiation Therapy in Patients With Unresectable, Locally Advanced, Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: The Phase 2 KEYNOTE-799 Nonrandomized Trial., JAMA Oncol, 2021. 7 (9)(9): p. 1-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34086039/>

1109. Liu, Y, Yao, L, Kalhor, N, Carter, BW, Altan, M, Blumenschein, G, et.al. Final efficacy outcomes of atezolizumab with chemoradiation for unresectable NSCLC: The phase II DETERRED trial., Lung Cancer, 2022. 174 (): p. 112-117., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36371941/>
1110. Garassino, MC, Mazieres, J, Reck, M, Chouaid, C, Bischoff, H, Reinmuth, N, et.al. Durvalumab After Sequential Chemoradiotherapy in Stage III, Unresectable NSCLC: The Phase 2 PACIFIC-6 Trial., J Thorac Oncol, 2022. 17 (12)(12): p. 1415-1427., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35961520/>
1111. Zhou, C, Wang, Z, Sun, M, Cao, L, Ma, Z, Wu, R, et.al. Sugemalimab versus placebo, in combination with platinum-based chemotherapy, as first-line treatment of metastatic non-small-cell lung cancer (GEMSTONE-302): 4-year outcomes from a double-blind, randomised, phase 3 trial., Lancet Oncol, 2025. 26 (7)(7): p. 887-897., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40523368/>
1112. Lu, S, Kato, T, Dong, X, Ahn, MJ, Quang, LV, Soparattanapaisarn, N, et.al. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III , N Engl J Med, 2024. 391 (7)(7): p. 585-597., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38828946/>
1113. Nayak, L, Lee, EQ, Wen, PY, Epidemiology of brain metastases., Curr Oncol Rep, 2012. 14 (1)(1): p. 48-54., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22012633/>
1114. Liu, L, Zhao, T, Zhong, Q, Cui, J, Xiu, X, Li, G, The Role of Prophylactic Cranial Irradiation in Patients With Non-small Cell Lung Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis., Front Oncol, 2020. 10 (): p. 11., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32038987/>
1115. Moore, S, Leung, B, Wu, J, Ho, C, Population-based analysis of curative therapies in stage II non-small cell lung cancer: the role of radiotherapy in medically inoperable patients., Radiat Oncol, 2020. 15 (1)(1): p. 23., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32000829/>
1116. Joo, JH, Song, SY, Kim, SS, Jeong, Y, Jeong, SY, Choi, W, et.al. Definitive radiotherapy alone over 60 Gy for patients unfit for combined treatment to stage II-III non-small cell lung cancer: retrospective analysis., Radiat Oncol, 2015. 10 (): p. 250., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26635014/>
1117. Kilickap, S, Baramidze, A, Sezer, A, Özgüroğlu, M, Gumus, M, Bondarenko, I, et.al. Cemiplimab Monotherapy for First-Line Treatment of Patients with Advanced NSCLC With PD-L1 Expression of 50% or Higher: Five-Year Outcomes of EMPOWER-Lung 1., J Thorac Oncol, 2025. 20 (7)(7): p. 941-954., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40118215/>
1118. von Laffert, M., Schirmacher, P., Warth, A., Weichert, W., Büttner, R., Huber, R. M., et.al. Stellungnahme der DGP und der AG Thorakale Onkologie der AG Onkologie/Deutsche Krebsgesellschaft e. V. zur ALK-Testung beim NSCLC, Der Pathologe, 2016. 37(2): p. 187-192., <https://doi.org/10.1007/s00292-016-0152-1>
1119. Scagliotti, G. V., Parikh, P., von, Pawel J., Biesma, B., Vansteenkiste, J., Manegold, C., et.al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer, J.Clin.Oncol., 2008. 26(21): p. 3543-3551., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18506025>
1120. Crino, L., Dansin, E., Garrido, P., Griesinger, F., Laskin, J., Pavlakis, N., et.al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study, Lancet Oncol, 2010. 11(8): p. 733-40., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20650686>
1121. Fidias, P. M., Dakhil, S. R., Lyss, A. P., Loesch, D. M., Waterhouse, D. M., Bromund, J. L., et.al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer, J Clin Oncol, 2009. 27(4): p. 591-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075278>

1122. Peppercorn, J. M., Smith, T. J., Helft, P. R., Debono, D. J., Berry, S. R., Wollins, D. S., et.al. American society of clinical oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer, *J Clin Oncol*, 2011. 29(6): p. 755-60., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21263086>
1123. Paz-Ares, L, Ciuleanu, TE, Cobo, M, Schenker, M, Zurawski, B, Menezes, J, et.al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial., *Lancet Oncol*, 2021. 22 (2)(2): p. 198-211., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33476593/>
1124. Wu, B, Lu, S, The effect of PD-L1 categories-directed pembrolizumab plus chemotherapy for newly diagnosed metastatic non-small-cell lung cancer: a cost-effectiveness analysis., *Transl Lung Cancer Res*, 2020. 9 (5)(5): p. 1770-1784., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33209600/>
1125. Reck, M, Rodríguez-Abreu, D, Robinson, AG, Hui, R, Csósz, T, Fülöp, A, et.al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater., *J Clin Oncol*, 2019. 37 (7)(7): p. 537-546., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30620668/>
1126. Herbst, RS, Giaccone, G, de Marinis, F, Reinmuth, N, Vergnenegre, A, Barrios, CH, et.al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC., *N Engl J Med*, 2020. 383 (14)(14): p. 1328-1339., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32997907/>
1127. Brahmer, J. R., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A. G., Hui, R., Csoszi, T., Fulop, A., et.al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial, *Lancet Oncol*, 2017. 18(12): p. 1600-1609., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29129441>
1128. Gogishvili, M, Melkadze, T, Makharadze, T, Giorgadze, D, Dvorkin, M, Penkov, K, et.al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial., *Nat Med*, 2022. 28 (11)(11): p. 2374-2380., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36008722/>
1129. Johnson, ML, Cho, BC, Luft, A, Alatorre-Alexander, J, Geater, SL, Laktionov, K, et.al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study., *J Clin Oncol*, 2023. 41 (6)(6): p. 1213-1227., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36327426/>
1130. Wang, J, Lu, S, Yu, X, Hu, Y, Zhao, J, Sun, M, et.al. Tislelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer: final analysis of the randomized, phase III RATIONALE-307 trial., *ESMO Open*, 2024. 9 (10)(10): p. 103727., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39461775/>
1131. Hellmann, MD, Paz-Ares, L, Bernabe Caro, R, Zurawski, B, Kim, SW, Carcereny Costa, E, et.al. Nivolumab plus ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer., *N Engl J Med*, 2019. 381 (21)(21): p. 2020-2031., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562796/>
1132. Mok, TSK, Wu, YL, Kudaba, I, Kowalski, DM, Cho, BC, Turna, HZ, et.al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial., *Lancet*, 2019. 393 (10183)(10183): p. 1819-1830., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30955977/>
1133. Gadgeel, S., Rodríguez-Abreu, D., Speranza, G., Esteban, E., Felip, E., Dómine, M., et.al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer, *J Clin Oncol*, 2020. 38(14): p. 1505-1517., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150489/>
1134. Nishio, M., Barlesi, F., West, H., Ball, S., Bordoni, R., Cobo, M., et.al. Atezolizumab Plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Nonsquamous NSCLC: Results From the Randomized Phase 3

- IMpower132 Trial, J Thorac Oncol, 2021. 16(4): p. 653-664., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33333328/>
1135. Reck, Martin, Mok, Tony S. K., Nishio, Makoto, Jotte, Robert M., Cappuzzo, Federico, Orlandi, Francisco, et.al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial, The Lancet Respiratory Medicine, 2019. 7(5): p. 387-401., [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30084-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30084-0)
 1136. Reck, M., Schenker, M., Lee, K. H., Provencio, M., Nishio, M., Lesniewski-Kmak, K., et.al. Nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with high tumour mutational burden: patient-reported outcomes results from the randomised, open-label, phase III CheckMate 227 trial, Eur J Cancer, 2019. 116: p. 137-147., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31195357/>
 1137. de Castria, T. B., da Silva, E. M., Gois, A. F., Riera, R., Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer, Cochrane Database Syst Rev, 2013. 8: p. CD009256., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23949842>
 1138. Rajeswaran, A., Trojan, A., Burnand, B., Giannelli, M., Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials, Lung Cancer, 2008. 59(1): p. 1-11., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17720276>
 1139. Hotta, K., Matsuo, K., Ueoka, H., Kiura, K., Tabata, M., Tanimoto, M., Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer, J Clin Oncol, 2004. 22(19): p. 3852-3859., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15326195>
 1140. Carlei, G., Carlei, F., Cantone, A., Causarano, D., Genco, G., Tobaldin, A., et.al. Cisplatin-cyclophosphamide-mitomycin combination chemotherapy with supportive care versus supportive care alone for treatment of metastatic non-small-cell lung cancer, J Natl.Cancer Inst., 1993. 85(10): p. 794-800., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8387607>
 1141. Ranson, M., Davidson, N., Nicolson, M., Falk, S., Carmichael, J., Lopez, P., et.al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer, J Natl Cancer Inst, 2000. 92(13): p. 1074-80., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10880550>
 1142. D'Addario, G., Pintilie, M., Leighl, N. B., Feld, R., Cerny, T., Shepherd, F. A., Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature, J Clin Oncol, 2005. 23(13): p. 2926-36., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15728229>
 1143. Thongprasert, S., Sanguanmitra, P., Juthapan, W., Clinch, J., Relationship between quality of life and clinical outcomes in advanced non-small cell lung cancer: best supportive care (BSC) versus BSC plus chemotherapy, Lung Cancer, 1999. 24(1): p. 17-24., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10403690>
 1144. Group, Nsclc Meta-Analyses Collaborative, Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials, J Clin Oncol, 2008. 26(28): p. 4617-25., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18678835>
 1145. Spiro, S. G., Rudd, R. M., Souhami, R. L., Brown, J., Fairlamb, D. J., Gower, N. H., et.al. Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without

- detriment to quality of life, *Thorax*, 2004. 59(10): p. 828-836., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15454647>
1146. Kilickap, S., Sezer, A., Özgüroğlu, M., Gumus, M., Bondarenko, I., Gogishvili, M., et.al. OA11.06 Cemiplimab Monotherapy for First Line Advanced NSCLC Patients with PD-L1 Expression $\geq 50\%$: 5-y Outcomes of EMPOWER-Lung 1 Elsevier, *Journal of Thoracic Oncology*, 2024. 19(10): p. S35., <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.09.064>
1147. Makharadze, T., Gogishvili, M., Melkadze, T., Baramidze, A., Sezer, A., Kilickap, S., et.al. 144P First-line cemiplimab monotherapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) of squamous histology: Subgroup analysis with 5-year results from EMPOWER-Lung 1 Elsevier, *Immuno-Oncology and Technology*, 2024. 24:, <https://doi.org/10.1016/j.iotech.2024.100773>
1148. Carbone, DP, Reck, M, Paz-Ares, L, Creelan, B, Horn, L, Steins, M, et.al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer., *N Engl J Med*, 2017. 376 (25)(25): p. 2415-2426., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28636851/>
1149. Nosaki, K, Saka, H, Hosomi, Y, Baas, P, de Castro, G, Reck, M, et.al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in elderly patients with PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer: Pooled analysis from the KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042 studies., *Lung Cancer*, 2019. 135 (): p. 188-195., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31446994/>
1150. Paz-Ares, L, Vicente, D, Tafreshi, A, Robinson, A, Soto Parra, H, Mazières, J, et.al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407., *J Thorac Oncol*, 2020. 15 (10)(10): p. 1657-1669., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32599071/>
1151. Socinski, M. A., Bondarenko, I., Karaseva, N. A., Makhson, A. M., Vynnychenko, I., Okamoto, I., et.al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial, *J Clin Oncol*, 2012. 30(17): p. 2055-62., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22547591>
1152. Socinski, M. A., Okamoto, I., Hon, J. K., Hirsh, V., Dakhil, S. R., Page, R. D., et.al. Safety and efficacy analysis by histology of weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer, *Ann Oncol*, 2013. 24(9): p. 2390-6., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23842283>
1153. Sugi, K., Kaneda, Y., Esato, K., Video-assisted thoracoscopic lobectomy achieves a satisfactory long-term prognosis in patients with clinical stage IA lung cancer, *World J.Surg.*, 2000. 24(1): p. 27-30., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10594199>
1154. Kong, F. M., Ten, Haken R., Eisbruch, A., Lawrence, T. S., Non-small cell lung cancer therapy-related pulmonary toxicity: an update on radiation pneumonitis and fibrosis, *Semin.Oncol.*, 2005. 32(2 Suppl 3): p. S42-S54., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16015535>
1155. Belani, C. P., Barstis, J., Perry, M. C., La Rocca, R. V., Nattam, S. R., Rinaldi, D., et.al. Multicenter, randomized trial for stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer using weekly paclitaxel and carboplatin followed by maintenance weekly paclitaxel or observation, *J Clin Oncol*, 2003. 21(15): p. 2933-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12885812>
1156. Westeel, V., Quoix, E., Moro-Sibilot, D., Mercier, M., Breton, J. L., Debieuvre, D., et.al. Randomized study of maintenance vinorelbine in responders with advanced non-small-cell lung cancer, *J Natl Cancer Inst*, 2005. 97(7): p. 499-506., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15812075>

1157. Brodowicz, T., Krzakowski, M., Zwitter, M., Tzekova, V., Ramlau, R., Ghilezan, N., et.al. Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial, *Lung Cancer*, 2006. 52(2): p. 155-63., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16569462>
1158. Socinski, M. A., Schell, M. J., Peterman, A., Bakri, K., Yates, S., Gitten, R., et.al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer, *J Clin Oncol*, 2002. 20(5): p. 1335-1343., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870177>
1159. Smith, I. E., O'Brien, M. E., Talbot, D. C., Nicolson, M. C., Mansi, J. L., Hickish, T. F., et.al. Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin, *J.Clin.Oncol.*, 2001. 19(5): p. 1336-1343., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11230476>
1160. Borget, I., Perol, M., Perol, D., Lavole, A., Greillier, L., Do, P., et.al. Cost-utility analysis of maintenance therapy with gemcitabine or erlotinib vs observation with predefined second-line treatment after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy for advanced NSCLC: IFCT-GFPC 0502-Eco phase III study, *BMC Cancer*, 2014. 14: p. 953., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25511923>
1161. Bylicki, O., Ferlay, C., Chouaid, C., Lavole, A., Barlesi, F., Dubos, C., et.al. Efficacy of pemetrexed as second-line therapy in advanced NSCLC after either treatment-free interval or maintenance therapy with gemcitabine or erlotinib in IFCT-GFPC 05-02 phase III study, *J Thorac Oncol*, 2013. 8(7): p. 906-14., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23591160>
1162. Toy, E., Macbeth, F., Coles, B., Melville, A., Eastwood, A., Palliative thoracic radiotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review, *Am J Clin Oncol*, 2003. 26(2): p. 112-20., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12714878>
1163. Teo, P., Tai, T. H., Choy, D., Tsui, K. H., A randomized study on palliative radiation therapy for inoperable non small cell carcinoma of the lung, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1988. 14(5): p. 867-71., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2452146>
1164. Bezjak, A., Dixon, P., Brundage, M., Tu, D., Palmer, M. J., Blood, P., et.al. Randomized phase III trial of single versus fractionated thoracic radiation in the palliation of patients with lung cancer (NCIC CTG SC.15), *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. 54(3): p. 719-728., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12377323>
1165. Falk, S. J., Girling, D. J., White, R. J., Hopwood, P., Harvey, A., Qian, W., et.al. Immediate versus delayed palliative thoracic radiotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer and minimal thoracic symptoms: randomised controlled trial, *BMJ*, 2002. 325(7362): p. 465-471., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12202326>
1166. Senan, S., De, Ruyscher D., Giraud, P., Mirimanoff, R., Budach, V., Literature-based recommendations for treatment planning and execution in high-dose radiotherapy for lung cancer, *Radiother.Oncol.*, 2004. 71(2): p. 139-146., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15110446>
1167. Chang, D. T., Zlotecki, R. A., Olivier, K. R., Re-examining the role of elective nodal irradiation: finding ways to maximize the therapeutic ratio, *Am.J Clin Oncol*, 2005. 28(6): p. 597-602., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16317271>
1168. Mehta, V., Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: pulmonary function, prediction, and prevention, *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.*, 2005. 63(1): p. 5-24., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15963660>

1169. Tsao, M. S., Sakurada, A., Cutz, J. C., Zhu, C. Q., Kamel-Reid, S., Squire, J., et.al. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome, *N Engl J Med*, 2005. 353(2): p. 133-44., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16014883>
1170. Shepherd, F. A., Dancey, J., Ramlau, R., Mattson, K., Gralla, R., O'Rourke, M., et.al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy, *J Clin Oncol*, 2000. 18(10): p. 2095-103., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10811675>
1171. Fossella, F. V., DeVore, R., Kerr, R. N., Crawford, J., Natale, R. R., Dunphy, F., et.al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group, *J Clin Oncol*, 2000. 18(12): p. 2354-2362., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10856094>
1172. Hanna, N., Shepherd, F. A., Fossella, F. V., Pereira, J. R., de, Marinis F., von, Pawel J., et.al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy, *J Clin Oncol*, 2004. 22(9): p. 1589-1597., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15117980>
1173. Soria, J. C., Felip, E., Cobo, M., Lu, S., Syrigos, K., Lee, K. H., et.al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial, *Lancet Oncol*, 2015. 16(8): p. 897-907., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26156651>
1174. Garon, E. B., Ciuleanu, T. E., Arrieta, O., Prabhash, K., Syrigos, K. N., Goksel, T., et.al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial, *Lancet*, 2014., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24933332>
1175. Zhou, C, Huang, D, Fan, Y, Yu, X, Liu, Y, Shu, Y, et.al. Tislelizumab Versus Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced NSCLC (RATIONALE-303): A Phase 3, Open-Label, Randomized Controlled Trial., *J Thorac Oncol*, 2023. 18 (1)(1): p. 93-105., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36184068/>
1176. Rittmeyer, A., Barlesi, F., Waterkamp, D., Park, K., Ciardiello, F., von Pawel, J., et.al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial, *Lancet*, 2017. 389(10066): p. 255-265., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27979383/>
1177. Herbst, R. S., Baas, P., Kim, D. W., Felip, E., Perez-Gracia, J. L., Han, J. Y., et.al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEY-NOTE-010): a randomised controlled trial, *Lancet*, 2016. 387(10027): p. 1540-50., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26712084>
1178. Fehrenbacher, L, Spira, A, Ballinger, M, Kowanzetz, M, Vansteenkiste, J, Mazieres, J, et.al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POP-LAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial., *Lancet*, 2016. 387 (10030)(10030): p. 1837-46., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26970723/>
1179. Leal, T, Kotecha, R, Ramlau, R, Zhang, L, Milanowski, J, Cobo, M, et.al. Tumor Treating Fields therapy with standard systemic therapy versus standard systemic therapy alone in metastatic non-small-cell lung cancer following progression on or after platinum-based therapy (LUNAR): a randomised, open-label, pivotal phase 3 study., *Lancet Oncol*, 2023. 24 (9)(9): p. 1002-1017., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37657460/>

1180. Frost, N, Kollmeier, J, Misch, D, Vollbrecht, C, Grah, C, Matthes, B, et.al. Pembrolizumab as First-Line Palliative Therapy in PD-L1 Overexpressing ($\geq 50\%$) NSCLC: Real-world Results with Special Focus on PS ≥ 2 , Brain Metastases, and Steroids., Clin Lung Cancer, 2021. 22 (5)(5): p. 411-422., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33648877/>
1181. Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E., McFadden, E. T., et.al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group, Am J Clin Oncol, 1982. 5(6): p. 649-55., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7165009>
1182. Lilenbaum, R., Axelrod, R., Thomas, S., Dowlati, A., Seigel, L., Albert, D., et.al. Randomized phase II trial of erlotinib or standard chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer and a performance status of 2, J Clin Oncol, 2008. 26(6): p. 863-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281658>
1183. Saunders, M., Dische, S., Barrett, A., Harvey, A., Gibson, D., Parmar, M., Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. CHART Steering Committee, Lancet, 1997. 350(9072): p. 161-165., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9250182>
1184. Syn, N. L., Teng, M. W. L., Mok, T. S. K., Soo, R. A., De-novo and acquired resistance to immune checkpoint targeting, Lancet Oncol, 2017. 18(12): p. e731-e741., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29208439/>
1185. Lim, S. W., Ahn, M. J., Current status of immune checkpoint inhibitors in treatment of non-small cell lung cancer, Korean J Intern Med, 2019. 34(1): p. 50-59., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30612418/>
1186. Gandhi, L., Rodríguez-Abreu, D., Gadgeel, S., Esteban, E., Felip, E., De Angelis, F., et.al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer, N Engl J Med, 2018. 378(22): p. 2078-2092., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29658856/>
1187. Reck, Martin, Mok, Tony S. K., Nishio, Makoto, Jotte, Robert M., Cappuzzo, Federico, Orlandi, Francisco, et.al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial, The Lancet Respiratory Medicine, 2019. 7(5): p. 387-401., [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30084-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30084-0)
1188. Lu, S, Wang, J, Yu, Y, Yu, X, Hu, Y, Ma, Z, et.al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment of locally advanced or metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer (final analysis of RATIONALE-304: a randomized phase III trial)., ESMO Open, 2024. 9 (10)(10): p. 103728., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39461773/>
1189. Zhou, C, Wang, Z, Sun, Y, Cao, L, Ma, Z, Wu, R, et.al. Sugemalimab versus placebo, in combination with platinum-based chemotherapy, as first-line treatment of metastatic non-small-cell lung cancer (GEMSTONE-302): interim and final analyses of a double-blind, randomised, phase 3 clinical trial., Lancet Oncol, 2022. 23 (2)(2): p. 220-233., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35038432/>
1190. Park, J. H., Lee, C. T., Lee, H. W., Baek, H. J., Zo, J. I., Shim, Y. M., Postoperative adjuvant chemotherapy for stage I non-small cell lung cancer, Eur.J.Cardi thorac.Surg., 2005. 27(6): p. 1086-1091., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15896623>
1191. Alam, N., Shepherd, F. A., Winton, T., Graham, B., Johnson, D., Livingston, R., et.al. Compliance with post-operative adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. An analysis of National Cancer Institute of Canada and intergroup trial JBR.10 and a review of the literature, Lung Cancer, 2005. 47(3): p. 385-394., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15713522>
1192. Endo, C., Saito, Y., Iwanami, H., Tsushima, T., Imai, T., Kawamura, M., et.al. A randomized trial of postoperative UFT therapy in p stage I, II non-small cell lung cancer: North-east Japan Study

- Group for Lung Cancer Surgery, Lung Cancer, 2003. 40(2): p. 181-186., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12711119>
1193. Kato, H., Ichinose, Y., Ohta, M., Hata, E., Tsubota, N., Tada, H., et.al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung, N.Engl.J.Med., 2004. 350(17): p. 1713-1721., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15102997>
1194. Nakagawa, M., Tanaka, F., Tsubota, N., Ohta, M., Takao, M., Wada, H., A randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with UFT for completely resected pathological stage I non-small-cell lung cancer: the West Japan Study Group for Lung Cancer Surgery (WJSG)--the 4th study, Ann.Oncol., 2005. 16(1): p. 75-80., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15598942>
1195. Hamada, C., Tanaka, F., Ohta, M., Fujimura, S., Kodama, K., Imaizumi, M., et.al. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer, J Clin Oncol, 2005. 23(22): p. 4999-5006., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16051951>
1196. Wada, H., Miyahara, R., Tanaka, F., Hitomi, S., Postoperative adjuvant chemotherapy with PVM (Cisplatin + Vindesine + Mitomycin C) and UFT (Uracil + Tegafur) in resected stage I-II NSCLC (non-small cell lung cancer): a randomized clinical trial. West Japan Study Group for lung cancer surgery (WJSG), Eur.J.Cardiothorac.Surg., 1999. 15(4): p. 438-443., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10371118>
1197. Sawyer, T. E., Bonner, J. A., Gould, P. M., Foote, R. L., Deschamps, C., Trastek, V. F., et.al. Effectiveness of postoperative irradiation in stage IIIA non-small cell lung cancer according to regression tree analyses of recurrence risks, Ann.Thorac.Surg., 1997. 64(5): p. 1402-1407., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9386711>
1198. Rowell, N. P., Williams, C. J., Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable), Cochrane Database Syst Rev, 2001. p. CD002935., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11406051>
1199. Jeremic, B., Shibamoto, Y., Acimovic, L., Milicic, B., Milisavljevic, S., Nikolic, N., et.al. A randomized trial of three single-dose radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. 42(1): p. 161-167., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9747834>
1200. Gridelli, C., Ardizzoni, A., Le Chevalier, T., Manegold, C., Perrone, F., Thatcher, N., et.al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel, Ann Oncol, 2004. 15(3): p. 419-26., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998843>
1201. Pujol, J. L., Paz-Ares, L., de Marinis, F., Dediu, M., Thomas, M., Bidoli, P., et.al. Long-term and low-grade safety results of a phase III study (PARAMOUNT): maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer, Clin Lung Cancer, 2014. 15(6): p. 418-25., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25104617>
1202. Reck, M., Paz-Ares, L. G., de Marinis, F., Molinier, O., Sahoo, T. P., Laack, E., et.al. PARAMOUNT: Descriptive subgroup analyses of final overall survival for the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo following induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer, J Thorac Oncol, 2014. 9(2): p. 205-13., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24419418>
1203. Paz-Ares, L. G., de Marinis, F., Dediu, M., Thomas, M., Pujol, J. L., Bidoli, P., et.al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer, J Clin Oncol, 2013. 31(23): p. 2895-902., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23835707>

1204. Garon, E. B., Aerts, J., Kim, J. S., Muehlenbein, C. E., Peterson, P., Rizzo, M. T., et.al. Safety of pemetrexed plus platinum in combination with pembrolizumab for metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer: A post hoc analysis of KEYNOTE-189, Lung Cancer, 2021. 155: p. 53-60., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33730652/>
1205. Reck, M, Wehler, T, Orlandi, F, Nogami, N, Barone, C, Moro-Sibilot, D, et.al. Safety and Patient-Reported Outcomes of Atezolizumab Plus Chemotherapy With or Without Bevacizumab Versus Bevacizumab Plus Chemotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer., J Clin Oncol, 2020. 38 (22)(22): p. 2530-2542., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459597/>
1206. Socinski, Mark A., Jotte, Robert M., Cappuzzo, Federico, Orlandi, Francisco, Stroyakovskiy, Daniil, Nogami, Naoyuki, et.al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC, New England Journal of Medicine, 2018. 378(24): p. 2288-2301., <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948>
1207. Reck, M., Mok, T. S. K., Nishio, M., Jotte, R. M., Cappuzzo, F., Orlandi, F., et.al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial, Lancet Respir Med, 2019. 7(5): p. 387-401., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30922878/>
1208. Reck, M, Ciuleanu, TE, Lee, JS, Schenker, M, Audigier-Valette, C, Zurawski, B, et.al. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Chemotherapy in Advanced NSCLC With 1% or Greater Tumor PD-L1 Expression: Patient-Reported Outcomes From CheckMate 227 Part 1., J Thorac Oncol, 2021. 16 (4): p. 665-676., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33485960/>
1209. Reck, M, Ciuleanu, TE, Schenker, M, Bordenave, S, Cobo, M, Juan-Vidal, O, et.al. Five-year outcomes with first-line nivolumab plus ipilimumab with 2 cycles of chemotherapy versus 4 cycles of chemotherapy alone in patients with metastatic non-small cell lung cancer in the randomized CheckMate 9LA trial., Eur J Cancer, 2024. 211 (0): p. 114296., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39270380/>
1210. Reck, M, Rodríguez-Abreu, D, Robinson, AG, Hui, R, Csőszi, T, Fülöp, A, et.al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score ≥ 50 ., J Clin Oncol, 2021. (0): p. JCO2100174., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33872070/>
1211. Chen, Li, Walker, Mark S., Zhi, Jizu, Komatsoulis, George Anthony, Jun, Monika, Stepanski, Edward, et.al. Real-world prevalence of autoimmune disease (AD) among patients (pts) receiving immune checkpoint inhibitors (ICI) in ASCO's CancerLinQ database, Journal of Clinical Oncology, 2019. 37(15_suppl): p. 6583-6583., https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.6583
1212. Remon, J, Hendriks, L, Aspeslagh, S, Besse, B, Is There Room for Immune Checkpoint Inhibitors in Patients Who Have NSCLC With Autoimmune Diseases?, J Thorac Oncol, 2019. 14 (10)(10): p. 1701-1703., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31420287/>
1213. Cortellini, A, Buti, S, Santini, D, Perrone, F, Giusti, R, Tiseo, M, et.al. Clinical Outcomes of Patients with Advanced Cancer and Pre-Existing Autoimmune Diseases Treated with Anti-Programmed Death-1 Immunotherapy: A Real-World Transverse Study., Oncologist, 2019. 24 (6)(6): p. e327-e337., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30796151/>
1214. Danlos, F. X., Voisin, A. L., Dyeve, V., Michot, J. M., Routier, E., Taillade, L., et.al. Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease, Eur J Cancer, 2018. 91: p. 21-29., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29331748/>
1215. Petruzzello, A, Marigliano, S, Loquercio, G, Cozzolino, A, Cacciapuoti, C, Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus

- genotypes., World J Gastroenterol, 2016. 22 (34)(34): p. 7824-40., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27678366/>
1216. El-Khoueiry, AB, Sangro, B, Yau, T, Crocenzi, TS, Kudo, M, Hsu, C, et.al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial., Lancet, 2017. 389 (10088)(10088): p. 2492-2502., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28434648/>
1217. Ott, JJ, Stevens, GA, Groeger, J, Wiersma, ST, Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity., Vaccine, 2012. 30 (12)(12): p. 2212-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22273662/>
1218. Byeon, S, Cho, JH, Jung, HA, Sun, JM, Lee, SH, Ahn, JS, et.al. PD-1 inhibitors for non-small cell lung cancer patients with special issues: Real-world evidence., Cancer Med, 2020. 9 (7)(7): p. 2352-2362., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32027780/>
1219. Yarchoan, R, Uldrick, TS, HIV-Associated Cancers and Related Diseases., N Engl J Med, 2018. 378 (11)(11): p. 1029-1041., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29539283/>
1220. Sigel, K, Makinson, A, Thaler, J, Lung cancer in persons with HIV., Curr Opin HIV AIDS, 2017. 12 (1)(1): p. 31-38., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27607596/>
1221. Engsig, FN, Kronborg, G, Larsen, CS, Pedersen, G, Pedersen, C, Gerstoft, J, et.al. Lung cancer in HIV patients and their parents: a Danish cohort study., BMC Cancer, 2011. 11 (): p. 272., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21702995/>
1222. Reddy, KP, Kong, CY, Hyle, EP, Baggett, TP, Huang, M, Parker, RA, et.al. Lung Cancer Mortality Associated With Smoking and Smoking Cessation Among People Living With HIV in the United States., JAMA Intern Med, 2017. 177 (11)(11): p. 1613-1621., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28975270/>
1223. Gonzalez-Cao, M, Morán, T, Dalmau, J, Garcia-Corbacho, J, Bracht, JWP, Bernabe, R, et.al. Assessment of the Feasibility and Safety of Durvalumab for Treatment of Solid Tumors in Patients With HIV-1 Infection: The Phase 2 DURVAST Study., JAMA Oncol, 2020. 6 (7)(7): p. 1063-1067., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271353/>
1224. Barlesi, F., Audigier-Valette, C., Felip, E., Ciuleanu, T., Jao, K., Rijavec, E., et.al. OA04.02 CheckMate 817: First-Line Nivolumab + Ipilimumab in Patients with ECOG PS 2 and Other Special Populations with Advanced NSCLC, Journal of Thoracic Oncology, 2019. 14(10): p. S214-S215., <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.08.424>
1225. Uldrick, TS, Gonçalves, PH, Abdul-Hay, M, Claeys, AJ, Emu, B, Ernstoff, MS, et.al. Assessment of the Safety of Pembrolizumab in Patients With HIV and Advanced Cancer-A Phase 1 Study., JAMA Oncol, 2019. 5 (9)(9): p. 1332-1339., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31154457/>
1226. Guihot, A, Marcelin, AG, Massiani, MA, Samri, A, Soulié, C, Autran, B, et.al. Drastic decrease of the HIV reservoir in a patient treated with nivolumab for lung cancer., Ann Oncol, 2018. 29 (2)(2): p. 517-518., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29206889/>
1227. Owonikoko, TK, Ragin, CC, Belani, CP, Oton, AB, Gooding, WE, Taioli, E, et.al. Lung cancer in elderly patients: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database., J Clin Oncol, 2007. 25 (35)(35): p. 5570-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18065729/>
1228. Lee, CK, Man, J, Lord, S, Cooper, W, Links, M, GebSKI, V, et.al. Clinical and Molecular Characteristics Associated With Survival Among Patients Treated With Checkpoint Inhibitors for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis., JAMA Oncol, 2018. 4 (2)(2): p. 210-216., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29270615/>

1229. Onishi, H., Kuriyama, K., Komiyama, T., Tanaka, S., Sano, N., Marino, K., et.al. Clinical outcomes of stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using a novel irradiation technique: patient self-controlled breath-hold and beam switching using a combination of linear accelerator and CT scanner, *Lung Cancer*, 2004. 45(1): p. 45-55., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15196734>
1230. Uematsu, M., Shioda, A., Suda, A., Fukui, T., Ozeki, Y., Hama, Y., et.al. Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer: a 5-year experience, *Int.J.Radiat.Oncol Biol.Phys.*, 2001. 51(3): p. 666-670., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15196734>
1231. Rossi, A., Chiodini, P., Sun, J. M., O'Brien, M. E., von Plessen, C., Barata, F., et.al. Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data, *Lancet Oncol*, 2014. 15(11): p. 1254-62., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25232001>
1232. Perol, M., Chouaid, C., Perol, D., Barlesi, F., Gervais, R., Westeel, V., et.al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer, *J Clin Oncol*, 2012. 30(28): p. 3516-24., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22949150/>
1233. Cappuzzo, F., Ciuleanu, T., Stelmakh, L., Cicenasa, S., Szczesna, A., Juhasz, E., et.al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study, *Lancet Oncol*, 2010. 11(6): p. 521-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20493771/>
1234. Brugger, W., Triller, N., Blasinska-Morawiec, M., Curescu, S., Sakalauskas, R., Manikhas, G. M., et.al. Prospective molecular marker analyses of EGFR and KRAS from a randomized, placebo-controlled study of erlotinib maintenance therapy in advanced non-small-cell lung cancer, *J Clin Oncol*, 2011. 29(31): p. 4113-20., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969500>
1235. Wada, H., Hitomi, S., Teramatsu, T., Adjuvant chemotherapy after complete resection in non-small-cell lung cancer. West Japan Study Group for Lung Cancer Surgery, *J.Clin.Oncol.*, 1996. 14(4): p. 1048-1054., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8648356>
1236. Imaizumi, M., Postoperative adjuvant cisplatin, vindesine, plus uracil-tegafur chemotherapy increased survival of patients with completely resected p-stage I non-small cell lung cancer, *Lung Cancer*, 2005. 49(1): p. 85-94., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15949594>
1237. Vasconcellos, VF, Marta, GN, da Silva, EM, Gois, AF, de Castria, TB, Riera, R, Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer., *Cochrane Database Syst Rev*, 2020. 1 (0): p. CD009256., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31930743/>
1238. Cui, J., Cai, X., Zhu, M., Liu, T., Zhao, N., The efficacy of bevacizumab compared with other targeted drugs for patients with advanced NSCLC: a meta-analysis from 30 randomized controlled clinical trials, *PLoS One*, 2013. 8(4): p. e62038., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23614008>
1239. Thatcher, N., Hirsch, F. R., Luft, A. V., Szczesna, A., Ciuleanu, T. E., Dediu, M., et.al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial, *Lancet Oncol*, 2015. 16(7): p. 763-74., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26045340>
1240. Reck, M., Socinski, M. A., Luft, A., Szczesna, A., Dediu, M., Ramlau, R., et.al. The Effect of Necitumumab in Combination with Gemcitabine plus Cisplatin on Tolerability and on Quality of Life:

- Results from the Phase 3 SQUIRE Trial, *J Thorac Oncol*, 2016. 11(6): p. 808-18., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26980471>
1241. Bordoni, R, Ciardiello, F, von Pawel, J, Cortinovis, D, Karagiannis, T, Ballinger, M, et.al. Patient-Reported Outcomes in OAK: A Phase III Study of Atezolizumab Versus Docetaxel in Advanced Non-Small-cell Lung Cancer., *Clin Lung Cancer*, 2018. 19 (5)(5): p. 441-449.e4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30017645/>
 1242. Reck, M, Brahmer, J, Bennett, B, Taylor, F, Penrod, JR, DeRosa, M, et.al. Evaluation of health-related quality of life and symptoms in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer treated with nivolumab or docetaxel in CheckMate 057., *Eur J Cancer*, 2018. 102 (): p. 23-30., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30103096/>
 1243. Barlesi, F, Garon, EB, Kim, DW, Felip, E, Han, JY, Kim, JH, et.al. Health-Related Quality of Life in KEYNOTE-010: a Phase II/III Study of Pembrolizumab Versus Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced, Programmed Death Ligand 1-Expressing NSCLC., *J Thorac Oncol*, 2019. 14 (5)(5): p. 793-801., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30711649/>
 1244. Zinner, R. G., Obasaju, C. K., Spigel, D. R., Weaver, R. W., Beck, J. T., Waterhouse, D. M., et.al. PRONOUNCE: randomized, open-label, phase III study of first-line pemetrexed + carboplatin followed by maintenance pemetrexed versus paclitaxel + carboplatin + bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer, *J Thorac Oncol*, 2015. 10(1): p. 134-42., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25371077>
 1245. Reck, M., Kaiser, R., Mellemaard, A., Douillard, J. Y., Orlov, S., Krzakowski, M., et.al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial, *Lancet Oncol*, 2014. 15(2): p. 143-55., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24411639>
 1246. Pirker, R., Pereira, J. R., Szczesna, A., et al., Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial, *Lancet*, 2009. 373: p. 1525-1531., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19410716>
 1247. Lee, CK, Man, J, Lord, S, Cooper, W, Links, M, GebSKI, V, et.al. Clinical and Molecular Characteristics Associated With Survival Among Patients Treated With Checkpoint Inhibitors for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis., *JAMA Oncol*, 2018. 4 (2)(2): p. 210-216., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29270615/>
 1248. Spigel, DR, McCleod, M, Jotte, RM, Einhorn, L, Horn, L, Waterhouse, DM, et.al. Safety, Efficacy, and Patient-Reported Health-Related Quality of Life and Symptom Burden with Nivolumab in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, Including Patients Aged 70 Years or Older or with Poor Performance Status (CheckMate 153)., *J Thorac Oncol*, 2019. 14 (9)(9): p. 1628-1639., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31121324/>
 1249. Lee, SM, Schulz, C, Prabhaskar, K, Kowalski, D, Szczesna, A, Han, B, et.al. First-line atezolizumab monotherapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a platinum-containing regimen (IPSOS): a phase 3, global, multicentre, open-label, randomised controlled study., *Lancet*, 2023. 402 (10400)(10400): p. 451-463., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37423228/>
 1250. Alessi, JV, Ricciuti, B, Jiménez-Aguilar, E, Hong, F, Wei, Z, Nishino, M, et.al. Outcomes to first-line pembrolizumab in patients with PD-L1-high (≥50%) non-small cell lung cancer and a poor performance status., *J Immunother Cancer*, 2020. 8 (2)(2):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32753547/>
 1251. Masters, G. A., Temin, S., Azzoli, C. G., Giaccone, G., Baker, S., Jr., Brahmer, J. R., et.al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology

- Clinical Practice Guideline Update, J Clin Oncol, 2015. 33(30): p. 3488-515.,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324367>
1252. Quoix, E., Zalcman, G., Oster, J. P., Westeel, V., Pichon, E., Lavole, A., et.al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial, Lancet, 2011. 378(9796): p. 1079-88., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21831418>
1253. Le Chevalier, T., Brisgand, D., Soria, J. C., Douillard, J. Y., Pujol, J. L., Ruffie, P., et.al. Long term analysis of survival in the European randomized trial comparing vinorelbine/cisplatin to vindesine/cisplatin and vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer, Oncologist, 2001. 6 Suppl 1: p. 8-11., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181998>
1254. Billingham, L. J., Cullen, M. H., The benefits of chemotherapy in patient subgroups with unresectable non-small-cell lung cancer, Ann Oncol, 2001. 12(12): p. 1671-5.,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11843243>
1255. Sweeney, C. J., Zhu, J., Sandler, A. B., Schiller, J., Belani, C. P., Langer, C., et.al. Outcome of patients with a performance status of 2 in Eastern Cooperative Oncology Group Study E1594: a Phase II trial in patients with metastatic nonsmall cell lung carcinoma, Cancer, 2001. 92(10): p. 2639-47., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11745199>
1256. Lilenbaum, R. C., Herndon, J. E., 2nd, List, M. A., Desch, C., Watson, D. M., Miller, A. A., et.al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730), J Clin Oncol, 2005. 23(1): p. 190-6.,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15625373>
1257. Langer, C., Li, S., Schiller, J., Tester, W., Rapoport, B. L., Johnson, D. H., et.al. Randomized phase II trial of paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine plus cisplatin in Eastern Cooperative Oncology Group performance status 2 non-small-cell lung cancer patients: ECOG 1599, J Clin Oncol, 2007. 25(4): p. 418-23., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17264337>
1258. Kosmidis, P. A., Dimopoulos, M. A., Syrigos, K., Nicolaides, C., Aravantinos, G., Boukovinas, I., et.al. Gemcitabine versus gemcitabine-carboplatin for patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: a prospective randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group, J Thorac Oncol, 2007. 2(2): p. 135-40.,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17410029>
1259. Goss, G., Ferry, D., Wierzbicki, R., Laurie, S. A., Thompson, J., Biesma, B., et.al. Randomized phase II study of gefitinib compared with placebo in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer and poor performance status, J Clin Oncol, 2009. 27(13): p. 2253-60.,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19289623>
1260. Reynolds, C., Obasaju, C., Schell, M. J., Li, X., Zheng, Z., Boulware, D., et.al. Randomized phase III trial of gemcitabine-based chemotherapy with in situ RRM1 and ERCC1 protein levels for response prediction in non-small-cell lung cancer, J Clin Oncol, 2009. 27(34): p. 5808-15.,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884554>
1261. Langer, C. J., O'Byrne, K. J., Socinski, M. A., Mikhailov, S. M., Lesniewski-Kmak, K., Smakal, M., et.al. Phase III trial comparing paclitaxel poliglumex (CT-2103, PPX) in combination with carboplatin versus standard paclitaxel and carboplatin in the treatment of PS 2 patients with chemotherapy-naïve advanced non-small cell lung cancer, J Thorac Oncol, 2008. 3(6): p. 623-30.,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18520802>
1262. Zukin, M., Barrios, C. H., Pereira, J. R., Ribeiro Rde, A., Beato, C. A., do Nascimento, Y. N., et.al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in pa-

- tients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2, *J Clin Oncol*, 2013. 31(23): p. 2849-53., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775961>
1263. Lee, S. M., Khan, I., Upadhyay, S., Lewanski, C., Falk, S., Skailes, G., et.al. First-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer unsuitable for chemotherapy (TOPICAL): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, *Lancet Oncol*, 2012. 13(11): p. 1161-70., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23078958>
1264. Morabito, A., Gebbia, V., Di Maio, M., Cinieri, S., Vigano, M. G., Bianco, R., et.al. Randomized phase III trial of gemcitabine and cisplatin vs. gemcitabine alone in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: the CAPPA-2 study, *Lung Cancer*, 2013. 81(1): p. 77-83., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23643177>
1265. Morth, C., Valachis, A., Single-agent versus combination chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and performance status 2: a literature-based meta-analysis of randomized studies, *Lung Cancer*, 2014. 84(3): p. 209-14., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24702946>
1266. Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., MacKenzie, C. R., A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation, *J Chronic.Dis.*, 1987. 40(5): p. 373-383., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3558716>
1267. Barlesi, F., Scherpereel, A., Rittmeyer, A., Pazzola, A., Ferrer Tur, N., Kim, J. H., et.al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089), *J Clin Oncol*, 2013. 31(24): p. 3004-11., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23835708/>
1268. Schuette, W., Schirmacher, P., Eberhardt, W. E., Fischer, J. R., von der Schulenburg, J. M., Mezger, J., et.al. EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2015. 24(8): p. 1254-61., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26070531>
1269. A genomics-based classification of human lung tumors, *Sci Transl Med*, 2013. 5(209): p. 209ra153., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24174329>
1270. Fukuoka, M., Wu, Y. L., Thongprasert, S., Sunpaweravong, P., Leong, S. S., Sriuranpong, V., et.al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS), *J Clin Oncol*, 2011. 29(21): p. 2866-74., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21670455>
1271. Han, J. Y., Park, K., Kim, S. W., Lee, D. H., Kim, H. Y., Kim, H. T., et.al. First-SIGNAL: first-line single-agent iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung, *J Clin Oncol*, 2012. 30(10): p. 1122-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22370314>
1272. Maemondo, M., Inoue, A., Kobayashi, K., Sugawara, S., Oizumi, S., Isobe, H., et.al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR, *N Engl J Med*, 2010. 362(25): p. 2380-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20573926>
1273. Mitsudomi, T., Morita, S., Yatabe, Y., Negoro, S., Okamoto, I., Tsurutani, J., et.al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial, *Lancet Oncol*, 2010. 11(2): p. 121-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20022809/>

1274. Mok, T., Wu, Y. L., Thongprasert, S., et al., Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma, *N Engl J Med*, 2009. 361: p. 947-957., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19692680>
1275. Park, K., Tan, E. H., O'Byrne, K., Zhang, L., Boyer, M., Mok, T., et.al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial, *Lancet Oncol*, 2016. 17(5): p. 577-89., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27083334>
1276. Rosell, R., Moran, T., Queralt, C., Porta, R., Cardenal, F., Camps, C., et.al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer, *N Engl J Med*, 2009. 361(10): p. 958-67., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19692684>
1277. Sequist, L. V., Yang, J. C., Yamamoto, N., O'Byrne, K., Hirsh, V., Mok, T., et.al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations, *J Clin Oncol*, 2013. 31(27): p. 3327-34., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816960>
1278. Yang, J. C., Hirsh, V., Schuler, M., Yamamoto, N., O'Byrne, K. J., Mok, T. S., et.al. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations, *J Clin Oncol*, 2013. 31(27): p. 3342-50., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816967>
1279. Yang, J. C., Wu, Y. L., Schuler, M., Sebastian, M., Popat, S., Yamamoto, N., et.al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials, *Lancet Oncol*, 2015. 16(2): p. 141-51., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25589191>
1280. Zhou, C., Wu, Y. L., Chen, G., Feng, J., Liu, X. Q., Wang, C., et.al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study, *Lancet Oncol*, 2011. 12(8): p. 735-42., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21783417>
1281. Yang, J. C., Sequist, L. V., Geater, S. L., Tsai, C. M., Mok, T. S., Schuler, M., et.al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6, *Lancet Oncol*, 2015. 16(7): p. 830-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26051236>
1282. Greenhalgh, J., Boland, A., Bates, V., Vecchio, F., Dundar, Y., Chaplin, M., et.al. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer, *Cochrane Database Syst Rev*, 2021. 3(3): p. Cd010383., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33734432/>
1283. Ramalingam, S. S., Vansteenkiste, J., Planchard, D., Cho, B. C., Gray, J. E., Ohe, Y., et.al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC, *N Engl J Med*, 2020. 382(1): p. 41-50., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31751012/>
1284. Planchard, D., Jänne, PA, Cheng, Y, Yang, JC, Yanagitani, N, Kim, SW, et.al. Osimertinib with or without Chemotherapy in , *N Engl J Med*, 2023. 389 (21)(21): p. 1935-1948., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37937763/>
1285. Jänne, PA, Planchard, D, Kobayashi, K, Cheng, Y, Lee, CK, Valdiviezo, N, et.al. CNS Efficacy of Osimertinib With or Without Chemotherapy in Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer., *J Clin Oncol*, 2024. 42 (7)(7): p. 808-820., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38042525/>

1286. Cho, BC, Felip, E, Hayashi, H, Thomas, M, Lu, S, Besse, B, et.al. MARIPOSA: phase 3 study of first-line amivantamab + lazertinib versus osimertinib in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer., *Future Oncol*, 2022. 18 (6)(6): p. 639-647., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34911336/>
1287. Jänne Pasi A., Planchard David, Kobayashi Kunihiro, Yang James Chih-Hsin, Liu Ying, Valdiviezo Natalia, et.al. Survival with Osimertinib plus Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC Massachusetts Medical Society, *New England Journal of Medicine*, 2025. 394(1): p. 27 - 38., <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2510308>
1288. Cho, JH, Lim, SH, An, HJ, Kim, KH, Park, KU, Kang, EJ, et.al. Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09)., *J Clin Oncol*, 2020. 38 (5)(5): p. 488-495., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31825714/>
1289. Kobayashi, Y, Mitsudomi, T, Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: Perspectives for individualized treatment strategy., *Cancer Sci*, 2016. 107 (9)(9): p. 1179-86., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27323238/>
1290. Mok, Tony S., Wu, Yi-Long, Ahn, Myung-Ju, Garassino, Marina C., Kim, Hye R., Ramalingam, Suresh S., et.al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer, *New England Journal of Medicine*, 2017. 376(7): p. 629-640., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959700/>
1291. Park, K, Haura, EB, Leighl, NB, Mitchell, P, Shu, CA, Girard, N, et.al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study., *J Clin Oncol*, 2021. 39 (30)(30): p. 3391-3402., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34339292/>
1292. Mok, T. S., Wu, Y. L., Thongprasert, S., Yang, C. H., Chu, D. T., Saijo, N., et.al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma, *N Engl J Med*, 2009. 361(10): p. 947-57., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19692680>
1293. Mitsudomi, T., Morita, S., Yatabe, Y., Negoro, S., Okamoto, I., Tsurutani, J., et.al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial, *Lancet Oncol*, 2010. 11(2): p. 121-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20022809/>
1294. Rosell, R., Carcereny, E., Gervais, R., Vergnenegre, A., Massuti, B., Felip, E., et.al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial, *Lancet Oncol*, 2012. 13(3): p. 239-46., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22285168>
1295. Wu, Y. L., Zhou, C., Hu, C. P., Feng, J., Lu, S., Huang, Y., et.al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial, *Lancet Oncol*, 2014. 15(2): p. 213-22., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24439929>
1296. Janne, P. A., Yang, J. C., Kim, D. W., Planchard, D., Ohe, Y., Ramalingam, S. S., et.al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer, *N Engl J Med*, 2015. 372(18): p. 1689-99., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25923549>
1297. Paz-Ares, L., Tan, E. H., O'Byrne, K., Zhang, L., Hirsh, V., Boyer, M., et.al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial, *Ann Oncol*, 2017. 28(2): p. 270-277., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28426106>
1298. Mok, TS, Cheng, Y, Zhou, X, Lee, KH, Nakagawa, K, Niho, S, et.al. Updated Overall Survival in a Randomized Study Comparing Dacomitinib with Gefitinib as First-Line Treatment in Patients with

- Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations., *Drugs*, 2021. 81 (2)(2): p. 257-266., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33331989/>
1299. Soria, J. C., Ohe, Y., Vansteenkiste, J., Reungwetwattana, T., Chewaskulyong, B., Lee, K. H., et.al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer, *N Engl J Med*, 2018. 378(2): p. 113-125., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29151359/>
1300. Gadgeel, S., Cho, B.C., Lu, S., Felip, E., Hayashi, H., Spira, A.I., et.al. OA02.03 Amivantamab Plus Lazertinib vs Osimertinib in First-line EGFR-mutant Advanced NSCLC: Longer Follow-up of the MARIPOSA StudyElsevier, *Journal of Thoracic Oncology*, 2024. 19(10): p. S10 - S11., <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.09.026>
1301. Nguyen, D., Besse, B., Cho, B.C., Lee, S.-H., Lee, K.H., Lu, S., et.al. MA12.07 Amivantamab Plus Lazertinib vs Osimertinib in First-Line, EGFR-Mutant Advanced NSCLC: Patient-relevant Outcomes from MARIPOSAElsevier, *Journal of Thoracic Oncology*, 2024. 19(10): p. S103 - S104., <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.09.187>
1302. Passaro, A, Wang, J, Wang, Y, Lee, SH, Melosky, B, Shih, JY, et.al. Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study., *Ann Oncol*, 2024. 35 (1)(1): p. 77-90., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37879444/>
1303. Hosomi, Yukio, Morita, Satoshi, Sugawara, Shunichi, Kato, Terufumi, Fukuhara, Tatsuro, Gemma, Akihiko, et.al. Gefitinib Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer With Mutated Epidermal Growth Factor Receptor: NEJ009 Study, *Journal of Clinical Oncology*, 2020. 38(2): p. 115-123., <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.19.01488>
1304. Noronha, V, Patil, VM, Joshi, A, Menon, N, Chougule, A, Mahajan, A, et.al. Gefitinib Versus Gefitinib Plus Pemetrexed and Carboplatin Chemotherapy in , *J Clin Oncol*, 2020. 38 (2)(2): p. 124-136., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31411950/>
1305. Rosell, Rafael, Moran, Teresa, Queralt, Cristina, Porta, Rut, Cardenal, Felipe, Camps, Carlos, et.al. Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer, *New England Journal of Medicine*, 2009. 361(10): p. 958-967., <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904554>
1306. Yang, JC, Schuler, M, Popat, S, Miura, S, Heeke, S, Park, K, et.al. Afatinib for the Treatment of NSCLC Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Database of 693 Cases., *J Thorac Oncol*, 2020. 15 (5)(5): p. 803-815., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31931137/>
1307. Cho, JH, Lim, SH, An, HJ, Kim, KH, Park, KU, Kang, EJ, et.al. Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09)., *J Clin Oncol*, 2020. 38 (5)(5): p. 488-495., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31825714/>
1308. Vyse, Simon, Huang, Paul H., Targeting EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer, *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2019. 4(1): p. 5., <https://doi.org/10.1038/s41392-019-0038-9>
1309. Piotrowska, Zofia, Wang, Yating, Sequist, Lecia V., Ramalingam, Suresh S., ECOG-ACRIN 5162: A phase II study of osimertinib 160 mg in NSCLC with EGFR exon 20 insertions, *Journal of Clinical Oncology*, 2020. 38(15_suppl): p. 9513-9513., https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9513
1310. Zhou, C, Tang, KJ, Cho, BC, Liu, B, Paz-Ares, L, Cheng, S, et.al. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with , *N Engl J Med*, 2023. 389 (22)(22): p. 2039-2051., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37870976/>

1311. Paz-Ares, L., Veillon, R., Majem, M., Zhou, C., Tang, K-J., Kim, S-W., et.al. 7P Patient-relevant endpoints from PAPILLON: Amivantamab plus chemotherapy vs chemotherapy as first-line treatment of EGFR exon 20 insertion-mutated (Ex20ins) advanced NSCLC Elsevier, ESMO Open, 2024. 9:, <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.102586>
1312. Seto, T., Kato, T., Nishio, M., Goto, K., Atagi, S., Hosomi, Y., et.al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study, Lancet Oncol, 2014. 15(11): p. 1236-44., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25175099>
1313. Zhang, Z., Luo, F., Zhang, Y., Ma, Y., Hong, S., Yang, Y., et.al. The ACTIVE study protocol: apatinib or placebo plus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer (CTONG1706), Cancer Commun (Lond), 2019. 39(1): p. 69., <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/31699150/>
1314. Akamatsu, H, Toi, Y, Hayashi, H, Fujimoto, D, Tachihara, M, Furuya, N, et.al. Efficacy of Osimertinib Plus Bevacizumab vs Osimertinib in Patients With EGFR T790M-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated With Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor: West Japan Oncology Group 8715L Phase 2 Randomized Clinical Trial., JAMA Oncol, 2021. 7 (3)(3): p. 386-394., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33410885/>
1315. Mok, Tony S., Wu, Yi-Long, Ahn, Myung-Ju, Garassino, Marina C., Kim, Hye R., Ramalingam, Suresh S., et.al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer, New England Journal of Medicine, 2017. 376(7): p. 629-640., <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/27959700/>
1316. Papadimitrakopoulou, V., Wu, Y-L., Han, J-Y., Ahn, M., Ramalingam, S., John, T., et.al. Analysis of resistance mechanisms to osimertinib in patients with EGFR T790M advanced NSCLC from the AURA3 study, Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology, 2018. 29 Suppl 8: p. viii741.
1317. Ramalingam, S., Cheng, Y., Zhou, C., Ohe, Y., Imamura, F., Cho, B., et.al. Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: Preliminary data from the phase III FLAURA study, Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology, 2018. 29 Suppl 8: p. viii740., https://www.researchgate.net/publication/328503661_LBA50Mechanisms_of_acquired_resistance_to_first-line_osimertinib_Preliminary_data_from_the_phase_III_FLAURA_study
1318. Oxnard, GR, Thress, KS, Alden, RS, Lawrance, R, Paweletz, CP, Cantarini, M, et.al. Association Between Plasma Genotyping and Outcomes of Treatment With Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer., J Clin Oncol, 2016. 34 (28)(28): p. 3375-82., <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/27354477/>
1319. Passiglia, F, Rizzo, S, Di Maio, M, Galvano, A, Badalamenti, G, Listì, A, et.al. Publisher Correction: The diagnostic accuracy of circulating tumor DNA for the detection of EGFR-T790M mutation in NSCLC: a systematic review and meta-analysis., Sci Rep, 2018. 8 (1)(1): p. 17270., <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/30451938/>
1320. Mok, Tony S., Wu, Yi-Long, Ahn, Myung-Ju, Garassino, Marina C., Kim, Hye R., Ramalingam, Suresh S., et.al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer, New England Journal of Medicine, 2017. 376(7): p. 629-640., <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/27959700/>
1321. Schmid, S., Klingbiel, D., Aeppli, S., Britschgi, C., Gautschi, O., Pless, M., et.al. Patterns of progression on osimertinib in EGFR T790M positive NSCLC: A Swiss cohort study, Lung Cancer, 2019. 130: p. 149-155., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30885336/>

1322. Weickhardt, A. J., Scheier, B., Burke, J. M., Gan, G., Lu, X., Bunn, P. A., Jr., et.al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in onco-gene-addicted non-small-cell lung cancer, *J Thorac Oncol*, 2012. 7(12): p. 1807-14., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23154552>
1323. Xu, Q, Liu, H, Meng, S, Jiang, T, Li, X, Liang, S, et.al. First-line continual EGFR-TKI plus local ablative therapy demonstrated survival benefit in EGFR-mutant NSCLC patients with oligoprogressive disease., *J Cancer*, 2019. 10 (2)(2): p. 522-529., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30719148/>
1324. Yu, HA, Sima, CS, Huang, J, Solomon, SB, Rimner, A, Paik, P, et.al. Local therapy with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancers that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors., *J Thorac Oncol*, 2013. 8 (3)(3): p. 346-51., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23407558/>
1325. Borghaei, H., Paz-Ares, L., Horn, L., Spigel, D. R., Steins, M., Ready, N. E., et.al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer, *N Engl J Med*, 2015. 373(17): p. 1627-39., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26412456>
1326. Lee, CK, Man, J, Lord, S, Links, M, GebSKI, V, Mok, T, et.al. Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer-A Meta-Analysis., *J Thorac Oncol*, 2017. 12 (2)(2): p. 403-407., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27765535/>
1327. Socinski, Mark A., Jotte, Robert M., Cappuzzo, Federico, Orlandi, Francisco, Stroyakovskiy, Daniil, Nogami, Naoyuki, et.al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC, *New England Journal of Medicine*, 2018. 378(24): p. 2288-2301., <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948>
1328. Popat, S., Reckamp, K.L., Califano, R., Lee, S-H., Melosky, B., Wang, J., et.al. LBA54 Amivantamab plus chemotherapy vs chemotherapy in EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer after disease progression on osimertinib: Second interim overall survival from MARIPOSA-2 Elsevier, *Annals of Oncology*, 2024. 35: p. S1244 - S1245., <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.2296>
1329. Marcoux, N, Gettinger, SN, O'Kane, G, Arbour, KC, Neal, JW, Husain, H, et.al. EGFR-Mutant Adenocarcinomas That Transform to Small-Cell Lung Cancer and Other Neuroendocrine Carcinomas: Clinical Outcomes., *J Clin Oncol*, 2019. 37 (4)(4): p. 278-285., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30550363/>
1330. Solomon, B. J., Mok, T., Kim, D. W., Wu, Y. L., Nakagawa, K., Mekhail, T., et.al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer, *N Engl J Med*, 2014. 371(23): p. 2167-77., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25470694>
1331. Soria, Jean-Charles, Tan, Daniel S. W., Chiari, Rita, Wu, Yi-Long, Paz-Ares, Luis, Wolf, Juergen, et.al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study, *The Lancet*, 2017. 389(10072): p. 917-929., [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(17\)30123-X.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(17)30123-X.pdf)
1332. Kron, A, Alidousty, C, Scheffler, M, Merkelbach-Bruse, S, Seidel, D, Riedel, R, et.al. Impact of TP53 mutation status on systemic treatment outcome in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer., *Ann Oncol*, 2018. 29 (10)(10): p. 2068-2075., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165392/>
1333. Mok, T, Camidge, DR, Gadgeel, SM, Rosell, R, Dziadziuszko, R, Kim, DW, et.al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study., *Ann Oncol*, 2020. 31 (8)(8): p. 1056-1064., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32418886/>

1334. Cho, B. C., Kim, D. W., Bearz, A., Laurie, S. A., McKeage, M., Borra, G., et.al. ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), J Thorac Oncol, 2017. 12(9): p. 1357-1367., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28729021>
1335. Peters, Solange, Camidge, D. Ross, Shaw, Alice T., Gadgeel, Shirish, Ahn, Jin S., Kim, Dong-Wan, et.al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer, New England Journal of Medicine, 2017. 377(9): p. 829-838., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6296421/>
1336. Camidge, DR, Kim, HR, Ahn, MJ, Yang, JCH, Han, JY, Hochmair, MJ, et.al. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor-Naïve Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial., J Thorac Oncol, 2021. 16 (12)(12): p. 2091-2108., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34537440/>
1337. Camidge, DR, Kim, HR, Ahn, MJ, Yang, JCH, Han, JY, Hochmair, MJ, et.al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naïve ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial., J Clin Oncol, 2020. 38 (31)(31): p. 3592-3603., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32780660/>
1338. Camidge, DR, Kim, HR, Ahn, MJ, Yang, JC, Han, JY, Lee, JS, et.al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer., N Engl J Med, 2018. 379 (21)(21): p. 2027-2039., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280657/>
1339. Gettinger, SN, Huber, RM, Kim, DW, Bazhenova, L, Hansen, KH, Tiseo, M, et.al. Long-Term Efficacy and Safety of Brigatinib in Crizotinib-Refractory , JTO Clin Res Rep, 2022. 3 (9)(9): p. 100385., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36065449/>
1340. Ignatius Ou, SH, Nishio, M, Ahn, MJ, Mok, T, Barlesi, F, Zhou, C, et.al. Efficacy of Brigatinib in Patients With Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Who Progressed on Alectinib or Ceritinib: ALTA-2 Study., J Thorac Oncol, 2022. 0:., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36096442/>
1341. Shaw, AT, Bauer, TM, de Marinis, F, Felip, E, Goto, Y, Liu, G, et.al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced , N Engl J Med, 2020. 383 (21)(21): p. 2018-2029., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33207094/>
1342. Solomon, BJ, Bauer, TM, Mok, TSK, Liu, G, Mazieres, J, de Marinis, F, et.al. Efficacy and safety of first-line lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced, ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of data from the phase 3, randomised, open-label CROWN study., Lancet Respir Med, 2023. 11 (4)(4): p. 354-366., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36535300/>
1343. Solomon, BJ, Liu, G, Felip, E, Mok, TSK, Soo, RA, Mazieres, J, et.al. Lorlatinib Versus Crizotinib in Patients With Advanced , J Clin Oncol, 2024. 42 (29)(29): p. 3400-3409., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38819031/>
1344. Mok, T, Camidge, DR, Gadgeel, SM, Rosell, R, Dziadziuszko, R, Kim, DW, et.al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study., Ann Oncol, 2020. 31 (8)(8): p. 1056-1064., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32418886/>
1345. Shaw, A. T., Kim, D. W., Nakagawa, K., Seto, T., Crino, L., Ahn, M. J., et.al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer, N Engl J Med, 2013. 368(25): p. 2385-94., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23724913>
1346. Camidge, DR, Kim, HR, Ahn, MJ, Yang, JCH, Han, JY, Hochmair, MJ, et.al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naïve ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim

- Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial., J Clin Oncol, 2020. 38 (31)(31): p. 3592-3603., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32780660/>
1347. Shaw, A. T., Kim, D. W., Mehra, R., Tan, D. S., Felip, E., Chow, L. Q., et.al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer, N Engl J Med, 2014. 370(13): p. 1189-97., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24670165>
1348. Gainor, JF, Dardaei, L, Yoda, S, Friboulet, L, Leshchiner, I, Katayama, R, et.al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer., Cancer Discov, 2016. 6 (10)(10): p. 1118-1133., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27432227/>
1349. Ou, SH, Ahn, JS, De Petris, L, Govindan, R, Yang, JC, Hughes, B, et.al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study., J Clin Oncol, 2016. 34 (7)(7): p. 661-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26598747/>
1350. Shaw, Alice T., Gandhi, Leena, Gadgeel, Shirish, Riely, Gregory J., Cetnar, Jeremy, West, Howard, et.al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial, The Lancet. Oncology, 2016. 17(2): p. 234-242., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26708155>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4752892/>
1351. Gadgeel, Shirish M., Shaw, Alice T., Govindan, Ramaswamy, Gandhi, Leena, Socinski, Mark A., Camidge, D. Ross, et.al. Pooled Analysis of CNS Response to Alectinib in Two Studies of Pretreated Patients With ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer, Journal of Clinical Oncology, 2016. 34(34): p. 4079-4085., <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.4639>
1352. Kim, Dong-Wan, Tiseo, Marcello, Ahn, Myung-Ju, Reckamp, Karen L., Hansen, Karin Holmskov, Kim, Sang-We, et.al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial, Journal of Clinical Oncology, 2017. 35(22): p. 2490-2498., <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.5904>
1353. Gettinger, S. N., Bazhenova, L. A., Langer, C. J., Salgia, R., Gold, K. A., Rosell, R., et.al. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial, Lancet Oncol, 2016. 17(12): p. 1683-1696., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27836716>
1354. Shaw, A. T., Kim, T. M., Crino, L., Gridelli, C., Kiura, K., Liu, G., et.al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial, Lancet Oncol, 2017. 18(7): p. 874-886., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28602779>
1355. Kim, D. W., Mehra, R., Tan, D. S. W., Felip, E., Chow, L. Q. M., Camidge, D. R., et.al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial, Lancet Oncol, 2016. 17(4): p. 452-463., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26973324/>
1356. Shaw, A. T., Solomon, B. J., Besse, B., Bauer, T. M., Lin, C. C., Soo, R. A., et.al. ALK Resistance Mutations and Efficacy of Lorlatinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer, J Clin Oncol, 2019. 37(16): p. 1370-1379., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30892989/>
1357. Solomon, B. J., Besse, B., Bauer, T. M., Felip, E., Soo, R. A., Camidge, D. R., et.al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study, Lancet Oncol, 2018. 19(12): p. 1654-1667., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30413378/>
1358. Kim, ES, Barlesi, F, Mok, T, Ahn, MJ, Shen, J, Zhang, P, et.al. ALTA-2: Phase II study of brigatinib in patients with ALK-positive, advanced non-small-cell lung cancer who progressed on alectinib or

- ceritinib., *Future Oncol*, 2021. 17 (14)(14): p. 1709-1719., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33569983/>
1359. Lin, M. M., Pan, X., Hou, P., Allen, S., Baumann, P., Hochmair, M. J., Treatment duration of brigatinib in patients enrolled in the international expanded access program (EAP), *Annals of Oncology*, 2019. 30: p. ii48., <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz063.006>
1360. Gan, G. N., Weickhardt, A. J., Scheier, B., Doebele, R. C., Gaspar, L. E., Kavanagh, B. D., et.al. Stereotactic radiation therapy can safely and durably control sites of extra-central nervous system oligoprogressive disease in anaplastic lymphoma kinase-positive lung cancer patients receiving crizotinib, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014. 88(4): p. 892-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24462383/>
1361. Shaw, A. T., Ou, S. H., Bang, Y. J., Camidge, D. R., Solomon, B. J., Salgia, R., et.al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer, *N Engl J Med*, 2014. 371(21): p. 1963-71., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25264305>
1362. Drilon, A., Siena, S., Dziadziuszko, R., Barlesi, F., Krebs, M. G., Shaw, A. T., et.al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials, 2020., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838015/>
1363. Wu, YL, Yang, JC, Kim, DW, Lu, S, Zhou, J, Seto, T, et.al. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer., *J Clin Oncol*, 2018. 36 (14)(14): p. 1405-1411., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29596029/>
1364. Mazieres, J., Zalcman, G., Crino, L., Biondani, P., Barlesi, F., Filleron, T., et.al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort, *J Clin Oncol*, 2015. 33(9): p. 992-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667280>
1365. Michels, S, Massutí, B, Schildhaus, HU, Franklin, J, Sebastian, M, Felip, E, et.al. Safety and Efficacy of Crizotinib in Patients With Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer (EU-CROSS): A European Phase II Clinical Trial., *J Thorac Oncol*, 2019. 14 (7)(7): p. 1266-1276., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30978502/>
1366. Landi, L, Chiari, R, Tiseo, M, D'Inca, F, Dazzi, C, Chella, A, et.al. Crizotinib in , *Clin Cancer Res*, 2019. 25 (24)(24): p. 7312-7319., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31416808/>
1367. Drilon, A, Camidge, DR, Lin, JJ, Kim, SW, Solomon, BJ, Dziadziuszko, R, et.al. Repotrectinib in , *N Engl J Med*, 2024. 390 (2)(2): p. 118-131., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38197815/>
1368. Shaw, AT, Riely, GJ, Bang, YJ, Kim, DW, Camidge, DR, Solomon, BJ, et.al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001., *Ann Oncol*, 2019. 30 (7)(7): p. 1121-1126., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30980071/>
1369. Michels, S, Massutí, B, Vasylyv, I, Stratmann, J, Frank, J, Adams, A, et.al. Overall survival and central nervous system activity of crizotinib in ROS1-rearranged lung cancer-final results of the EUCROSS trial., *ESMO Open*, 2024. 9 (2)(2): p. 102237., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38350336/>
1370. Drilon, A, Camidge, DR, Lin, JJ, Kim, SW, Solomon, BJ, Dziadziuszko, R, et.al. Repotrectinib in , *N Engl J Med*, 2024. 390 (2)(2): p. 118-131., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38197815/>
1371. Gainor, J. F., Tseng, D., Yoda, S., Dagogo-Jack, I., Friboulet, L., Lin, J. J., et.al. Patterns of Metastatic Spread and Mechanisms of Resistance to Crizotinib in ROS1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer, *JCO Precis Oncol*, 2017. 2017:, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29333528/>
1372. Cho, Byoung Chul, Drilon, Alexander E., Doebele, Robert Charles, Kim, Dong-Wan, Lin, Jessica Jiyeong, Lee, Jeeyun, et.al. Safety and preliminary clinical activity of repotrectinib in patients with

- advanced ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer (TRIDENT-1 study), Journal of Clinical Oncology, 2019. 37(15_suppl): p. 9011-9011., https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9011
1373. Solomon, B. J., Martini, J. F., Ou, S. H. I., Chiari, R., Soo, R. A., Bearz, A., et.al. Efficacy of lorlatinib in patients (pts) with ROS1-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and ROS1 kinase domain mutations, Annals of Oncology, 2018. 29: p. viii495., <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy292.003>
1374. Shaw, AT, Solomon, BJ, Chiari, R, Riely, GJ, Besse, B, Soo, RA, et.al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial., Lancet Oncol, 2019. 20 (12)(12): p. 1691-1701., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31669155/>
1375. Sun, TY, Niu, X, Chakraborty, A, Neal, JW, Wakelee, HA, Lengthy Progression-Free Survival and Intracranial Activity of Cabozantinib in Patients with Crizotinib and Ceritinib-Resistant ROS1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer., J Thorac Oncol, 2019. 14 (2)(2): p. e21-e24., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30217491/>
1376. Katayama, R, Kobayashi, Y, Friboulet, L, Lockerman, EL, Koike, S, Shaw, AT, et.al. Cabozantinib overcomes crizotinib resistance in ROS1 fusion-positive cancer., Clin Cancer Res, 2015. 21 (1)(1): p. 166-74., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25351743/>
1377. Scheffler, M, Bos, M, Gardizi, M, König, K, Michels, S, Fassunke, J, et.al. PIK3CA mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): genetic heterogeneity, prognostic impact and incidence of prior malignancies., Oncotarget, 2015. 6 (2)(2): p. 1315-26., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25473901/>
1378. Wiesweg, M, Eberhardt, WEE, Reis, H, Ting, S, Savvidou, N, Skiba, C, et.al. High Prevalence of Concomitant Oncogene Mutations in Prospectively Identified Patients with ROS1-Positive Metastatic Lung Cancer., J Thorac Oncol, 2017. 12 (1)(1): p. 54-64., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27575422/>
1379. Drilon, A, Rekhtman, N, Arcila, M, Wang, L, Ni, A, Albano, M, et.al. Cabozantinib in patients with advanced RET-rearranged non-small-cell lung cancer: an open-label, single-centre, phase 2, single-arm trial., Lancet Oncol, 2016. 17 (12)(12): p. 1653-1660., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27825636/>
1380. Occhipinti, M, Falcone, R, Onesti, CE, Botticelli, A, Mazzuca, F, Marchetti, P, et.al. Crizotinib plus radiotherapy in brain oligoprogressive NSCLC, J Thorac Dis, 2017. 9 (11)(11): p. E985-E989., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29268554/>
1381. McCoach, CE, Le, AT, Gowan, K, Jones, K, Schubert, L, Doak, A, et.al. Resistance Mechanisms to Targeted Therapies in, Clin Cancer Res, 2018. 24 (14)(14): p. 3334-3347., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29636358/>
1382. Ng, TL, Smith, DE, Mushtaq, R, Patil, T, Dimou, A, Yang, S, et.al. ROS1 Gene Rearrangements Are Associated With an Elevated Risk of Peridiagnosis Thromboembolic Events., J Thorac Oncol, 2019. 14 (4)(4): p. 596-605., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30543838/>
1383. Planchard, D, Smit, EF, Groen, HJM, Mazieres, J, Besse, B, Helland, A, et.al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF, Lancet Oncol, 2017. 18 (10)(10): p. 1307-1316., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28919011/>
1384. Gautschi, O, Milia, J, Cabarrou, B, Bluthgen, MV, Besse, B, Smit, EF, et.al. Targeted Therapy for Patients with BRAF-Mutant Lung Cancer: Results from the European EURAF Cohort., J Thorac Oncol, 2015. 10 (10)(10): p. 1451-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26200454/>

1385. Hyman, DM, Puzanov, I, Subbiah, V, Faris, JE, Chau, I, Blay, JY, et.al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations., N Engl J Med, 2015. 373 (8)(8): p. 726-36., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26287849/>
1386. Planchard, D, Kim, TM, Mazieres, J, Quoix, E, Riely, G, Barlesi, F, et.al. Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial., Lancet Oncol, 2016. 17 (5)(5): p. 642-50., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27080216/>
1387. Barlesi, F., Mazieres, J., Merlio, J. P., Debievre, D., Mosser, J., Lena, H., et.al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT), Lancet, 2016. 387(10026): p. 1415-1426., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26777916/>
1388. Planchard, D, Besse, B, Groen, HJM, Souquet, PJ, Quoix, E, Baik, CS, et.al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial., Lancet Oncol, 2016. 17 (7)(7): p. 984-993., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27283860/>
1389. Drilon, A, Laetsch, TW, Kummar, S, DuBois, SG, Lassen, UN, Demetri, GD, et.al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children., N Engl J Med, 2018. 378 (8)(8): p. 731-739., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29466156/>
1390. Drilon, A, Oxnard, GR, Tan, DSW, Loong, HHF, Johnson, M, Gainor, J, et.al. Efficacy of Selpercatinib in , N Engl J Med, 2020. 383 (9)(9): p. 813-824., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32846060/>
1391. Doebele, R. C., Drilon, A., Paz-Ares, L., Siena, S., Shaw, A. T., Farago, A. F., et.al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials, Lancet Oncol, 2020. 21(2): p. 271-282., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838007/>
1392. Paz-Ares, L., Doebele, R. C., Farago, A. F., Liu, S. V., Chawla, S. P., Tosi, D., et.al. Entrectinib in NTRK fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): Integrated analysis of patients (pts) enrolled in STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001, Annals of Oncology, 2019. 30: p. ii48-ii49., <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz063.011>
1393. Besse, Benjamin, Lin, Jessica J., Bazhenova, Lyudmila, Goto, Koichi, de Langen, Adrianus Johannes, Kim, Dong-Wan, et.al. Repotrectinib in NTRK fusion-positive advanced solid tumors: a phase 1/2 trial, 2026. 32(2): p. 682 - 689., <https://doi.org/10.1038/s41591-025-04079-7>
1394. Griesinger, F, Curigliano, G, Thomas, M, Subbiah, V, Baik, CS, Tan, DSW, et.al. Safety and efficacy of pralsetinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer including as first-line therapy: update from the ARROW trial., Ann Oncol, 2022. (): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35973665/>
1395. Gainor, JF, Curigliano, G, Kim, DW, Lee, DH, Besse, B, Baik, CS, et.al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study., Lancet Oncol, 2021. 22 (7)(7): p. 959-969., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34118197/>
1396. Zhou, C, Solomon, B, Loong, HH, Park, K, Pérol, M, Arriola, E, et.al. First-Line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in , N Engl J Med, 2023. 389 (20)(20): p. 1839-1850., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37870973/>
1397. Gainor, Justin F., Lee, Dae Ho, Curigliano, Giuseppe, Doebele, Robert Charles, Kim, Dong-Wan, Baik, Christina S, et.al. Clinical activity and tolerability of BLU-667, a highly potent and selective RET inhibitor, in patients (pts) with advanced RET-fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC), Journal of Clinical Oncology, 2019. 37(15_suppl): p. 9008-9008., https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9008

1398. European Medicines Agency, Fachinformation Gavreto, Anhang I: ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, 2021., https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gavreto-epar-product-information_de.pdf
1399. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pralsetinib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+), 2022., <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/770/>
1400. Paik, PK, Felip, E, Veillon, R, Sakai, H, Cortot, AB, Garassino, MC, et.al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with , N Engl J Med, 2020. 383 (10)(10): p. 931-943., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32469185/>
1401. Wolf, J., Seto, T., Han, J. Y., Reguart, N., Garon, E. B., Groen, H. J. M., et.al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer, N Engl J Med, 2020. 383(10): p. 944-957., <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002787>
1402. Wolf, J., Seto, T., Han, J. Y., Reguart, N., Garon, E. B., Groen, H. J. M., et.al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer, N Engl J Med, 2020. 383(10): p. 944-957., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32877583/>
1403. Le, X, Sakai, H, Felip, E, Veillon, R, Garassino, MC, Raskin, J, et.al. Tepotinib Efficacy and Safety in Patients with MET Exon 14 Skipping NSCLC: Outcomes in Patient Subgroups from the VISION Study with Relevance for Clinical Practice., Clin Cancer Res, 2022. 28 (6)(6): p. 1117-1126., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34789481/>
1404. Skoulidis, F, Li, BT, Dy, GK, Price, TJ, Falchook, GS, Wolf, J, et.al. Sotorasib for Lung Cancers with , N Engl J Med, 2021. 384 (25)(25): p. 2371-2381., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34096690/>
1405. de Langen, AJ, Johnson, ML, Mazieres, J, Dingemans, AC, Mountzios, G, Pless, M, et.al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRAS, Lancet, 2023. 401 (10378)(10378): p. 733-746., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36764316/>
1406. Barlesi, Fabrice, Yao, Wenxiu, Duruisseaux, Michaël, Doucet, Ludovic, Martínez, Aitor Azkárte, Gregorc, Vanesa, et.al. Adagrasib versus docetaxel in KRAS^{G12C}-mutated non-small-cell lung cancer (KRYSTAL-12): a randomised, open-label, phase 3 trialElsevier, The Lancet, 2025. 406(10503): p. 615 - 626., [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)00866-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00866-9)
1407. Li, BT, Smit, EF, Goto, Y, Nakagawa, K, Udagawa, H, Mazières, J, et.al. Trastuzumab Deruxtecan in , N Engl J Med, 2022. 386 (3)(3): p. 241-251., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34534430/>
1408. Goto, K, Goto, Y, Kubo, T, Ninomiya, K, Kim, SW, Planchard, D, et.al. Trastuzumab Deruxtecan in Patients With , J Clin Oncol, 2023. 41 (31)(31): p. 4852-4863., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37694347/>
1409. Tarantino, P, Tolaney, SM, Detecting and Managing T-DXd-Related Interstitial Lung Disease: The Five "S" Rules., JCO Oncol Pract, 2023. 19 (8)(8): p. 526-527., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37207309/>
1410. Janne, Pasi A., Goto, Yasushi, Kubo, Toshio, Ninomiya, Kiichiro, Kim, Sang-We, Planchard, David, et.al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with HER2-mutant metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC): Final analysis results of DESTINY-Lung02.Wolters Kluwer, Journal of Clinical Oncology, 2024. 42(16_suppl): p. 8543 - 8543., https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.8543
1411. Gomez, DR, Blumenschein, GR, Lee, JJ, Hernandez, M, Ye, R, Camidge, DR, et.al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-

- small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study., *Lancet Oncol*, 2016. 17 (12)(12): p. 1672-1682., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27789196/>
1412. De Ruyscher, D, Wanders, R, Hendriks, LE, van Baardwijk, A, Reymen, B, Houben, R, et.al. Progression-Free Survival and Overall Survival Beyond 5 Years of NSCLC Patients With Synchronous Oligometastases Treated in a Prospective Phase II Trial (NCT 01282450)., *J Thorac Oncol*, 2018. 13 (12)(12): p. 1958-1961., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30253974/>
1413. Giaj-Levra, N, Giaj-Levra, M, Durieux, V, Novello, S, Besse, B, Hasan, B, et.al. Defining Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review., *J Thorac Oncol*, 2019. 14 (12)(12): p. 2053-2061., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31195177/>
1414. Schanne, DH, Heitmann, J, Guckenberger, M, Andratschke, NHJ, Evolution of treatment strategies for oligometastatic NSCLC patients - A systematic review of the literature., *Cancer Treat Rev*, 2019. 80 (): p. 101892., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31522079/>
1415. Dingemans, AC, Hendriks, LEL, Berghmans, T, Levy, A, Hasan, B, Faivre-Finn, C, et.al. Definition of Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer-A Consensus Report., *J Thorac Oncol*, 2019. 14 (12)(12): p. 2109-2119., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31398540/>
1416. Collen, C., Christian, N., Schallier, D., Meysman, M., Duchateau, M., Storme, G., et.al. Phase II study of stereotactic body radiotherapy to primary tumor and metastatic locations in oligometastatic nonsmall-cell lung cancer patients, *Ann Oncol*, 2014. 25(10): p. 1954-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25114022>
1417. Petty, WJ, Urbanic, JJ, Ahmed, T, Hughes, R, Levine, B, Rusthoven, K, et.al. Long-Term Outcomes of a Phase 2 Trial of Chemotherapy With Consolidative Radiation Therapy for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer., *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018. 102 (3)(3): p. 527-535., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30003996/>
1418. Arrieta, O, Barrón, F, Maldonado, F, Cabrera, L, Corona-Cruz, JF, Blake, M, et.al. Radical consolidative treatment provides a clinical benefit and long-term survival in patients with synchronous oligometastatic non-small cell lung cancer: A phase II study., *Lung Cancer*, 2019. 130 (): p. 67-75., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30885354/>
1419. Bauml, JM, Mick, R, Ciunci, C, Aggarwal, C, Davis, C, Evans, T, et.al. Pembrolizumab After Completion of Locally Ablative Therapy for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 2 Trial., *JAMA Oncol*, 2019. 5 (9)(9): p. 1283-1290., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31294762/>
1420. Gomez, DR, Tang, C, Zhang, J, Blumenschein, GR, Hernandez, M, Lee, JJ, et.al. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study., *J Clin Oncol*, 2019. 37 (18)(18): p. 1558-1565., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31067138/>
1421. Palma, DA, Olson, R, Harrow, S, Gaede, S, Louie, AV, Haasbeek, C, 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*, 2019. 393 (10185)(10185): p. 2051-2058., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30982687/>
1422. Wang, XS, Bai, YF, Verma, V, Yu, RL, Tian, W, Ao, R, et.al. Randomized Trial of First-Line Tyrosine Kinase Inhibitor With or Without Radiotherapy for Synchronous Oligometastatic EGFR-Mutated NSCLC., *J Natl Cancer Inst*, 2022. (): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35094066/>
1423. Niibe, Y, Hayakawa, K, Oligometastases and oligo-recurrence: the new era of cancer therapy., *Jpn J Clin Oncol*, 2010. 40 (2)(2): p. 107-11., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20047860/>
1424. Ashworth, A. B., Senan, S., Palma, D. A., Riquet, M., Ahn, Y. C., Ricardi, U., et.al. An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic

- non-small-cell lung cancer, Clin Lung Cancer, 2014. 15(5): p. 346-55., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24894943>
1425. Andrews, D. W., Scott, C. B., Sperduto, P. W., Flanders, A. E., Gaspar, L. E., Schell, M. C., et.al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial, Lancet, 2004. 363(9422): p. 1665-1672., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15158627>
1426. Kocher, M., Soffietti, R., Abacioglu, U., Villa, S., Fauchon, F., Baumert, B. G., et.al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study, J Clin Oncol, 2011. 29(2): p. 134-41., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21041710>
1427. Brown, P. D., Jaeckle, K., Ballman, K. V., Farace, E., Cerhan, J. H., Anderson, S. K., et.al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial, Jama, 2016. 316(4): p. 401-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27458945>
1428. Aoyama, H., Shirato, H., Tago, M., Nakagawa, K., Toyoda, T., Hatano, K., et.al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial, Jama, 2006. 295(21): p. 2483-91., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16757720>
1429. Hörner-Rieber, J, Bernhardt, D, Blanck, O, Duma, M, Eich, HT, Gerum, S, et.al. Long-term Follow-up and Patterns of Recurrence of Patients With Oligometastatic NSCLC Treated With Pulmonary SBRT., Clin Lung Cancer, 2019. 20 (6)(6): p. e667-e677., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31327644/>
1430. Lodeweges, JE, Klinkenberg, TJ, Ubbels, JF, Groen, HJM, Langendijk, JA, Widder, J, Long-term Outcome of Surgery or Stereotactic Radiotherapy for Lung Oligometastases., J Thorac Oncol, 2017. 12 (9)(9): p. 1442-1445., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28576747/>
1431. Klement, RJ, Hoerner-Rieber, J, Adebahr, S, Andratschke, N, Blanck, O, Boda-Heggemann, J, et.al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for multiple pulmonary oligometastases: Analysis of number and timing of repeat SBRT as impact factors on treatment safety and efficacy., Radiother Oncol, 2018. 127 (2)(2): p. 246-252., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29510865/>
1432. Gunjur, A, Duong, C, Ball, D, Siva, S, Surgical and ablative therapies for the management of adrenal 'oligometastases' - A systematic review., Cancer Treat Rev, 2014. 40 (7)(7): p. 838-46., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24791623/>
1433. Chance, WW, Nguyen, QN, Mehran, R, Welsh, JW, Gomez, DR, Balter, P, et.al. Stereotactic ablative radiotherapy for adrenal gland metastases: Factors influencing outcomes, patterns of failure, and dosimetric thresholds for toxicity., Pract Radiat Oncol 7 (3)(3): p. e195-e203., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27743801/>
1434. Andratschke, N, Alheid, H, Allgäuer, M, Becker, G, Blanck, O, Boda-Heggemann, J, et.al. The SBRT database initiative of the German Society for Radiation Oncology (DEGRO): patterns of care and outcome analysis of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for liver oligometastases in 474 patients with 623 metastases., BMC Cancer, 2018. 18 (1)(1): p. 283., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29534687/>
1435. Klein, J, Dawson, LA, Jiang, H, Kim, J, Dinniwell, R, Brierley, J, et.al. Prospective Longitudinal Assessment of Quality of Life for Liver Cancer Patients Treated With Stereotactic Body Radiation Therapy., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015. 93 (1)(1): p. 16-25., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26279020/>

1436. Bates, JE, Milano, MT, Prognostic significance of sites of extrathoracic metastasis in patients with non-small cell lung cancer., J Thorac Dis, 2017. 9 (7)(7): p. 1903-1910., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28839988/>
1437. Guckenberger, M., Mantel, F., Gerszten, P. C., Flickinger, J. C., Sahgal, A., Letourneau, D., et.al. Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy as primary treatment for vertebral metastases: a multi-institutional analysis, Radiat Oncol, 2014. 9: p. 226., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25319530>
1438. Shang, S, Su, Y, Zhu, Z, Li, B, Guo, M, Xu, Y, et.al. Local ablative therapy with or without chemotherapy for non-small-cell lung cancer patients with postoperative oligometastases., Cancer Manag Res, 2018. 10 (): p. 6421-6429., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30568503/>
1439. Mordant, P, Arame, A, De Dominicis, F, Pricopi, C, Foucault, C, Dujon, A, et.al. Which metastasis management allows long-term survival of synchronous solitary M1b non-small cell lung cancer?, Eur J Cardiothorac Surg, 2012. 41 (3)(3): p. 617-22., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22223700/>
1440. Ettinghausen, SE, Burt, ME, Prospective evaluation of unilateral adrenal masses in patients with operable non-small-cell lung cancer., J Clin Oncol, 1991. 9 (8)(8): p. 1462-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1649268/>
1441. Kuruba, R, Gallagher, SF, Current management of adrenal tumors., Curr Opin Oncol, 2008. 20 (1)(1): p. 34-46., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18043254/>
1442. Tanvetyanon, T., Robinson, L. A., Schell, M. J., Strong, V. E., Kapoor, R., Coit, D. G., et.al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis, J Clin Oncol, 2008. 26(7): p. 1142-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309950>
1443. De Wolf, J, Bellier, J, Lepimpec-Barthes, F, Tronc, F, Peillon, C, Bernard, A, et.al. Exhaustive preoperative staging increases survival in resected adrenal oligometastatic non-small-cell lung cancer: a multicentre study., Eur J Cardiothorac Surg, 2017. 52 (4)(4): p. 698-703., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29156014/>
1444. Alemanno, G, Bergamini, C, Prosperi, P, Valeri, A, Adrenalectomy: indications and options for treatment., Updates Surg, 2017. 69 (2)(2): p. 119-125., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28421470/>
1445. Salah, S., Tanvetyanon, T., Abbasi, S., Metastatectomy for extra-cranial extra-adrenal non-small cell lung cancer solitary metastases: systematic review and analysis of reported cases, Lung Cancer, 2012. 75(1): p. 9-14., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21864934>
1446. DeLuzio, MR, Moores, C, Dhamija, A, Wang, Z, Cha, C, Boffa, DJ, et.al. Resection of oligometastatic lung cancer to the pancreas may yield a survival benefit in select patients--a systematic review., Pancreatology 15 (5)(5): p. 456-462., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25900320/>
1447. Tonnies, S., Tonnies, M., Kollmeier, J., Bauer, T. T., Forster, G. J., Kaiser, D., et.al. Impact of preoperative 18F-FDG PET/CT on survival of resected mono-metastatic non-small cell lung cancer, Lung Cancer, 2016. 93: p. 28-34., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26898611>
1448. Okubo, K, Bando, T, Miyahara, R, Sakai, H, Shoji, T, Sonobe, M, et.al. Resection of pulmonary metastasis of non-small cell lung cancer., J Thorac Oncol, 2009. 4 (2)(2): p. 203-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19179897/>
1449. Tonnies, M., Pfannschmidt, J., Bauer, T. T., Kollmeier, J., Tonnies, S., Kaiser, D., Metastasectomy for synchronous solitary non-small cell lung cancer metastases, Ann Thorac Surg, 2014. 98(1): p. 249-56., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24820385>

1450. Xu, Q, Wang, Y, Liu, H, Meng, S, Zhou, S, Xu, J, et.al. Treatment outcome for patients with primary NSCLC and synchronous solitary metastasis., Clin Transl Oncol, 2013. 15 (10)(10): p. 802-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23430537/>
1451. Govindan, R., Page, N., Morgensztern, D., Read, W., Tierney, R., Vlahiotis, A., et.al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database, J.Clin.Oncol., 2006. 24(28): p. 4539-4544., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008692>
1452. Lüchtenborg, M, Riaz, SP, Lim, E, Page, R, Baldwin, DR, Jakobsen, E, et.al. Survival of patients with small cell lung cancer undergoing lung resection in England, 1998-2009., Thorax, 2014. 69 (3)(3): p. 269-73., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24172710/>
1453. Liu, T, Chen, Z, Dang, J, Li, G, The role of surgery in stage I to III small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis., PLoS One, 2018. 13 (12)(12): p. e0210001., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30596754/>
1454. Albain, K. S., Crowley, J. J., LeBlanc, M., Livingston, R. B., Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: an analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group data base, J Clin Oncol, 1990. 8(9): p. 1563-74., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2167954>
1455. Rawson, N. S., Peto, J., An overview of prognostic factors in small cell lung cancer. A report from the Subcommittee for the Management of Lung Cancer of the United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research, Br.J.Cancer, 1990. 61(4): p. 597-604., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2158808>
1456. Bremnes, R. M., Sundstrom, S., Aasebo, U., Kaasa, S., Hatlevoll, R., Aamdal, S., The value of prognostic factors in small cell lung cancer: results from a randomised multicenter study with minimum 5 year follow-up, Lung Cancer, 2003. 39(3): p. 303-313., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12609569>
1457. Cerny, T., Blair, V., Anderson, H., Bramwell, V., Thatcher, N., Pretreatment prognostic factors and scoring system in 407 small-cell lung cancer patients, Int.J.Cancer, 1987. 39(2): p. 146-149., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3026969>
1458. Spiegelman, D., Maurer, L. H., Ware, J. H., Perry, M. C., Chahinian, A. P., Comis, R., et.al. Prognostic factors in small-cell carcinoma of the lung: an analysis of 1,521 patients, J.Clin.Oncol., 1989. 7(3): p. 344-354., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2537384>
1459. Sagman, U., Maki, E., Evans, W. K., Warr, D., Shepherd, F. A., Sculier, J. P., et.al. Small-cell carcinoma of the lung: derivation of a prognostic staging system, J.Clin.Oncol., 1991. 9(9): p. 1639-1649., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1651996>
1460. Wolf, M., Holle, R., Hans, K., Drings, P., Havemann, K., Analysis of prognostic factors in 766 patients with small cell lung cancer (SCLC): the role of sex as a predictor for survival, Br.J.Cancer, 1991. 63(6): p. 986-992., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1648949>
1461. Singh, S., Parulekar, W., Murray, N., Feld, R., Evans, W. K., Tu, D., et.al. Influence of sex on toxicity and treatment outcome in small-cell lung cancer, J.Clin.Oncol., 2005. 23(4): p. 850-856., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15681530>
1462. Ludbrook, J. J., Truong, P. T., MacNeil, M. V., Lesperance, M., Webber, A., Joe, H., et.al. Do age and comorbidity impact treatment allocation and outcomes in limited stage small-cell lung cancer? a community-based population analysis, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. 55(5): p. 1321-1330., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12654444>
1463. Johnson, P. W., Joel, S. P., Love, S., Butcher, M., Pandian, M. R., Squires, L., et.al. Tumour markers for prediction of survival and monitoring of remission in small cell lung cancer, Br J Cancer, 1993. 67(4): p. 760-766., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8385978/>

1464. Johnson, P. W., Joel, S. P., Love, S., Butcher, M., Pandian, M. R., Squires, L., et.al. Tumour markers for prediction of survival and monitoring of remission in small cell lung cancer, Br J Cancer, 1993. 67(4): p. 760-766., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8385978/>
1465. Earl, H. M., Rudd, R. M., Spiro, S. G., Ash, C. M., James, L. E., Law, C. S., et.al. A randomised trial of planned versus as required chemotherapy in small cell lung cancer: a Cancer Research Campaign trial, Br.J.Cancer, 1991. 64(3): p. 566-572., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1654983>
1466. Lowenbraun, S., Bartolucci, A., Smalley, R. V., Lynn, M., Krauss, S., Durant, J. R., The superiority of combination chemotherapy over single agent chemotherapy in small cell lung carcinoma, Cancer, 1979. 44(2): p. 406-413., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/224997>
1467. Wolf, M., Havemann, K., Holle, R., Harms, V., Drings, P., Hans, K., et.al. The prognostic value of response to the first cycle of chemotherapy in small cell lung cancer. Results of a multicenter German trial, Eur J Cancer Clin Oncol, 1987. 23(8): p. 1197-1205., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2443363>
1468. Osterlind, K., Sorenson, S., Hansen, H. H., Dombernowsky, P., Hirsch, F. R., Hansen, M., et.al. Continuous versus alternating combination chemotherapy for advanced small cell carcinoma of the lung, Cancer Res., 1983. 43(12 Pt 1): p. 6085-6089., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6315227>
1469. Daniels, J. R., Chak, L. Y., Sikic, B. I., Lockbaum, P., Kohler, M., Carter, S. K., et.al. Chemotherapy of small-cell carcinoma of lung: a randomized comparison of alternating and sequential combination chemotherapy programs, J Clin Oncol, 1984. 2(11): p. 1192-1199., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6092554>
1470. Evans, W. K., Feld, R., Murray, N., Willan, A., Coy, P., Osoba, D., et.al. Superiority of alternating non-cross-resistant chemotherapy in extensive small cell lung cancer. A multicenter, randomized clinical trial by the National Cancer Institute of Canada, Ann.Intern.Med., 1987. 107(4): p. 451-458., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2820289>
1471. Feld, R., Evans, W. K., Coy, P., Hodson, I., MacDonald, A. S., Osoba, D., et.al. Canadian multicenter randomized trial comparing sequential and alternating administration of two non-cross-resistant chemotherapy combinations in patients with limited small-cell carcinoma of the lung, J Clin Oncol, 1987. 5(9): p. 1401-1409., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3040923>
1472. Havemann, K., Wolf, M., Holle, R., Gropp, C., Drings, P., Manke, H. G., et.al. Alternating versus sequential chemotherapy in small cell lung cancer. A randomized German multicenter trial, Cancer, 1987. 59(6): p. 1072-1082., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3028596>
1473. Ettinger, D. S., Finkelstein, D. M., Abelloff, M. D., A randomized comparison of standard chemotherapy versus alternating chemotherapy and maintenance versus no maintenance therapy for extensive-stage small-cell lung cancer: a phase III study of the Eastern Cooperative Oncology Group, J Clin Oncol, 1990. 8: p. 230-240., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2153765>
1474. Wolf, M., Pritsch, M., Drings, P., et al., Cyclic-alternating versus response-oriented chemotherapy in small-cell lung cancer: a German multicenter randomized trial of 321 patients, J Clin Oncol, 1991. 9: p. 614-624., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1648598>
1475. Urban, T., Baleyte, T., Chastang, C. L., Jeannin, L., Delaval, P., Zaegel, M., et.al. Standard combination versus alternating chemotherapy in small cell lung cancer: a randomised clinical trial including 394 patients. 'Petites Cellules' Group, Lung Cancer, 1999. 25(2): p. 105-113., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10470844>

1476. Spiro, S. G., Souhami, R. L., Geddes, D. M., et al., Duration of chemotherapy in small cell lung cancer. Research Campaign trial, Br J Cancer, 1989. 59: p. 578-583., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2247136/>
1477. Sculier, J. P., Berghmans, T., Castaigne, C., Luce, S., Sotiriou, C., Vermynen, P., et.al. Maintenance chemotherapy for small cell lung cancer: a critical review of the literature (Comment see Osterlind, K., Lung Cancer Vol. 19, p. 99-100), Lung Cancer, 1998. 19(2): p. 141-151., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9567251/>
1478. Wakeam, E, Acuna, SA, Leighl, NB, Giuliani, ME, Finlayson, SRG, Varghese, TK, et.al. Surgery Versus Chemotherapy and Radiotherapy For Early and Locally Advanced Small Cell Lung Cancer: A Propensity-Matched Analysis of Survival., Lung Cancer, 2017. 109 (): p. 78-88., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28577955/>
1479. Combs, SE, Hancock, JG, Boffa, DJ, Decker, RH, Detterbeck, FC, Kim, AW, Bolstering the case for lobectomy in stages I, II, and IIIA small-cell lung cancer using the National Cancer Data Base., J Thorac Oncol, 2015. 10 (2)(2): p. 316-23., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25319182/>
1480. Schreiber, D, Rineer, J, Weedon, J, Vongtama, D, Wortham, A, Kim, A, et.al. Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated?, Cancer, 2010. 116 (5)(5): p. 1350-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20082453/>
1481. Liu, Y, Shan, L, Shen, J, Liu, L, Wang, J, He, J, et.al. Choice of surgical procedure - lobectomy, segmentectomy, or wedge resection - for patients with stage T1-2N0M0 small cell lung cancer: A population-based study., Thorac Cancer, 2019. 10 (4)(4): p. 593-600., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30854808/>
1482. Li, Y, Hu, S, Xie, J, Zhang, X, Zong, Y, Xu, B, et.al. Effects of surgery on survival of elderly patients with stage I small-cell lung cancer: analysis of the SEER database., J Cancer Res Clin Oncol, 2019. 145 (9)(9): p. 2397-2404., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31302755/>
1483. Xu, J, Yang, H, Fu, X, Jin, B, Lou, Y, Zhang, Y, et.al. Prophylactic Cranial Irradiation for Patients with Surgically Resected Small Cell Lung Cancer., J Thorac Oncol, 2017. 12 (2)(2): p. 347-353., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27725211/>
1484. Yang, CJ, Chan, DY, Shah, SA, Yerokun, BA, Wang, XF, D'Amico, TA, et.al. Long-term Survival After Surgery Compared With Concurrent Chemoradiation for Node-negative Small Cell Lung Cancer., Ann Surg, 2018. 268 (6)(6): p. 1105-1112., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28475559/>
1485. Babakoochi, S, Fu, P, Yang, M, Linden, PA, Dowlati, A, Combined SCLC clinical and pathologic characteristics., Clin Lung Cancer, 2013. 14 (2)(2): p. 113-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23010092/>
1486. Ulsperger, E., Karrer, K., Denck, H., Multimodality treatment for small cell bronchial carcinoma. Preliminary results of a prospective, multicenter trial. The ISC-Lung Cancer Study Group, Eur J Cardiothorac Surg, 1991. 5: p. 306-309., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1651741>
1487. Shepherd, F. A., Ginsberg, R. J., Feld, R., et al., Surgical treatment for limited small-cell lung cancer, J Thorac Cardiovasc Surg, 1991. 101: p. 385-393., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1847981>
1488. Tsuchiya, R., Suzuki, K., Ichinose, Y., Watanabe, Y., Yasumitsu, T., Ishizuka, N., et.al. Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101), J.Thorac.Cardiovasc.Surg., 2005. 129(5): p. 977-983., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867769>

1489. Fox, W., Scadding, J. G., Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of bronchus. Ten-year follow-up, *Lancet*, 1973. 2(7820): p. 63-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4123619>
1490. Maassen, W., Greschuchna, D., Martinez, I., The role of surgery in the treatment of small cell carcinoma of the lung, *Recent Results Cancer Res.*, 1985. 97: p. 107-115., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2986238>
1491. Osterlind, K., Hansen, M., Hansen, H. H., Dombernowsky, P., Rorth, M., Treatment policy of surgery in small cell carcinoma of the lung: retrospective analysis of a series of 874 consecutive patients, *Thorax*, 1985. 40(4): p. 272-277., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2992111>
1492. Waddell, T. K., Shepherd, F. A., Should aggressive surgery ever be part of the management of small cell lung cancer?, *Thorac.Surg.Clin.*, 2004. 14(2): p. 271-281., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15382303>
1493. Wakeam, E, Giuliani, M, Leighl, NB, Finlayson, SRG, Varghese, TK, Darling, GE, Indications for Adjuvant Mediastinal Radiotherapy in Surgically Resected Small Cell Lung Cancer., *Ann Thorac Surg*, 2017. 103 (5)(5): p. 1647-1653., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28267977/>
1494. Brock, MV, Hooker, CM, Syphard, JE, Westra, W, Xu, L, Alberg, AJ, et.al. Surgical resection of limited disease small cell lung cancer in the new era of platinum chemotherapy: Its time has come., *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005. 129 (1)(1): p. 64-72., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15632826/>
1495. Salem, A, Mistry, H, Hatton, M, Locke, I, Monnet, I, Blackhall, F, et.al. Association of Chemoradiotherapy With Outcomes Among Patients With Stage I to II vs Stage III Small Cell Lung Cancer: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial., *JAMA Oncol*, 2019. 5 (3)(3): p. e185335., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30520977/>
1496. Cheng, Y, Spigel, DR, Cho, BC, Laktionov, KK, Fang, J, Chen, Y, et.al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer., *N Engl J Med*, 2024. 391 (14)(14): p. 1313-1327., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39268857/>
1497. Mascaux, C., Paesmans, M., Berghmans, T., Branle, F., Lafitte, J. J., Lemaître, F., et.al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis, *Lung Cancer*, 2000. 30(1): p. 23-36., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11008007>
1498. Pujol, J. L., Carestia, L., Daures, J. P., Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent, *Br.J.Cancer*, 2000. 83(1): p. 8-15., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10883661>
1499. Maksymiuk, A. W., Jett, J. R., Earle, J. D., Su, J. Q., Diegert, F. A., Mailliard, J. A., et.al. Sequencing and schedule effects of cisplatin plus etoposide in small-cell lung cancer: results of a North Central Cancer Treatment Group randomized clinical trial, *J Clin Oncol*, 1994. 12(1): p. 70-76., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8270988>
1500. Sundstrom, S., Bremnes, R. M., Kaasa, S., et al., Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up, *J Clin Oncol*, 2002. 20: p. 4665-4672., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12488411>
1501. Thatcher, N., Qian, W., Clark, P. I., Hopwood, P., Sambrook, R. J., Owens, R., et.al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide with midcycle vincristine versus standard chemotherapy in patients with small-cell lung cancer and good performance status: clinical and quality-of-life results of the

- British Medical Research Council multicenter randomized LU21 trial, *J.Clin.Oncol.*, 2005. 23(33): p. 8371-8379., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16293867>
1502. Einhorn, L. H., Crawford, J., Birch, R., Omura, G., Johnson, D. H., Greco, F. A., Cisplatin plus etoposide consolidation following cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine in limited small-cell lung cancer, *J Clin Oncol*, 1988. 6(3): p. 451-456., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2832549>
1503. Wolf, M., Havemann, K., Holle, R., Gropp, C., Drings, P., Hans, K., et.al. Cisplatin/etoposide versus ifosfamide/etoposide combination chemotherapy in small-cell lung cancer: a multicenter German randomized trial, *J Clin Oncol*, 1987. 5(12): p. 1880-1889., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2824710>
1504. Jackson, D. V., Jr., Zekan, P. J., Caldwell, R. D., Slatkoff, M. L., Harding, R. W., Case, L. D., et.al. VP-16-213 in combination chemotherapy with chest irradiation for small-cell lung cancer: a randomized trial of the Piedmont Oncology Association, *J Clin Oncol*, 1984. 2(12): p. 1343-1351., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6096517>
1505. Jett, J. R., Everson, L., Therneau, T. M., et.al, Treatment of limited-stage small-cell lung cancer with cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine with or without etoposide: a randomized trial of the North Central Cancer Treatment Group, *J Clin Oncol*, 1990. 8: p. 33-38., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2153193>
1506. Goodman, G. E., Crowley, J. J., Blasko, J. C., Livingston, R. B., Beck, T. M., Demattia, M. D., et.al. Treatment of limited small-cell lung cancer with etoposide and cisplatin alternating with vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide versus concurrent etoposide, vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide and chest radiotherapy: a Southwest Oncology Group Study, *J Clin Oncol*, 1990. 8(1): p. 39-47., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2153194>
1507. Fukuoka, M., Furuse, K., Saijo, N., Nishiwaki, Y., Ikegami, H., Tamura, T., et.al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer, *J Natl.Cancer Inst.*, 1991. 83(12): p. 855-861., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1648142>
1508. Skarlos, D. V., Samantas, E., Kosmidis, P., Fountzilas, G., Angelidou, M., Palamidas, P., et.al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study, *Ann Oncol*, 1994. 5(7): p. 601-607., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7993835>
1509. Lassen, U., Kristjansen, P. E., Osterlind, K., Bergman, B., Sigsgaard, T. C., Hirsch, F. R., et.al. Superiority of cisplatin or carboplatin in combination with teniposide and vincristine in the induction chemotherapy of small-cell lung cancer. A randomized trial with 5 years follow up, *Ann Oncol*, 1996. 7(4): p. 365-371., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8805928>
1510. Hirsch, F. R., Osterlind, K., Jeppesen, N., Dornernowsky, P., Ingeberg, S., Sorensen, P. G., et.al. Superiority of high-dose platinum (cisplatin and carboplatin) compared to carboplatin alone in combination chemotherapy for small-cell lung carcinoma: a prospective randomised trial of 280 consecutive patients, *Ann.Oncol.*, 2001. 12(5): p. 647-653., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11432623>
1511. Kim, E, Biswas, T, Bakaki, P, Dowlati, A, Sharma, N, Machtay, M, Comparison of cisplatin/etoposide versus carboplatin/etoposide concurrent chemoradiation therapy for limited-stage small cell lung cancer (LS-SCLC) in the elderly population (age >65 years) using national SEER-Medicare data., *Pract Radiat Oncol* 6 (5)(5): p. e163-e169., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27142494/>
1512. Gregor, A., Drings, P., Burghouts, J., Postmus, P. E., Morgan, D., Sahmoud, T., et.al. Randomized trial of alternating versus sequential radiotherapy/chemotherapy in limited-disease patients with small-cell lung cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung

- Cancer Cooperative Group Study, J Clin Oncol, 1997. 15(8): p. 2840-2849., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9256127>
1513. Perry, M. C., Eaton, W. L., Propert, K. J., Ware, J. H., Zimmer, B., Chahinian, A. P., et.al. Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung, N.Engl.J Med., 1987. 316(15): p. 912-918., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3029592>
1514. Perry, M. C., Herndon, J. E., III, Eaton, W. L., Green, M. R., Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small-cell lung cancer: an update of Cancer and Leukemia Group B Study 8083, J.Clin.Oncol., 1998. 16(7): p. 2466-2467., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9667265>
1515. Lebeau, B., Urban, T., Brechot, J. M., Paillot, D., Vincent, J., Leclerc, P., et.al. A randomized clinical trial comparing concurrent and alternating thoracic irradiation for patients with limited small cell lung carcinoma. "Petites Cellules" Group, Cancer, 1999. 86(8): p. 1480-1487., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10526276>
1516. Ettinger, D. S., Berkey, B. A., Abrams, R. A., Fontanesi, J., Machtay, M., Duncan, P. J., et.al. Study of paclitaxel, etoposide, and cisplatin chemotherapy combined with twice-daily thoracic radiotherapy for patients with limited-stage small-cell lung cancer: a Radiation Therapy Oncology Group 9609 phase II study, J.Clin.Oncol., 2005. 23(22): p. 4991-4998., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939930>
1517. Bremnes, R. M., Sundstrom, S., Vilsvik, J., Aasebo, U., Multicenter phase II trial of paclitaxel, cisplatin, and etoposide with concurrent radiation for limited-stage small-cell lung cancer, J.Clin.Oncol., 2001. 19(15): p. 3532-3538., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11481360>
1518. Glisson, B., Scott, C., Komaki, R., Movsas, B., Wagner, H., Cisplatin, ifosfamide, oral etoposide, and concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiation for patients with limited small-cell lung carcinoma: results of radiation therapy oncology group trial 93-12, J.Clin.Oncol., 2000. 18(16): p. 2990-2995., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944132>
1519. Hanna, N., Ansari, R., Fisher, W., Shen, J., Jung, S. H., Sandler, A., Etoposide, ifosfamide and cisplatin (VIP) plus concurrent radiation therapy for previously untreated limited small cell lung cancer (SCLC): a Hoosier Oncology Group (HOG) phase II study, Lung Cancer, 2002. 35(3): p. 293-297., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11844604>
1520. Kubota, K., Hida, T., Ishikura, S., Mizusawa, J., Nishio, M., Kawahara, M., et.al. Etoposide and cisplatin versus irinotecan and cisplatin in patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with etoposide and cisplatin plus concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy (JCOG0202): a randomised phase 3 study., Lancet Oncol, 2014. 15 (1)(1): p. 106-13., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24309370/>
1521. Bunn, P. A., Jr., Lichter, A. S., Makuch, R. W., Cohen, M. H., Veach, S. R., Matthews, M. J., et.al. Chemotherapy alone or chemotherapy with chest radiation therapy in limited stage small cell lung cancer. A prospective, randomized trial, Ann.Intern.Med., 1987. 106(5): p. 655-662., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3032033>
1522. Kies, M. S., Mira, J. G., Crowley, J. J., Chen, T. T., Pazdur, R., Grozea, P. N., et.al. Multimodal therapy for limited small-cell lung cancer: a randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders; and with wide-field versus reduced-field radiation in partial responders: a Southwest Oncology Group Study, J Clin Oncol, 1987. 5(4): p. 592-600., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3031226>
1523. Lung Cancer Working, Party, Radiotherapy alone or with chemotherapy in the treatment of small-cell carcinoma of the lung. Medical Research Council Lung Cancer Working Party, Br.J Cancer, 1979. 40(1): p. 1-10., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/222312>

1524. Osterlind, K., Hansen, H. H., Hansen, H. S., Dombernowsky, P., Hansen, M., Rorth, M., Chemotherapy versus chemotherapy plus irradiation in limited small cell lung cancer. Results of a controlled trial with 5 years follow-up, *Br J Cancer*, 1986. 54(1): p. 7-17., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3015184>
1525. Perez, C. A., Einhorn, L., Oldham, R. K., Greco, F. A., Cohen, H. J., Silberman, H., et.al. Randomized trial of radiotherapy to the thorax in limited small-cell carcinoma of the lung treated with multiagent chemotherapy and elective brain irradiation: a preliminary report, *J Clin Oncol*, 1984. 2(11): p. 1200-1208., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6092555>
1526. Souhami, R. L., Geddes, D. M., Spiro, S. G., Harper, P. G., Tobias, J. S., Mantell, B. S., et.al. Radiotherapy in small cell cancer of the lung treated with combination chemotherapy: a controlled trial, *Br.Med.J (Clin Res.Ed)*, 1984. 288(6431): p. 1643-1646., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6326932>
1527. Pignon, J. P., Arriagada, R., Ihde, D. C., Johnson, D. H., Perry, M. C., Souhami, R. L., et.al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer, *N.Engl.J Med.*, 1992. 327(23): p. 1618-1624., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1331787>
1528. Warde, P., Payne, D., Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis, *J Clin Oncol*, 1992. 10(6): p. 890-895., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1316951>
1529. McCracken, J. D., Janaki, L. M., Crowley, J. J., Taylor, S. A., Giri, P. G., Weiss, G. B., et.al. Concurrent chemotherapy/radiotherapy for limited small-cell lung carcinoma: a Southwest Oncology Group Study, *J Clin Oncol*, 1990. 8(5): p. 892-898., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2159055>
1530. Thomas, C. R., Jr., Giroux, D. J., Janaki, L. M., Turrisi, A. T., III, Crowley, J. J., Taylor, S. A., et.al. Ten-year follow-up of Southwest Oncology Group 8269: a phase II trial of concomitant cisplatin-etoposide and daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer, *Lung Cancer*, 2001. 33(2-3): p. 213-219., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11551416>
1531. Takada, M., Fukuoka, M., Kawahara, M., Sugiura, T., Yokoyama, A., Yokota, S., et.al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104, *J.Clin.Oncol.*, 2002. 20(14): p. 3054-3060., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118018>
1532. Murray, N., Coy, P., Pater, J. L., Hodson, I., Arnold, A., Zee, B. C., et.al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, *J Clin Oncol*, 1993. 11(2): p. 336-344., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8381164>
1533. Spiro, S. G., James, L. E., Rudd, R. M., Trask, C. W., Tobias, J. S., Snee, M., et.al. Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis, *J Clin Oncol*, 2006. 24(24): p. 3823-3830., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921033>
1534. Jeremic, B., Shibamoto, Y., Acimovic, L., Milisavljevic, S., Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: a randomized study, *J Clin Oncol*, 1997. 15(3): p. 893-900., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060525>
1535. Skarlos, D. V., Samantas, E., Briassoulis, E., Panoussaki, E., Pavlidis, N., Kalofonos, H. P., et.al. Randomized comparison of early versus late hyperfractionated thoracic irradiation concurrently with chemotherapy in limited disease small-cell lung cancer: a randomized phase II study of the

- Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG), *Ann.Oncol.*, 2001. 12(9): p. 1231-1238., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11697833>
1536. Work, E., Nielsen, O. S., Bentzen, S. M., Fode, K., Palshof, T., Randomized study of initial versus late chest irradiation combined with chemotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. Aarhus Lung Cancer Group, *J Clin Oncol*, 1997. 15(9): p. 3030-3037., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9294465>
1537. Fried, D. B., Morris, D. E., Poole, C., Rosenman, J. G., Halle, J. S., Detterbeck, F. C., et.al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer, *J.Clin.Oncol.*, 2004. 22(23): p. 4837-4845., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15570087>
1538. Huncharek, M., McGarry, R., A meta-analysis of the timing of chest irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small cell lung cancer, *Oncologist.*, 2004. 9(6): p. 665-672., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15561810>
1539. Pijls-Johannesma, M. C., De, Ruyscher D., Lambin, P., Rutten, I., Vansteenkiste, J. F., Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer, *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, 2005. p. CD004700., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15674960>
1540. De Ruyscher, D., Pijls-Johannesma, M., Bentzen, S. M., Minken, A., Wanders, R., Lutgens, L., et.al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer, *J.Clin.Oncol.*, 2006. 24(7): p. 1057-1063., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16505424>
1541. Coy, P., Hodson, I., Payne, D. G., Evans, W. K., Feld, R., MacDonald, A. S., et.al. The effect of dose of thoracic irradiation on recurrence in patients with limited stage small cell lung cancer. Initial results of a Canadian Multicenter Randomized Trial, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1988. 14(2): p. 219-226., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2828289>
1542. Choi, N. C., Herndon, J. E., Rosenman, J., Carey, R. W., Chung, C. T., Bernard, S., et.al. Phase I study to determine the maximum-tolerated dose of radiation in standard daily and hyperfractionated-accelerated twice-daily radiation schedules with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer, *J.Clin.Oncol.*, 1998. 16(11): p. 3528-3536., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817271>
1543. Bogart, J. A., Herndon, J. E., Lyss, A. P., Watson, D., Miller, A. A., Lee, M. E., et.al. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808, *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.*, 2004. 59(2): p. 460-468., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15145163>
1544. Komaki, R., Swann, R. S., Ettinger, D. S., Glisson, B. S., Sandler, A. B., Movsas, B., et.al. Phase I study of thoracic radiation dose escalation with concurrent chemotherapy for patients with limited small-cell lung cancer: Report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocol 97-12, *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.*, 2005. 62(2): p. 342-350., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15890573>
1545. Bonner, J. A., Sloan, J. A., Shanahan, T. G., Brooks, B. J., Marks, R. S., Krook, J. E., et.al. Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small-cell lung carcinoma, *J.Clin.Oncol.*, 1999. 17(9): p. 2681-2691., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561342>
1546. Schild, S. E., Bonner, J. A., Shanahan, T. G., Brooks, B. J., Marks, R. S., Geyer, S. M., et.al. Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer, *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.*, 2004. 59(4): p. 943-951., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15234027>

1547. Shaw, Alice T., Kim, Tae Min, Crinò, Lucio, Gridelli, Cesare, Kiura, Katsuyuki, Liu, Geoffrey, et.al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial, *The Lancet Oncology*, 2017. 18(7): p. 874-886., [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30339-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30339-X)
1548. Faivre-Finn, C., Snee, M., Ashcroft, L., Appel, W., Barlesi, F., Bhatnagar, A., et.al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial, *Lancet Oncol*, 2017. 18(8): p. 1116-1125., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28642008/>
1549. Grønberg, B. H., Halvorsen, T. O., Fløtten, Ø, Brustugun, O. T., Brunsvig, P. F., Aasebø, U., et.al. Randomized phase II trial comparing twice daily hyperfractionated with once daily hypofractionated thoracic radiotherapy in limited disease small cell lung cancer, *Acta Oncol*, 2016. 55(5): p. 591-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26494411/>
1550. Arriagada, R., Le, Chevalier T., Riviere, A., Chomy, P., Monnet, I., Bardet, E., et.al. Patterns of failure after prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: analysis of 505 randomized patients, *Ann.Oncol.*, 2002. 13(5): p. 748-754., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12075744>
1551. Auperin, A., Arriagada, R., Pignon, J. P., Le, Pechoux C., Gregor, A., Stephens, R. J., et.al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group, *N.Engl.J.Med.*, 1999. 341(7): p. 476-484., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10441603>
1552. Meert, A. P., Paesmans, M., Berghmans, T., Martin, B., Mascaux, C., Vallot, F., et.al. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis, *BMC.Cancer*, 2001. 1: p. 5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11432756>
1553. Le Pechoux, C., Dunant, A., Senan, S., Wolfson, A., Quoix, E., Faivre-Finn, C., et.al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial, *Lancet Oncol*, 2009. 10(5): p. 467-474., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19386548>
1554. Yin, X, Yan, D, Qiu, M, Huang, L, Yan, SX, Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis., *BMC Cancer*, 2019. 19 (1)(1): p. 95., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30665432/>
1555. Arriagada, R., Le, Chevalier T., Riviere, A., Chomy, P., Monnet, I., Bardet, E., et.al. Patterns of failure after prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: analysis of 505 randomized patients, *Ann.Oncol.*, 2002. 13(5): p. 748-754., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12075744/>
1556. Rodríguez de Dios, N, Couñago, F, Murcia-Mejía, M, Rico-Oses, M, Calvo-Crespo, P, Samper, P, et.al. Randomized Phase III Trial of Prophylactic Cranial Irradiation With or Without Hippocampal Avoidance for Small-Cell Lung Cancer (PREMER): A GICOR-GOEC-SEOR Study., *J Clin Oncol*, 2021. 39 (28)(28): p. 3118-3127., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34379442/>
1557. Siegel, RL, Miller, KD, Jemal, A, Cancer Statistics, 2017., *CA Cancer J Clin*, 2017. 67 (1)(1): p. 7-30., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28055103/>
1558. Paz-Ares, L, Chen, Y, Reinmuth, N, Hotta, K, Trukhin, D, Statsenko, G, et.al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN., *ESMO Open*, 2022. 7 (2)(2): p. 100408., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35279527/>
1559. Reck, Martin, Dziadziuszko, Rafal, Sugawara, Shunichi, Kao, Steven, Hochmair, Maximilian, Huemer, Florian, et.al. Five-year survival in patients with extensive-stage small cell lung cancer

- treated with atezolizumab in the Phase III IMpower133 study and the Phase III IMbrella A extension study, 2024. 196: p. 107924., <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169500224004586>
1560. Sun, Y, Zhai, C, Chen, X, Dong, Z, Hou, L, Zhou, C, et.al. Characterization of PD-L1 protein expression and CD8, Transl Lung Cancer Res, 2019. 8 (6)(6): p. 748-759., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32010554/>
1561. Cai, H, Zhang, H, Jiang, Y, Prognostic and Clinicopathological Value of Programmed Cell Death Ligand1 Expression in Patients With Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis., Front Oncol, 2020. 10 (): p. 1079., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32670887/>
1562. Cheng, Ying, Han, Liang, Wu, Lin, Chen, Jun, Sun, Hongmei, Wen, Guilan, et.al. Serplulimab versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer: Efficacy and safety from the end-of-study analysis of the international phase 3 ASTRUM-005 study.Wolters Kluwer, Journal of Clinical Oncology, 2025. 43(16_suppl): p. 8093 - 8093., https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.8093
1563. Cheng, Y, Han, L, Wu, L, Chen, J, Sun, H, Wen, G, et.al. Effect of First-Line Serplulimab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival in Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: The ASTRUM-005 Randomized Clinical Trial., JAMA, 2022. 328 (12)(12): p. 1223-1232., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36166026/>
1564. Cheng, Y, Fan, Y, Zhao, Y, Huang, D, Li, X, Zhang, P, et.al. Tislelizumab Plus Platinum and Etoposide Versus Placebo Plus Platinum and Etoposide as First-Line Treatment for Extensive-Stage SCLC (RATIONALE-312): A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Phase 3 Clinical Trial., J Thorac Oncol, 2024. 19 (7)(7): p. 1073-1085., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38460751/>
1565. Horn, L, Mansfield, AS, Szczęśna, A, Havel, L, Krzakowski, M, Hochmair, MJ, et.al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer., N Engl J Med, 2018. 379 (23)(23): p. 2220-2229., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280641/>
1566. Liu, SV, Reck, M, Mansfield, AS, Mok, T, Scherpereel, A, Reinmuth, N, et.al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133)., J Clin Oncol, 2021. 39 (6)(6): p. 619-630., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33439693/>
1567. Paz-Ares, Luis G., Dvorkin, Mikhail, Chen, Yuanbin, Reinmuth, Niels, Hotta, Katsuyuki, Trukhin, Dmytro, et.al. Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC (ES-SCLC): Updated results from the phase III CASPIAN study.Wolters Kluwer, Journal of Clinical Oncology, 2020. 38(15_suppl): p. 9002 - 9002., https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9002
1568. Paz-Ares, L, Dvorkin, M, Chen, Y, Reinmuth, N, Hotta, K, Trukhin, D, et.al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial., Lancet, 2019. 394 (10212)(10212): p. 1929-1939., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31590988/>
1569. Rudin, Charles M., Awad, Mark M., Navarro, Alejandro, Gottfried, Maya, Peters, Solange, Csőszi, Tibor, et.al. KEYNOTE-604: Pembrolizumab (pembro) or placebo plus etoposide and platinum (EP) as first-line therapy for extensive-stage (ES) small-cell lung cancer (SCLC).Wolters Kluwer, Journal of Clinical Oncology, 2020. 38(15_suppl): p. 9001 - 9001., https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9001
1570. Leal, Ticiana, Wang, Yating, Dowlati, Afshin, Lewis, DeQuincy Andrew, Chen, Yuanbin, Mohindra, Amit Ramesh, et.al. Randomized phase II clinical trial of cisplatin/carboplatin and etoposide (CE) alone or in combination with nivolumab as frontline therapy for extensive-stage small cell

- lung cancer (ES-SCLC): ECOG-ACRIN EA5161. Wolters Kluwer, Journal of Clinical Oncology, 2020. 38(15_suppl): p. 9000 - 9000., https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9000
1571. Paz-Ares, L, Borghaei, H, Liu, SV, Peters, S, Herbst, RS, Stencel, K, et.al. Efficacy and safety of first-line maintenance therapy with lurbinectedin plus atezolizumab in extensive-stage small-cell lung cancer (IMforte): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial., Lancet, 2025. 405 (10495)(10495): p. 2129-2143., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40473449/>
 1572. Huo, Z, Duan, Y, Zhan, D, Xu, X, Zheng, N, Cai, J, et.al. Proteomic Stratification of Prognosis and Treatment Options for Small Cell Lung Cancer., Genomics Proteomics Bioinformatics, 2024. 22 (2)(2):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38961535/>
 1573. Lorenzi, M, Resi, MV, Bonanno, L, Frega, S, Dal Maso, A, Ferro, A, et.al. Tissue and circulating biomarkers of benefit to immunotherapy in extensive-stage small cell lung cancer patients., Front Immunol, 2024. 15 (): p. 1308109., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38348046/>
 1574. Chan, JM, Quintanal-Villalonga, Á, Gao, VR, Xie, Y, Allaj, V, Chaudhary, O, et.al. Signatures of plasticity, metastasis, and immunosuppression in an atlas of human small cell lung cancer., Cancer Cell, 2021. 39 (11)(11): p. 1479-1496.e18., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34653364/>
 1575. Gay, CM, Stewart, CA, Park, EM, Diao, L, Groves, SM, Heeke, S, et.al. Patterns of transcription factor programs and immune pathway activation define four major subtypes of SCLC with distinct therapeutic vulnerabilities., Cancer Cell, 2021. 39 (3)(3): p. 346-360.e7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33482121/>
 1576. Horita, N, Yamamoto, M, Sato, T, Tsukahara, T, Nagakura, H, Tashiro, K, et.al. Topotecan for Relapsed Small-cell Lung Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of 1347 Patients., Sci Rep, 2015. 5 (): p. 15437., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26486755/>
 1577. Kakolyris, S., Mavroudis, D., Tsavaris, N., Souglakos, J., Tsiafaki, P., Kalbakis, K., et.al. Paclitaxel in combination with carboplatin as salvage treatment in refractory small-cell lung cancer (SCLC): a multicenter phase II study, Ann.Oncol., 2001. 12(2): p. 193-197., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11300323>
 1578. Masuda, N., Matsui, K., Negoro, S., Takifuji, N., Takeda, K., Yana, T., et.al. Combination of irinotecan and etoposide for treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer, J Clin.Oncol, 1998. 16(10): p. 3329-3334., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9779709>
 1579. O'Brien, M. E., Ciuleanu, T. E., Tsekov, H., Shparyk, Y., Cucevia, B., Juhasz, G., et.al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer, J Clin Oncol, 2006. 24(34): p. 5441-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17135646>
 1580. Kosmas, C., Tsavaris, N. B., Malamos, N. A., Vadiaka, M., Koufos, C., Phase II study of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin as second-line treatment in relapsed small-cell lung cancer, J.Clin.Oncol., 2001. 19(1): p. 119-126., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11134204>
 1581. Naka, N., Kawahara, M., Okishio, K., Hosoe, S., Ogawara, M., Atagi, S., et.al. Phase II study of weekly irinotecan and carboplatin for refractory or relapsed small-cell lung cancer, Lung Cancer, 2002. 37(3): p. 319-323., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12234702>
 1582. von Pawel, J., Schiller, J. H., Shepherd, F. A., Fields, S. Z., Kleisbauer, J. P., Chrysson, N. G., et.al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer, J.Clin.Oncol., 1999. 17(2): p. 658-667., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10080612>
 1583. von Pawel, J., Gatzemeier, U., Pujol, J. L., Moreau, L., Bildat, S., Ranson, M., et.al. Phase ii comparator study of oral versus intravenous topotecan in patients with chemosensitive small-cell lung

- cancer, *J.Clin.Oncol.*, 2001. 19(6): p. 1743-1749., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11251005>
1584. Eckardt, J. R., von, Pawel J., Pujol, J. L., Papai, Z., Quoix, E., Ardizzoni, A., et.al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer, *J.Clin.Oncol.*, 2007. 25(15): p. 2086-2092., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513814>
1585. Groen, H. J., Fokkema, E., Biesma, B., Kwa, B., van Putten, J. W., Postmus, P. E., et.al. Paclitaxel and carboplatin in the treatment of small-cell lung cancer patients resistant to cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide: a non-cross-resistant schedule, *J.Clin.Oncol.*, 1999. 17(3): p. 927-932., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10071286>
1586. Mountzios, G, Sun, L, Cho, BC, Demirci, U, Baka, S, Gümüş, M, et.al. Tarlatamab in Small-Cell Lung Cancer after Platinum-Based Chemotherapy., *N Engl J Med*, 2025. 393 (4)(4): p. 349-361., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40454646/>
1587. Rudin, Charles M., Mountzios, Giannis Socrates, Sun, Longhua, Cho, Byoung Chul, Demirci, Umut, Baka, Sofia, et.al. Tarlatamab versus chemotherapy (CTx) as second-line (2L) treatment for small cell lung cancer (SCLC): Primary analysis of Ph3 DeLLphi-304.Wolters Kluwer, *Journal of Clinical Oncology*, 2025. 43(17_suppl): p. LBA8008 - LBA8008., https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.17_suppl.LBA8008
1588. Goto, K, Ohe, Y, Shibata, T, Seto, T, Takahashi, T, Nakagawa, K, et.al. Combined chemotherapy with cisplatin, etoposide, and irinotecan versus topotecan alone as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer (JCOG0605): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial., *Lancet Oncol*, 2016. 17 (8)(8): p. 1147-1157., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27312053/>
1589. Ott, PA, Elez, E, Hirt, S, Kim, DW, Morosky, A, Saraf, S, et.al. Pembrolizumab in Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Study., *J Clin Oncol*, 2017. 35 (34)(34): p. 3823-3829., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28813164/>
1590. Marabelle, A, Le, DT, Ascierto, PA, Di Giacomo, AM, De Jesus-Acosta, A, Delord, JP, et.al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study., *J Clin Oncol*, 2020. 38 (1)(1): p. 1-10., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31682550/>
1591. Antonia, SJ, López-Martin, JA, Bendell, J, Ott, PA, Taylor, M, Eder, JP, et.al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial., *Lancet Oncol*, 2016. 17 (7)(7): p. 883-895., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27269741/>
1592. Trigo, J, Subbiah, V, Besse, B, Moreno, V, López, R, Sala, MA, et.al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial., *Lancet Oncol*, 2020. 21 (5)(5): p. 645-654., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32224306/>
1593. Aix, SP, Ciuleanu, TE, Navarro, A, Cousin, S, Bonanno, L, Smit, EF, et.al. Combination lurbinectedin and doxorubicin versus physician's choice of chemotherapy in patients with relapsed small-cell lung cancer (ATLANTIS): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial., *Lancet Respir Med*, 2023. 11 (1)(1): p. 74-86., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36252599/>
1594. Ahn, MJ, Cho, BC, Filip, E, Korantzis, I, Ohashi, K, Majem, M, et.al. Tarlatamab for Patients with Previously Treated Small-Cell Lung Cancer., *N Engl J Med*, 2023. 389 (22)(22): p. 2063-2075., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37861218/>
1595. Wermke, Martin, Filip, Enriqueta, Kuboki, Yasutoshi, Morgensztern, Daniel, Sayehli, Cyrus, Sanmamed, Miguel F., et.al. First-in-human dose-escalation trial of BI 764532, a delta-like ligand 3

- (DLL3)/CD3 IgG-like T-cell engager in patients (pts) with DLL3-positive (DLL3+) small-cell lung cancer (SCLC) and neuroendocrine carcinoma (NEC). Wolters Kluwer, Journal of Clinical Oncology, 2023. 41(16_suppl): p. 8502 - 8502., https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.8502
1596. Johnson, M., Awad, M., Koyama, T., Gutierrez, M., Falchook, G.S., Piha-Paul, S.A., et.al. OA05.05 Ifinatamab Deruxtecan (I-DXd; DS-7300) in Patients with Refractory SCLC: A Subgroup Analysis of a Phase 1/2 Study Elsevier, Journal of Thoracic Oncology, 2023. 18(11): p. S54 - S55., <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.09.042>
1597. Takahashi, T., Yamanaka, T., Seto, T., Harada, H., Nokihara, H., Saka, H., et.al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial., Lancet Oncol, 2017. 18 (5)(5): p. 663-671., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28343976/>
1598. Kristensen, C. A., Kristjansen, P. E., Hansen, H. H., Systemic chemotherapy of brain metastases from small-cell lung cancer: a review, J.Clin.Oncol., 1992. 10(9): p. 1498-1502., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1325541>
1599. Seute, T., Leffers, P., Wilmink, J. T., ten Velde, G. P., Twijnstra, A., Response of asymptomatic brain metastases from small-cell lung cancer to systemic first-line chemotherapy, J.Clin.Oncol., 2006. 24(13): p. 2079-2083., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648509>
1600. Postmus, P. E., Haaxma-Reiche, H., Smit, E. F., Groen, H. J., Karnicka, H., Lewinski, T., et.al. Treatment of brain metastases of small-cell lung cancer: comparing teniposide and teniposide with whole-brain radiotherapy--a phase III study of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group, J.Clin.Oncol., 2000. 18(19): p. 3400-3408., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11013281>
1601. Gondi, V, Pugh, SL, Tome, WA, Caine, C, Corn, B, Kanner, A, et.al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial., J Clin Oncol, 2014. 32 (34)(34): p. 3810-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25349290/>
1602. De Dios, N. Rodriguez, Murcia, M., Counago, F., Lopez, J., Osés, M. Rico, Ots, P. M. Samper, et.al. Phase III Trial of Prophylactic Cranial Irradiation with or without Hippocampal Avoidance for SMALL-CELL LUNG Cancer Elsevier, International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2019. 105(1): p. S35 - S36., <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.06.451>
1603. Jeremic, B., Shibamoto, Y., Nikolic, N., Milicic, B., Milisavljevic, S., Dagovic, A., et.al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study, J.Clin.Oncol., 1999. 17(7): p. 2092-2099., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561263>
1604. Slotman, BJ, van Tinteren, H, Praag, JO, Kneijens, JL, El Sharouni, SY, Hatton, M, et.al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial., Lancet, 2015. 385 (9962)(9962): p. 36-42., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25230595/>
1605. Palma, DA, Warner, A, Louie, AV, Senan, S, Slotman, B, Rodrigues, GB, Thoracic Radiotherapy for Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis., Clin Lung Cancer, 2016. 17 (4)(4): p. 239-44., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26498503/>
1606. Neubauer, M., Schwartz, J., Caracandas, J., Conkling, P., Ilegbodun, D., Tuttle, T., et.al. Results of a phase II study of weekly paclitaxel plus carboplatin in patients with extensive small-cell lung cancer with Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status of 2, or age > or = 70 years, J.Clin.Oncol., 2004. 22(10): p. 1872-1877., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15143079>
1607. Ardizzoni, A., Favaretto, A., Boni, L., Baldini, E., Castiglioni, F., Antonelli, P., et.al. Platinum-etoposide chemotherapy in elderly patients with small-cell lung cancer: results of a randomized

- multicenter phase II study assessing attenuated-dose or full-dose with lenograstim prophylaxis--a Forza Operativa Nazionale Italiana Carcinoma Polmonare and Gruppo Studio Tumori Polmonari Veneto (FONICAP-GSTPV) study (Comment to Ardizzoni A, J Clin Oncol 20 (19): 3947-3955), J.Clin.Oncol., 2005. 23(3): p. 569-575., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15659503>
1608. Okamoto, H., Watanabe, K., Kunikane, H., et al., Randomized phase III trial of carboplatin(C) plus etoposide (E) vs. split doses of cisplatin (P) plus etoposide (E) in elderly or poor-risk patients with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC): JCOG9702, Proc.ASCO, 2005. p. abs. 7003., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17579629>
1609. Killingberg, KT, Grønberg, BH, Slaaen, M, Kirkevold, Ø, Halvorsen, TO, Treatment Outcomes of Older Participants in a Randomized Trial Comparing Two Schedules of Twice-Daily Thoracic Radiotherapy in Limited-Stage SCLC., J Thorac Oncol, 2023. 18 (6)(6): p. 803-812., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36716960/>
1610. Stinchcombe, TE, Fan, W, Schild, SE, Vokes, EE, Bogart, J, Le, QT, et.al. A pooled analysis of individual patient data from National Clinical Trials Network clinical trials of concurrent chemoradiotherapy for limited-stage small cell lung cancer in elderly patients versus younger patients., Cancer, 2019. 125 (3)(3): p. 382-390., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30343497/>
1611. Yuen, AR, Zou, G, Turrisi, AT, Sause, W, Komaki, R, Wagner, H, et.al. Similar outcome of elderly patients in intergroup trial 0096: Cisplatin, etoposide, and thoracic radiotherapy administered once or twice daily in limited stage small cell lung carcinoma., Cancer, 2000. 89 (9)(9): p. 1953-60., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11064352/>
1612. Christodoulou, M, Blackhall, F, Mistry, H, Leylek, A, Kneijens, J, Remouchamps, V, et.al. Compliance and Outcome of Elderly Patients Treated in the Concurrent Once-Daily Versus Twice-Daily Radiotherapy (CONVERT) Trial., J Thorac Oncol, 2019. 14 (1)(1): p. 63-71., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30391573/>
1613. Schild, S. E., Stella, P. J., Brooks, B. J., Mandrekar, S., Bonner, J. A., McGinnis, W. L., et.al. Results of combined-modality therapy for limited-stage small cell lung carcinoma in the elderly, Cancer, 2005. 103(11): p. 2349-2354., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15852407>
1614. Le Péchoux, C, Laplanche, A, Faivre-Finn, C, Ciuleanu, T, Wanders, R, Lerouge, D, et.al. Clinical neurological outcome and quality of life among patients with limited small-cell cancer treated with two different doses of prophylactic cranial irradiation in the intergroup phase III trial (PCI99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212 and IFCT 99-01)., Ann Oncol, 2011. 22 (5)(5): p. 1154-1163., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21139020/>
1615. Dipper, A, Jones, HE, Bhatnagar, R, Preston, NJ, Maskell, N, Clive, A, Interventions for the management of malignant pleural effusions: an updated network meta-analysis., Eur Respir Rev, 2021. 30 (160)(160):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33952602/>
1616. Diacon, A. H., Wyser, C., Bolliger, C. T., Tamm, M., Pless, M., Perruchoud, A. P., et.al. Prospective randomized comparison of thoracoscopic talc poudrage under local anesthesia versus bleomycin instillation for pleurodesis in malignant pleural effusions, Am.J.Respir.Crit Care Med., 2000. 162(4 Pt 1): p. 1445-1449., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11029359>
1617. Dresler, C. M., Olak, J., Herndon, J. E., Richards, W. G., Scalzetti, E., Fleishman, S. B., et.al. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion, Chest, 2005. 127(3): p. 909-915., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15764775>
1618. Shaw, P., Agarwal, R., Pleurodesis for malignant pleural effusion, Cochrane-database-of-systematic-reviews, 2004. (1)(CD002916):, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14973997>
1619. Shaw, P., Agarwal, R., Pleurodesis for malignant pleural effusion, Cochrane-database-of-systematic-reviews, 2009. (1)(CD002916):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14973997/>

1620. Yim, A. P., Chan, A. T., Lee, T. W., Wan, I. Y., Ho, J. K., Thoracoscopic talc insufflation versus talc slurry for symptomatic malignant pleural effusion, *Ann.Thorac.Surg.*, 1996. 62(6): p. 1655-1658., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8957368>
1621. Ukale, V., Agrenius, V., Hillerdal, G., Mohlkert, D., Widstrom, O., Pleurodesis in recurrent pleural effusions: a randomized comparison of a classical and a currently popular drug, *Lung Cancer*, 2004. 43(3): p. 323-328., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15165091>
1622. Walker-Renard, P. B., Vaughan, L. M., Sahn, S. A., Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions, *Ann.Intern.Med.*, 1994. 120(1): p. 56-64., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8250457>
1623. Maskel, N. A., Lee, Y. C. G., Gleeson, F. V., et al., Randomized trials describing lung inflammation after pleurodesis with talc of varying particle size, *Am J Respir Crit Care Med*, 2004. 170: p. 377-382., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15142871>
1624. Janssen, J. P., Collier, G., Astoul, P., et al., Safety of pleurodesis with talc poudrage in malignant pleural effusion: a prospective cohort study, *Lancet*, 2007. 369: p. 1535-1539., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482984>
1625. Cardillo, G., Facciolo, F., Carbone, L., Regal, M., Corzani, F., Ricci, A., et.al. Long-term follow-up of video-assisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusions, *Eur.J.Cardi thorac.Surg.*, 2002. 21(2): p. 302-305., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11825740>
1626. de Campos, Jr., Vargas, F. S., de Campos, Werebe E., Cardoso, P., Teixeira, L. R., Jatene, F. B., et.al. Thoracoscopy talc poudrage : a 15-year experience, *Chest*, 2001. 119(3): p. 801-806., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11243960>
1627. Kolschmann, S., Ballin, A., Gillissen, A., Clinical efficacy and safety of thoracoscopic talc pleurodesis in malignant pleural effusions, *Chest*, 2005. 128(3): p. 1431-1435., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16162739>
1628. Tan, C., Sedrakyan, A., Browne, J., Swift, S., Treasure, T., The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review, *Eur.J.Cardi thorac.Surg.*, 2006. 29(5): p. 829-838., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16626967>
1629. Viallat, J. R., Rey, F., Astoul, P., Boutin, C., Thoracoscopic talc poudrage pleurodesis for malignant effusions. A review of 360 cases, *Chest*, 1996. 110(6): p. 1387-1393., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8989050>
1630. Genc, O., Petrou, M., Ladas, G., Goldstraw, P., The long-term morbidity of pleuroperitoneal shunts in the management of recurrent malignant effusions, *Eur.J.Cardi thorac.Surg.*, 2000. 18(2): p. 143-146., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10925221>
1631. Musani, A. I., Haas, A. R., Seijo, L., Wilby, M., Sterman, D. H., Outpatient management of malignant pleural effusions with small-bore, tunneled pleural catheters, *Respiration*, 2004. 71(6): p. 559-566., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15627865>
1632. Ohm, C., Park, D., Vogen, M., Bendick, P., Welsh, R., Pursel, S., et.al. Use of an indwelling pleural catheter compared with thoracoscopic talc pleurodesis in the management of malignant pleural effusions, *Am.Surg.*, 2003. 69(3): p. 198-202., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12678474>
1633. Wahidi, MM, Reddy, C, Yarmus, L, Feller-Kopman, D, Musani, A, Shepherd, RW, et.al. Randomized Trial of Pleural Fluid Drainage Frequency in Patients with Malignant Pleural Effusions. The ASAP Trial., *Am J Respir Crit Care Med*, 2017. 195 (8)(8): p. 1050-1057., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27898215/>
1634. Muruganandan, S, Azzopardi, M, Fitzgerald, DB, Shrestha, R, Kwan, BCH, Lam, DCL, et.al. Aggressive versus symptom-guided drainage of malignant pleural effusion via indwelling pleural

- catheters (AMPLE-2): an open-label randomised trial., *Lancet Respir Med*, 2018. 6 (9)(9): p. 671-680., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30037711/>
1635. Davies, HE, Mishra, EK, Kahan, BC, Wrightson, JM, Stanton, AE, Guhan, A, et.al. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial., *JAMA*, 2012. 307 (22)(22): p. 2383-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22610520/>
1636. Thomas, R, Fysh, ETH, Smith, NA, Lee, P, Kwan, BCH, Yap, E, et.al. Effect of an Indwelling Pleural Catheter vs Talc Pleurodesis on Hospitalization Days in Patients With Malignant Pleural Effusion: The AMPLE Randomized Clinical Trial., *JAMA*, 2017. 318 (19)(19): p. 1903-1912., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29164255/>
1637. Iyer, NP, Reddy, CB, Wahidi, MM, Lewis, SZ, Diekemper, RL, Feller-Kopman, D, et.al. Indwelling Pleural Catheter versus Pleurodesis for Malignant Pleural Effusions. A Systematic Review and Meta-Analysis., *Ann Am Thorac Soc*, 2019. 16 (1)(1): p. 124-131., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30272486/>
1638. Herth, F., Ernst, A., Becker, H. D., Long-term outcome and lung cancer incidence in patients with hemoptysis of unknown origin, *Chest*, 2001. 120: p. 1592-1594., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11713139>
1639. Fidan, A., Ozdogan, S., Oruc, O., et al., Hemoptysis: a retrospective analysis of 108 cases, *Respir Med*, 2002. 96: p. 677-680., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12243312>
1640. Hirshberg, B., Biran, I., Glazer, M., et al., Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital, *Chest*, 1997. 112: p. 440-444., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9266882>
1641. O'Mahony, AC, Kennedy, MP, Meta-Analysis on Utility of Bronchoscopy in Addition to Computed Tomography Thorax in the Investigation of Lung Cancer in Patients with Haemoptysis., *Respiration*, 2022. 101 (12)(12): p. 1139-1147., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36353770/>
1642. Tsoumakidou, M., Chrysofakis, G., Tsiligianni, I., et al., A prospective analysis of 184 hemoptysis cases - diagnostic impact of chest x-ray, computed tomography, bronchoscopy, *Respiration*, 2006. 73: p. 808-814., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16446530>
1643. Freitag, L., Tekolf, E., Stamatis, G., et al., Three years experience with a new balloon catheter for the management of haemoptysis, *Eur Respir J*, 1994. 7: p. 2033-2037., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7875278/>
1644. Kato, A., Kudo, S., Matsumoto, K., et al., Bronchial artery embolization for hemoptysis due to benign diseases: immediate and long-term results, *Cardiovasc.Intervent.Radiol.*, 2000. 23: p. 351-357., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11060364>
1645. Schmidt, B., Liebers, U., Kroncke, T., John, M., Witt, C., [Bronchial artery embolisation using platinum coils in 52 patients with severe pulmonary hemorrhage], *Dtsch Med Wochenschr*, 2005. 130(9): p. 440-3., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15731954>
1646. Witt, Ch, Schmidt, B., Geisler, A., et al., Value of bronchial artery embolisation with platinum coils in tumorous pulmonary bleeding, *Eur J Cancer*, 2000. 36: p. 1949-1954., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11000576/>
1647. Mal, H., Rullom, I., Mellot, F., et al., Immediate and long-term results of bronchial artery embolization for life-threatening hemoptysis, *Chest*, 1999. 115: p. 996-1001., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10208199>

1648. Swanson, K. L., Johnson, C. M., Prakas, U. B., et al., Bronchial artery embolization: experience with 54 patients, *Chest*, 2002. 121: p. 789-795., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11888961>
1649. Yoon, W., Kim, J. K., Kim, Y. H., et al., Bronchial and nonbronchial systemic artery embolization for life-threatening hemoptysis: a comprehensive review, *Radiographics*, 2002. 22: p. 1395-1409., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12432111>
1650. Hetzel.M.R, Nixon, C., Edmondstone, W. M., et al., Laser therapy in 100 tracheobronchial tumours, *Thorax*, 1985. 40: p. 341-345., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4023988/>
1651. Morice, R. C., Ece, T., Ece, F., et al., Endobronchial argon plasma coagulation for treatment of hemoptysis and neoplastic airway obstruction, *Chest*, 2001. 119: p. 781-787., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11243957>
1652. Rowell, N. P., Gleeson, F. V., Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus, *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, 2001. p. CD001316., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11687105/>
1653. Garcia, Monaco R., Bertoni, H., Pallota, G., Lastiri, R., Varela, M., Beveraggi, E. M., et.al. Use of self-expanding vascular endoprostheses in superior vena cava syndrome, *Eur J Cardiothorac.Surg*, 2003. 24(2): p. 208-211., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12895609>
1654. Ahmann, F. R., A reassessment of the clinical implications of the superior vena caval syndrome, *J Clin.Oncol.*, 1984. 2(8): p. 961-969., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6205125>
1655. Varricchio, C., Clinical management of superior vena cava syndrome, *Heart Lung*, 1985. 14(4): p. 411-416., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3891692>
1656. Hennequin, L. M., Fade, O., Fays, J. G., Bic, J. F., Jaafar, S., Bertal, A., et.al. Superior vena cava stent placement: results with the Wallstent endoprosthesis, *Radiology*, 1995. 196(2): p. 353-361., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7617844>
1657. Stock, K. W., Jacob, A. L., Proske, M., Bolliger, C. T., Rochlitz, C., Steinbrich, W., Treatment of malignant obstruction of the superior vena cava with the self-expanding Wallstent, *Thorax*, 1995. 50(11): p. 1151-1156., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8553270>
1658. Wilhelm, K., Schild, H., Textor, J., Mildenerger, P., Strunk, H., Terjung, B., et.al. Stentimplantation zur palliativen Therapie der oberen Einflüßstauung bei Bronchialkarzinomen, *Dtsch.Med Wochenschr.*, 1995. 120(42): p. 1419-1425., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7555670/>
1659. Ostler, P. J., Clarke, D. P., Watkinson, A. F., Gaze, M. N., Superior vena cava obstruction: a modern management strategy, *Clin.Oncol.(R.Coll.Radiol.)*, 1997. 9(2): p. 83-89., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9135892>
1660. Mason, B. A., Axillary-subclavian vein occlusion in patients with lung neoplasms, *Cancer*, 1981. 48(8): p. 1886-1889., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6269730>
1661. Hosna, A, Haseeb Ul Rasool, M, Noff, NC, Makhoul, K, Miller, D, Umar, Z, et.al. Cryotherapy for the Treatment of Tracheal Stenosis: A Systematic Review., *Cureus*, 2023. 15 (6)(6): p. e41012., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37519508/>
1662. Umar, Z, Haseeb Ul Rasool, M, Ashfaq, S, Parikh, A, Maqsood, HA, Hosna, AU, et.al. Malignant Airway Obstruction and the Use of Nd:YAG Laser: A Systematic Review on Its Efficacy and Safety., *Cureus*, 2023. 15 (1)(1): p. e34434., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36874755/>
1663. Bolliger, C. T., Sutedja, T. G., Strausz, J., Freitag, L., Therapeutic bronchoscopy with immediate effect: laser, electrocautery, argon plasma coagulation and stents, *Eur Respir J*, 2006. 27(6): p. 1258-1271., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16772389>

1664. Amjadi, K., Voduc, N., Cruysberghs, Y., Lemmens, R., Fergusson, D. A., Doucette, S., et.al. Impact of interventional bronchoscopy on quality of life in malignant airway obstruction, *Respiration*, 2008. 76(4): p. 421-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18758153>
1665. Ong, P, Grosu, HB, Debiante, L, Casal, RF, Eapen, GA, Jimenez, CA, et.al. Long-term quality-adjusted survival following therapeutic bronchoscopy for malignant central airway obstruction., *Thorax*, 2019. 74 (2)(2): p. 141-156., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30254139/>
1666. Ost, D. E., Ernst, A., Grosu, H. B., Lei, X., Diaz-Mendoza, J., Slade, M., et.al. Therapeutic bronchoscopy for malignant central airway obstruction: success rates and impact on dyspnea and quality of life, *Chest*, 2015. 147(5): p. 1282-98., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25358019>
1667. Hautmann, H., Gamarra, F., Pfeifer, K. J., Huber, R. M., Fiberoptic bronchoscopic balloon dilatation in malignant tracheobronchial disease: indications and results, *Chest*, 2001. 120(1): p. 43-49., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11451814>
1668. Dumon, J. F., Shapshay, S., Bourcereau, J., Cavaliere, S., Meric, B., Garbi, N., et.al. Principles for safety in application of neodymium-YAG laser in bronchology, *Chest*, 1984. 86(2): p. 163-168., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6547662>
1669. Cavaliere, S., Venuta, F., Foccoli, P., Toninelli, C., La, Face B., Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2,008 patients, *Chest*, 1996. 110(6): p. 1536-1542., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8989073>
1670. Macha, H. N., Becker, K. O., Kemmer, H. P., Pattern of failure and survival in endobronchial laser resection. A matched pair study, *Chest*, 1994. 105(6): p. 1668-1672., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7515777>
1671. Fujisawa, T., Yamaguchi, Y., Baba, M., Shiba, M., Kadoyama, C., Yusa, T., et.al. Endoscopic Nd:YAG laser surgery on malignant and benign lesions of the trachea and carina, *Jpn.J.Surg.*, 1990. 20(6): p. 650-659., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2084289>
1672. George, P. J., Clarke, G., Tolfree, S., Garrett, C. P., Hetzel, M. R., Changes in regional ventilation and perfusion of the lung after endoscopic laser treatment, *Thorax*, 1990. 45(4): p. 248-253., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1694049>
1673. Casey, K. R., Fairfax, W. R., Smith, S. J., Dixon, J. A., Intratracheal fire ignited by the Nd-YAG laser during treatment of tracheal stenosis, *Chest*, 1983. 84(3): p. 295-296., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6688392>
1674. Vanderschueren, R. G., Westermann, C. J., Complications of endobronchial neodymium-Yag (Nd:Yag) laser application, *Lung*, 1990. 168 Suppl: p. 1089-1094., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2117110>
1675. Freitag, L., Chapman, G. A., Sielczak, M., Ahmed, A., Russin, D., Laser smoke effect on the bronchial system, *Lasers Surg Med*, 1987. 7(3): p. 283-288., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3626753>
1676. Chan, A. L., Tharratt, R. S., Siefkin, A. D., Albertson, T. E., Volz, W. G., Allen, R. P., Nd:YAG laser bronchoscopy. Rigid or fiberoptic mode?, *Chest*, 1990. 98(2): p. 271-275., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2376156>
1677. Desai, S. J., Mehta, A. C., VanderBrug, Medendorp S., Golish, J. A., Ahmad, M., Survival experience following Nd:YAG laser photoresection for primary bronchogenic carcinoma, *Chest*, 1988. 94(5): p. 939-944., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2460297>
1678. Hetzel, M. R., Smith, S. G., Endoscopic palliation of tracheobronchial malignancies, *Thorax*, 1991. 46(5): p. 325-333., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1712516/>

1679. Personne, C., Colchen, A., Leroy, M., Vourc'h, G., Toty, L., Indications and technique for endoscopic laser resections in bronchology. A critical analysis based upon 2,284 resections, J Thorac Cardiovasc Surg, 1986. 91(5): p. 710-715., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3009998>
1680. Ross, D. J., Mohsenifar, Z., Koerner, S. K., Survival characteristics after neodymium: YAG laser photoresection in advanced stage lung cancer, Chest, 1990. 98(3): p. 581-585., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1697520>
1681. Gerasin, V. A., Shafirovsky, B. B., Endobronchial electrosurgery, Chest, 1988. 93(2): p. 270-274., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3338293>
1682. Sutedja, T. G., van Boxem, T., Schramel, F. M., et al., Endobronchial electrocautery is an excellent alternative for Nd: YAG laser to treat airway tumors, J Bronchol, 1997. 4: p. 101-105.
1683. Reichle, G., Freitag, L., Kullmann, H. J., Prenzel, R., Macha, H. N., Farin, G., [Argon plasma coagulation in bronchology: a new method--alternative or complementary?], Pneumologie, 2000. 54(11): p. 508-516., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11132548>
1684. Mahmood, K., Wahidi, M. M., Thomas, S., Argento, A. C., Ninan, N. A., Smathers, E. C., et.al. Therapeutic bronchoscopy improves spirometry, quality of life, and survival in central airway obstruction, Respiration, 2015. 89(5): p. 404-13., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25925488>
1685. Oviatt, P. L., Stather, D. R., Michaud, G., Maceachern, P., Tremblay, A., Exercise capacity, lung function, and quality of life after interventional bronchoscopy, J Thorac Oncol, 2011. 6(1): p. 38-42., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21150471>
1686. Neumann, K., Sundset, A., Espinoza, A., Kongerud, J., Fosse, E., Changes in quality of life, dyspnea scores, and lung function in lung cancer patients with airway obstruction after a therapeutic bronchoscopy, J Bronchology Interv Pulmonol, 2013. 20(2): p. 134-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23609247>
1687. Amjadi, K., Voduc, N., Cruysberghs, Y., Lemmens, R., Fergusson, D. A., Doucette, S., et.al. Impact of interventional bronchoscopy on quality of life in malignant airway obstruction, Respiration, 2008. 76(4): p. 421-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18758153/>
1688. Boxem, T., Muller, M., Venmans, B., Postmus, P., Sutedja, T., Nd-YAG laser vs bronchoscopic electrocautery for palliation of symptomatic airway obstruction: a cost-effectiveness study, Chest, 1999. 116(4): p. 1108-1112., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10531180>
1689. Vonk-Noordegraaf, A., Postmus, P. E., Sutedja, T. G., Bronchoscopic treatment of patients with intraluminal microinvasive radiographically occult lung cancer not eligible for surgical resection: a follow-up study, Lung Cancer, 2003. 39(1): p. 49-53., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12499094>
1690. Reddy, C., Majid, A., Michaud, G., Feller-Kopman, D., Eberhardt, R., Herth, F., et.al. Gas embolism following bronchoscopic argon plasma coagulation: a case series, Chest, 2008. 134(5): p. 1066-1069., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18988782>
1691. Mathur, P. N., Wolf, K. M., Busk, M. F., Briete, W. M., Datzman, M., Fiberoptic bronchoscopic cryotherapy in the management of tracheobronchial obstruction, Chest, 1996. 110(3): p. 718-723., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8797417>
1692. Vergnon, J. M., Huber, R. M., Moghissi, K., Place of cryotherapy, brachytherapy and photodynamic therapy in therapeutic bronchoscopy of lung cancers, Eur Respir J, 2006. 28(1): p. 200-218., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16816349>
1693. Marasso, A., Gallo, E., Massaglia, G. M., Onoscuri, M., Bernardi, V., Cryosurgery in bronchoscopic treatment of tracheobronchial stenosis. Indications, limits, personal experience, Chest, 1993. 103(2): p. 472-474., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8432138>

1694. Maiwand, M. O., The role of cryosurgery in palliation of tracheo-bronchial carcinoma, *Eur J Cardiothorac.Surg*, 1999. 15(6): p. 764-768., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10431856>
1695. Marasso, A., Bernardi, V., Gai, R., Gallo, E., Massaglia, G. M., Onoscuri, M., et.al. Radiofrequency resection of bronchial tumours in combination with cryotherapy: evaluation of a new technique, *Thorax*, 1998. 53(2): p. 106-109., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9624294>
1696. Vergnon, J. M., Schmitt, T., Alamartine, E., Barthelemy, J. C., Fournel, P., Emonot, A., Initial combined cryotherapy and irradiation for unresectable non-small cell lung cancer. Preliminary results, *Chest*, 1992. 102(5): p. 1436-1440., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1330447>
1697. Homasson, J. P., Pecking, A., Roden, S., Angebault, M., Bonniot, J. P., Tumor fixation of bleomycin labeled with 57 cobalt before and after cryotherapy of bronchial carcinoma, *Cryobiology*, 1992. 29(5): p. 543-548., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1385037>
1698. Deygas, N., Froudarakis, M., Ozenne, G., Vergnon, J. M., Cryotherapy in early superficial bronchogenic carcinoma, *Chest*, 2001. 120(1): p. 26-31., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11451811>
1699. Maziak, D. E., Markman, B. R., Mackay, J. A., Evans, W. K., Photodynamic therapy in nonsmall cell lung cancer: a systematic review, *Ann.Thorac.Surg.*, 2004. 77(4): p. 1484-1491., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15063303>
1700. Moghissi, K., Dixon, K., Is bronchoscopic photodynamic therapy a therapeutic option in lung cancer?, *Eur Respir J*, 2003. 22(3): p. 535-541., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14516148>
1701. Furukawa, K., Kato, H., Konaka, C., Okunaka, T., Usuda, J., Ebihara, Y., Locally recurrent central-type early stage lung cancer < 1.0 cm in diameter after complete remission by photodynamic therapy, *Chest*, 2005. 128(5): p. 3269-3275., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16306036>
1702. Miyazu, Y., Miyazawa, T., Kurimoto, N., Iwamoto, Y., Kanoh, K., Kohno, N., Endobronchial ultrasonography in the assessment of centrally located early-stage lung cancer before photodynamic therapy, *AmJ Respir Crit Care Med*, 2002. 165(6): p. 832-837., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11897652>
1703. az-Jimenez, J. P., Martinez-Ballarín, J. E., Lluell, A., Farrero, E., Rodriguez, A., Castro, M. J., Efficacy and safety of photodynamic therapy versus Nd-YAG laser resection in NSCLC with airway obstruction, *Eur.Respir.J.*, 1999. 14(4): p. 800-805., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10573224>
1704. Furuse, K., Fukuoka, M., Kato, H., Horai, T., Kubota, K., Kodama, N., et.al. A prospective phase II study on photodynamic therapy with photofrin II for centrally located early-stage lung cancer. The Japan Lung Cancer Photodynamic Therapy Study Group, *J Clin.Oncol.*, 1993. 11(10): p. 1852-1857., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8410109>
1705. Freitag, L., Ernst, A., Thomas, M., Prenzel, R., Wahlers, B., Macha, H. N., Sequential photodynamic therapy (PDT) and high dose brachytherapy for endobronchial tumour control in patients with limited bronchogenic carcinoma, *Thorax*, 2004. 59(9): p. 790-793., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15333857>
1706. Wayne, MT, Ali, MS, Wakeam, E, Maldonado, F, Yarmus, LB, Prescott, HC, et.al. Current Practices in Airway Stent Management: A National Survey of US Practitioners., *Respiration*, 2023. 102 (8)(8): p. 608-612., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37429267/>
1707. Sabath, BF, Casal, RF, Airway stenting for central airway obstruction: a review., *Mediastinum*, 2023. 7 (): p. 18., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37261090/>
1708. Allison, R., Sibata, C., Sarma, K., Childs, C. J., Downie, G. H., High-dose-rate brachytherapy in combination with stenting offers a rapid and statistically significant improvement in quality of life

- for patients with endobronchial recurrence, *Cancer J.*, 2004. 10(6): p. 368-373., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15701268/>
1709. Bolliger, C. T., Probst, R., Tschopp, K., Soler, M., Perruchoud, A. P., Silicone stents in the management of inoperable tracheobronchial stenoses. Indications and limitations, *Chest*, 1993. 104(6): p. 1653-1659., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7504608>
1710. Bolliger, C. T., Breitenbuecher, A., Brutsche, M., Heitz, M., Stanzel, F., Use of studded Polyflex stents in patients with neoplastic obstructions of the central airways, *Respiration*, 2004. 71(1): p. 83-87., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14872116>
1711. Davis, N., Madden, B. P., Sheth, A., Crerar-Gilbert, A. J., Airway management of patients with tracheobronchial stents, *Br.J.Anaesth.*, 2006. 96(1): p. 132-135., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16257995>
1712. Dumon, J. F., A dedicated tracheobronchial stent, *Chest*, 1990. 97(2): p. 328-332., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1688757>
1713. Hauck, R. W., Lembeck, R. M., Emslander, H. P., Schomig, A., Implantation of Accuflex and Strecker stents in malignant bronchial stenoses by flexible bronchoscopy, *Chest*, 1997. 112(1): p. 134-144., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9228369>
1714. Miyazawa, T., Yamakido, M., Ikeda, S., Furukawa, K., Takiguchi, Y., Tada, H., et.al. Implantation of ultraflex nitinol stents in malignant tracheobronchial stenoses, *Chest*, 2000. 118(4): p. 959-965., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11035663>
1715. Miyazawa, T., Miyazu, Y., Iwamoto, Y., Ishida, A., Kanoh, K., Sumiyoshi, H., et.al. Stenting at the flow-limiting segment in tracheobronchial stenosis due to lung cancer, *Am.J.Respir.Crit Care Med.*, 2004. 169(10): p. 1096-1102., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15132959>
1716. Mohnke, M., Freitag, L., Greschuchna, D., Endobronchiale Prothesen; ein Erfahrungsbericht, *Pneumologie*, 1992. 46(4): p. 148-152., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1579563/>
1717. Nakajima, Y., Kurihara, Y., Niimi, H., Konno, S., Ishikawa, T., Osada, H., et.al. Efficacy and complications of the Gianturco-Z tracheobronchial stent for malignant airway stenosis, *Cardiovasc.Intervent.Radiol.*, 1999. 22(4): p. 287-292., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10415217>
1718. Nam, D. H., Shin, J. H., Song, H. Y., Jung, G. S., Han, Y. M., Malignant esophageal-tracheobronchial strictures: parallel placement of covered retrievable expandable nitinol stents, *Acta Radiol.*, 2006. 47(1): p. 3-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16498926>
1719. Nomori, H., Horio, H., Suemasu, K., Bougienage and balloon dilation using a conventional tracheal tube for tracheobronchial stenosis before stent placement, *Surg.Endosc.*, 2000. 14(6): p. 587-591., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10890972>
1720. Nomori, H., Horio, H., Imazu, Y., Suemasu, K., Double stenting for esophageal and tracheobronchial stenoses, *Ann.Thorac.Surg.*, 2000. 70(6): p. 1803-1807., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11156075>
1721. Rieger, J., Linsenmaier, U., Hautmann, H., Fedorowski, A., Huber, R. M., Pfeifer, K. J., [Interdisciplinary interventional therapy for tracheobronchial stenosis with modern metal net stents], *Rofo*, 2002. 174(8): p. 1009-1014., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12142979>
1722. Sawada, S., Tanigawa, N., Kobayashi, M., Furui, S., Ohta, Y., Malignant tracheobronchial obstructive lesions: treatment with Gianturco expandable metallic stents, *Radiology*, 1993. 188(1): p. 205-208., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8511298>
1723. Schmitz, E., Hurter, T., Bohndorf, K., Gunther, R. W., Hanrath, P., [Metal endoprotheses for endoscopic therapy in malignant bronchial tumors], *Dtsch.Med.Wochenschr.*, 1992. 117(44): p. 1663-1668., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1385060>

1724. Shin, J. H., Kim, S. W., Shim, T. S., Jung, G. S., Kim, T. H., Ko, G. Y., et.al. Malignant tracheo-bronchial strictures: palliation with covered retrievable expandable nitinol stent, J.Vasc.Interv.Radiol., 2003. 14(12): p. 1525-1534., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14654487>
1725. Shin, J. H., Song, H. Y., Ko, G. Y., Lim, J. O., Yoon, H. K., Sung, K. B., Esophagorespiratory fistula: long-term results of palliative treatment with covered expandable metallic stents in 61 patients, Radiology, 2004. 232(1): p. 252-259., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15166325>
1726. Shiraishi, T., Kawahara, K., Shirakusa, T., Inada, K., Okabayashi, K., Iwasaki, A., Stenting for airway obstruction in the carinal region, Ann.Thorac.Surg., 1998. 66(6): p. 1925-1929., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9930470>
1727. Stockton, P. A., Ledson, M. J., Hind, C. R., Walshaw, M. J., Bronchoscopic insertion of Gianturco stents for the palliation of malignant lung disease: 10 year experience, Lung Cancer, 2003. 42(1): p. 113-117., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14512195>
1728. Urschel, J. D., Delayed massive hemoptysis after expandable bronchial stent placement, J.Laparoendosc.Adv.Surg.Tech.A, 1999. 9(2): p. 155-158., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235353>
1729. Vonk-Noordegraaf, A., Postmus, P. E., Sutedja, T. G., Tracheobronchial stenting in the terminal care of cancer patients with central airways obstruction, Chest, 2001. 120(6): p. 1811-1814., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11742906>
1730. Wassermann, K., Eckel, H. E., Michel, O., Muller, R. P., Emergency stenting of malignant obstruction of the upper airways: long-term follow-up with two types of silicone prostheses, J.Thorac.Cardiovasc.Surg., 1996. 112(4): p. 859-866., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8873710>
1731. Wassermann, K., Koch, A., Muller-Ehmsen, J., Reuter, M., Michel, O., Eckel, H. E., Clinical and laboratory evaluation of a new thin-walled self-expanding tracheobronchial silicone stent: progress and pitfalls, J.Thorac.Cardiovasc.Surg., 1997. 114(4): p. 527-534., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9338637>
1732. Wassermann, K., Eckel, H. E., Michel, O., Muller, R. P., Emergency stenting of malignant obstruction of the upper airways: long-term follow-up with two types of silicone prostheses, Ann.Otol.Rhinol.Laryngol., 1998. 107(2): p. 149-154., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9486910/>
1733. Wilhelm, K., Schild, H., Duber, C., Mitze, M., Schlegel, J., Lorenz, J., [Stent implantation as a palliative therapeutic measure in stenosing tumors of central airways], Rofo, 1996. 164(6): p. 496-501., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8688507>
1734. Wilson, G. E., Walshaw, M. J., Hind, C. R., Treatment of large airway obstruction in lung cancer using expandable metal stents inserted under direct vision via the fiberoptic bronchoscope, Thorax, 1996. 51(3): p. 248-252., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8779125>
1735. Witt, C., Dinges, S., Schmidt, B., Ewert, R., Budach, V., Baumann, G., Temporary tracheobronchial stenting in malignant stenoses, Eur.J.Cancer, 1997. 33(2): p. 204-208., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9135489>
1736. Xu, X., Tajima, H., Ishioh, M., Watari, J., Miyashita, T., Kumazaki, T., et.al. Study on the treatment of tracheobronchial stenosis using expandable metallic stents, J.Nippon Med.Sch, 2001. 68(4): p. 318-327., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11505279>
1737. Yamamoto, R., Tada, H., Kishi, A., Tojo, T., Asada, H., Double stent for malignant combined esophago-airway lesions, Jpn.J.Thorac.Cardiovasc.Surg., 2002. 50(1): p. 1-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11855093>

1738. Sabath, BF, Casal, RF, Airway stenting for central airway obstruction: a review., *Mediastinum*, 2023. 7 (0): p. 18., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37261090/>
1739. Chella, A., Ambroggi, M. C., Ribechini, A., Mussi, A., Fabrini, M. G., Silvano, G., et.al. Combined Nd-YAG laser/HDR brachytherapy versus Nd-YAG laser only in malignant central airway involvement: a prospective randomized study, *Lung Cancer*, 2000. 27(3): p. 169-75., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10699690>
1740. Stout, R., Barber, P., Burt, P., Hopwood, P., Swindell, R., Hodgetts, J., et.al. Clinical and quality of life outcomes in the first United Kingdom randomized trial of endobronchial brachytherapy (intraluminal radiotherapy) vs. external beam radiotherapy in the palliative treatment of inoperable non-small cell lung cancer, *Radiother Oncol*, 2000. 56(3): p. 323-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10974381>
1741. Langendijk, H., de Jong J., Tjwa, M., Muller, M., ten, Velde G., Aaronson, N., et.al. External irradiation versus external irradiation plus endobronchial brachytherapy in inoperable non-small cell lung cancer: a prospective randomized study, *Radiother.Oncol.*, 2001. 58(3): p. 257-268., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11230886>
1742. Huber, R. M., Fischer, R., Hautmann, H., Pollinger, B., Haussinger, K., Wendt, T., Does additional brachytherapy improve the effect of external irradiation? A prospective, randomized study in central lung tumors, *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.*, 1997. 38(3): p. 533-540., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9231677>
1743. Ung.Yc, Yu, E., Falkson, C., et al., The role of high-dose-rate brachytherapy in the palliation of symptoms in patients with non-small cell lung cancer. A systematic review, *Brachytherapy*, 2006. 5: p. 189-202., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16864071>
1744. Macha, H. N., Bach.P, Wahlers, B., et al., šberleben und Todesursachen nach palliativer endobronchialer Brachytherapie mit Iridium 192-High-dose bei rezidivierendem Bronchialkarzinom, *Pneumologie*, 2005. 59: p. 12-17., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15685483/>
1745. Nag, S., Abitbol, A. A., Anderson, L. L., Blasko, J. C., Flores, A., Harrison, L. B., et.al. Consensus guidelines for high dose rate remote brachytherapy in cervical, endometrial, and endobronchial tumors.Clinical Research Committee, American Endocurietherapy Society, *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.*, 1993. 27(5): p. 1241-1244., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8262853>
1746. Reveiz, L, Rueda, JR, Cardona, AF, Palliative endobronchial brachytherapy for non-small cell lung cancer., *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 12 (12)(12): p. CD004284., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23235606/>
1747. Dudgeon, D. J., Lertzman, M., Dyspnea in the advanced cancer patient, *J Pain Symptom Manage*, 1998. 16(4): p. 212-219., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9803048>
1748. Jennings, A. L., Davies, A. N., Higgins, J. P., Gibbs, J. S., Broadley, K. E., A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea, *Thorax*, 2002. 57(11): p. 939-944., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12403875>
1749. Bredin, M., Corner, J., Krishnasamy, M., Plant, H., Bailey, C., A'Hern, R., Multicentre randomised controlled trial of nursing intervention for breathlessness in patients with lung cancer, *BMJ*, 1999. 318(7188): p. 901-904., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10102851>
1750. Altfelder, N., al, et, Characteristics of patients with breathlessness - a German national survey, *Palliative Med*, 2010. 24: p. 37.
1751. Reuben, D. B., Mor, V., Dyspnea in terminally ill cancer patients, *Chest*, 1986. 89(2): p. 234-6., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3943383>

1752. Walsh, D., Donnelly, S., Rybicki, L., The symptoms of advanced cancer: relationship to age, gender, and performance status in 1,000 patients, Support Care Cancer, 2000. 8(3): p. 175-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10789956>
1753. Currow, D.C., al., et, Do the trajectories of dyspnea differ in prevalence and intensity by diagnosis at the end of life? A consecutive cohort study., J Pain Symptom Manage, 2010. 39(4): p. 680-90., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20413056>
1754. Alt-Epping, B., al., et, What is special about patients with lung cancer and pulmonary metastases in palliative care? Results from a nationwide survey., J Palliat Med, 2012. 19(9): p. 971-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22731513>
1755. Conill, C., Verger, E., Henriquez, I., Saiz, N., Espier, M., Lugo, F., et.al. Symptom prevalence in the last week of life, J Pain Symptom Manage, 1997. 14(6): p. 328-31., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9409097>
1756. Bausewein, C., Booth, S., Gysels, M., Kuhnbach, R., Haberland, B., Higginson, I. J., Individual breathlessness trajectories do not match summary trajectories in advanced cancer and chronic obstructive pulmonary disease: results from a longitudinal study, Palliat Med, 2010. 24(8): p. 777-86., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20847087>
1757. Eakin, E. G., Kaplan, R. M., Ries, A. L., Measurement of dyspnoea in chronic obstructive pulmonary disease, Qual Life Res, 1993. 2(3): p. 181-91., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8401454>
1758. Abernethy, A. P., Wheeler, J. L., Total dyspnoea, Curr Opin Support Palliat Care, 2008. 2(2): p. 110-3., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18685406>
1759. Parshall, M. B., Schwartzstein, R. M., Adams, L., Banzett, R. B., Manning, H. L., Bourbeau, J., et.al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea, Am J Respir Crit Care Med, 2012. 185(4): p. 435-52., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22336677>
1760. Allard, P., Lamontagne, C., Bernard, P., Tremblay, C., How effective are supplementary doses of opioids for dyspnea in terminally ill cancer patients? A randomized continuous sequential clinical trial, J Pain Symptom Manage, 1999. 17(4): p. 256-65., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10203878/>
1761. Bruera, Eduardo, Sala, Raul, Spruyt, Odette, Palmer, J. Lynn, Zhang, Tao, Willey, Jie, Nebulized versus subcutaneous morphine for patients with cancer dyspnea: a preliminary study, Journal of Pain & Symptom Management, 2005. 29(6): p. 613-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15963870/>
1762. Charles, Margaret A., Reymond, Liz, Israel, Fiona, Relief of incident dyspnea in palliative cancer patients: A pilot, randomized, controlled trial comparing nebulized hydromorphone, systemic hydromorphone, and nebulized saline, Journal of Pain and Symptom Management, 2008. 36(1): p. 29-38., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18358689/>
1763. Grimbirt, D., Lubin, O., de Monte, M., Vecellio None, L., Perrier, M., Carre, P., et.al. [Dyspnea and morphine aerosols in the palliative care of lung cancer], Rev Mal Respir, 2004. 21(6 Pt 1): p. 1091-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15767953>
1764. Jennings, A. L., Davies, A. N., Higgins, J. P., Broadley, K., Opioids for the palliation of breathlessness in terminal illness, Cochrane Database Syst Rev, 2001. p. CD002066., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11687137>
1765. Jensen, D., Alsuhal, A., Viola, R., Dudgeon, D. J., O'Donnell, D. E., Inhaled Fentanyl Citrate Improves Dynamic Airway Function, Exertional Dyspnea And Exercise Endurance In COPD [Abstract], American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2011. p. A5627.

1766. Johnson, M. J., McDonagh, T. A., Harkness, A., McKay, S. E., Dargie, H. J., Morphine for the relief of breathlessness in patients with chronic heart failure - A pilot study, *European journal of heart failure*, 2002. 4(6): p. 753-756., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12453546>
1767. Mazzocato, C., Buclin, T., Rapin, C. H., The effects of morphine on dyspnea and ventilatory function in elderly patients with advanced cancer: A randomized double-blind controlled trial, *Annals of Oncology*, 1999. 10(12): p. 1511-1514., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10643545>
1768. Navigante, A. H., Cerchietti, L. C., Castro, M. A., Lutteral, M. A., Cabalar, M. E., Midazolam as adjunct therapy to morphine in the alleviation of severe dyspnea perception in patients with advanced cancer, *J Pain Symptom Manage*, 2006. 31(1): p. 38-47., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16442481>
1769. Navigante, A. H., Castro, M. A., Cerchietti Leandro, C., Morphine Versus Midazolam as Upfront Therapy to Control Dyspnea Perception in Cancer Patients While Its Underlying Cause Is Sought or Treated, *Journal of pain and symptom management*, 2010. 39(5): p. 820-830., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20471543>
1770. Oxberry, S. G., Torgerson, D. J., Bland, J. M., Clark, A. L., Cleland, J. G., Johnson, M. J., Short-term opioids for breathlessness in stable chronic heart failure: a randomized controlled trial, *Eur J Heart Fail*, 2011. 13(9): p. 1006-12., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21712288>
1771. Ekström, M., Bajwah, S., Bland, JM, Currow, DC, Hussain, J, Johnson, MJ, One evidence base; three stories: do opioids relieve chronic breathlessness?, *Thorax*, 2018. 73 (1)(1): p. 88-90., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28377491/>
1772. Hui, D, Bruera, E, Integrating palliative care into the trajectory of cancer care., *Nat Rev Clin Oncol*, 2016. 13 (3)(3): p. 159-71., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26598947/>
1773. Pinna, R, Campus, G, Cumbo, E, Mura, I, Milia, E, Xerostomia induced by radiotherapy: an overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage., *Ther Clin Risk Manag*, 2015. 11 (0): p. 171-88., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25691810/>
1774. Simon, K, Colorectal cancer development and advances in screening., *Clin Interv Aging*, 2016. 11 (0): p. 967-76., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27486317/>
1775. Barnes, H, McDonald, J, Smallwood, N, Manser, R, Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness., *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 3 (0): p. CD011008., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27030166/>
1776. Verberkt, CA, van den Beuken-van Everdingen, MHJ, Schols, JMGA, Datla, S, Dirksen, CD, Johnson, MJ, et.al. Respiratory adverse effects of opioids for breathlessness: a systematic review and meta-analysis., *Eur Respir J*, 2017. 50 (5)(5):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29167300/>
1777. Abernethy, A. P., Currow, D. C., Frith, P., Fazekas, B. S., McHugh, A., Bui, C., Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea, *BMJ*, 2003. 327(7414): p. 523-528., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12958109>
1778. Allard, P., Lamontagne, C., Bernard, P., Tremblay, C., How effective are supplementary doses of opioids for dyspnea in terminally ill cancer patients? A randomized continuous sequential clinical trial, *J Pain Symptom Manage*, 1999. 17(4): p. 256-65., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10203878>
1779. Bruera, Eduardo, Sala, Raul, Spruyt, Odette, Palmer, J. Lynn, Zhang, Tao, Willey, Jie, Nebulized versus subcutaneous morphine for patients with cancer dyspnea: a preliminary study, *Journal of Pain & Symptom Management*, 2005. 29(6): p. 613-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15963870/>

1780. Johnson, M. J., Abernethy, A. P., Currow, D. C., Gaps in the evidence base of opioids for refractory breathlessness. A future work plan?, J Pain Symptom Manage, 2012. 43(3): p. 614-24., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22285285>
1781. Perna, G. P., Modoni, S., Valle, G., Stanislao, M., Loperfido, F., Plasma beta-endorphin response to exercise in patients with congestive heart failure, Chest, 1997. 111(1): p. 19-22., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8995987>
1782. von Leupoldt, A., Sommer, T., Kegat, S., Baumann, H. J., Klose, H., Dahme, B., et.al. Dyspnea and pain share emotion-related brain network, Neuroimage, 2009. 48(1): p. 200-6., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19527787>
1783. von Leupoldt, A., Sommer, T., Kegat, S., Eippert, F., Baumann, H. J., Klose, H., et.al. Down-regulation of insular cortex responses to dyspnea and pain in asthma, Am J Respir Crit Care Med, 2009. 180(3): p. 232-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19483110>
1784. von Leupoldt, A., Sommer, T., Kegat, S., Baumann, H. J., Klose, H., Dahme, B., et.al. The unpleasantness of perceived dyspnea is processed in the anterior insula and amygdala, Am J Respir Crit Care Med, 2008. 177(9): p. 1026-32., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18263796>
1785. Pattinson, K. T., Governo, R. J., MacIntosh, B. J., Russell, E. C., Corfield, D. R., Tracey, I., et.al. Opioids depress cortical centers responsible for the volitional control of respiration, J Neurosci, 2009. 29(25): p. 8177-86., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19553457>
1786. Currow, D. C., McDonald, C., Oaten, S., Kenny, B., Allcroft, P., Frith, P., et.al. Once-daily opioids for chronic dyspnea: a dose increment and pharmacovigilance study, J Pain Symptom Manage, 2011. 42(3): p. 388-99., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21458217>
1787. Ekström, M., Nilsson, F., Abernethy, AA, Currow, DC, Effects of opioids on breathlessness and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review., Ann Am Thorac Soc, 2015. 12 (7)(7): p. 1079-92., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25803110/>
1788. Clemens, K. E., Klaschik, E., Effect of hydromorphone on ventilation in palliative care patients with dyspnea, Support Care Cancer, 2008. 16(1): p. 93-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17929063>
1789. Clemens, K. E., Klaschik, E., Symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids and its effect on ventilation in palliative care patients, J Pain Symptom Manage, 2007. 33(4): p. 473-81., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17397708>
1790. Hardy, A, Emsley, R, Freeman, D, Bebbington, P, Garety, PA, Kuipers, EE, et.al. Psychological Mechanisms Mediating Effects Between Trauma and Psychotic Symptoms: The Role of Affect Regulation, Intrusive Trauma Memory, Beliefs, and Depression., Schizophr Bull, 2016. 42 Suppl 1 (): p. S34-43., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27460616/>
1791. Simon, ST, Higginson, IJ, Booth, S, Harding, R, Weingärtner, V, Bausewein, C, Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults., Cochrane Database Syst Rev, 2016. 10 (10)(10): p. CD007354., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27764523/>
1792. Simon, S. T., Higginson, I. J., Booth, S., Harding, R., Bausewein, C., Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults, Cochrane Database Syst Rev, 2010. p. CD007354., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20091630/>
1793. Allcroft, P., Margitanovic, V., Greene, A., Agar, M. R., Clark, K., Abernethy, A. P., et.al. The role of benzodiazepines in breathlessness: a single site, open label pilot of sustained release morphine together with clonazepam, J Palliat Med, 2013. 16(7): p. 741-4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23597092/>

1794. Albert, RK, Au, DH, Blackford, AL, Casaburi, R, Cooper, JA, Criner, GJ, et.al. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation., *N Engl J Med*, 2016. 375 (17)(17): p. 1617-1627., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27783918/>
1795. Abernethy, A. P., McDonald, C. F., Frith, P. A., Clark, K., Herndon, J. E., 2nd, Marcello, J., et.al. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: a double-blind, randomised controlled trial, *Lancet*, 2010. 376(9743): p. 784-93., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20816546>
1796. Cranston, J. M., Crockett, A., Currow, D., Oxygen therapy for dyspnoea in adults, *Cochrane Database Syst Rev*, 2008. p. CD004769., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18646110>
1797. Uronis, H. E., Currow, D. C., McCrory, D. C., Samsa, G. P., Abernethy, A. P., Oxygen for relief of dyspnoea in mildly- or non-hypoxaemic patients with cancer: a systematic review and meta-analysis, *Br J Cancer*, 2008. 98(2): p. 294-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2361446/>
1798. von Leupoldt, A., Balewski, S., Petersen, S., Taube, K., Schubert-Heukeshoven, S., Magnussen, H., et.al. Verbal descriptors of dyspnea in patients with COPD at different intensity levels of dyspnea, *Chest*, 2007. 132(1): p. 141-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17475633>
1799. Booth, S., Moosavi, S. H., Higginson, I. J., The etiology and management of intractable breathlessness in patients with advanced cancer: a systematic review of pharmacological therapy, *Nat Clin Pract Oncol*, 2008. 5(2): p. 90-100., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18235441>
1800. Booth, S., Moffat, C., Farquhar, M., Higginson, I. J., Burkin, J., Developing a breathlessness intervention service for patients with palliative and supportive care needs, irrespective of diagnosis, *J Palliat Care*, 2011. 27(1): p. 28-36., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21510129>
1801. Probst, V. S., Troosters, T., Coosemans, I., Spruit, M. A., Pitta Fde, O., Decramer, M., et.al. Mechanisms of improvement in exercise capacity using a rollator in patients with COPD, *Chest*, 2004. 126(4): p. 1102-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15486370>
1802. Bausewein, C., Booth, S., Gysels, M., Higginson, I., Non-pharmacological interventions for breathlessness in advanced stages of malignant and non-malignant diseases, *Cochrane Database Syst Rev*, 2008. p. CD005623., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425927>
1803. Bausewein, C., Booth, S., Gysels, M., Kuhnbach, R., Higginson, I. J., Effectiveness of a hand-held fan for breathlessness: a randomised phase II trial, *BMC Palliat Care*, 2010. 9: p. 22., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20958972>
1804. Galbraith, S., Fagan, P., Perkins, P., Lynch, A., Booth, S., Does the use of a handheld fan improve chronic dyspnea? A randomized, controlled, crossover trial, *J Pain Symptom Manage*, 2010. 39(5): p. 831-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20471544>
1805. Saunders, C., The evolution of palliative care, *J R Soc Med*, 2001. 94(9): p. 430-2., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1282179/>
1806. Merskey, H., Classification of chronic pain: description of chronic pain syndromes and definition of pain terms., *Pain*, 1986. Suppl. (3): p. 1., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3461421/>
1807. Saunders, C, The evolution of palliative care., *J R Soc Med*, 2001. 94 (9)(9): p. 430-2., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11535742/>
1808. Price, D. D., Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain, *Science*, 2000. 288(5472): p. 1769-72., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10846154>
1809. Caraceni, A., Cherny, N., Fainsinger, R., Kaasa, S., Poulain, P., Radbruch, L., et.al. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care, *J Pain Symptom Manage*, 2002. 23(3): p. 239-55., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11888722>

1810. Caraceni, A., Hanks, G., Kaasa, S., Bennett, M. I., Brunelli, C., Cherny, N., et.al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC, *Lancet Oncol*, 2012. 13(2): p. e58-68., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22300860>
1811. Tassinari, D., Drudi, F., Rosati, M., Maltoni, M., Transdermal opioids as front line treatment of moderate to severe cancer pain: a systemic review, *Palliat Med*, 2011. 25(5): p. 478-87., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21708854/>
1812. Leppert, W., Majkowicz, M., The impact of tramadol and dihydrocodeine treatment on quality of life of patients with cancer pain, *Int J Clin Pract*, 2010. 64(12): p. 1681-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20946274>
1813. Caraceni, Augusto, Pigni, Alessandra, Brunelli, Cinzia, Is oral morphine still the first choice opioid for moderate to severe cancer pain? A systematic review within the European Palliative Care Research Collaborative guidelines project, *Palliative Medicine*, 2011. 25(5): p. 402-409., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21708848/>
1814. King, S., Forbes, K., Hanks, G. W., Ferro, C. J., Chambers, E. J., A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: A European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project, *Palliative Medicine*, 2011. 25(5): p. 525-552., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21708859/>
1815. King, Samuel James, Reid, Colette, Forbes, Karen, Hanks, Geoffrey, A systematic review of oxycodone in the management of cancer pain, *Palliative Medicine*, 2011. 25(5): p. 454-470., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21708852/>
1816. Pigni, A., Brunelli, C., Caraceni, A., The role of hydromorphone in cancer pain treatment: a systematic review, *Palliat Med*, 2011. 25(5): p. 471-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21708853>
1817. Mercadante, S., Tirelli, W., David, F., Arcara, C., Fulfaro, F., Casuccio, A., et.al. Morphine versus oxycodone in pancreatic cancer pain: a randomized controlled study, *Clin J Pain*, 2010. 26(9): p. 794-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20973155>
1818. Gourlay, G. K., Cherry, D. A., Cousins, M. J., A comparative study of the efficacy and pharmacokinetics of oral methadone and morphine in the treatment of severe pain in patients with cancer, *Pain*, 1986. 25(3): p. 297-312., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3528988>
1819. Gourlay, G. K., Treatment of cancer pain with transdermal fentanyl, *Lancet Oncol*, 2001. 2(3): p. 165-72., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11902567>
1820. Bruera, E., Brenneis, C., Michaud, M., Bacovsky, R., Chadwick, S., Emeno, A., et.al. Use of the subcutaneous route for the administration of narcotics in patients with cancer pain, *Cancer*, 1988. 62(2): p. 407-11., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2454724/>
1821. Ventafridda, V., Ripamonti, C., Bianchi, M., Sbanotto, A., De Conno, F., A randomized study on oral administration of morphine and methadone in the treatment of cancer pain, *J Pain Symptom Manage*, 1986. 1(4): p. 203-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3537160>
1822. Candy, B., Jones, L., Goodman, M. L., Drake, R., Tookman, A., Laxatives or methylnaltrexone for the management of constipation in palliative care patients, *Cochrane Database Syst Rev*, 2011. p. CD003448., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21249653>
1823. Zeppetella, Giovambattista, Opioids for the management of breakthrough cancer pain in adults: A systematic review undertaken as part of an EPCRC opioid guidelines project, *Palliative Medicine*, 2011. 25(5): p. 516-524., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21708858/>

1824. Zeppetella, G., Davies, A. N., Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients, Cochrane Database Syst Rev, 2013. 10: p. CD004311., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24142465>
1825. Siegel, R., Ma, J., Zou, Z., Jemal, A., Cancer statistics, 2014, CA Cancer J Clin, 2014. 64(1): p. 9-29., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24399786>
1826. Hopwood, P., Stephens, R. J., Depression in patients with lung cancer: prevalence and risk factors derived from quality-of-life data, J Clin Oncol, 2000. 18(4): p. 893-903., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10673533>
1827. Hopwood, P., Stephens, R. J., Symptoms at presentation for treatment in patients with lung cancer: implications for the evaluation of palliative treatment. The Medical Research Council (MRC) Lung Cancer Working Party, Br J Cancer, 1995. 71(3): p. 633-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7533520/>
1828. Lutz, S., Norrell, R., Bertucio, C., Kachnic, L., Johnson, C., Arthur, D., et.al. Symptom frequency and severity in patients with metastatic or locally recurrent lung cancer: a prospective study using the Lung Cancer Symptom Scale in a community hospital, J Palliat Med, 2001. 4(2): p. 157-65., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11441624>
1829. Raijmakers, N. J. H., van Zuylen, L., Costantini, M., Caraceni, A., Clark, J., Lundquist, G., et.al. Artificial nutrition and hydration in the last week of life in cancer patients. A systematic literature review of practices and effects, Annals of Oncology, 2011. 22(7): p. 1478-86., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21199887>
1830. Bruera, E., Hui, D., Dalal, S., Torres-Vigil, I., Trumble, J., Roosth, J., et.al. Parenteral hydration in patients with advanced cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial, J Clin Oncol, 2013. 31(1): p. 111-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23169523>
1831. Nakajima, N., Hata, Y., Kusumoto, K., A clinical study on the influence of hydration volume on the signs of terminally ill cancer patients with abdominal malignancies, J Palliat Med, 2013. 16(2): p. 185-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23327196>
1832. Steinhauser, K. E., Christakis, N. A., Clipp, E. C., McNeilly, M., McIntyre, L., Tulsky, J. A., Factors considered important at the end of life by patients, family, physicians, and other care providers, JAMA, 2000. 284(19): p. 2476-82., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11074777>
1833. Moneymaker, K., Comfort measures only, J Palliat Med, 2005. 8(3): p. 688., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15992217>
1834. Bundesärztekammer, Grundsätze der Bundesärztekammer zur ärztlichen Sterbebegleitung., Deutsches Ärzteblatt, 2011. 108(7): p. A346-A348.
1835. Dodson, J. A., Fried, T. R., Van Ness, P. H., Goldstein, N. E., Lampert, R., Patient preferences for deactivation of implantable cardioverter-defibrillators, JAMA Intern Med, 2013. 173(5): p. 377-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23358714/>
1836. Liverpool Care Pathway (LCP) - Unterstützung und Begleitung des sterbenden Patienten in den letzten Tagen und Stunden seines Lebens. Informationsblatt für Angehörige., Available from: http://palliativzentrum.uk-koeln.de/zentrum-palliativmedizin/dateien/lcp-version-12-deutschsprachige-mutterversion_092012-hochformat_mitinfo_safe.pdf., 2012.
1837. Lindqvist, O., Lundquist, G., Dickman, A., Bukki, J., Lunder, U., Hagelin, C. L., et.al. Four essential drugs needed for quality care of the dying: a Delphi-study based international expert consensus opinion, J Palliat Med, 2013. 16(1): p. 38-43., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23234300>

1838. Carlsson, J., Paul, N. W., Dann, M., Neuzner, J., Pfeiffer, D., The deactivation of implantable cardioverter-defibrillators: medical, ethical, practical, and legal considerations, *Dtsch Arztebl Int*, 2012. 109(33-34): p. 535-41., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23152737/>
1839. Wee, B., Hillier, R., Interventions for noisy breathing in patients near to death, *Cochrane Database Syst Rev*, 2008. p. CD005177., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18254072>
1840. Fainsinger, R. L., Bruera, E., When to treat dehydration in a terminally ill patient?, *Support Care Cancer*, 1997. 5(3): p. 205-11., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9176966>
1841. Noble, H., Meyer, P. J., Bridge, D. J., Johnson, D. B., Kelly, D. D., Exploring symptoms in patients managed without dialysis: a qualitative research study, *J Ren Care*, 2010. 36(1): p. 9-15., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20214703/>
1842. Mercadante, S., Ferrera, P., Girelli, D., Casuccio, A., Patients' and relatives' perceptions about intravenous and subcutaneous hydration, *J Pain Symptom Manage*, 2005. 30(4): p. 354-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16256899>
1843. Wee, B. L., Coleman, P. G., Hillier, R., Holgate, S. H., The sound of death rattle I: are relatives distressed by hearing this sound?, *Palliat Med*, 2006. 20(3): p. 171-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16764221>
1844. Lübke A. S., Prinzipien und Standards der onkologischen Rehabilitation, *TumorDiagn u Ther*, 2004. 25: p. 65-71.
1845. Lübke A. S., König V., Konzepte onkologischer Rehabilitation, in *Therapiekonzepte Onkologie*, Seeber S., Schütte J. , Editor. 2003, Springer Verlag.
1846. Fialka-Moser, V., Crevenna, R., Korpan, M., Quittan, M., Cancer rehabilitation: particularly with aspects on physical impairments, *J.Rehabil.Med.*, 2003. 35(4): p. 153-162., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12892240>
1847. Nazarian, J., Cardiopulmonary rehabilitation after treatment for lung cancer, *Curr.Treat Options.Oncol*, 2004. 5(1): p. 75-82., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14697159>
1848. Spruit, M. A., Janssen, P. P., Willemsen, S. C., Hochstenbag, M. M., Wouters, E. F., Exercise capacity before and after an 8-week multidisciplinary inpatient rehabilitation program in lung cancer patients: a pilot study, *Lung Cancer*, 2006. 52(2): p. 257-260., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16529844>
1849. Thompson, E., Sola, I., Subirana, M., Non-invasive interventions for improving well-being and quality of life in patients with lung cancer--a systematic review of the evidence, *Lung Cancer*, 2005. 50(2): p. 163-176., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16137786>
1850. Sola, I., Thompson, E., Subirana, M., et al., Non-invasive interventions for improving well-being and quality of life in patients with lung cancer (Review), *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16137786>
1851. Christman, N. J., Cain, L. B., The effects of concrete objective information and relaxation on maintaining usual activity during radiation therapy, *Oncol.Nurs.Forum*, 2004. 31(2): p. E39-E45., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017453>
1852. Doorenbos, A., Given, B., Given, C., Verbitsky, N., Physical functioning: effect of behavioral intervention for symptoms among individuals with cancer, *Nurs.Res.*, 2006. 55(3): p. 161-171., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2012950/>
1853. Dimeo, F. C., Tilmann, M. H., Bertz, H., Kanz, L., Mertelsmann, R., Keul, J., Aerobic exercise in the rehabilitation of cancer patients after high dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation, *Cancer*, 1997. 79(9): p. 1717-1722., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9128987>

1854. Dimeo, F. C., Stieglitz, R. D., Novelli-Fischer, U., Fetscher, S., Keul, J., Effects of physical activity on the fatigue and psychologic status of cancer patients during chemotherapy, *Cancer*, 1999. 85(10): p. 2273-2277., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10326708>
1855. Dimeo, F. C., Thomas, F., Raabe-Menssen, C., Propper, F., Mathias, M., Effect of aerobic exercise and relaxation training on fatigue and physical performance of cancer patients after surgery. A randomised controlled trial, *Support. Care Cancer*, 2004. 12(11): p. 774-779., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15338385>
1856. Schultz, K., Bergmann, K. C., Kenn, K., Petro, W., Heitmann, R. H., Fischer, R., et.al. Effektivität der pneumologischen Anschluss-Rehabilitation (AHB), *Dtsch Med Wochenschr.*, 2006. 131(33): p. 1793-1798., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16902901/>
1857. Riesenberger H., Lübke A. S., Prädiktoren und Outcome stationärer Rehabilitation bei Patienten mit Bronchialkarzinom, *TumorDiagnostik und Therapie*, 2007. 28: p. 1-6., https://www.researchgate.net/publication/245811674_Prädiktoren_und_Outcome_stationärer_Rehabilitation_bei_Patienten_mit_Bronchialkarzinom
1858. Egermann, U., Jaeggi, K., Habicht, J. M., Perruchoud, A. P., Dalquen, P., Soler, M., Regular follow-up after curative resection of nonsmall cell lung cancer: a real benefit for patients?, *Eur Respir J*, 2002. 19(3): p. 464-468., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11936523>
1859. Pisters, K. M., Le, Chevalier T., Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer, *J Clin Oncol*, 2005. 23(14): p. 3270-3278., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15886314>
1860. Westeel, V., Choma, D., Clement, F., Woronoff-Lemsi, M. C., Pugin, J. F., Dubiez, A., et.al. Relevance of an intensive postoperative follow-up after surgery for non-small cell lung cancer, *Ann Thorac.Surg.*, 2000. 70(4): p. 1185-1190., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11081867>
1861. Cramer-van der Welle, CM, Verschueren, MV, Tonn, M, Peters, BJM, Schramel, FMNH, Klungel, OH, et.al. Real-world outcomes versus clinical trial results of immunotherapy in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) in the Netherlands., *Sci Rep*, 2021. 11 (1)(1): p. 6306., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33737641/>
1862. Waterhouse, D, Lam, J, Betts, KA, Yin, L, Gao, S, Yuan, Y, et.al. Real-world outcomes of immunotherapy-based regimens in first-line advanced non-small cell lung cancer., *Lung Cancer*, 2021. 156(): p. 41-49., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33894493/>
1863. Vaporciyan, A. A., Merriman, K. W., Ece, F., Roth, J. A., Smythe, W. R., Swisher, S. G., et.al. Incidence of major pulmonary morbidity after pneumonectomy: association with timing of smoking cessation, *Ann.Thorac.Surg.*, 2002. 73(2): p. 420-425., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11845853>
1864. Tsao, A. S., Liu, D., Lee, J. J., Spitz, M., Hong, W. K., Smoking affects treatment outcome in patients with advanced nonsmall cell lung cancer, *Cancer*, 2006. 106(11): p. 2428-2436., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16634096>
1865. Richardson, G. E., Tucker, M. A., Venzon, D. J., Linnoila, R. I., Phelps, R., Phares, J. C., et.al. Smoking cessation after successful treatment of small-cell lung cancer is associated with fewer smoking-related second primary cancers, *Ann.Intern.Med*, 1993. 119(5): p. 383-390., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8393311>
1866. Tucker, M. A., Murray, N., Shaw, E. G., Ettinger, D. S., Mabry, M., Huber, M. H., et.al. Second primary cancers related to smoking and treatment of small-cell lung cancer. *Lung Cancer Working Cadre, J Natl.Cancer Inst.*, 1997. 89(23): p. 1782-1788., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9392619>

1867. Abratt, R. P., Morgan, G. W., Lung toxicity following chest irradiation in patients with lung cancer, *Lung Cancer*, 2002. 35(2): p. 103-109., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11804681>
1868. Cox, J. D., Azarnia, N., Byhardt, R. W., Shin, K. H., Emami, B., Pajak, T. F., A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy: possible survival benefit with greater than or equal to 69.6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small-cell lung carcinoma: report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11, *J Clin Oncol*, 1990. 8(9): p. 1543-1555., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2167952>
1869. Handy, J. R., Jr., Child, A. I., Grunkemeier, G. L., Fowler, P., Asaph, J. W., Douville, E. C., et.al. Hospital readmission after pulmonary resection: prevalence, patterns, and predisposing characteristics, *Ann Thorac.Surg.*, 2001. 72(6): p. 1855-1859., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11789760>
1870. Colice, G. L., Rubins, J., Unger, M., Follow-up and surveillance of the lung cancer patient following curative-intent therapy 1, *Chest*, 2003. 123(1 Suppl): p. 272S-283S., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12527585>
1871. Pairolero, P. C., Williams, D. E., Bergstralh, E. J., Piehler, J. M., Bernatz, P. E., Payne, W. S., Postsurgical stage I bronchogenic carcinoma: morbid implications of recurrent disease, *Ann Thorac.Surg.*, 1984. 38(4): p. 331-338., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6091575>
1872. Chiu, C. H., Chern, M. S., Wu, M. H., Hsu, W. H., Wu, Y. C., Huang, M. H., et.al. Usefulness of low-dose spiral CT of the chest in regular follow-up of postoperative non-small cell lung cancer patients: Preliminary report, *J Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 2003. 125(6): p. 1300-1305., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12830048>
1873. Lamont, J. P., Kakuda, J. T., Smith, D., Wagman, L. D., Grannis, F. W., Jr., Systematic postoperative radiologic follow-up in patients with non-small cell lung cancer for detecting second primary lung cancer in stage IA, *Arch Surg*, 2002. 137(8): p. 935-8; discussion 938-40., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12146993>
1874. Walsh, G. L., O'Connor, M., Willis, K. M., Milas, M., Wong, R. S., Nesbitt, J. C., et.al. Is follow-up of lung cancer patients after resection medically indicated and cost-effective?, *Ann Thorac.Surg.*, 1995. 60(6): p. 1563-1570., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8787445>
1875. Virgo, K. S., Naunheim, K. S., McKirgan, L. W., Kissling, M. E., Lin, J. C., Johnson, F. E., Cost of patient follow-up after potentially curative lung cancer treatment, *J Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 1996. 112(2): p. 356-363., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8751503/>
1876. Younes, R. N., Gross, J. L., Deheinzeln, D., Follow-up in lung cancer: how often and for what purpose?, *Chest*, 1999. 115(6): p. 1494-1499., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10378539>
1877. Westeel, V., Foucher, P., Scherpereel, A., Domas, J., Girard, P., Trédaniel, J., et.al. Chest CT scan plus x-ray versus chest x-ray for the follow-up of completely resected non-small-cell lung cancer (IFCT-0302): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial., *Lancet Oncol*, 2022. 23 (9)(9): p. 1180-1188., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35964621/>
1878. Brundage, M. D., Davies, D., Mackillop, W. J., Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress, *Chest*, 2002. 122(3): p. 1037-1057., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12226051>
1879. Faivre-Finn, C., Vicente, D., Kurata, T., Planchard, D., Paz-Ares, L., Vansteenkiste, JF, et.al. Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-an Update From the PACIFIC Trial., *J Thorac Oncol*, 2021. 16 (5)(5): p. 860-867., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33476803/>

1880. Moore, S., Corner, J., Haviland, J., Wells, M., Salmon, E., Normand, C., et.al. Nurse led follow up and conventional medical follow up in management of patients with lung cancer: randomised trial, BMJ, 2002. 325(7373): p. 1145., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12433764>
1881. Wolf, U, Barnes, B, Bertz, J, Haberland, J, Laudi, A, Stöcker, M, et.al. [The (German) Center for Cancer Registry Data (ZfKD) at the Robert Koch Institute (RKI) in Berlin]., Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2011. 54 (11)(11): p. 1229-34., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22015795/>
1882. Fuchs, J, Busch, M, Lange, C, Scheidt-Nave, C, Prevalence and patterns of morbidity among adults in Germany. Results of the German telephone health interview survey German Health Update (GEDA) 2009., Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2012. 55 (4)(4): p. 576-86., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22441528/>
1883. Wildiers, H, Tryfonidis, K, Dal Lago, L, Vuylsteke, P, Curigliano, G, Waters, S, et.al. Pertuzumab and trastuzumab with or without metronomic chemotherapy for older patients with HER2-positive metastatic breast cancer (EORTC 75111-10114): an open-label, randomised, phase 2 trial from the Elderly Task Force/Breast Cancer Group., Lancet Oncol, 2018. 19 (3)(3): p. 323-336., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29433963/>
1884. Wildiers, H, Mauer, M, Pallis, A, Hurria, A, Mohile, SG, Luciani, A, et.al. End points and trial design in geriatric oncology research: a joint European organisation for research and treatment of cancer--Alliance for Clinical Trials in Oncology--International Society Of Geriatric Oncology position article., J Clin Oncol, 2013. 31 (29)(29): p. 3711-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24019549/>
1885. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie, Version 3.0 Leitlinienprogramm Onkologie, 2021. 2021.; <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/methodik/grundlegende-informationen-zur-methodik/>

Versionsnummer:	5.0
Erstveröffentlichung:	02-2010
Letzte inhaltliche Überarbeitung:	01.06.2026
Nächste Überprüfung geplant:	31.05.2031

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online