

Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms

Version 2.2 - Juli 2023

AWMF-Registernummer: 020-0070L

Leitlinie (Kurzversion)

Das ist neu!
Das hat sich geändert!

Wesentliche Neuerungen

Alle Statements und Empfehlungen der Leitlinie sowie sämtliche Hintergrundtexte wurden auf der Basis der systematisch recherchierten und bewerteten Literatur von 2018 bis 2021 geprüft. Sie wurden entweder bestätigt oder modifiziert. Soweit erforderlich, wurden neue Statements und Empfehlungen hinzugenommen.

Zu den neuen Punkten gehören:

Kapitel 5

- CT-Screening für asymptomatische Risikopersonen (nach Zulassung durch die Behörden)

Kapitel 6.4

- Vorgehen beim inzidentellen Lungenrundherd (außerhalb von Screeningprogrammen)

Kapitel 6.6

- Molekulare Testung aller NSCLC unabhängig vom Subtyp
- Molekulare Testung in frühen Stadien auf EGFR-Mutationen
- Molekulare Testung in der Rezidivsituation

Kapitel 8.3

- Adjuvante TKI-Therapie bei Vorliegen einer EGFR-Mutation
- Adjuvante Konsolidierung mit Checkpointinhibitor bei PD-L1 \geq 50 %

Kapitel 8.5

- Erhebung des PD-L1-Status
- nach Radiochemotherapie bei PD-L1-pos. Tumoren Konsolidierung mit Checkpointinhibitor
- adjuvante Konsolidierung mit Checkpointinhibitor bei PD-L1 \geq 50 % im Stadium IIIA

Kapitel 8.6.2

- Erweiterung des therapeutischen Spektrums bei PD-L1 \geq 50%
- Erweiterung des therapeutischen Spektrums unabhängig von PD-L1

Kapitel 8.6.5

- Erweiterung des therapeutischen Spektrums
- Erweiterung des therapeutischen Spektrums unabhängig von PD-L1

Kapitel 8.6.6

- Erweiterung des therapeutischen Spektrums (z.B. NTRK-Fusion, RET-Fusion, Exon-20-Insertions-Mutation, Exon-14-Skipping-Mutation, KRAS-G12C-Mutation)

[Kapitel 9.6](#)

- Einführung der Immunchemotherapie in der Erstlinie

[Kapitel 17](#)

- Vorstellung aller neu diagnostizierten Patienten im interdisziplinären pneumoonkologischen Tumorboard

Eine detaillierte Übersicht der Änderungen in Version 2 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 Bisherige Änderungen in der Version 2	11
1.7 Besonderer Hinweis	12
1.8 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	12
1.9 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	13
1.10 Zusammensetzung der Leitliniengruppe	14
1.10.1 Koordination.....	14
1.10.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	14
1.11 Abkürzungsverzeichnis	14
2 Einführung	18
2.1 Geltungsbereich und Zweck.....	18
2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung	18
2.1.2 Adressaten	18
2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	19
2.2 Grundlagen der Methodik.....	19
2.2.1 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte.....	19
3 Epidemiologie.....	21
3.1 Inzidenz.....	21
3.2 Mortalität.....	22
3.3 Trend.....	22
3.4 Sozioökonomischer Status.....	23

3.5	Geographische Verteilung.....	24
3.6	Überlebenszeit	25
3.7	Risikofaktoren	27
4	Prävention	29
4.1	Definition, Einführung	29
4.2	Tabakrauchen und Lungenkarzinom	29
4.2.1	Aktives Rauchen und Lungenkarzinom	29
4.3	Berufliche Exposition und Lungenkrebs	30
4.4	Strahlung	30
4.5	Private Lebensführung und Ernährung	30
4.6	Medikamentöse Primär- und Sekundärprävention (Chemoprävention)	30
5	Früherkennung des Lungenkarzinoms.....	31
5.1	Bildgebende Verfahren	31
5.1.1	Röntgenthorax-Übersicht	31
5.1.2	Computertomographie (CT) des Thorax.....	31
5.2	Sputumzytologie/ Endoskopische Verfahren/ Tumormarker.....	32
6	Diagnostik.....	33
6.1	Klinische Präsentation	33
6.1.1	Symptome	33
6.2	Anamnese, klinische Untersuchung, Laboruntersuchungen	34
6.3	Bildgebung und Diagnosesicherung	36
6.3.1	Bildgebende Verfahren.....	36
6.3.2	Bildgebende Staging-Untersuchungen.....	36
6.3.3	Diagnosesicherung und invasive Staging-Untersuchungen	38
6.4	Inzidenteller Lungenrundherd (außerhalb eines Programms zur Lungenkrebs- Früherkennung).....	42
6.5	Stadieneinteilung (Staging)	46
6.5.1	TNM-Klassifikation	46
6.6	Pathologisch-anatomische Diagnostik	60
6.6.1	Bearbeitung von Lungenresektionspräparaten	60

6.6.2	Bearbeitung von Lymphknoten	61
6.6.3	Histopathologische Typisierung	61
6.6.4	Immunphänotyp	65
6.6.5	Tumorausdehnung am Resektionspräparat (Staging)	65
6.6.6	Resektionsränder – R-Klassifikation	65
6.6.7	Differenzierungsgrad (Grading).....	66
6.6.8	Regressionsgrading	66
6.6.9	Untersuchungen auf molekulare Zielstrukturen	67
6.7	Abschätzung der klinischen und funktionellen Operabilität	70
6.7.1	Alter über 70 Jahre	70
6.7.2	Lungenfunktion	70
6.7.3	Risikoabschätzung mittels Spiroergometrie	71
6.7.4	Zerebro- und kardiovaskuläres Risiko	71
6.7.5	Präoperative Bewertung sonstiger Risiken.....	75
7	Patientenaufklärung	76
7.1	Einleitung.....	76
7.2	Patientenzentrierte Kommunikation	77
7.3	Spezielle Aufklärungssituationen	78
7.3.1	Diagnosemitteilung.....	78
7.3.2	Vorrausschauende Versorgungsplanung (Advance Care Planning, ACP).....	79
7.3.3	Thematisieren von Tod und Sterben	79
8	Therapie des nicht–kleinzelligen Lungenkarzinoms	80
8.1	Bedeutung von Alter, Komorbidität, prognostischer Einschätzung und Symptomlast als Selektionskriterium für Therapiemaßnahmen	80
8.2	Konzept der frühzeitigen Integration palliativmedizinischer Versorgung	80
8.2.1	Einleitung	80
8.3	Stadium I/II	82
8.3.1	Therapie bei funktionell grenzwertig operablen und inoperablen Patienten	82
8.3.2	Therapie bei funktionell operablen Patienten.....	84
8.3.3	Präoperative Systemtherapie	85
8.3.4	Postoperative Systemtherapie.....	85
8.3.5	Postoperative Radiotherapie.....	86
8.3.6	Algorithmus Stadium I/II.....	87
8.4	Pancoast-Tumor	88

8.5	Stadium III (T1–3N2 / T1–3N3 / T4N0–3)	90
8.5.1	Heterogenität des Stadium III beim NSCLC – Klinische Diagnose, Stadieneinteilung und relevante prognostische Faktoren unter klinisch–therapeutischen Gesichtspunkten.....	90
8.5.2	Inzidentelles Stadium IIIA(N2) beim NSCLC – Stadium IIIA1 und IIIA2 nach Robinson–Einteilung – Multimodale Therapiekonzepte.....	92
8.5.3	Stadium IIIA3 nach Robinson–Einteilung beim NSCLC – Multimodale Therapiekonzepte...	93
8.5.4	Stadium IIIA beim NSCLC ohne N2 (T4N0 und T4N1) – Multimodale Therapiekonzepte....	94
8.5.5	Stadium IIIA4 nach Robinson–Einteilung und IIIB beim NSCLC – Multimodale Therapiekonzepte inklusive Operation.....	94
8.5.6	Stadium IIIA4, IIIB und IIIC beim NSCLC – Multimodale Therapiekonzepte bei klarer Inoperabilität	95
8.5.7	Algorithmen Stadium III	97
8.6	Stadium IV (ohne Indikation zur definitiven Lokaltherapie)	99
8.6.1	Allgemeine Prinzipien (inkl. molekulare Testung und Erhebung des Performance Status)	99
8.6.2	Systemtherapie (Erstlinie) bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen	101
8.6.3	Systemtherapie (Erstlinie) bei Patienten mit Nicht–Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen	103
8.6.4	Systemtherapie (Zweitlinie) bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen	106
8.6.5	Systemtherapie (Zweitlinie) bei Patienten mit Nicht–Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen	107
8.6.6	Systemtherapie bei Patienten mit aktivierender Mutation des EGF–Rezeptors (ECOG 0–4)	108
8.6.7	Systemtherapie bei Patienten mit ALK–Translokation (ECOG 0–4).....	110
8.6.8	Systemtherapie bei Patienten mit ROS1 –Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC)	113
8.6.9	Systemtherapie bei Patienten mit BRAF–V600–Mutation.....	114
8.6.10	Systemtherapie bei Patienten mit NTRK–Fusion	114
8.6.11	Systemtherapie bei Patienten mit RET–Fusion.....	114
8.6.12	Systemtherapie bei Patienten mit MET Exon14 skipping Mutation	115
8.6.13	Systemtherapie bei Patienten mit KRAS–G12C–Mutation	115
8.6.14	Therapie bei sonstigen Treibermutationen beim NSCLC.....	116
8.6.15	Diagnostik und Therapie des oligometastasierten nicht–kleinzelligen Lungenkarzinoms	116
8.6.16	Flowcharts zum NSCLC Stadium IV	120
9	Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms	124
9.1	Einleitung.....	124
9.2	Prognoseparameter	124

9.3	Behandlungsstrategie in der Übersicht.....	125
9.3.1	Stellenwert der Therapieoptionen.....	125
9.3.2	Allgemeine Empfehlungen zur Durchführung der Chemotherapie.....	125
9.4	Behandlung im Stadium T1–2N0–1M0 (VLD).....	125
9.4.1	Operative Therapieoption.....	125
9.4.2	Postoperative Chemotherapie.....	126
9.4.3	Postoperative Strahlentherapie.....	126
9.4.4	Vorgehen bei Rundherd mit präoperativ nicht gesichertem kleinzelligen Lungenkarzinom	127
9.4.5	Option der primären definitiven Chemo–Strahlentherapie.....	127
9.4.6	Zusammenfassung und Empfehlungen für zukünftige Entwicklungen.....	127
9.5	Behandlung der Tumorstadien T3–4 und/oder N2–3, M0 (Limited disease).....	130
9.5.1	Wahl der Chemotherapie.....	130
9.5.2	Integration der Strahlentherapie.....	130
9.5.3	Zusammenfassung und Wertung.....	131
9.6	Behandlung des Stadiums M1 (Extensive Disease).....	133
9.6.1	Wahl der Chemo– und Immuntherapiemedikamente.....	133
9.6.2	Rezidivtherapie.....	133
9.6.3	Strahlentherapeutische Indikation bei fernmetastasierten Patienten.....	136
9.7	Therapie der älteren Patienten.....	137
9.7.1	Aspekte der Chemotherapie.....	137
9.7.2	Aspekte der Bestrahlung.....	138
9.7.3	Operation bei älteren Patienten.....	138
10	Behandlung des Lungenkarzinoms mit Interventionellen Verfahren. 139	
10.1	Maligner Pleuraerguss.....	139
10.2	Hämoptysen.....	140
10.2.1	Notfallmaßnahmen und Diagnostik.....	140
10.2.2	Therapie.....	140
10.3	Vena–cava–superior–Syndrom.....	140
10.4	Tracheobronchiale Tumorobstruktion.....	140
10.4.1	Mechanische Verfahren, Abtragung.....	141
10.4.2	Lasertherapie.....	141
10.4.3	Elektroverfahren.....	141
10.4.4	Kryotherapie.....	142
10.4.5	Photodynamische Therapie.....	142
10.4.6	Bronchiale und tracheale Stents.....	143

10.4.7	Endobronchiale Brachytherapie	143
11	Psychoonkologische Versorgung von Patienten mit Lungenkarzinomen	144
12	Supportive Behandlung beim Lungenkarzinom	146
13	Komplementärmedizin	147
13.1	Entspannung- und Achtsamkeitsverfahren.....	147
14	Palliativmedizinische Behandlung beim Lungenkarzinom.....	149
14.1	Definition palliative Behandlung	149
14.2	Dyspnoe.....	149
14.2.1	Einleitung	149
14.2.2	Medikamentöse Therapie	151
14.2.3	Nichtpharmakologische Maßnahmen	152
14.3	Schmerzen	152
14.4	Betreuung im Terminalstadium.....	152
14.4.1	Einleitung	152
15	Rehabilitation	154
16	Nachsorge.....	157
16.1	Allgemeines	157
16.2	Aufgabe des Tabakrauchens.....	157
16.3	Nachsorge im Anschluss an eine kurative Therapie	158
16.3.1	Nachsorge mit weniger intensiven Untersuchungsmethoden versus Nachsorgen mit intensiven Untersuchungsmethoden.....	158
16.4	Nachsorge im Anschluss an eine Palliative Strahlen- oder Chemotherapie	159
17	Grundsätze des Therapiemanagements.....	160
18	Qualitätsindikatoren	161

19	Anlagen	168
19.1	Template Pathologiebefund–Biopsie	168
19.2	Template Pathologiebefund–Resektionspräparat	169
19.3	Übersicht der Änderungen in Version 2.....	172
19.4	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	244
19.4.1	Koordination.....	244
19.4.2	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	245
19.4.3	Arbeitsgruppen.....	248
19.4.4	Patientenbeteiligung	249
19.5	Grundlagen der Methodik.....	250
19.5.1	Schema der Evidenzgraduierung	250
19.5.2	Schema der Empfehlungsgraduierung	255
19.5.3	Statements	258
19.5.4	Expertenkonsens (EK)	258
20	Tabellenverzeichnis	259
21	Abbildungsverzeichnis	261
22	Literaturverzeichnis	263

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 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, Kurzversion 2.1, 2022, AWMF-Registernummer: 020-007OL

<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>; Zugriff am [tt.mm.jjj]

1.6 Bisherige Änderungen in der Version 2

Dezember 2022; Version 2.1: In den Empfehlungen 5.2 und 8.74 hatten sich Übertragungsfehler eingeschlichen, die korrigiert wurden. Tabelle 32 wurde redaktionell korrigiert. In Kapitel 19.3. fehlten Angaben zu Änderungen, die ergänzt wurden. Außerdem wurden allgemeine redaktionelle Korrekturen vorgenommen.

Juli 2023; Version 2.2: Korrektur der Templates für Pathologiebefunde – Anpassung an Empfehlungen der Version 2 (siehe Kapitel 19.1 und 19.2).

1.7 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.

1.8 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 Organumorzentren.

1.9 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

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

- Langversion der Leitlinie
- Laienversion (Patientenleitlinie - in 2022 Beginn der Erstellung)
- Leitlinienreport zum Aktualisierungsprozess der Leitlinie für Version 2
- Evidenzberichte zum Aktualisierungsprozess der Leitlinie für Version 2

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

- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>)
- AWMF (www.awmf.org/leitlinien/)
- 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/>)

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten. Weitere Informationen unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app>



1.10 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.10.1 Koordination

Prof. Dr. med. Wolfgang Schütte
Klinik für Innere Medizin II
Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau gGmbH

Ko-Koordinator:
Dr. med. Sylvia Gütz (Leipzig)
Dr. med. Wiebke Nehls (Berlin)

1.10.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Im [Kapitel 20.1.2](#) sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen, deren mandatierte Vertreter /innen sowie beteiligte Patientenvertreterinnen und methodische Berater/innen aufgeführt.

Weiterführende Informationen zu den Funktionen der einzelnen Personen und der Zusammensetzung der Arbeitsgruppen können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

1.11 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
13cRA	13-cis-retinoic-acid
4-HPR	N-(4-hydrophenyl)-retinamide
ACCP	American College of Chest Physicians
AIS	Adenokarzinom in situ
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALARA	As low as reasonable achievable
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ATS	American Thoracic Society
AUC	Area Under the Curve
AWMF-IMWi	AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EKG	Elektrokardiogramm

Abkürzung	Erläuterung
ERS	European Respiratory Society
EUS	Endoskopischer Ultraschall
FDG-PET	18F-Fluordeoxyglukose-Positronenemissionstomographie
FEV	Forciertes expiratorisches Volumen
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HR	Hazard ratio
IARC	International Agency for Research on Cancer, internationales Institut für Krebsforschung
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IP	Intraperitoneal
LD	Limited Disease
LDCT	Low-dosis computer chromatography
LK	Lymphknoten
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
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
NELSON	Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIH	National Institutes of Health
NPV	Negative Predictive Value

Abkürzung	Erläuterung
NSCLC	Non-Small-Cell Lung Cancer
NSE	Neuron-specific enolase
NSLT	National Lung Screening Trial
OMD	Oligometastasierte Erkrankung
OP	Operation
ORR	Objective Response Rate
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
p.a.	posterior anterior
PCI	Prophylactic cranial irradiation (Prophylaktische Schädelbestrahlung)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening
PPV	Positive Predictive Value
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
RCT	Randomized Controlled Trial
REACH	risk estimate for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B
RG	Regressionsgrading
RKI	Robert-Koch-Institut
RöV	Röntgenverordnung
RR	Relatives Risiko
RT	radiotherapy = Radiotherapie
SCLC	Small Cell Lung Cancer
SRS	Slow-reacting substance

Abkürzung	Erläuterung
ST	Statement
TIA	Transitorische ischämische Anämie
TLCO	Kohlenmonoxid-Transferfaktor
TNM	Tumor-Nodes-Metastases
TTNA	Transthoracic needle aspiration
TTUS	Transthoracic ultrasound
UICC	Union international contre le cancer
VAMLA	Videoassistierte mediastinale Lymphadenektomie
VATS	Video-Assisted Thoracoscopy
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VLD	Very limited disease
WHO	World Health Organization (Welt-Gesundheitsorganisation)
ZNS	Zentralnervensystem
EK	Expertenkonsens

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 (Internisten, Pneumologen, Radiologen, Nuklearmediziner, Pathologen, Thoraxchirurgen, Radioonkologen, Hämatonkologen, Psychoonkologen) 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 und Arbeitsmediziner
- 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), Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) 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 (2027). 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 detaillierte methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport und im Evidenzbericht dargelegt. Diese Dokumente sind im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/analkarzinom/>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

Die in den Empfehlungskästen aufgeführten Angaben zur Empfehlungsgraduierung (Empfehlungsgrad) sowie weitere methodische Erläuterungen sind in Kapitel 19.5 dargelegt.

2.2.1 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.

Der Umgang mit Interessenkonflikten wurde in der konstituierenden Sitzung der Steuergruppe am 17.06.2020 und beim Kick-off-Meeting am 07.07.2020 sowie zu den Konsensuskonferenzen thematisiert. Die Bewertung der offengelegten Interessenkonflikte und die Festlegung von protektiven Maßnahmen erfolgten zunächst durch die Steuergruppe und anschließend durch die gesamte Leitliniengruppe beim Kick-off-Meeting am 07.07.2020 und bei der Konsensuskonferenz am 14.06.2021. Folgende Beschlüsse zum Umgang mit den offengelegten Interessenkonflikten wurden getroffen:

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. Dies erfolgte bei den Empfehlungen zur Molekularpathologie durch eine Person.

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.

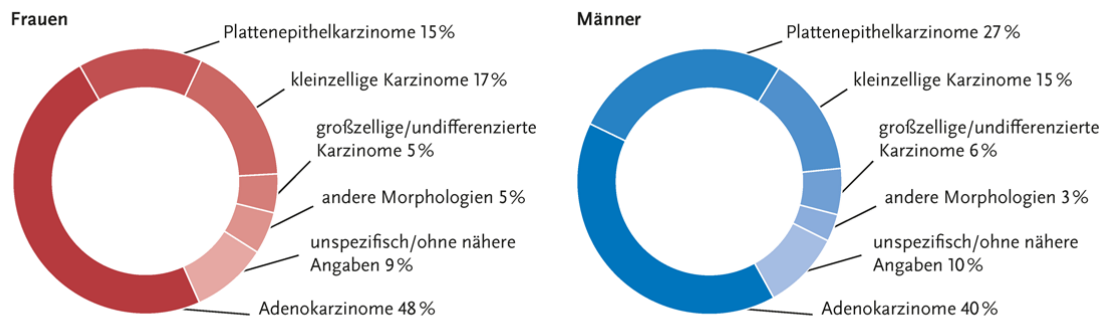
Wie in Deutschland und in Österreich ist Lungenkrebs in der Schweiz nach dem Prostatakarzinom der zweithäufigste Tumor beim Mann. In Österreich ist Lungenkrebs auch bereits der zweithäufigste bei der Frau, hingegen in Deutschland und der Schweiz weiterhin der dritthäufigste nach Brust- und Darmkrebs.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

Die folgende [Tabelle 2](#) 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 2: 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 2017
Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch Institut



© Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut

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 3](#)).

Tabelle 3: 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 sozioökonomische 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].

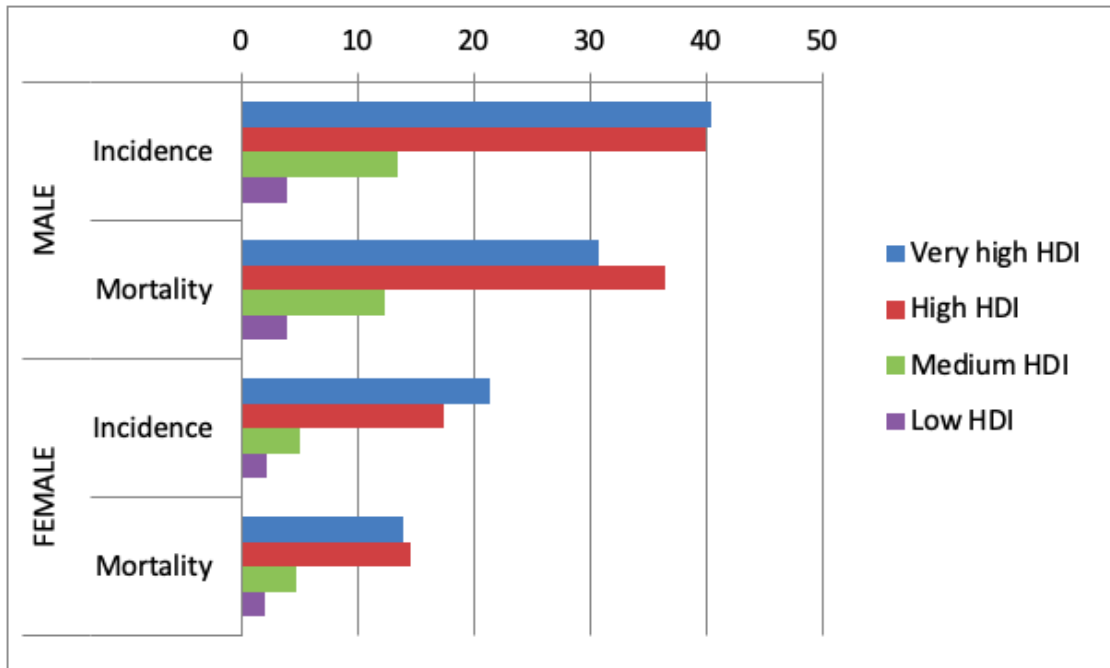


Abbildung 2: Geschätzte altersstandardisierte Lungenkrebs-Inzidenz- und Mortalitätsraten pro 100.000 Einwohner (Weltstandardpopulation) in 2018, unterteilt nach Geschlecht und Human Development Index (HDI)

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](#)).

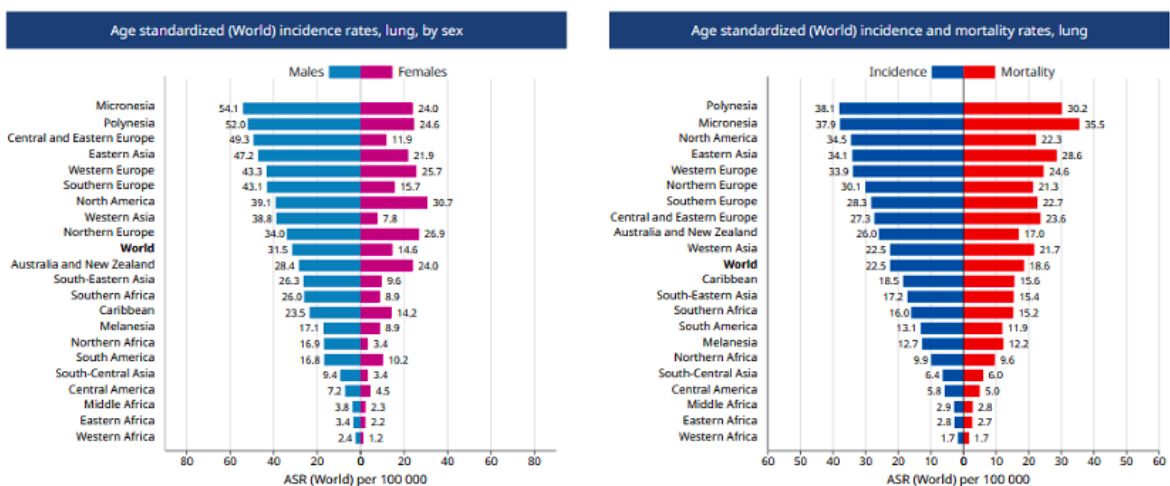


Abbildung 3: a) Alterstandardisierte Lungenkrebs-Inzidenzraten unterteilt nach Geschlecht und Regionen; b) alterstandardisierte Lungenkrebs-Inzidenz- und Mortalitätsraten unterteilt Regionen (Quelle Globocan 2018)

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 [14], 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

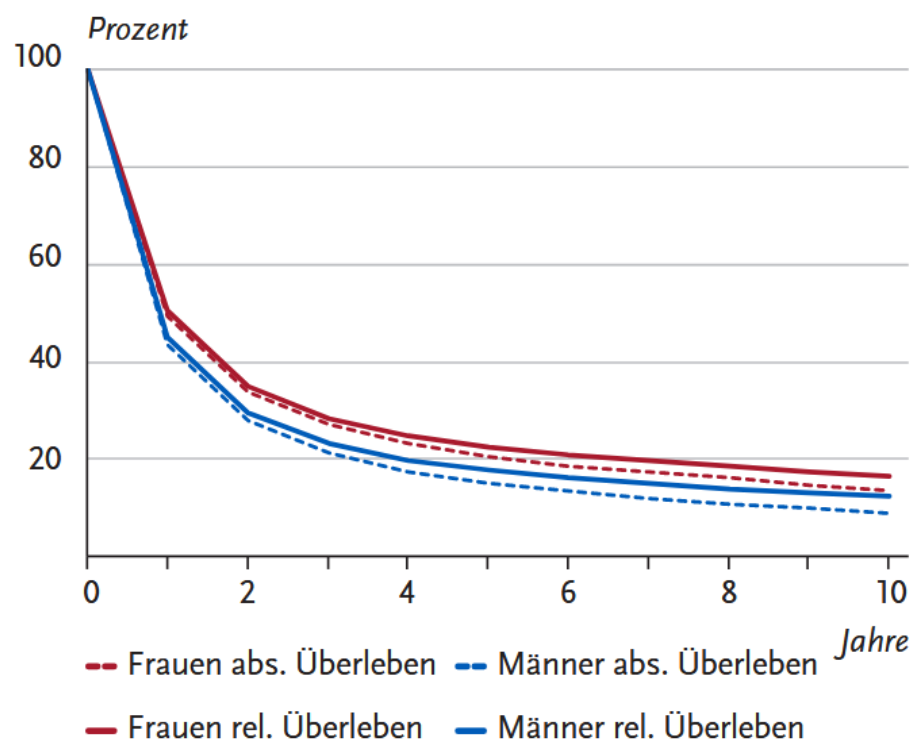


Abbildung 4: Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose, nach Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 2017 – 2018

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

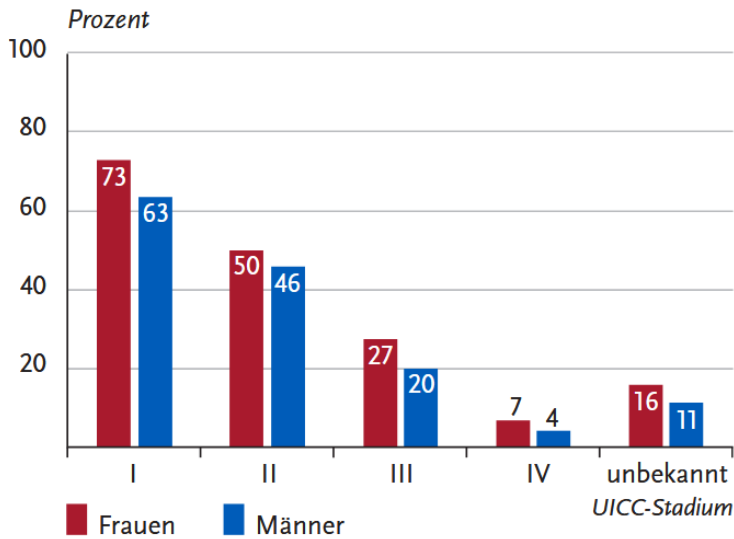


Abbildung 5: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (7. Auflage TNM) und Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 2016 – 2018

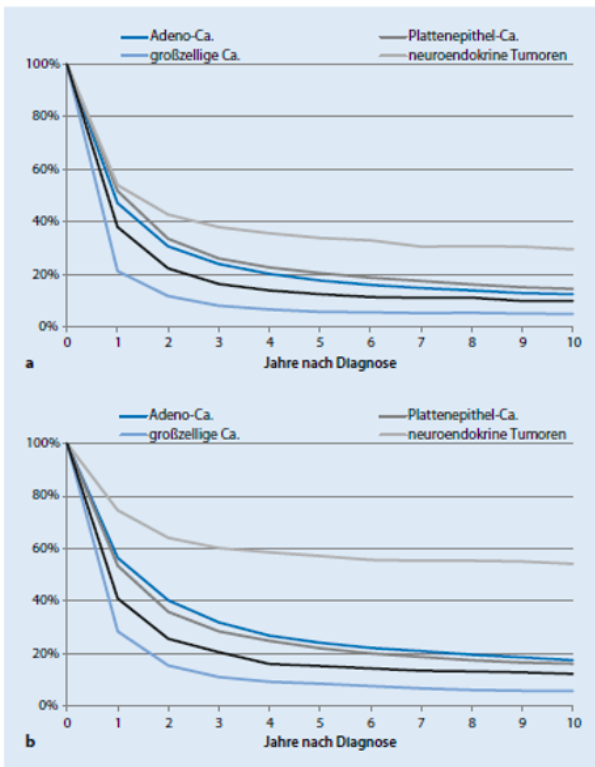


Abb. 4 a Relative 10-Jahres-Überlebensraten nach Histologie, Deutschland 2012 bis 2014, Männer.
 b Relative 10-Jahres-Überlebensraten nach Histologie, Deutschland 2012 bis 2014, Frauen

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

3.7 Risikofaktoren

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.1	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)		D	

Tabelle 4: Muster für die chronologisch-tabellarische Arbeitsanamnese

	Jahr-	Tätigkeits- bezeichnung	Art der Tätigkeit	Umgang mit bestimmten Arbeits- stoffen	Bemerkungen/ Besonderheiten
Beispiel	1958	(Schulabgang)	-	-	-
	1958- 1961	Schlosserlehrling HDW-Werft- Hamburg	Schlosserarbeiten, Montage	Eisen, Spritzguss	öfters wurden Asbestplatten in der Nachbarschaft geflex
	1961- 1962	Schlosser- geselle	wie oben, plus Schweißarbeiten	Eisen, Hitzeisolierung aus Asbest verwendet	

Zu den folgenden Risikofaktoren wird in der Langversion der Leitlinie ausführlicher Stellung genommen.

- Rauchen
- Passivrauchen
- Radon, radioaktive Strahlenquellen und Röntgenstrahlung
- Allgemeine Luftverunreinigung / Feinstaub
- Dieselmotoremissionen (DME)
- Asbest
- Künstliche Mineralfasern
- Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK)
- Chromate
- Siliziumdioxid, kristallin
- Arsen
- Nickel, metallisch und Nickelverbindungen
- Dichlordimethylether, Monochlordimethylether
- Beryllium
- Wolfram- und kobalthaltige Hartmetallstäube
- Cadmium

Darüber hinaus werden dort in einer Übersichtstabelle Noxen aufgelistet, die nach deutschem Berufskrankheitenrecht als Auslöser für Lungenkarzinome in Frage kommen.

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR (2010)
4.1	Tabakrauchen sollte konsequent vermieden bzw. beendet werden.	A
4.2	Passivrauchexposition sollte in jeder Weise vermieden werden.	A
4.3	Bei Patienten mit Lungenkarzinom sollte der Tabakkonsum regelmäßig erfragt und dokumentiert werden.	A
4.4	Patienten mit Lungenkarzinom, die noch rauchen, sollten dazu motiviert werden, den Tabakkonsum zu beenden. Ihnen sollte eine qualifizierte Tabakentwöhnung angeboten werden.	A

4.2.1 Aktives Rauchen und Lungenkarzinom

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden. Hier wird auf die folgenden Themen eingegangen:

- Passivrauchen und Lungenkarzinom
- Beendigung des Rauchens nach Diagnose Lungenkarzinom
- Beendigung des Rauchens vor chirurgischer Therapie
- Beendigung des Rauchens vor Chemotherapie
- Beendigung des Rauchens vor Strahlentherapie/Radiochemotherapie
- Entwicklung eines Zweitkarzinoms

4.3 Berufliche Exposition und Lungenkrebs

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR
4.5	Die Einhaltung der gesetzlichen Arbeitsschutzvorschriften und Verordnungen gewährleistet in Zusammenarbeit mit einer ständigen wissenschaftlichen Überprüfung und Risikobewertung von Gefahrstoffen eine weitgehende Minimierung der Gefährdung durch kanzerogene Noxen am Arbeitsplatz.	ST

4.4 Strahlung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR
4.6	Zur Verminderung des Lungenkrebsrisikos durch Radon muss die Exposition in Wohnungen durch bautechnische Maßnahmen konsequent vermindert werden. Bei der Indikationsstellung für die medizinische Anwendung ionisierender Strahlung gilt es, den Nutzen der Strahlenanwendung kritisch gegenüber dem Risiko der Strahlenexposition abzuwägen.	A
4.7	Das Lungenkrebsrisiko durch Luftschadstoffe kann am effektivsten durch Reduktion der Emission von Dieselruß verringert werden.	A

4.5 Private Lebensführung und Ernährung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR
4.8	Ernährung, die reich an Früchten, frischen Gemüsen und Tomaten ist, verringert das Erkrankungsrisiko für Lungenkrebs und wird daher empfohlen. 2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung)	0

4.6 Medikamentöse Primär- und Sekundärprävention (Chemoprävention)

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR
4.9	Eine medikamentöse Primär- oder Sekundärprävention kann bislang außerhalb von Studien nicht empfohlen werden.	A

5 Früherkennung des Lungenkarzinoms

5.1 Bildgebende Verfahren

5.1.1 Röntgenthorax-Übersicht

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
5.1	Bei asymptomatischen Risikopersonen für ein Lungenkarzinom soll eine Früherkennung mittels Thoraxübersichtsaufnahmen allein oder in Kombination mit zytologischen Sputumuntersuchungen nicht erfolgen.	A	1a	[15]

5.1.2 Computertomographie (CT) des Thorax

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
5.2	<p>Asymptomatischen Risikopersonen für ein Lungenkarzinom, definiert durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>profitieren von einem strukturierten Lungenkarzinom-Früherkennungsprogramm mittels jährlicher Low-Dose-CT-Untersuchungen.</p> <p>Die genauen Rahmenbedingungen sind noch durch das Bundesumweltministerium, den Gemeinsamen Bundesausschuss und evtl. weitere Fachkreise festzulegen</p>	ST	1a	[16]; [17]; [15]; [18]

5.2 Sputumzytologie/ Endoskopische Verfahren/ Tumormarker

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
5.3	<p>Bei asymptomatischen Risikopersonen für ein Lungenkarzinom soll ein Screening mittels:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sputum-Zytologie und/oder • Bronchoskopie und/oder • Biomarkern (z. B. klassische Tumormarker, Liquid biopsies, Atemgas-Exhalat-Analysen) <p>nicht erfolgen.</p>			EK

6 Diagnostik

6.1 Klinische Präsentation

6.1.1 Symptome

Tabelle 5: Häufigkeit von Initialsymptomen bei Lungenkarzinom (modifiziert nach Spiro et al., 2007)

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%
Quelle: [33]	

Weitere Details zu Symptomen des Primärtumors, Symptomen und klinischen Zeichen der intrathorakalen Tumorausbreitung sowie Symptomen der extrathorakalen Tumorausbreitung können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

6.2 Anamnese, klinische Untersuchung, Laboruntersuchungen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.1	Bei Patienten mit vermutetem oder nachgewiesenem Lungenkarzinom soll eine sorgfältige klinische Evaluation inkl. Anamnese/Arbeitsanamnese und körperlicher Untersuchung durchgeführt werden.			EK
6.2	Ein Patient mit Lungenkarzinom und einem paraneoplastischen Syndrom soll aufgrund der Symptome nicht von einem potenziell kurativem Therapieansatz ausgeschlossen werden.			EK

Tabelle 6: Allgemeinzustand und Leistungsfähigkeit eines Patienten

ECOG/WHO	Grad	Karnofsky	Index
Nomale, 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%

[34]

Tabelle 7: Paraneoplastische Syndrome des Lungenkarzinoms

<p>Endokrine Syndrome</p> <p>Syndrom der inadäquaten ADH-Produktion (SIADH) Cushing-Syndrom Hyperkalzämie Hyperkalzitoninämie Gynäkomastie Hypoglykämie Hyperthyreoidismus</p>	<p>Hämatologische Syndrome</p> <p>Chronische Anämie Leukozytose mit Eosinophilie Leukämoide Reaktion Autoimmunhämolytische Anämie Erythrozytose Thrombozytose, -penie Mikroangiopathische hämolytische Anämie Koagulopathie Thrombophlebitis</p>
<p>Neurologische Symptome</p> <p>Subakute sensorische Neuropathie Mononeuritis multiplex Intestinale Pseudoobstruktion Lambert-Eaton-myasthenisches Syndrom (LENS) Myasthenia gravis Enzephalomyelitis Nekrotisierende Myelopathie Tumorasoziierte Retinopathie Guillain-Barré-Syndrom Limbische Enzephalopathie Opsoclonus-Myoclonus Subakute Myelopathie</p>	<p>Dermatologische Symptome</p> <p>Erytheme gyratum repens Erythema multiforme Tylosis Erythroderma Sweet-Syndrom Acanthosis nigricans Nekrolytische migrierendes Erythem Exfoliative Dermatitis Pruritus und Urtikara</p>
<p>Skelettale Syndrome</p> <p>Hypertrophe Osteoarthropathie (Pierre-Marie-Bamberger-Syndrom) Trommelschlegelfinger</p>	<p>Renale Syndrome</p> <p>Glomerulonephritis Nephrotisches Syndrom</p>
<p>Metabolische Syndrome</p> <p>Laktatazidose Hypourikämie</p>	<p>Kollagenose-vaskulitische Syndrome</p> <p>Dermatomyositis Polymyositis Vaskulitis Systemischer Lupus erythematoses (LE)</p>
Quelle: [35]	

6.3 Bildgebung und Diagnosesicherung

6.3.1 Bildgebende Verfahren

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.3	Die Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane (Strahlengang posterior-anterior und seitlich) kann als initiales radiologisches Verfahren eingesetzt werden.	0	2a	[36]; [37]; [38]
6.4	Bei Patienten mit Verdacht auf ein Lungenkarzinom und absehbarer Therapieoption soll eine CT-Untersuchung der Thoraxorgane durchgeführt werden.	EK		

6.3.2 Bildgebende Staging-Untersuchungen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.5	Bei vermutetem oder nachgewiesenem Lungenkarzinom und bestehender Therapieoption sollen die folgenden bildgebenden Staging-Untersuchungen durchgeführt werden: <ul style="list-style-type: none"> • 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 	A	2a	[39]
6.6	Bei vermutetem oder nachgewiesenem nicht-kleinzelligem 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 Stoffwechsellage) 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.	A	2a	[40]

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.7	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.		EK	
6.8	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.	B	2a	[41]; [42]
6.9	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>		EK	
6.10	Bei einem Sulcus-superior-Tumor (Pancoast-Tumor) und kurativer Behandlungsintention sollte die MRT zur Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung eingesetzt werden.		EK	
6.11	Bei einem nachgewiesenen gut differenzierten, neuroendokrinen Tumor der Lunge kann zur Klärung der Behandlungsoptionen eine nuklearmedizinische Somatostatin-Rezeptor-Diagnostik erfolgen.		EK	

6.3.2.1 Bildgebendes T-Staging

Zu diesem Kapitel gibt es keine Empfehlungen. Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

6.3.2.2 Bildgebendes N-Staging

Zu diesem Kapitel gibt es keine Empfehlungen. Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

6.3.2.3 Bildgebendes M-Staging

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.12	Im Falle eines auffälligen klinischen Untersuchungsbefundes ohne Korrelat in der routinemäßigen Staging-Bildgebung soll dieser mit einem geeigneten Verfahren weiter abgeklärt werden.			EK
6.13	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.			EK

6.3.3 Diagnosesicherung und invasive Staging-Untersuchungen**6.3.3.1 Bronchoskopie**

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.14	Die Bronchoskopie (BRSK) stellt die wichtigste Methode zur Diagnosesicherung dar. Zur Bronchoskopie soll eine aktuelle CT-Untersuchung der Thoraxorgane vorliegen.			EK
6.15	Bei einem zentralen Tumor soll die BRSK mit verschiedenen Methoden der Probenentnahme als primäre Methode der Diagnosesicherung durchgeführt werden.	A	2a	[43]
6.16	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.	B	2a	[44]; [45]; [46]
6.17	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.			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.18	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.	A	1b	[47]; [48]; [49]
6.19	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.			EK

6.3.3.2 Zytologische Diagnosestellung und zytologische Differenzierung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.20	Die zytologische Diagnose eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (z.B. Bronchoskopie, Nadelpunktionsverfahren) kann für das therapeutische Management akzeptiert werden, vorausgesetzt eine erforderliche vollständige molekulare Analytik kann durchgeführt werden.	0	2a	[50]; [47]; [51]
6.21	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.			EK

6.3.3.3 Sputumzytologie

Zu diesem Kapitel gibt es keine Empfehlungen. Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

6.3.3.4 Perkutane Nadelaspiration und transthorakale Lungenbiopsie (TTLB)

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.22	Bei einem peripheren Lungentumor <2 cm und Indikation zur nicht-chirurgischen Biopsie können die CT-gesteuerte TTLB oder die BRSK mit Navigationsverfahren eingesetzt werden.			EK
6.23	Bei einem nicht pleuraständigen peripheren Lungentumor soll im Falle einer negativen bronchoskopischen Biopsie die CT-gesteuerte TTLB erfolgen.			EK
6.24	Bei einem pleuraständigen Tumor sollte die transthorakale Lungenbiopsie (TTLB) Ultraschall- oder CT-gesteuert erfolgen.			EK
6.25	Bei Vorliegen eines Pleuraergusses soll eine Thorakozentese (Pleurapunktion) zur ätiologischen Abklärung durchgeführt werden.			EK
6.26	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.			EK

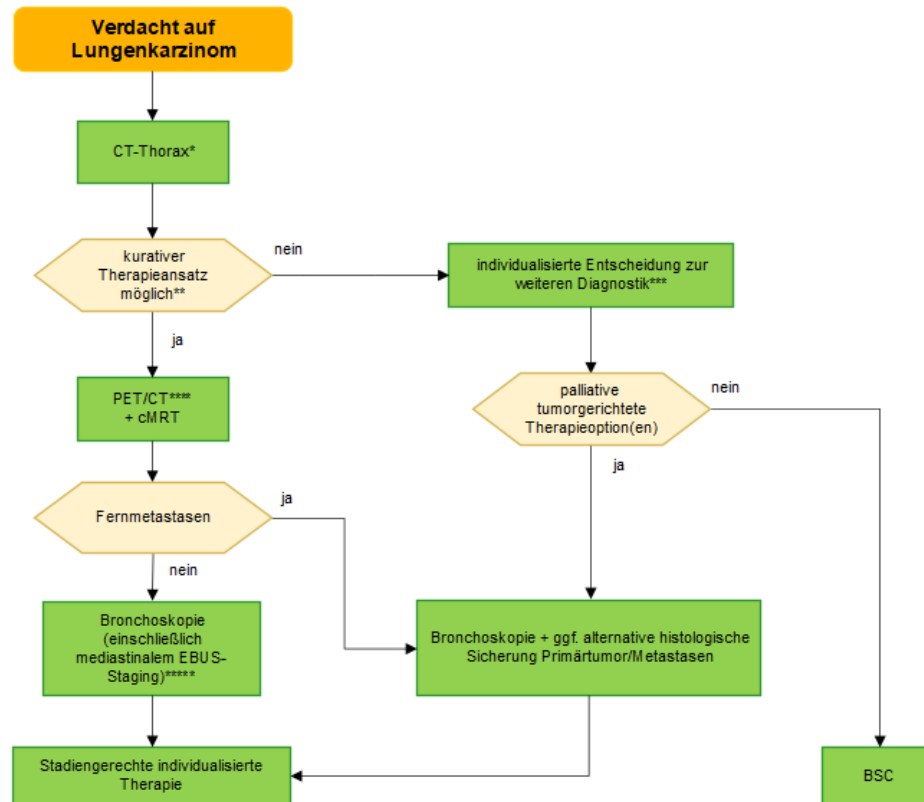
6.3.3.5 Thorakoskopie (THSK)

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.27	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.			EK

6.3.3.6 Mediastinoskopie (MESK)

Zu diesem Kapitel gibt es keine Empfehlungen. Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

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 Kopfbildgebung (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)

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.28	Bei jedem Patienten mit einem oder mehreren neu aufgetretenen, isolierten Lungenrundherd(en) soll ein Vergleich mit früher durchgeführten Röntgen- und CT-Untersuchungen durchgeführt werden.	A	2,1a	[52]; [53]; [54]; [55]; [56]; [57]; [58]; [59]; [60]; [61]
6.29	Bei jedem Pat. 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.	A	2,2+	[52]; [53]; [54]; [55]; [56]; [57]; [58]; [59]; [60]; [61]
6.30	Zur Abschätzung der Malignität eines neu aufgetretenen Lungenrundherdes kann auf ein validiertes Online-Wahrscheinlichkeits-Rechenmodell (z.B Mayo-Clinic, Herder, Brock) zurückgegriffen werden.	0	3	[52]; [53]; [54]; [55]; [56]; [57]; [58]; [59]; [60]; [61]
6.31	Ein zufallsbefundlich diagnostizierter Lungenrundherd sollte prinzipiell nur dann Anlass zu weitergehender Diagnostik sein, wenn der Allgemeinzustand des Patienten eine Abklärung oder mögliche Therapie auch zulässt.			EK
6.32	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 keine CT-Verlaufskontrolle durchgeführt werden	B	2+	[54]; [55]; [62]; [63]; [64]
6.33	Bei Patienten mit einem Lungenrundherd ≥ 5 mm bis < 8 mm (≥ 80 mm ³ bis < 300 mm ³) sollten CT-Verlaufskontrollen durchgeführt werden.	B	2+	[54]; [55]; [62]; [63]; [64]
6.34	CT-Verlaufskontrollen – bevorzugt mit volumetrischer Größenbestimmung - sollten nach 3, 6-12 und 18-24 Monaten durchgeführt werden.	B	2,3	[54]; [55]; [62]; [63]; [64]
6.35	Patienten können aus der CT-Verlaufskontrolle entlassen werden, wenn die Volumenzunahme des	0	2	[54]; [55]; [62]; [63]; [64]

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
	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.			
6.36	Im Falle einer radiologisch dokumentierten Größenprogredienz (VDT < 400 Tage) eines isolierten Lungenrundherdes sollte eine definitive pathologische Klärung angestrebt werden.	B	2	[54]; [55]; [62]; [63]; [64]
6.37	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.			EK
6.38	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.	A	2	[54]; [55]; [65]; [66]
6.39	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.	B	3,3	[54]; [55]; [65]; [66]
6.40	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.	B	3	[54]; [55]; [65]; [66]
6.41	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.	B	2	[54]; [67]; [68]; [69]; [70]; [71]; [72]; [73]

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.42	Bei Patienten mit einem soliden Lungenrundherd >8 mm Durchmesser ($\geq 250 \text{ mm}^3$) und einer nach ggfs. Durchführung einer PET/CT weiter bestehenden Malignitäts-Wahrscheinlichkeit $\geq 10\%$ sollte eine definitive pathologische Klärung angestrebt werden.	B	3	[54]; [67]; [68]; [69]; [70]; [71]; [72]; [73]
6.43	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.	EK		
6.44	<p>Bei <u>nicht</u> operablen Patienten mit einem soliden Lungenrundherd >8 mm Durchmesser ($\geq 250 \text{ mm}^3$) und</p> <ul style="list-style-type: none"> • malignomtypischer CT-Radiomorphologie und • malignomtypischer Utilisation in der FDG PET-CT und • mindestens Größenpersistenz des Herdes über mindestens 4 Wochen <p>kann - wenn das Risiko für eine bioptische Sicherung im interdisziplinären Konsens als zu hoch eingeschätzt wird - direkt eine stereotaktische ablative Strahlentherapie angeboten werden.</p>	EK		

Inzidenteller solider Lungenrundherd: Initialer Abklärungs-Algorithmus

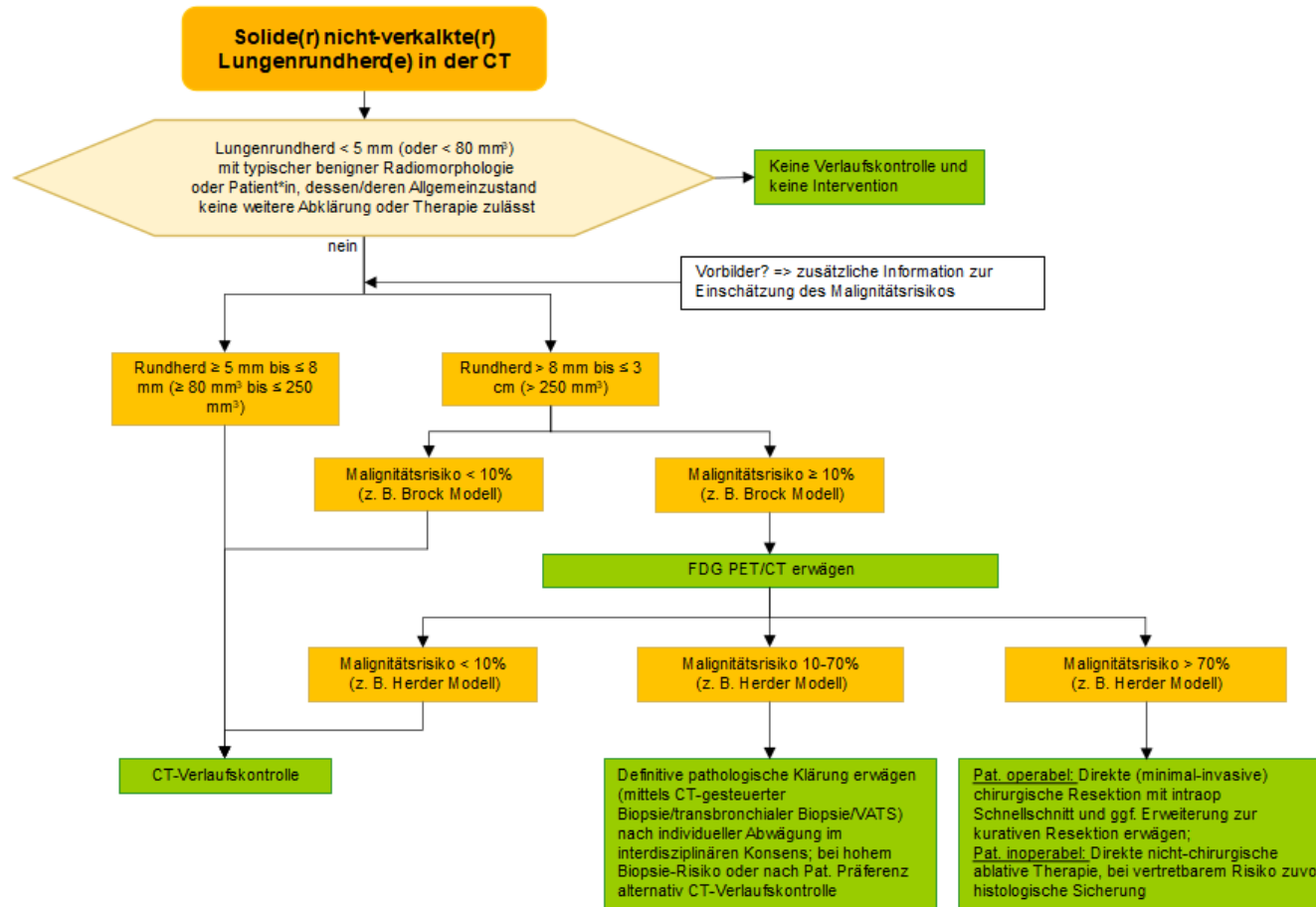


Abbildung 8: Initialer Abklärungs-Algorithmus bei inzidentellen soliden Lungenrundherden

6.5 Stadieneinteilung (Staging)

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

6.5.1 TNM-Klassifikation

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.45	Die Diagnose Lungenkarzinom soll immer mit einer exakten TNM-Klassifikation begleitet werden.			EK

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 (RX, R0, R1, R2): beschreibt den residualen Tumor nach i.d.R. operativer Therapie

- RX: residualer Tumor kann nicht beurteilt werden
- R0: kein residualer Tumor
- R1: mikroskopisch bestätigter residualer Tumor
- R2: makroskopisch bestätigter residualer Tumor (z.B. okkultes Pleurakarzinom)

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.
- 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 Medastinoskopie 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 Primärlokalisierung 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.

6.5.1.1 TNM-Klassifikation beim Lungenkarzinom

6.5.1.1.1 Die T Klassifikation

Tabelle 8: 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. [74]
T1mi	minimal invasives Adenokarzinom Solitäres Adenokarzinom nicht mehr als 3 cm in der größten Ausdehnung, mit einem überwiegend lepidischen Wachstumsmuster und 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
T2	Tumor mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung oder Tumor mit wenigstens einem der folgenden Kennzeichen: Tumor befällt Hauptbronchus, 2 cm oder weiter distal der Carina ohne Befall der Carina Tumor infiltriert viszerale Pleura assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, entweder Teile der Lungen oder die ganze Lunge einnehmend
T2a	Tumor bis einschließlich 4cm
T2b	Tumor mehr als 4cm und bis einschließlich 5cm
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,

T-Kategorie	Erläuterung
	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

[75]

Häufige benötigte Erläuterungen für die T-Klassifikation:

Ein Tumor bis 3cm in maximaler Größe, der den Bronchus intermedius endoluminal infiltriert aber nicht den rechten Hauptbronchus 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 oberen 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

Tabelle 9: 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
N3	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten

[76]

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 Phrenicusparese ist es der Befund als N2-3 und nicht als T3-4 zu klassifizieren.

Tabelle 10: Klassifikation von Untergruppen des Stadiums IIIA(N2)

Untergruppe	Beschreibung
III A ₁	Inzidenteller Nachweis von mediastinalen Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation bei der postoperativen histologischen Untersuchung des Resektats
III A ₂	Intraoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation
III A ₃	Präoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer oder mehreren Lymphknotenstationen durch Staging mittels Mediastinoskopie, Feinnadelbiopsie oder PET
III A ₄	Bulky“ (ausgedehnte) oder fixierte N2-Metastasen oder Metastasen in mehreren Lymphknotenstationen (mediastinale Lymphknoten >2-3 cm mit extrakapsulärer Infiltration; Befall mehrerer N2-Lymphknotenpositionen; Gruppen multipler befallener kleinerer (1-2 cm) Lymphknoten
nach Robinson et al. [77] , [78]	

6.5.1.1.3 Anatomische Grenzen der Lymphknotenstationen

Tabelle 11: Anatomische Definition der thorakalen und supraclaviculären Lymphknoten nach IASLC

Lymphknotenstation	Beschreibung	Definition
# 1 (links und rechts)	Untere zervikale und supraclaviculäre LK	<u>Obere Grenze:</u> Unterrand des Krikoidknorpels <u>Untere Grenze:</u> 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	<u>2R Obere Grenze:</u> Spitze von Lunge und Pleuraraum und in der Mittellinie oberer Rand des Manubrium <u>2R Untere Grenze:</u> Überkreuzung des Unterrandes der Vena innominata mit der Trachea <u>2L Obere Grenze:</u> Spitze von Lunge und Pleuraraum und in der Mittellinie oberer Rand des Manubriums <u>2L Untere Grenze:</u> Oberrand des Aortenbogens
#3 (a: prävasculär, p: retrotracheal, links und rechts)	Prävasculäre und retrotracheale LK	3a: Prävasculär <u>Obere Grenze:</u> Spitze des Thorax <u>Untere Grenze:</u> Ebene der Karina <u>Vordere Grenze:</u> Hinterseite des Sternums <u>Rechts:</u> <u>hintere Grenze:</u> Vorderwand Vena cava superior <u>Links:</u> <u>Hintere Grenze:</u> linke Arteria carotis 3p: Retrotracheal <u>Obere Grenze:</u> Spitze des Thorax <u>Untere Grenze:</u> Karina
# 4 (links/rechts)	Untere paratracheale LK	4R: rechts paratracheal und prätracheal bis zur linkslateralen Begrenzung der Trachea <u>Obere Grenze:</u> Überkreuzung des Unterrandes der Vena innominata mit der Trachea <u>Untere Grenze:</u> Unterrand der Vena azygos 4L: linksseitig der linken Begrenzung der Trachea, medial des Lig. arteriosum <u>Obere Grenze:</u> Oberrand des Aortenbogens <u>Untere Grenze:</u> Oberer Rand des linken Hauptstammes der Pulmonalarterie

Lymphknotenstation	Beschreibung	Definition
# 5	Subaortale LK (aortopulmonales Fenster)	Subaortal lateral des Lig. arteriosum <u>Obere Grenze:</u> Unterrand des Aortenbogens <u>Untere Grenze:</u> 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 <u>Obere Grenze:</u> Linie tangential zum oberen Rand des Aortenbogens <u>Untere Grenze:</u> Unterer Rand des Aortenbogens
# 7	Subkarinale LK	<u>Obere Grenze:</u> Karina der Trachea <u>Untere Grenze:</u> 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 <u>Obere Grenze:</u> Oberrand des linken Unterlappenbronchus; Unterrand des Bronchus intermedius rechts <u>Untere Grenze:</u> Zwerchfell
#9 (Links und rechts)	LK des Lig. Pulmonale	Innerhalb des Lig. pulmonale <u>Obere Grenze:</u> untere Pulmonalvene <u>Untere Grenze:</u> Zwerchfell
#10 (Links und rechts)	Hiläre LK	Unmittelbar am Bronchushauptstamm und den hilären Gefäßen, eingeschlossen die proximalen Abschnitte der Pulmonalvenen und des Pulmonalarterienhauptstammes <u>Obere Grenze:</u> Unterrand der Vena azygos auf der rechten Seite; Oberrand der Pulmonalarterie links <u>Untere Grenze:</u> Interlobärregion bilateral
#11 (Links und rechts)	Interlobäre LK	Zwischen dem Ursprung der Lappenbronchien. #11rechts: zwischen dem Oberlappenbronchus und dem Bronchus intermedius rechts #11links: zwischen dem Mittel-und Unterlappenbronchus rechts

Lymphknotenstation	Beschreibung	Definition
#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 [79]		

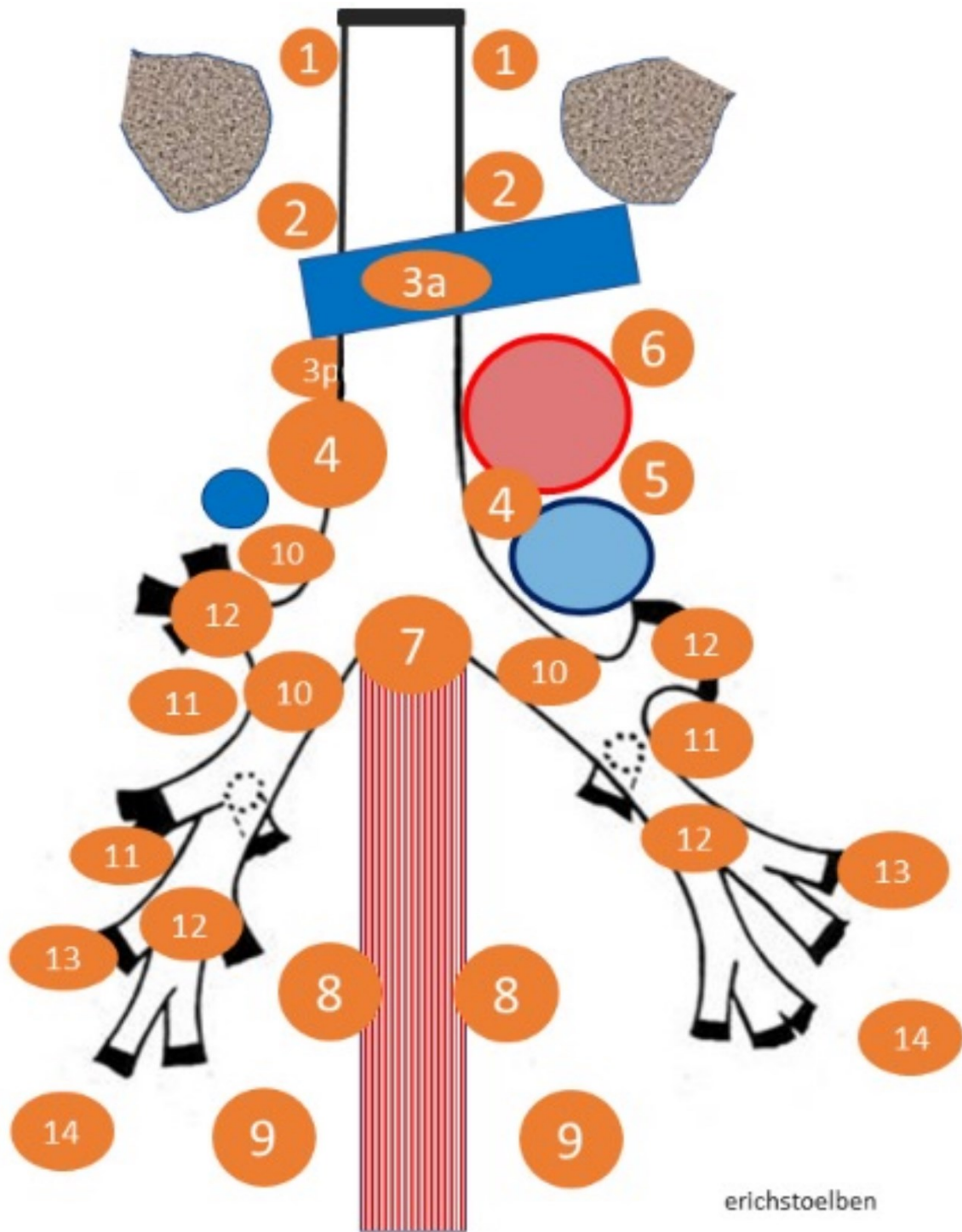


Abbildung 9: Lymphknotenatlas für Lungenkarzinome

6.5.1.1.4 Die M-Klassifikation

Tabelle 12: 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

[80]

Eine zweite maligne erscheinende 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 Abh. von der verfügbaren Information. [366]

B: mehrere nicht solide Lungenrundherde

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.

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

Tabelle 13: 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	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a,b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a, b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a-c	N3	M0
	T2 a,b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	jedes T	jedes N	M1a
	jedes T	jedes N	M1b
IVB	jedes T	jedes N	M1c

nach [81]

6.6 Pathologisch-anatomische Diagnostik

6.6.1 Bearbeitung von Lungenresektionspräparaten

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.46	<p>Bei der makroskopischen Beschreibung und Präparation von Lungenresektionspräparaten sollen die folgenden Parameter erfasst werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. 		EK	
6.47	<p>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.</p> <p>In Abhängigkeit von der Fragestellung (z. B. Adenocarcinoma in situ, AIS) sollen ggf. weitere histologische Untersuchungen durchgeführt werden.</p> <p>Alle im Resektionspräparat makroskopisch zur Darstellung kommenden Lymphknoten sollen präpariert und der histologischen Untersuchung zugeführt werden.</p> <p>Das tumorfreie Lungengewebe soll hinsichtlich der Frage tumorbedingter und tumorunabhängiger Veränderungen histologisch untersucht werden.</p>		EK	

6.6.2 Bearbeitung von Lymphknoten

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.48	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).			EK
6.49	Die pathologische Beurteilung der regionären Lymphknoten im Rahmen des präoperativen Stagings ist auch anhand von Material aus einer Feinnadelbiopsie möglich.			EK

6.6.3 Histopathologische Typisierung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.50	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.			EK

Tabelle 14: Histopathologische Typisierung von Lungentumoren gemäß WHO-Klassifikation der Thorakalen Tumoren (5. Auflage, 2021)

Epitheliale Tumoren	
•	Papillome
•	Adenome
•	Glanduläre Vorläufer-Läsionen
○	Atypische adenomatöse Hyperplasie
○	Adenocarcinoma in situ
▪	Adenocarcinoma in situ, nicht-muzinös
▪	Adenocarcinoma in situ, muzinös
•	Adenokarzinome
○	Minimal invasives Adenokarzinom
▪	Minimal invasives Adenokarzinom, nicht-muzinös
▪	Minimal invasives Adenokarzinom, muzinös
○	Invasives nicht-muzinöses Adenokarzinom
▪	Lepidisches Adenokarzinom
▪	Azinäres Adenokarzinom
▪	Papilläres Adenokarzinom
▪	Mikropapilläres Adenokarzinom
▪	Solides Adenokarzinom
○	Invasives muzinöses Adenokarzinom
▪	Gemischtes invasives muzinöses und nicht-muzinöses Adenokarzinom
○	Kolloides Adenokarzinom
○	Fetales Adenokarzinom
○	Adenokarzinom, enteraler Typ
○	Adenokarzinom, NOS
•	Plattenepitheliale Vorläufer-Läsionen
○	Plattenepitheliales Carcinoma in situ
○	Leichtgradige plattenepitheliale Dysplasie
○	Mäßiggradige plattenepitheliale Dysplasie

Epitheliale Tumoren
o Schwergradige plattenepitheliale Dysplasie
• Plattenepithelkarzinome
o Plattenepithelkarzinom, NOS
▪ Verhornendes Plattenepithelkarzinom
▪ Nicht-verhornendes Plattenepithelkarzinom
▪ Basaloides Plattenepithelkarzinom
o Lymphoepitheliales Karzinom
• Großzellige Karzinome
o Großzelliges Karzinom
• Adenosquamöse Karzinome
o Adenosquamöses Karzinom
• Sarkomatoide Karzinome
o Pleomorphes Karzinom
▪ Riesenzelliges Karzino
▪ Spindelzelliges Karzinom
o Pulmonales Blastom
o Karzinosarkom
• Andere epitheliale Tumoren
o NUT Karzinom
o Thorakaler SMARCA4-defizienter undifferenzierter Tumor
• Tumoren vom Speicheldrüsentyp
o Pleomorphes Adenom
o Adenoidzystisches Karzinom
o Epitheliales-myoeitheliales Karzinom
o Mukoepidermoides Karzinom
o Hyalinisierendes klarzelliges Karzinom
o Myoepitheliom
o Myoepitheliales Karzinom

Epitheliale Tumoren
Neuroendokrine Neoplasien
• <i>Vorläufer-Läsion</i>
○ Diffuse idiopathische Hyperplasie pulmonaler neuroendokriner Zellen (DIPNECH)
• <i>Neuroendokrine Tumoren</i>
○ Karzinoid, NOS / neuroendokriner Tumor, NOS
▪ Typisches Karzinoid / neuroendokriner Tumor, Grad 1
▪ Atypisches Karzinoid / neuroendokriner Tumor, Grad 2
• <i>Neuroendokrine Karzinome</i>
○ Kleinzelliges Karzinom
▪ Kombiniertes kleinzelliges Karzinom
○ Großzelliges neuroendokrines Karzinom
▪ Kombiniertes großzelliges neuroendokrines Karzinom
Tumoren ektopen Gewebes
Mesenchymale Tumoren
Hämatolymphoide Tumoren
(modifiziert nach WHO Classification of Tumours Editorial Board 2021 [344])

6.6.4 Immunphänotyp

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.51	<p>Im Falle einer histologischen Begutachtung eines nicht kleinzelligen Karzinoms soll die histologische Typisierung anhand der von der WHO-Klassifikation empfohlenen Strategie vorgenommen werden.</p> <p>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.</p>			EK

6.6.5 Tumorausdehnung am Resektionspräparat (Staging)

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.52	Das pathologisch-anatomische Staging soll nach den Definitionen der jeweils gültigen TNM-Klassifikation vorgenommen werden.			EK
6.53	Bei multiplen Lungentumoren sollte zur Klärung der Frage einer kurativen lokalen Therapie eine Analyse zur Klonalität durchgeführt werden.			EK

6.6.6 Resektionsränder – R-Klassifikation

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.54	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.			EK

6.6.7 Differenzierungsgrad (Grading)

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.55	Bei der Beurteilung von Resektionspräparaten pulmonaler Adenokarzinome soll der Differenzierungsgrad (Grading) gemäß den Empfehlungen der aktuellen WHO-Klassifikation (5. Auflage, 2021) angegeben werden.			EK
6.56	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.			EK

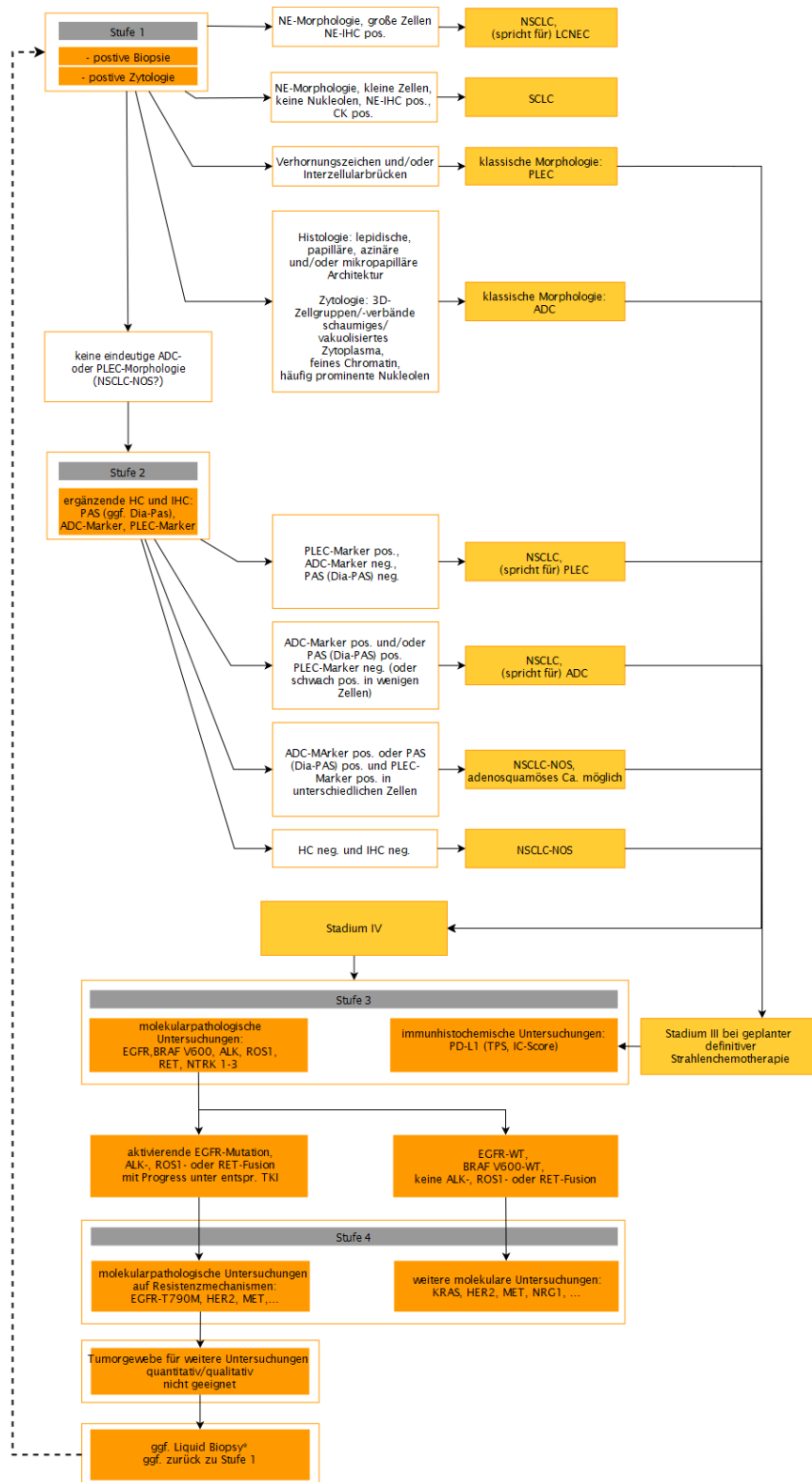
6.6.8 Regressionsgrading

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.57	Nach vorausgegangener Radio- und/oder Chemotherapie sollte im Resektat das Ausmaß der therapieinduzierten Tumorregression mikroskopisch ermittelt und entsprechend dem Regressionsgrading nach Junker angegeben werden.			EK

6.6.9 Untersuchungen auf molekulare Zielstrukturen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.58	Anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes / der Tumorzellen von allen NSCLC im Stadium IV sollen molekularpathologische Untersuchungen hinsichtlich aller therapeutisch relevanten molekularen Veränderungen (nach gegenwärtigem Stand vor Erstlinientherapie als Mindestanforderung EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21, BRAF V600 Mutationen, ALK-Fusionen, ROS1-Fusionen, RET-Fusionen und NTRK1-3-Fusionen) eingeleitet werden.			EK
6.59	Darüber hinaus sollten bei NSCLC im Stadium IV die folgenden Biomarker getestet werden: KRAS-Mutationen, MET-Amplifikationen und MET-Exon 14-Skipping-Mutationen, NRG1-Fusionen sowie Her2-Amplifikation und HER2-Exon 20-Mutationen.			EK
6.60	Eine Testung auf EGFR-Mutationen in den Exonen 19 und 21 soll anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes nach Tumorresektion auch bei NSCLC in frühen Tumorstadien (IB – IIIA) vorgenommen werden.			EK
6.61	<p>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.*</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Eine entsprechende Untersuchung (TPS) soll auch bei Patienten im Stadium III bei geplanter definitiver Strahlenchemotherapie erfolgen.</p> <p>Auch bei Patienten in frühen Stadien nicht kleinzelliger Lungenkarzinome nach vollständiger Resektion soll eine entsprechende Untersuchung (TPS) vorgenommen</p>			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
	<p>werden. Nach Bestimmung eines therapeutisch relevanten TPS-Wertes soll bei diesen Tumoren eine Testung auf EGFR-Mutationen (Exone 18-21) und ALK-Fusionen durchgeführt werden.</p> <p>*Die Empfehlung zur Untersuchung der PD-L1-Expression gilt für alle histologischen NSCLC-Typen (siehe auch Therapiealgorithmus NSCLC IV)</p>			
6.62	<p>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.</p> <p>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. ⁵Siehe: [83]</p>		EK	
6.63	<p>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.</p>		EK	
6.64	<p>Bei akquirierter EGFR-TKI-Resistenz sowie akquirierter Resistenz nach ALK-, ROS1- oder RET-Inhibitor-Therapie sollte eine Gewinnung von Tumorzellmaterial zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden.</p>		EK	
6.65	<p>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.</p>		EK	



Abkürzungen:
 ADC = Adenokarzinom, Ca = Karzinom, CK = Zytokeratine, Dia-PAS = Diastase-Periodsäure-Schiff, HC = Histochemie, IHC = Immunhistochemie,
 LCNEC = großzelliges neuroendokrines Karzinom, NE = neuroendokrines Karzinom, 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

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

6.7.1 Alter über 70 Jahre

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR (2010)
6.66	Bei Patienten im höheren Lebensalter (>70 Jahre) sollte eine besonders sorgfältige Diagnostik und klinische Bewertung von Komorbiditäten erfolgen.	B

6.7.2 Lungenfunktion

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR (2010)
6.67	Bei der Bewertung der Lungenfunktion sollte in Grenzfällen und bei komplexem klinischem Bild eine enge interdisziplinäre Absprache zwischen Pneumologen, Thoraxchirurgen und Strahlentherapeuten erfolgen.	B
6.68	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.	B
6.69	Bei Patienten, die basierend auf FEV1- und TLCO-Werten nicht eindeutig operabel sind, sollten eine Ganzkörperplethysmographie, eine Blutgasanalyse in Ruhe, eine quantitative Lungenperfusionsszintigraphie und eine Spiroergometrie durchgeführt werden.	B

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 ([378], [390]) (Evidenzgrad 2b),
(b)	die Bestimmung der arteriellen Blutgase in Ruhe ([391], [392], [393]) (Evidenzgrad 3b),
(c)	eine Lungenperfusionsszintigraphie mit Quantifizierung der regionalen Radionuklidbelegung ([394], [395], [396], [397], [388], [398]) (Evidenzgrad 2b) und eine
(d)	Spiroergometrie [392], [399], [400], [401], [402], [403], [404], [390], [405], [384], [406], (Evidenzgrad 1b).

Tabelle 15: Berechnung der postoperativen Lungenfunktion

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

In der Langversion der Leitlinie wird in Hintergrundtexten noch auf die folgenden Aspekte eingegangen:

- Schwellenwerte für postoperative prädiktive Werte,
- Blutgase und Sauerstoffsättigung in Ruhe.

6.7.3 Risikoabschätzung mittels Spiroergometrie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR (2010)
6.70	Zur Beurteilung des Operationsrisikos im Zusammenhang mit einer Lungenresektion sollte die Spiroergometrie als standardisierter Belastungstest eingesetzt werden.	B

6.7.4 Zerebro- und kardiovaskuläres Risiko

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR (2010)
6.71	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.	A
6.72	In den ersten 6 Wochen nach einem Myokardinfarkt sollte keine Lungenresektion durchgeführt werden.	B

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR (2010)
	Bei Patienten mit Myokardinfarkt in den zurückliegenden 6 Monaten vor einer geplanten Lungenresektion sollte eine kardiologische Untersuchung erfolgen.	
6.73	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.	B

In der Langversion der Leitlinie wird in Hintergrundtexten noch auf die folgenden Aspekte eingegangen:

- Vorausgegangener Myokardinfarkt
- Vorausgegangene aortokoronare Bypassoperation
- Präoperative Bewertung der kardiovaskulären Risiken
- Präoperative Bewertung zerebrovaskulärer Erkrankungen
- Ernährungs- und Leistungsstatus

Tabelle 16: Klinische Prädiktoren eines erhöhten, perioperativen, kardiovaskulären Risikos. Modifiziert nach Eagle et al.

Hohes Risiko	<p>Instabile oder schwere Angina pectoris:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kürzlicher Myokardinfarkt mit Hinweis auf ein bedeutendes ischämisches Risiko, basierend auf klinischen Symptomen • instabile oder schwere Angina <p>Dekompensierte Herzinsuffizienz</p> <p>Signifikante Arrhythmien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AV-Block II und III Grades • Symptomatische ventrikuläre Arrhythmien bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz • Supraventikuläre Arrhythmien mit nicht kontrollierter Herzfrequenz • Schwerer Herzklappenfehler
Mittleres Risiko	<p>Leichte Angina pectoris Vorhergehender Myokardinfarkt, basierend auf pathologischen Q-Zacken</p> <p>Kompensierte Herzinsuffizienz</p> <p>Diabetes mellitus mit Gefäßkomplikationen</p>
Geringes Risiko	<p>Fortgeschrittenes Alter (>70 Jahre)</p> <p>Abnormes EKG (linksventrikuläre Hypertrophie, Linksschenkelblock, Kammerendteilveränderungen)</p> <p>Fehlender Sinusrhythmus bei normfrequenter Kammeraktion (z.B. Vorhofflimmern)</p> <p>Geringe Belastbarkeit</p> <p>Schlaganfall mit Residuen</p> <p>Schlecht eingestellte arterielle Hypertonie</p>
Quelle: [84]	

Tabelle 17: Bedeutung von multiplen Risikofaktoren

Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> • 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%

Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none">• Hohes Operationsrisiko (einschließlich intrathorakal)• Ischämische Herzerkrankung• Herzinsuffizienz• Diabetes mellitus mit vorhandenen Komplikationen (Arteriosklerose mit Neuro- und Mikroangiopathie)• Kreatinin > 1,7mg%
≥3	9,7%

modifiziert nach [\[85\]](#)

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

6.7.5 Präoperative Bewertung sonstiger Risiken

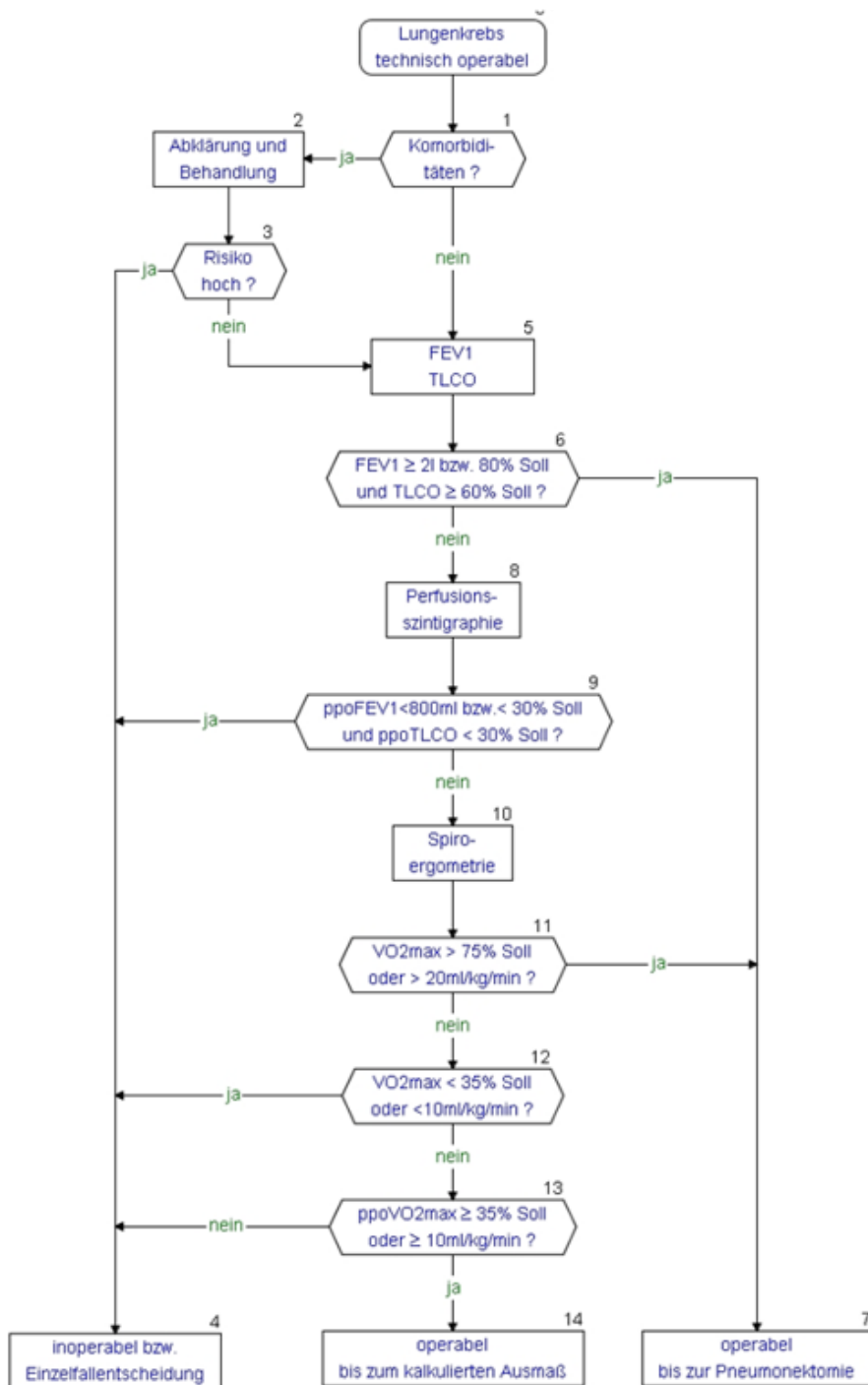


Abbildung 11: Algorithmus zur Beurteilung der Operabilität für lungenresezierende Eingriffe

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 [86]. 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 [87]. Das am 26. Februar 2013 in Kraft getretene Patientenrechtegesetz regelt im § 630e BGB die Aufklärungspflichten des Behandelnden [88]. 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 [89]. 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 [90], [91]. Sie dient der Selbstbestimmung des Patienten, der rechtlich ein höheres Gewicht beigemessen wird als der ärztlichen Hilfeleistungspflicht [92], [93]. Idealerweise mündet sie in einen gemeinsamen partizipativen Entscheidungsprozess (shared decision making; [94]). 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 Insbesondere sollte der Arzt die wesentlichen Punkte des Aufklärungsgesprächs dokumentieren. Hierzu zählen die Tatsache, dass aufgeklärt wurde, Ort und Zeitpunkt sowie der wesentliche Inhalt des Aufklärungsgesprächs. 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/10aerzte/40merkblaetter/10merkblaetter/aufklaerungspflicht.pdf>)

In der **S3-Leitlinie Palliativmedizin [95]**, 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 [95], für die Patientengruppe mit einer Lungenkarzinomerkkrankung 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

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
7.1	<p>Die Art der Vermittlung von Informationen und der Aufklärung der Patientin soll nach folgenden Grundprinzipien einer patientenzentrierten Kommunikation, die eine partizipative Entscheidungsfindung ermöglicht, erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>Literatur: Adaptiert von S3-Leitlinie Mammakarzinom 2018: dort zitierte Primärquellen:</p>	A	1b	[96]; [97]; [98]; [99]; [100]; [101]
7.2	Die kommunikativen Kompetenzen der aufklärenden Ärzte lassen sich durch die Teilnahme an einem strukturierten Kommunikationstraining verbessern.			EK

7.3 Spezielle Aufklärungssituationen

7.3.1 Diagnosemitteilung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
7.3	<p>Die Aufklärung über die Krankheit und deren Verlauf soll primär über den behandelnden Arzt erfolgen.</p> <p>Bei der Auseinandersetzung mit den Informationen soll der Patient durch alle an der Behandlung beteiligten Berufsgruppen unterstützt werden.</p> <p>Dazu soll der Stand des Aufklärungsprozesses nachvollziehbar dokumentiert werden.</p>			EK
7.4	<p>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.</p>			EK
7.5	<p>Informationen sollen schrittweise übermittelt werden mit regelmäßiger Rückversicherung, ob und inwieweit der Patient diese verstanden hat.</p> <p>Hierbei soll der Patient ausdrücklich zu Fragen ermutigt werden.</p>			EK
7.6	<p>Angehörige sollen in ihrer Rolle als Unterstützer und Mitbetroffene wahrgenommen und gewürdigt werden.</p> <p>Sie sollen nach ihren Bedürfnissen gefragt und bei Bedarf zum Annehmen von Unterstützungsangeboten ermutigt werden.</p>			EK

7.3.2 Vorrasschauende Versorgungsplanung (Advance Care Planning, ACP)

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
7.7	Patienten mit einer nicht heilbaren Lungenkarzinomerkrankung sollen das Angebot einer vorausschauenden Versorgungsplanung erhalten.			EK
7.8	Gegenstand der Gespräche zur vorausschauenden Versorgungsplanung soll sein: <ul style="list-style-type: none"> • 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. 			EK

7.3.3 Thematisieren von Tod und Sterben

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
7.9	Patienten mit einer nicht heilbaren Lungenkarzinomerkrankung 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.			EK
7.10	Der Äußerung eines Sterbe-/Todeswunsches eines Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung soll mit Empathie und Gesprächsbereitschaft begegnet werden.			EK

8 Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.1	Ein höheres Lebensalter sollte kein alleiniger Ausschlussgrund zur Behandlung mit einer Therapiemodalität (Chemotherapie, Radiotherapie, Operation) sein. Von größerer Relevanz ist das Spektrum der Komorbiditäten.			EK

8.2 Konzept der frühzeitigen Integration palliativmedizinischer Versorgung

8.2.1 Einleitung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.2	Patienten mit einer nicht-heilbaren Lungenkarzinomerkrankung sollen nach Diagnosestellung frühzeitig das Angebot einer Integration von Palliativberatung und -versorgung erhalten.	A	2b	[102] ; [103] ; [104] ; [105]
8.3	Das Angebot zur Integration von Palliativberatung und -versorgung bei Patienten mit einer nicht-heilbaren Lungenkarzinomerkrankung sollte frühzeitig (innerhalb der ersten 2 Monate) nach Diagnosestellung erfolgen.	B	2b	[103]
8.4	Die palliative Versorgung sollte durch palliativmedizinische qualifizierte Fachkräfte in allen palliativmedizinisch relevanten Dimensionen (physische, psychische, soziale und spirituelle Bedürfnisse) erfolgen und dokumentiert werden.	B	2b	[102] ; [103] ; [104] ; [105]

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.5	<p>Im Rahmen der Palliativberatung und -versorgung von Patienten mit nicht-heilbarer Lungenkarzinomerkkrankung sollten folgende Aufgaben bewältigt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>Beratungen und Vermittlung hospizlicher, pflegerischer und anderer Versorgungsangebote.</p>	B	2b	[102] ; [103] ; [104] ; [105] ; [106] ; [107]
8.6	<p>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.</p>	EK		
8.7	<p>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).</p>	EK		

8.3 Stadium I/II

8.3.1 Therapie bei funktionell grenzwertig operablen und inoperablen Patienten

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.8	Ist bei Patienten im klinischen Stadium I eine Lobektomie aufgrund von Komorbiditäten oder Lungenfunktionseinschränkung nicht möglich, soll eine anatomische Segmentresektion oder eine stereotaktische Strahlentherapie angeboten werden.	A	2a	[108]; [109]; [110]; [111]; [112]; [113]; [114]; [115]; [116]; [117]; [118]; [119]; [120]; [121]; [122]; [123]; [124]; [125]; [126]; [127]; [128]; [129]; [130]; [131]; [132]; [133]; [134]; [135]; [136]; [137]; [138]; [139]; [140]; [141]
8.9	Ist bei Patienten im klinischen Stadium II eine Lobektomie aufgrund von Komorbiditäten oder Lungenfunktionseinschränkung nicht möglich, soll eine anatomische Segmentresektion angestrebt werden.	A	2a	[108]; [109]; [110]; [111]; [112]; [113]; [114]; [115]; [116]; [117]; [118]; [119]; [120]; [121]; [122]; [123]; [124]; [125]; [126]; [127]; [128]; [129]; [130]; [131]; [132]; [133]; [134]; [135]; [136]; [137]; [138]; [139]; [140]; [141]
8.10	Um eine Pneumonektomie zu vermeiden sollte bei zentralen Tumoren, falls die technische Operabilität dafür vorliegt, eine parenchymsparende Manschettenresektion durchgeführt werden.	EK		
8.11	Bei allgemein oder funktionell inoperablen Patienten mit einem Lungenkarzinom Stadium I und IIA soll eine stereotaktische Strahlentherapie angeboten werden.	A	1b	[142]; [143]; [127]; [121]; [144]

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.12	<p>Bei der Dosisverschreibung für die Lungenstereotaxie soll die Tumorlokalisierung berücksichtigt werden.</p> <p>Für zentrale Tumoren sollen angepasste Dosisregime mit mindestens 4 Fraktionen und einer BED10 von 100-135 Gy angewendet werden.</p> <p>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.</p>		EK	
8.13	<p>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.</p>		EK	

8.3.2 Therapie bei funktionell operablen Patienten

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.14	Patienten im Stadium I / II soll bei adäquater Lungenfunktion und fehlenden Kontraindikationen eine radikale Resektion angeboten werden, deren Ziel die R0-Tumorentfernung ist.	A	2a	[145]; [146]; [147]; [132]; [148]; [149]; [150]; [151]; [152]; [153]; [154]; [155]
8.15	Im Stadium I/II soll bei ausreichender kardiopulmonaler Funktion die radikale Resektion als Lobektomie durchgeführt werden. Bei Tumoren < 2cm im Durchmesser kann eine anatomische Segmentresektion durchgeführt werden.	A	1b	[156]; [157]; [132]; [148]; [149]; [151]; [158]; [154]
8.16	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 im Stadium I und II vorgezogen werden.	B	2a	[159]; [160]; [161]; [162]; [163]; [164]; [165]
8.17	Bei Patienten, die einer kurativen Resektion zugeführt werden, soll eine systematische Lymphknotendissektion erfolgen, um ein genaues Staging zu ermöglichen und um möglicherweise die Prognose zu verbessern.	A	1b	[166]; [167]; [168]; [169]; [170]; [171]; [172]
8.18	Bei Patienten mit Brustwandinfiltration ist eine R0-Situation entscheidend und es soll eine en bloc Resektion angestrebt werden.	A	3	[132]; [173]; [174]; [175]; [176]; [177]; [178]
8.19	Bei einer Pleurainvasion ohne tiefere Brustwandinfiltration kann eine extrapleurale Lyse erfolgen.			EK
8.20	Bei tieferer Brustwandinfiltration soll eine Vollwandresektion durchgeführt werden.			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.21	Nach R1-Resektion sollten im Thorax-Onkologischen Tumorboard die weiteren Therapiemöglichkeiten (z.B. Nachresektion oder Strahlentherapie) besprochen werden.	B	3b	[179]

8.3.3 Präoperative Systemtherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.22	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.	B	1	[180]; [181]; [182]; [183]; [184]
8.23	Im Stadium II 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.	B	3	[185]; [180]; [181]; [186]; [182]; [183]; [184]

8.3.4 Postoperative Systemtherapie

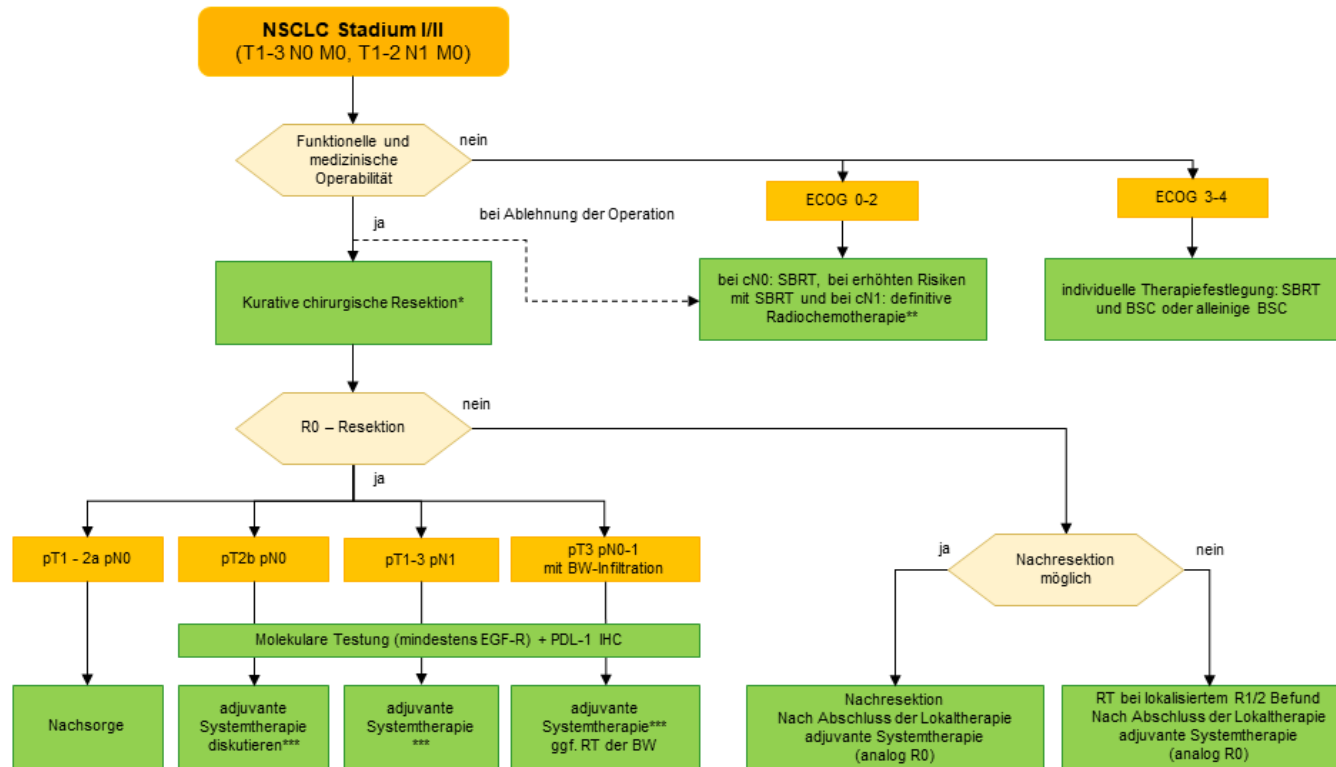
Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.24	Nach R0-Resektion und systematischer Lymphknotendissektion soll Patienten im Stadium II in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) eine adjuvante Chemotherapie angeboten werden.	A	1a	[187]; [188]; [189]; [190]; [191]
8.25	Die adjuvante Chemotherapie sollte nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach der Resektion beginnen.	B		[192]; [193]; [194]
8.26	In der adjuvanten Chemotherapie soll bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) die Gabe einer cisplatinhaltigen Kombination über 4 Zyklen erfolgen.	A	1a	[188]; [189]; [195]; [190]

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.27	Patienten im Stadium II und einer aktivierenden EGFR Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) kann nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.	0	1b	[196]
8.28	Patienten im Stadium II mit einer PD-L1 Expression \geq 50 % (ohne EGFR oder ALK Alteration) sollte, nach R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	B	1	[197]

8.3.5 Postoperative Radiotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.29	Im Stadium I, II soll nach R0-Resektion eine adjuvante Strahlentherapie nicht angeboten werden.	A	1a	[198]; [199]; [200]; [201]; [202]; [203]; [204]; [205]

8.3.6 Algorithmus Stadium I/II



BW-Infiltration: Brustwand-Infiltration; SBRT: Stereotactic body radiation therapy (stereotaktische Radiotherapie), RT: Radiotherapie, BSC: Best Supportive Care
 Operabilität und Resektabilität wird präoperativ seitens Thoraxchirurgie gemeinsam mit Pneumologie beurteilt.

* (ggf. erweiterte) anatomische Lungenresektion + systematische Lymphknotendissektion, bei geeignetem Situs: minimal-invasiv; bei ausgedehntem N1 inductive Chemotherapie diskutieren

** SBRT (BED10 > 100 Gy) mit lokalisationsabhängigem Dosisregime, bei ultrazentralem Tumorsitz mit Beteiligung des proximalen Bronchialbaumes vorzugsweise an spezialisierten Zentren

*** adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie; bei EGF-R Mut (Exon 19/21) zusätzlich TKI (derzeit ist Osimertinib zugelassen) oder bei PD-L1 Expression ≥ 50 % zusätzlich Atezolizumab

Abbildung 12: Algorithmus zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium I/II

8.4 Pancoast-Tumor

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.30	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.			EK
8.31	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.	B	3b	[206]; [207]
8.32	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.	B	3b	[206]; [207]
8.33	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).	B	2b	[208]

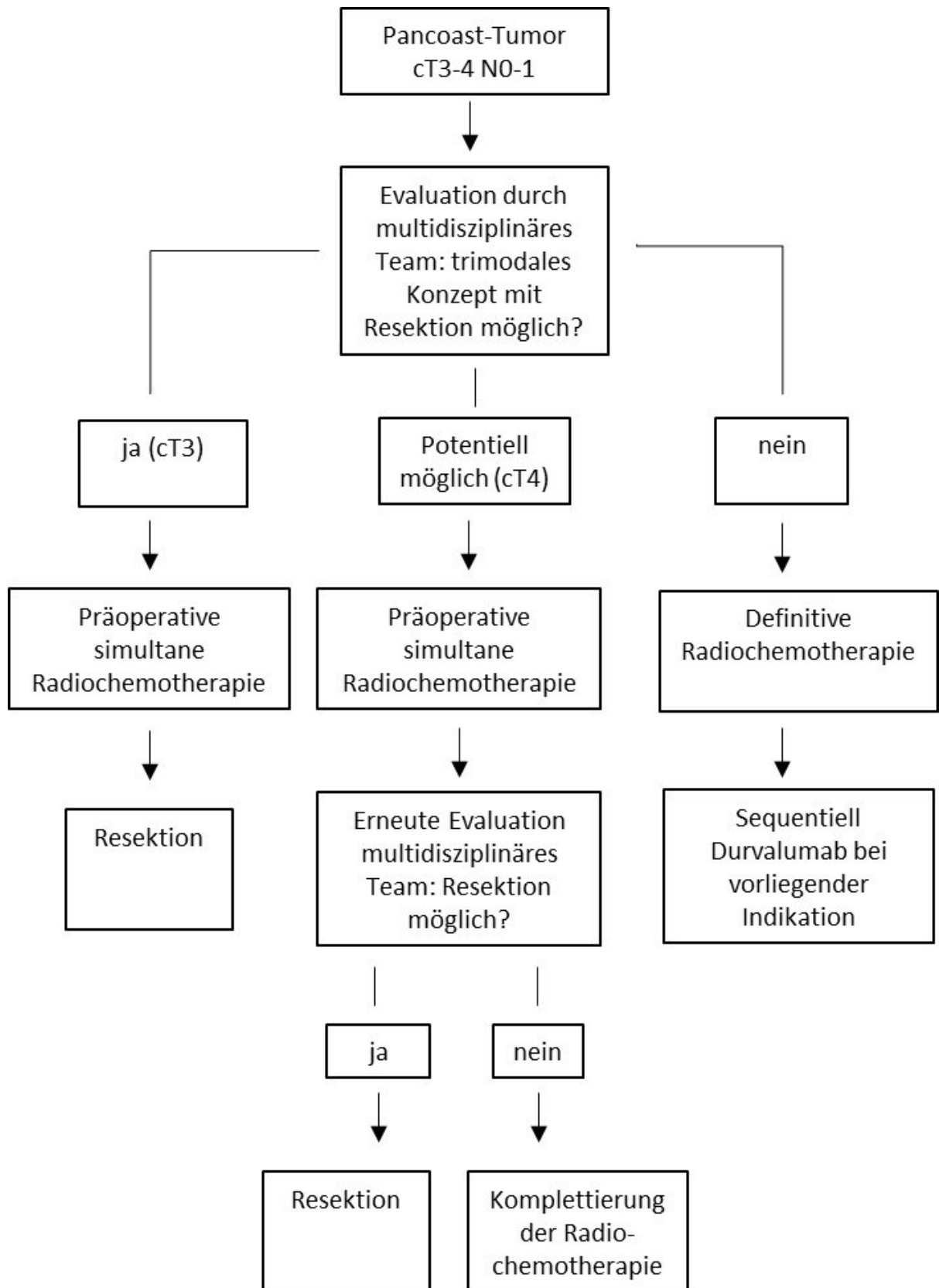


Abbildung 13: Algorithmus Pancoast-Tumor

8.5 Stadium III (T1-3N2 / T1-3N3 / T4N0-3)

8.5.1 Heterogenität des Stadium III beim NSCLC – Klinische Diagnose, Stadieneinteilung und relevante prognostische Faktoren unter klinisch-therapeutischen Gesichtspunkten

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.34	Die Unterscheidung von Subgruppen hat 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.	ST	1	[209]; [210]; [211]; [77]; [78]; [212]
8.35	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.			EK
8.36	Für die lokoregionäre Stadienfestlegung im Stadium III soll ein <u>aktuelles</u> prätherapeutisches PET/CT vorliegen.			EK
8.37	Für Patienten 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.			EK
8.38	Der PD-L1-Status soll bei Patienten im Stadium III im Rahmen der Primärdiagnostik erhoben werden.	A	1b	[213]; [214]; [215]; [216]
8.39	Bei Patienten im Stadium III NSCLC sollen molekulare Analysen zu in diesem Stadium therapierelevanten Treibermutationen* durchgeführt werden. *EGFR und ALK	B	5	[196]; [217]; [218]; [219]; [220]; [221]; [222]; [223]; [224]
8.40	Das Lebensalter sollte kein alleiniges Ausschlusskriterium für eine definitive multimodale Therapie im Stadium III sein. Dies erfordert eine besondere, auch internistisch/geriatrische Begleitevaluation.			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.41	Relevante negative Prognosefaktoren, wie z.B. Gewichtsverlust, ECOG 2, LDH, sollen besonders im Stadium III erfasst und bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden.			EK

Tabelle 18: 5-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der Untereinteilung im Stadium III nach der Datenbank der International Association for the Study of Lung Cancer.

TNM 8	Klinisches Stadium	Pathologisches Stadium
III A	36	41
III B	26	24
III C	13	12

Modifiziert nach [209], Daten von [212]

Tabelle 19: 5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit vom mediastinalen ipsilateralen Lymphknotenbefall

Art des N2-Befalls	5-Jahres-Überleben (%)
mN2L1	34
mN2L2+	11
cN2L1	8
cN2L2+	3

Quelle: [210]

mN2L1: mikroskopischer Befall eines einzigen Lymphknotenlevels, mN2L2+: mikroskopischer Befall mehrerer Lymphknotenstationen, cN2L1: präoperativ im Computertomogramm bereits nachgewiesener Befall einer einzigen Lymphknotenstation, cN2L2+: bereits präoperativ im Computertomogramm bekannter Befall von mehreren Lymphknotenstationen

8.5.2 Inzidentelles Stadium IIIA(N2) beim NSCLC – Stadium IIIA1 und IIIA2 nach Robinson-Einteilung – Multimodale Therapiekonzepte

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.42	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.	A	1a	[188]; [210]; [225]; [226]; [227]; [228]; [229]; [230]; [231]; [232]; [198]; [233]; [194]; [234]
8.43	Die Chemotherapie soll bei fehlender Kontraindikation als eine cisplatinhaltige Kombination über 4 Zyklen erfolgen. Nur bei Kontraindikation gegen Cisplatin soll der Einsatz von Carboplatin erwogen werden.	A	1b	[228]; [235]; [236]; [237]; [238]; [239]; [240]; [241]; [242]; [243]; [244]; [245]; [246]; [229]; [247]; [248]; [249]; [232]; [198]; [233]; [194]; [250]; [251]; [252]; [253]; [234]
8.44	Bei Patienten 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.			EK
8.45	Patienten im Stadium IIIA1 und IIIA2 und einer aktivierenden EGFR Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) kann nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.	0	1b	[196]
8.46	Patienten im Stadium IIIA mit einer PD-L1 Expression \geq 50 % (ohne EGFR oder ALK Alteration) sollte, nach R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	B	1	[197]

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.47	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.	A	2	[247]; [164]; [254]; [255]; [256]; [257]; [258]; [259]; [260]; [261]; [262]; [263]; [170]; [202]; [264]; [265]
8.48	Für Patienten mit R0 Resektion und mediastinalem Lymphknotenbefall im Stadium IIIA1 bzw. IIIA2 sollte zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Indikation zur postoperativen Mediastinalbestrahlung individuell geprüft aber nicht routinemäßig gestellt werden.	B	1a	[266]; [267]; [268]; [269]; [270]; [271]; [272]

8.5.3 Stadium IIIA3 nach Robinson-Einteilung beim NSCLC – Multimodale Therapiekonzepte

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.49	Patienten 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.	A	1a	[273]; [260]; [274]; [240]; [227]; [275]; [276]; [277]; [278]; [279]; [280]; [281]; [282]; [283]; [284]; [285]; [286]; [287]; [288]; [204]; [289]; [252]; [265]; [290]; [291]; [292]; [293]; [294]
8.50	Wird im Rahmen einer Induktion eine Phase alleiniger Chemotherapie eingesetzt, sollte präferentiell eine Kombination aus Cisplatin und einem Taxan eingesetzt werden.	B	1b	[295]; [296]; [297]; [247]; [240]; [274]; [298]
8.51	Bei alleiniger Induktionschemotherapie sollte nach Operation und R0-Resektion 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.	B	2b	[299]; [255]; [274]; [211]; [300]; [301]; [302]; [303]; [304]; [267]; [305]; [306]; [307]; [308]; [309]; [310]; [270]

8.5.4 Stadium IIIA beim NSCLC ohne N2 (T4N0 und T4N1) – Multimodale Therapiekonzepte

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.52	In den Subgruppen T4N0 und T4N1 (jeweils Stadium IIIA) ist nach interdisziplinärer Evaluation im Thorax-Onkologischen Tumorboard 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 8.48 und 8.49) abgewogen werden.			EK
8.53	Bei primär eingeschmolzenen Tumoren sollten Risiken einer (Radio)chemotherapie gegenüber denen einer primären Operation abgewogen werden.			EK

8.5.5 Stadium IIIA4 nach Robinson-Einteilung und IIIB beim NSCLC – Multimodale Therapiekonzepte inklusive Operation

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.54	Für selektierte Patienten 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.	0	1b	[287]; [255]; [274]; [239]; [247]; [311]; [312]; [313]; [314]; [315]; [316]; [213]; [317]; [318]; [284]; [289]; [252]; [208]

8.5.6 Stadium IIIA4, IIIB und IIIC beim NSCLC – Multimodale Therapiekonzepte bei klarer Inoperabilität

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.55	Patienten 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.			EK
8.56	Sowohl bei der simultanen als auch einer sequentiellen Radiochemotherapie sollten zwei Zyklen einer voll-dosierten cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie (Zyklusintervall 3-4 Wochen) appliziert werden. Kombinationspartner sind bei simultaner Therapie in der Regel Vinorelbine oder Etoposid.	B	1	[319]; [240]; [320]; [321]; [247]; [322]; [323]; [324]; [325]; [326]; [327]; [328]; [329]; [330]; [331]; [332]; [333]
8.57	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.	B	3	[299]; [334]; [335]; [336]; [337]; [338]; [339]; [340]; [341]
8.58	Die Dosierung der Strahlentherapie soll biologisch einer Gesamtdosis zwischen 60 und 70 Gy bei konventioneller Fraktionierung (1,8-2 Gy/die) entsprechen.	B	2	[342]; [343]; [247]; [344]; [345]; [346]
8.59	Eine Prolongierung der Strahlentherapie durch Unterbrechungen soll vermieden werden.	B	4	[342]; [343]; [247]; [344]; [345]; [346]
8.60	Patienten mit NSCLC Stadium III nach definitiver Radiochemotherapie ohne Progress soll bei PD-L1 Expression von $\geq 1\%$ auf Tumorzellen eine Konsolidierung mit dem PD-L1 Antikörper Durvalumab über 1 Jahr angeboten werden.	A	1b	[315]; [214]; [347]; [348]; [349]; [350]; [208]
8.61	Nach definitiver Radiochemotherapie sollte keine konsolidierende Chemotherapie erfolgen.	B	1b	[284]; [351]; [352]; [289]; [353]; [354]
8.62	Beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom soll keine prophylaktische Ganzhirn-Bestrahlung durchgeführt werden.			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.63	<p>Eine palliative thorakale Strahlentherapie sollte bei Patienten, für die kurative Therapiekonzepte trotz lokaler Krankheitssituation nicht geeignet sind, bei bestehender oder bevorstehender thorakaler Symptomatik durchgeführt werden.</p> <p>Verkürzte Fraktionierungsschemata sollten in Abhängigkeit vom Zustand und Wunsch des Patienten eingesetzt werden.</p>	B	2	<p>[355]; [356]; [357]; [358]; [359]; [360]; [361]; [362]; [363]</p>
8.64	<p>Patienten im Stadium III, die nach Entscheidung im Thorax-Onkologischen Tumorboard, nicht für eine Operation oder Radio-Chemotherapie geeignet sind und eine PD-L1 Expression $\geq 50\%$ aufweisen, kann eine Therapie mit dem PD-1-Antikörper Cemiplimab angeboten werden</p>	0	2	<p>[364]</p>

8.5.7 Algorithmen Stadium III

Algorithmus IIIA prätherapeutisch

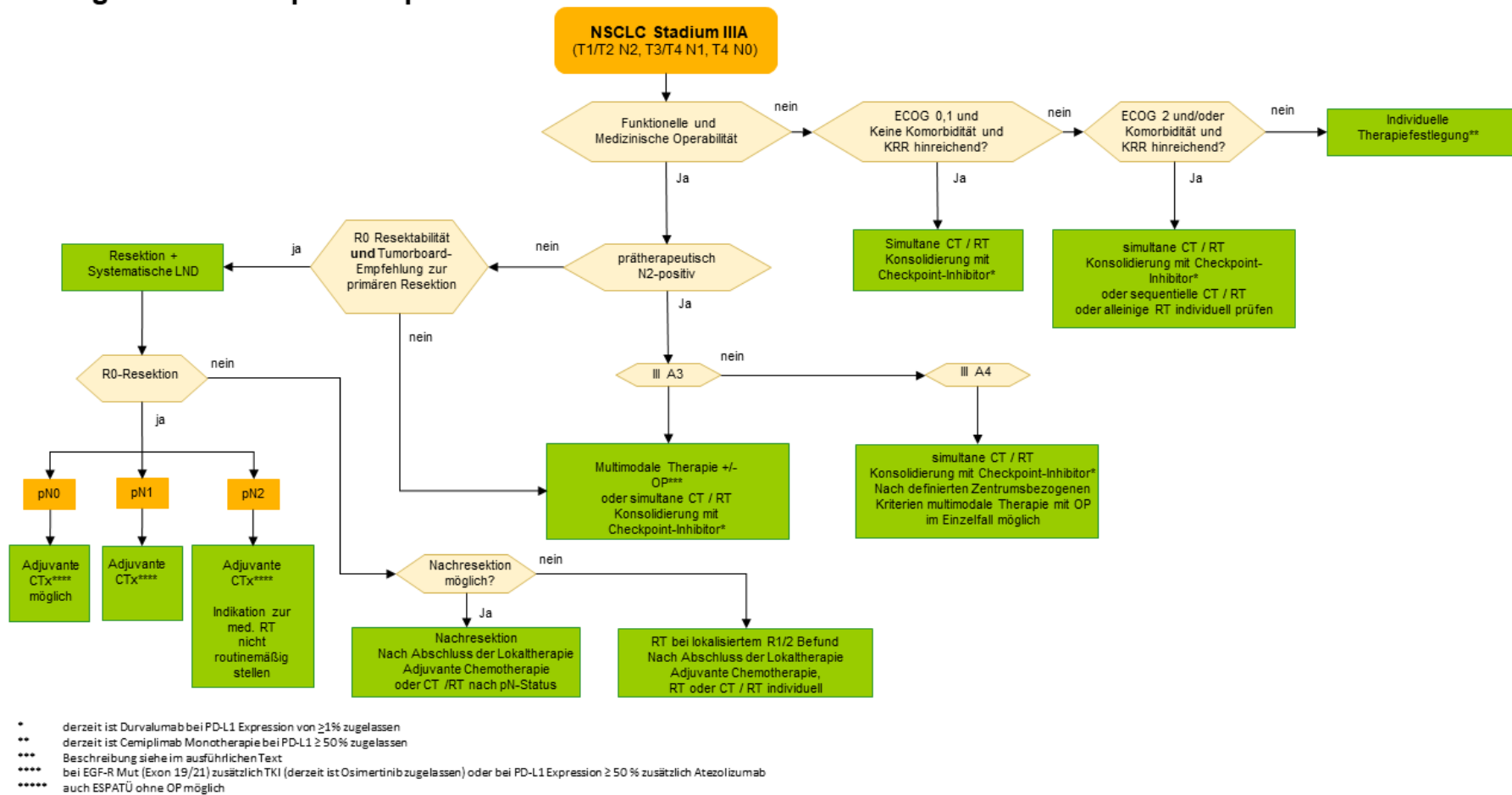


Abbildung 14: Algorithmus NSCLC Stadium IIIA

Algorithmus IIIB prätherapeutisch

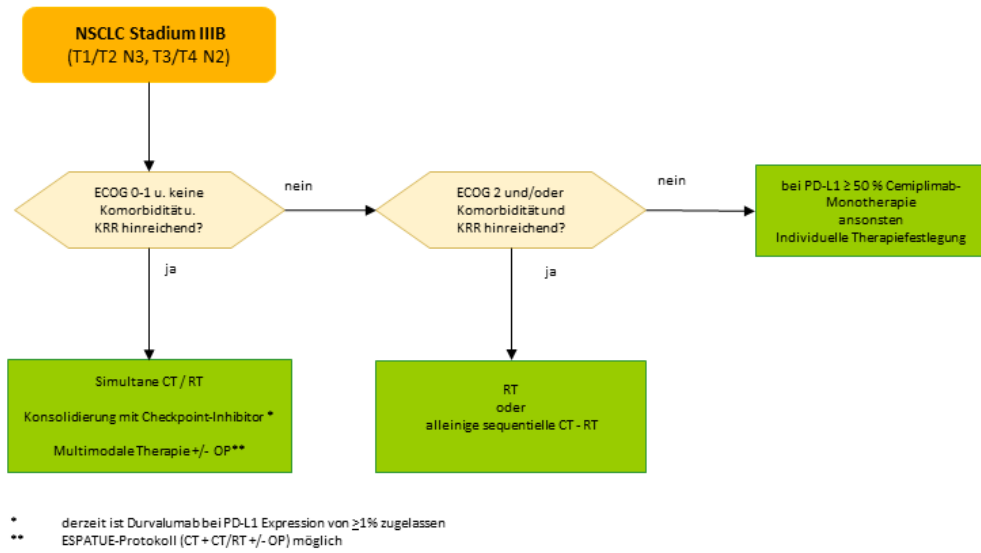


Abbildung 15: Algorithmus zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium IIIB

Algorithmus IIIC prätherapeutisch

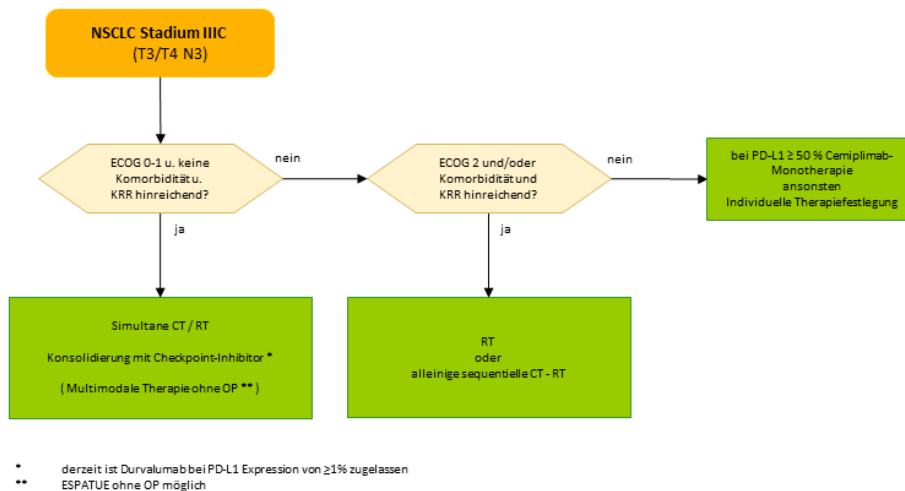


Abbildung 16: Algorithmus NSCLC Stadium IIIC

8.6 Stadium IV (ohne Indikation zur definitiven Lokaltherapie)

8.6.1 Allgemeine Prinzipien (inkl. molekulare Testung und Erhebung des Performance Status)

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.65	<p>Die mediane Überlebenszeit von Patienten im Stadium IIIB/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).</p> <p>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.</p>			EK
8.66	Neben der medizinischen Behandlung sollten die Möglichkeiten zur Rehabilitation, psychoonkologischen Unterstützung, Sozialberatung bzw. Unterstützung durch Selbsthilfegruppen und der frühen palliativen Therapie angesprochen werden.			EK
8.67	Im gesamten Krankheitsverlauf sollen bei Bedarf lokale Maßnahmen rasch eingeleitet werden, z.B. bei Hirnmetastasen, Pleuraerguss, drohender Querschnittslähmung, Bronchialobstruktion.			EK
8.68	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.			EK
8.69	Vor Einleitung der Therapie soll der ECOG Performance Status erhoben werden.			EK
8.70	Vor Einleitung einer Therapie soll geprüft werden, ob eine OMD (oligometastatic disease) Situation mit einem potentiell kurativen Ansatz vorliegt.			EK

Tabelle 20: 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 gegenwärtigem Stand vor Erstlinientherapie als Mindestanforderung EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21, BRAF V600 Mutationen, ALK-Fusionen, ROS1-Fusionen, RET-Fusionen und NTRK1-3-Fusionen) eingeleitet werden.
EK	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Eine entsprechende Untersuchung (TPS) soll auch bei Patienten im Stadium III bei geplanter definitiver Strahlenchemotherapie erfolgen.</p> <p>*Die Empfehlung zur Untersuchung der PD-L1-Expression gilt für alle histologischen NSCLC-Typen (siehe auch Therapiealgorithmus NSCLC IV)</p>
EK	<p>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.</p> <p>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 [365]</p>
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 6.6.9)	

8.6.2 Systemtherapie (Erstlinie) bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen

8.6.2.1 Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ und ECOG 0-1

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.71	<p>Bei 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> eine Monotherapie mit Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten), Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder Pembrolizumab mit Chemotherapie oder Nivolumab und Ipilimumab mit Chemotherapie <p>als Erstlinientherapie angeboten werden.</p>	A	1b	[366]; [367]; [368]; [369]; [370]

8.6.2.2 Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit einer PD-L1-Expression von $< 50\%$ und ECOG 0-1

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.72	<p>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.</p>	A	1b	[367]; [371]; [372]
8.73	<p>Bei Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) und Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie soll eine platinbasierte Kombinationschemotherapie angeboten werden.</p>	A	1	[373]; [253]; [374]; [375]; [376]; [377]; [378]; [379]; [380]; [381]

8.6.2.3 Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit einer PD-L1-Expression von \geq 50 % und ECOG 2

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.74	<p>Bei 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab (\geq 50% der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten) oder • Cemiplimab (\geq 50% der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab (\geq 50% der Tumorzellen) <p>als Erstlinientherapie angeboten werden.</p>			EK

8.6.2.4 Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit einer PD-L1-Expression von $<$ 50 % und ECOG 2

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.75	Bei Patienten mit ECOG 2 ohne wesentliche Komorbiditäten sollen platinbasierte Kombinationen, z. B. Carboplatin/Paclitaxel angeboten werden.	A	1a	[382]
8.76	Bei Patienten mit ECOG 2 mit Komorbiditäten, bei denen die Komorbiditäten eine platinhaltige Kombinationstherapie nicht erlauben, kann eine Monotherapie angeboten werden.			EK
8.77	Patienten mit Stadium IV NSCLC ECOG 2 können Immuntherapie bzw. Chemotherapie zusätzlich zu „Best Supportive Care“ angeboten werden.			EK

8.6.3 Systemtherapie (Erstlinie) bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.78	<p>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 Immuntherapie angeboten werden. In der Regel erfolgt diese als Chemo-Immuntherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 	A	1a	[366] ; [187] ; [383] ; [367] ; [384] ; [385] ; [386] ; [387] ; [388] ; [389] ; [390] ; [369] ; [370]
8.79	<p>Bei Patienten im Stadium IV mit Nicht-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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten) oder • Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) <p>als Erstlinientherapie angeboten werden, sofern nicht patienten- oder tumorbezogene Gründe für eine Kombinationsbehandlung sprechen.</p>	A	1	[366] ; [367] ; [368]
8.80	In aller Regel sollte nach 2 Zyklen (6 Wochen), spätestens aber nach 3 Zyklen (9 Wochen) eine radiologische Verlaufskontrolle erfolgen.			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.81	Bei radiologischem Ansprechen oder Stabilisierung und entsprechender Verträglichkeit soll nach studienanaloger Zyklenzahl der platinhaltigen Chemo-/Immuntherapie eine Erhaltungstherapie erfolgen.	A	1a	[366]; [187]; [383]; [367]; [384]; [385]; [391]; [386]; [388]; [390]; [392]; [369]; [370]
8.82	Die Gesamtdauer der Chemo-ICI-Therapie bzw. der ICI-Monotherapie 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.		EK	
8.83	<p><u>Patienten mit besonderen Risikofaktoren für eine ICI-basierte Therapie</u></p> <p>Patienten mit Autoimmunerkrankungen und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann eine ICI (Kombinations-) Therapie angeboten werden, wenn die Autoimmunerkrankung nicht lebensbedrohlich und nicht aktiv ist. Ein engmaschiges Monitoring ist in solchen Fällen besonders notwendig.</p> <p>Patienten mit kontrollierter Hepatitis B oder C oder einer kontrollierten HIV-Erkrankung und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann eine ICI (Kombinations-) Therapie angeboten werden. Ein engmaschiges Monitoring ist in solchen Fällen besonders notwendig.</p>		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.84	<p>Patienten mit einem NSCLC im UICC Stadium IV und mit nichtplatteneithelialer 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 erhalten.</p> <p>Folgende Schemata werden empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. 	A	1b	<p>[153]; [393]; [394]; [395]; [396]; [397]; [398]; [399]; [400]; [401]; [402]; [200]; [203]; [205]; [403]; [404]; [405]; [406]; [407]; [408]; [409]; [410]; [411]; [412]; [413]; [414]; [415]; [416]</p>
8.85	<p>Bei Patienten im Stadium IV mit Nicht-Platteneithelkarzinom und ECOG 2, welche in Gewebeprobe eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $>10\%$ auf Immunzellen aufweisen, sollte eine Monotherapie mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten) oder • Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) <p>als Erstlinientherapie angeboten werden.</p>		EK	

8.6.4 Systemtherapie (Zweitlinie) bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.86	Patienten mit Plattenepithelkarzinom 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.	A	1b	[417]; [418]; [419]; [420]; [421]; [422]; [423]
8.87	Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV nach Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) und ohne Kontraindikationen gegen eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie soll ein PD1-bzw. PD-L1 Antikörper in der Zweitlinientherapie angeboten werden.	A	1b	[422]
8.88	Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ und ECOG 0-2 ohne Kontraindikation, die in der Erstlinie einen Immuncheckpoint-Inhibitor mono erhalten haben, sollte für die Zweitlinie eine platinbasierte Chemotherapie angeboten werden. Therapieoptionen sind: Cis-oder Carboplatin + Taxan oder Gemcitabine oder Vinorelbin.	EK		
8.89	Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV nach Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie mit ECOG 2 ohne Kontraindikationen gegen eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie kann Atezolizumab oder Nivolumab (unabhängig vom PD-L1 Status) oder Pembrolizumab (PD-L1 $\geq 1\%$) in der Zweitlinientherapie angeboten werden.	0	5	

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.90	<p>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.</p> <p>Eine Drittlinientherapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten, mit einer Monotherapie wie Gemcitabine oder Vinorelbine, kann bei gutem ECOG (0-1) angeboten werden</p>	0	1b	[423]
8.91	<p>Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV, die als Zweitlinientherapie eine Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie erhalten haben und keine Kontraindikationen gegen eine Drittlinientherapie aufweisen, kann Docetaxel +/- Ramucirumab angeboten werden.</p>	0	1b	[422]; [424]

8.6.5 Systemtherapie (Zweitlinie) bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.92	<p>Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom mit ECOG 0-2 ohne Kontraindikationen sollte eine weitere Therapielinie angeboten werden. Diese richtet sich nach der erfolgten Erstlinientherapie.</p>	B	1b	
8.93	<p>Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cis- oder Carboplatin, Pemetrexed, Gemcitabin oder Vinorelbin Carboplatin, (nab-) Paclitaxel \pm Bevacizumab 	A	1b	

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.94	<p>Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom, die in der Erstlinie eine Immunchemotherapie erhalten haben, sollte eine weitere Therapielinie angeboten werden.</p> <p>Therapieoptionen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel ± Nintedanib oder Ramucirumab • Pemetrexed 	B	1b	

8.6.6 Systemtherapie bei Patienten mit aktivierender Mutation des EGF-Rezeptors (ECOG 0-4)

8.6.6.1 Erstlinientherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.95	Bei Vorliegen einer typischen aktivierenden EGFR-Mutation (del 19, L858R) soll Patient*innen mit ECOG 0-2 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.	A	1a	[425] ; [426] ; [427] ; [428] ; [429] ; [430] ; [431] ; [432] ; [433] ; [434] ; [435] ; [436] ; [437]
8.96	Aufgrund der Überlebensdaten sollte bei Exon 19 deletierten Tumoren bevorzugt Osimertinib in der Erstlinientherapie angeboten werden.	B	1b	[438]
8.97	Aufgrund der Überlebens- und/oder Wirksamkeitsdaten bei L858R-Mutationen sollte die Auswahl des Erstlinien-TKI von Effektivität und Toxizität der zugelassenen TKI (Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Erlotinib in Kombination mit Bevacizumab, Erlotinib in Kombination mit Ramucirumab) abhängig gemacht werden.			EK
8.98	Bei Vorliegen einer aktivierenden EGFR-Mutation sollte bei Patienten mit ECOG 3 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.			EK
8.99	Bei Vorliegen einer aktivierenden EGFR-Mutation kann bei Patienten mit ECOG 4 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.100	Bei Patienten mit uncommon mutations im EGFR der Gruppe 1 sollte die Behandlung mit den EGFR TKI Osimertinib oder Afatinib angeboten werden.	B	3b	[439]; [440]; [436]
8.101	Bei Patienten mit EGFR T790M soll die Behandlung mit dem EGFR TKI Osimertinib erfolgen.	A	1b	[441]
8.102	Bei Exon-20-Insertionsmutation soll nach Versagen einer platinhaltigen Erstlinienkombinationstherapie eine zielgerichtete Behandlung angeboten werden - zugelassen derzeit (02/22) ist Amivantamab.	A	3	[442]

8.6.6.2 Resistenzmechanismen auf Erst-/Zweit-Generations-TKI vs. Drittgenerations-TKI und entsprechende Zweitlinientherapie bei EGFR mutierten Patienten

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.103	Bei 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.	A	1b	[443]; [444]
8.104	Bei Nachweis von Resistenzmechanismen, die potenziell therapierbar sind, sollten Patienten 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.			EK
8.105	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.			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.106	Bei fehlendem Nachweis einer erworbenen EGFR-T790M-Mutation und fehlendem Nachweis von weiteren therapierbaren genetischen Alterationen sollte analog zur Erstlinientherapie bei Wildtyp-Patienten vorgegangen werden.			EK
8.107	Als Chemoimmuntherapie kann bei Patienten mit ECOG 0-1 insbesondere eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel, Carboplatin, Bevacizumab und Atezolizumab angeboten werden.			EK
8.108	Im Falle einer SCLC-Transformation sollte eine Therapie mit Platin-Etoposid erwogen werden.			EK

8.6.7 Systemtherapie bei Patienten mit ALK-Translokation (ECOG 0-4)

8.6.7.1 Erstlinientherapie bei Chemotherapie-naiven Patienten

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.109	NSCLC-Patienten mit einer ALK-Translokation soll in der Erstlinientherapie die Therapie mit einem zugelassenen ZNS-wirksamen ALK-Inhibitor (bevorzugt Alectinib, Brigatinib oder Lorlatinib) angeboten werden.	A	1b	[445]; [446]; [447]; [448]; [449]; [450]; [451]; [452]; [453]; [454]; [455]; [456]
8.110	Bei akquirierter Resistenz auf einen ALK-Inhibitor sollte eine umfassende Resistenztestung erfolgen. Das Ergebnis der Resistenztestung sollte bei der Auswahl des nachfolgenden ALK-Inhibitors berücksichtigt werden.			EK

8.6.7.2 Zweitlinientherapie nach Versagen einer platinbasierten Standardchemotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.111	ALK positiven NSCLC-Patienten 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 8.6.7.1)	A	1b	[457]; [458]; [459]

8.6.7.3 Therapie nach Crizotinib-Versagen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.112	ALK-Inhibitoren der zweiten oder dritten Generation sollen ALK-positiven NSCLC Patienten bei Crizotinib-Versagen angeboten werden.	A	1b	[460]
8.113	Bei akquirierter ALK-TKI-Resistenz sollte vor Wechsel der Systemtherapie eine Gewebebiopsie und/oder eine Liquid Biopsy zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden.			EK
8.114	Bei Nachweis von "off-target", ALK-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potenziell therapierbar sind, sollten Patienten 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.			EK

8.6.7.4 Therapie nach Versagen von Zweit- und Drittgenerations-ALK-Inhibitoren

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.115	Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokaltherapie interdisziplinär geprüft werden.			EK
8.116	Bei ALK+ NSCLC Patienten mit Versagen eines Zweitgeneration-TKI (Ceritinib, Alectinib, Brigatinib) soll die Behandlung mit dem Drittgenerations-ALK-Inhibitor Lorlatinib angeboten werden.	A	1b	[461]

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.117	Bei Nachweis von "off-target", ALK-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potenziell therapierbar sind, sollten Patienten 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.			EK

8.6.7.5 Therapie nach Versagen der zugelassenen ALK-Inhibitoren

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.118	Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokaltherapie 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.			EK
8.119	Bei Nachweis von "off-target", ALK-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potenziell therapierbar sind, sollten Patienten 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.			EK
8.120	Nach Ausschöpfen der molekular zielgerichteten Therapieoptionen sollte 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.	B	2b	

8.6.8 Systemtherapie bei Patienten mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC)

8.6.8.1 Erstlinientherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.121	Bei Patienten mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC) soll in der Erstlinientherapie Crizotinib oder Entrectinib angeboten werden. Bei ZNS metastasierten ROS-1 + NSCLC soll Entrectinib angeboten werden.	A	3b	[462]; [463]; [464]; [465]; [466]; [467]

8.6.8.2 Zweitlinientherapie (bei Crizotinib-Versagen)

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.122	Bei akquirierter ROS1-TKI-Resistenz sollte eine Gewebebiopsie und/oder eine Liquid Biopsy zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden.			EK
8.123	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 kann der Einschluss in eine Studie mit einem Nächstgenerations-ROS1-Inhibitor (z. B. Repotrectinib) oder die Behandlung mit dem Multikinase-Inhibitor Cabozantinib angeboten werden.			EK
8.124	Bei Nachweis von "off-target", ROS1-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potentiell systemisch therapierbar sind (z.B. aktivierende KIT-Mutation), sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen, nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungsstatus angeboten werden.			EK
8.125	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.			EK

8.6.9 Systemtherapie bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.126	NSCLC IV- Patienten mit nachgewiesener BRAF-V600-Mutation sollte eine Kombination aus Dabrafenib und Trametinib angeboten werden. Nicht-V600 Mutations+ NSCLC Patienten sollten in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard besprochen werden.	B	2b	[468]; [469]; [470]

8.6.10 Systemtherapie bei Patienten mit NTRK-Fusion

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.127	NSCLC IV- Patienten mit nachgewiesener NTRK 1-3 Fusion soll eine Therapie mit Larotrectinib oder Entrectinib angeboten werden.	A	3b	[466]
8.128	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.			EK

8.6.11 Systemtherapie bei Patienten mit RET-Fusion

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.129	NSCLC IV- Patienten mit nachgewiesener RET-Fusion soll spätestens nach Versagen einer Erstlinientherapie eine Therapie mit einem spezifischen RET-Inhibitor (Selpercatinib oder Pralsetinib) angeboten werden.	A	3b	[471]; [472]; [460]
8.130	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.			EK

8.6.12 Systemtherapie bei Patienten mit MET Exon14 skipping Mutation

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.131	NSCLC IV- Patienten 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.	A	3	[473]; [474]
8.132	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.			EK

8.6.13 Systemtherapie bei Patienten mit KRAS-G12C-Mutation

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.133	NSCLC-Patienten mit einer KRAS-G12C-Mutation soll nach Versagen mindestens einer Systemtherapie eine zielgerichtete Therapie angeboten werden - zugelassen ist derzeit (02/22) Sotorasib.	A	3	[475]

8.6.14 Therapie bei sonstigen Treibermutationen beim NSCLC

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.134	<p>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.</p> <p>Bei Patienten mit Wildtypkonfiguration für EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600, NTRK, RET, METex14 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.</p> <p>Diese Analyse sollte insbesondere KRAS-Mutationen, HER2-Mutationen und MET-Amplifikationen beinhalten.</p> <p>Vor dem Hintergrund der dynamischen Entwicklung in der Präzisionsonkologie soll hierdurch eine umfassende Analyse von potenziell therapierbaren Treibermutationen und ein auf dem Ergebnis der Mutationsanalyse basierendes Therapieangebot an den Patienten (inklusive Thorax-Onkologisches Tumorboard und besonders die Aufnahme in klinische Studien) ermöglicht werden.</p>			EK

8.6.15 Diagnostik und Therapie des oligometastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.135	<p>Das Stadium der Oligometastierung 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.</p>			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.136	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.		EK	
8.137	Zur Bestätigung der Diagnose einer Oligometastasierung sollte eine Ganzkörper FDG-PET CT Untersuchung sowie eine kranielle 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.		EK	
8.138	Bei OMD soll eine Systemtherapie angeboten werden. Die Indikation zur Systemtherapie und die Kriterien zur Wahl der Systemtherapie sollten sich nach der aktuellen Zulassung und Leitlinien im metastasierten Stadium IV des NSCLC richten.		EK	
8.139	Bei synchroner Oligometastasierung sollte eine lokal ablativ Therapie aller Oligometastasen sowie des lokoregionären Primärtumors zusätzlich zu einer Systemtherapie durchgeführt werden.	B	2	[476]; [477]; [478]
8.140	Die lokal ablativ Therapie soll mit einer systemischen Therapie in ein multimodales Behandlungskonzept integriert werden, welches im Thorax-Onkologischen Tumorboard festgelegt wird.	B	2	[476]; [477]; [478]
8.141	Eine optimale Sequenz aus Systemtherapie und lokal ablativ Therapie ist nicht etabliert. Eine Induktionstherapie über 3-4 Monate sollte vor einer lokal ablativ Therapie des lokoregionären Primarius sowie der Oligometastasen bei fehlendem Progress durchgeführt werden.	B	2	[477]; [478]
8.142	In Abhängigkeit der Tumorlast, Vorliegen von Hirnmetastasen oder lokalen tumorbedingten Komplikationen kann nach interdisziplinärer Diskussion die lokal ablativ Therapie vor der Systemtherapie erfolgen.		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.143	Als Modalität für die lokal ablativ 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.		EK	
8.144	Ein genereller Vorteil der (insbesondere) stereotaktischen Strahlentherapie im Vergleich zur Chirurgie bei OMD ist nicht etabliert, so dass trotz geringerer Evidenz bezüglich des Stellenwertes der Chirurgie im Vergleich zur Strahlentherapie im oligometastasiertem Stadium beide Optionen als ergänzend betrachtet und interdisziplinär evaluiert werden sollten.	B	2	[476]; [477]; [478]

Therapie des oligometastasierten NSCLC

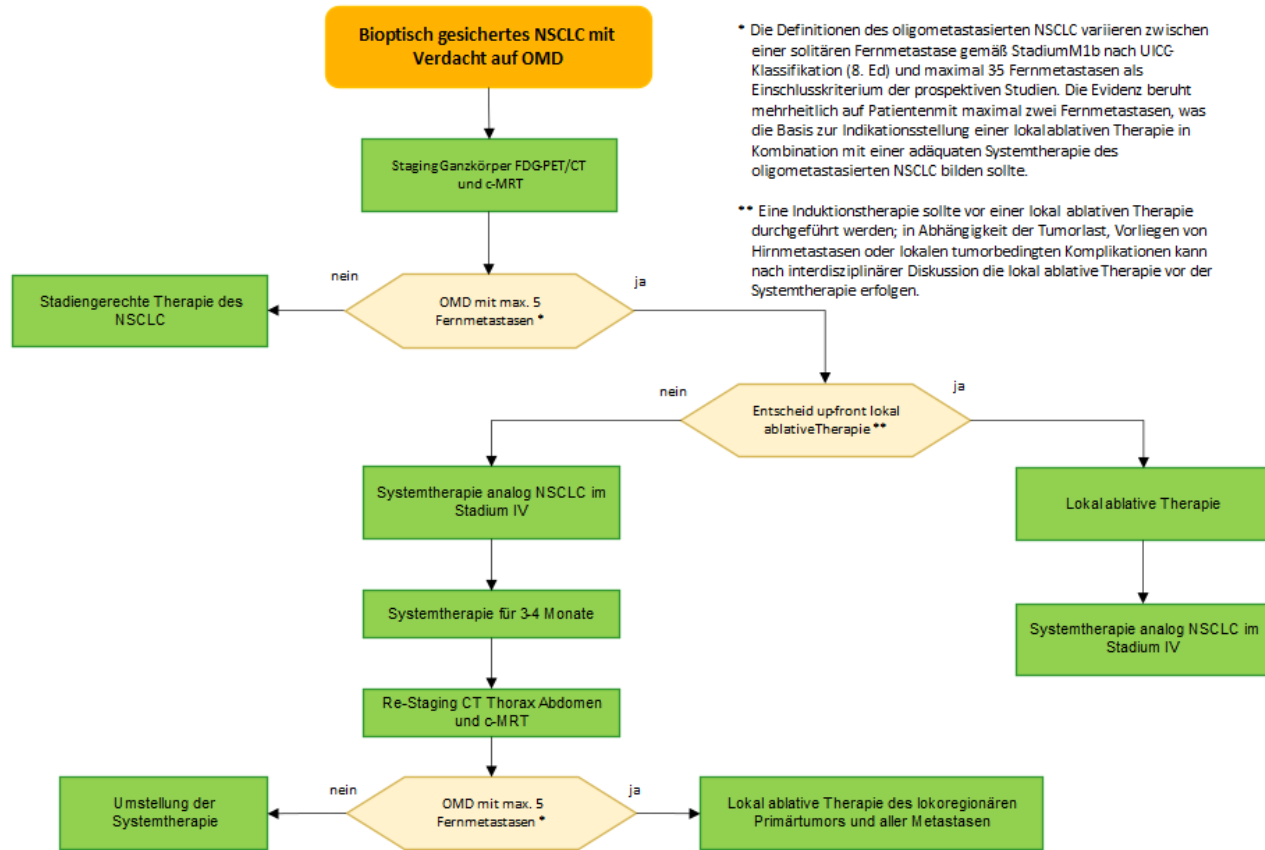


Abbildung 17: Therapie des oligometastasierten NSCLC

8.6.16 Flowcharts zum NSCLC Stadium IV

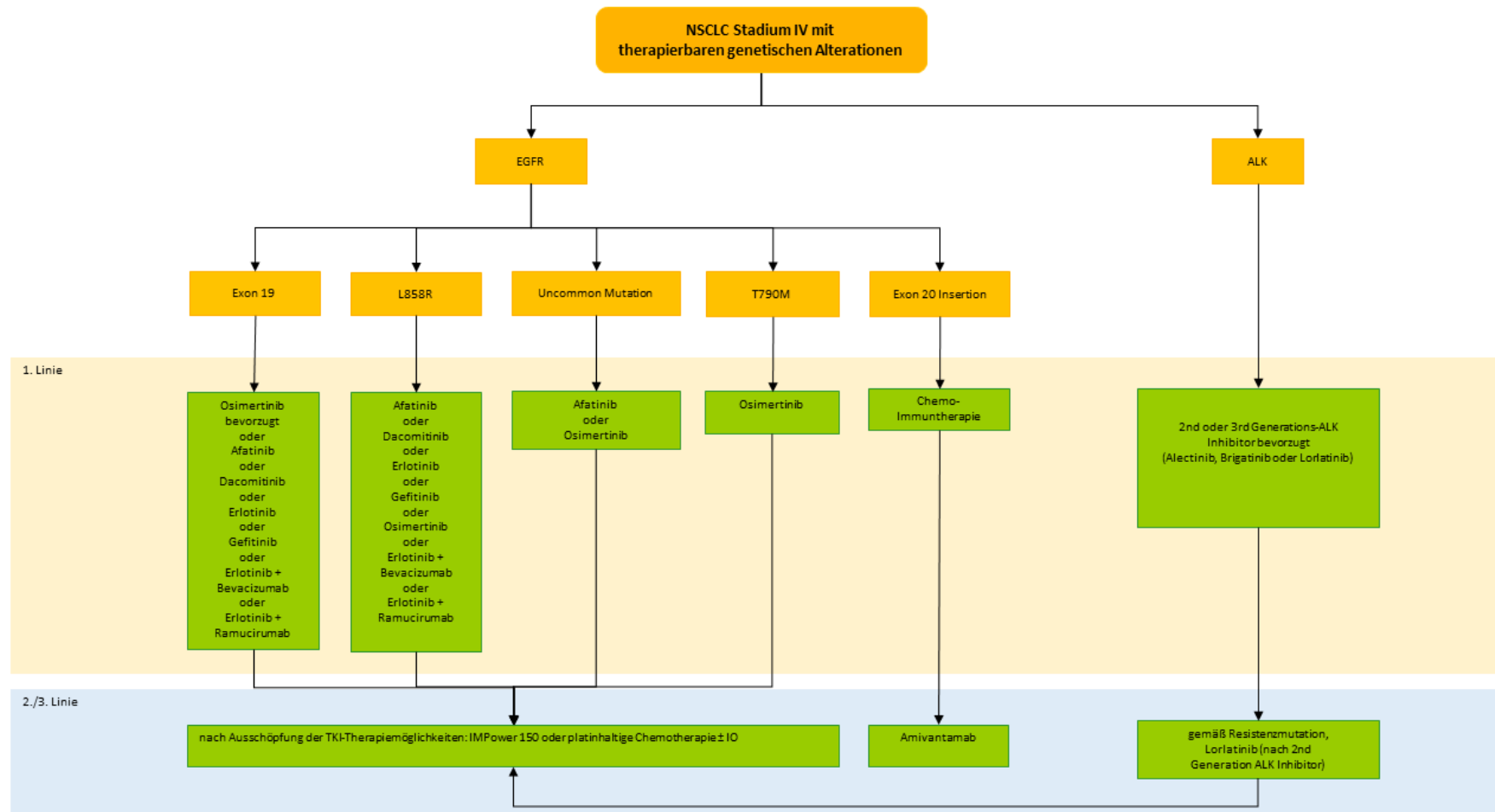


Abbildung 18: Flowchart NSCLC IV mit therapierbaren Treiber Mutationen - EGFR & ALK

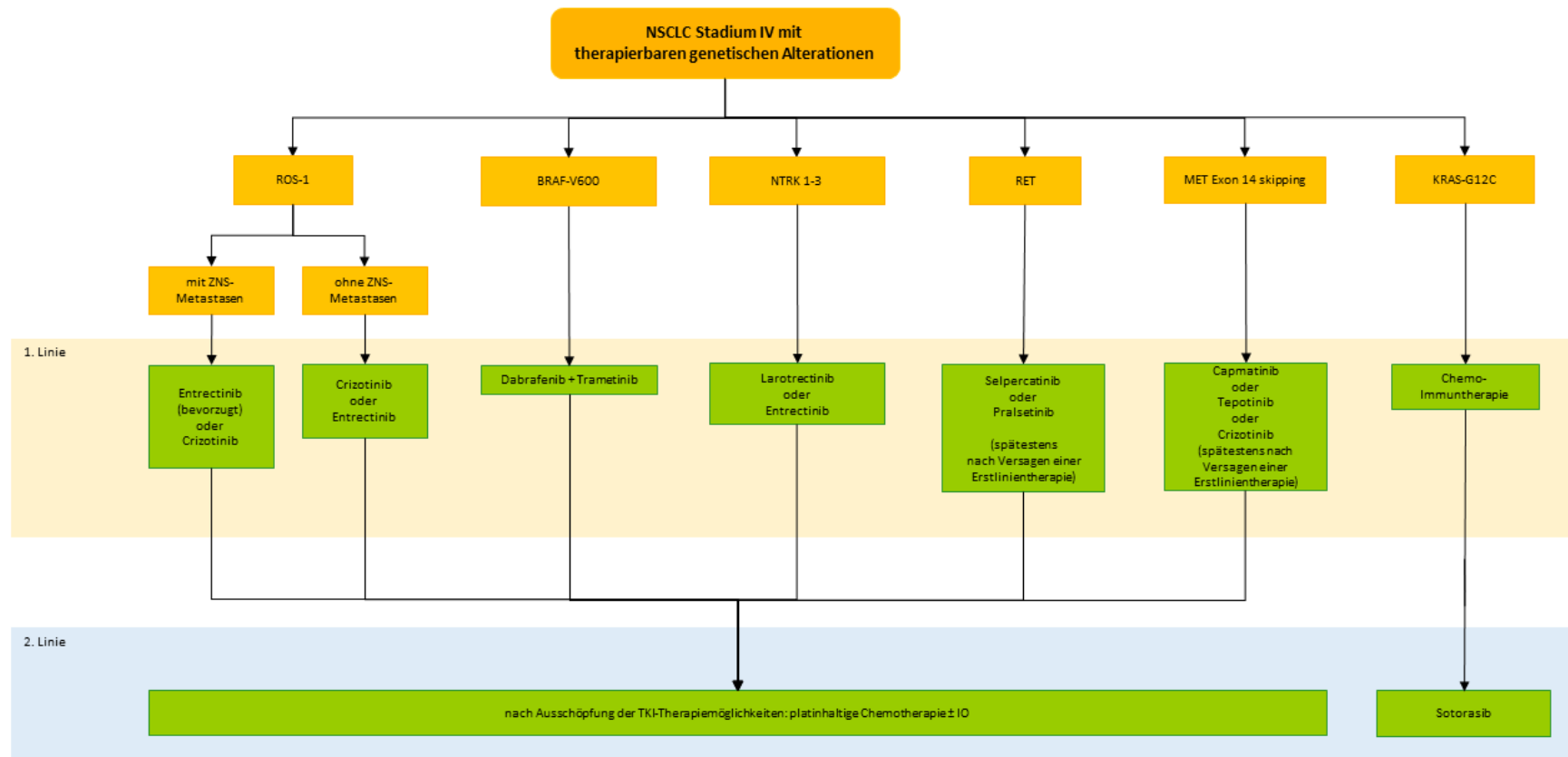


Abbildung 19: Flowchart NSCLC IV mit therapierbaren Treibermutationen - ROS, BRAF, NTRK, RET, MET, KRAS

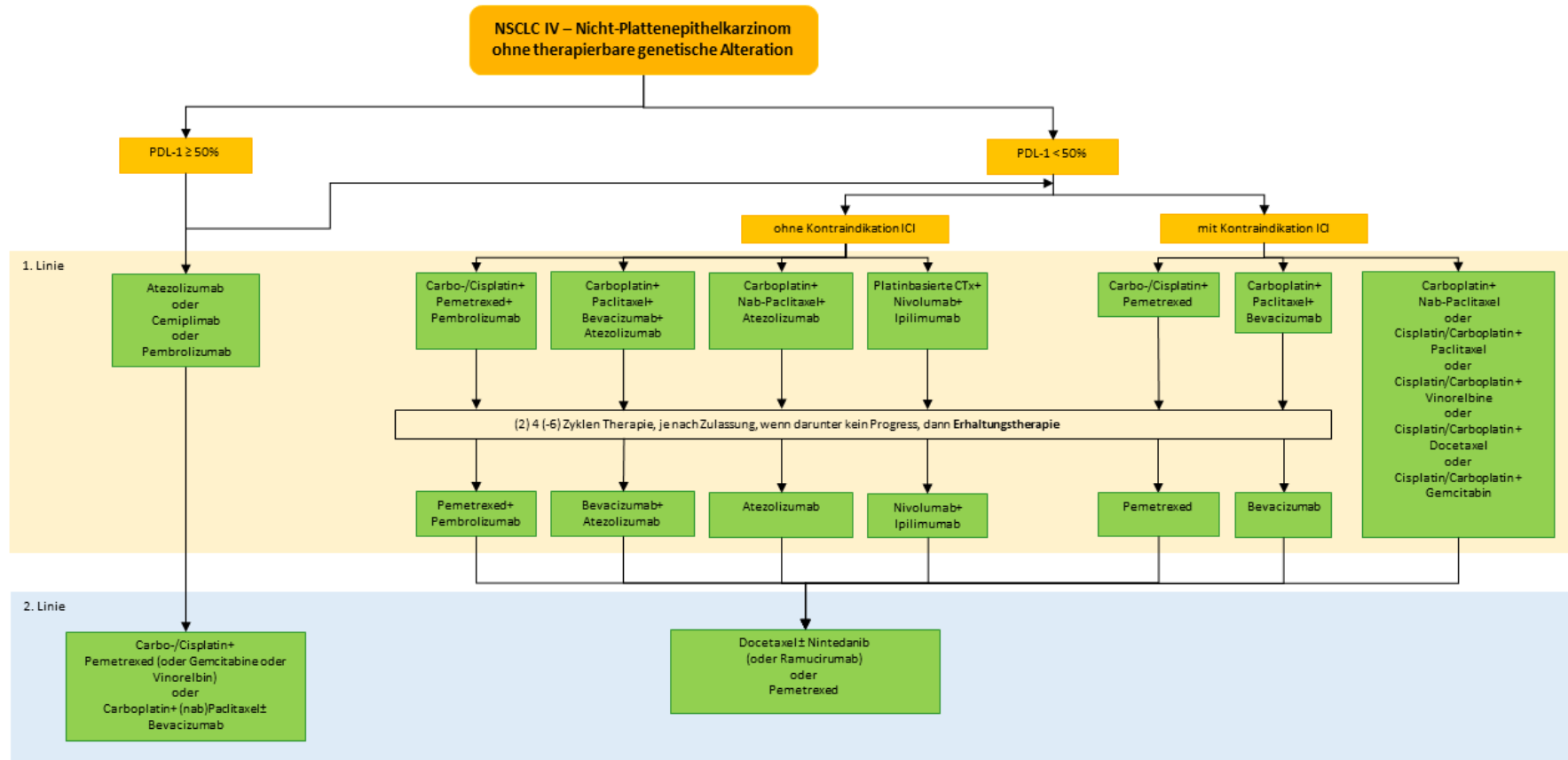


Abbildung 20: Flowchart NSCLC IV Nicht- Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare Treiber Mutationen

NSCLC IV – Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alteration

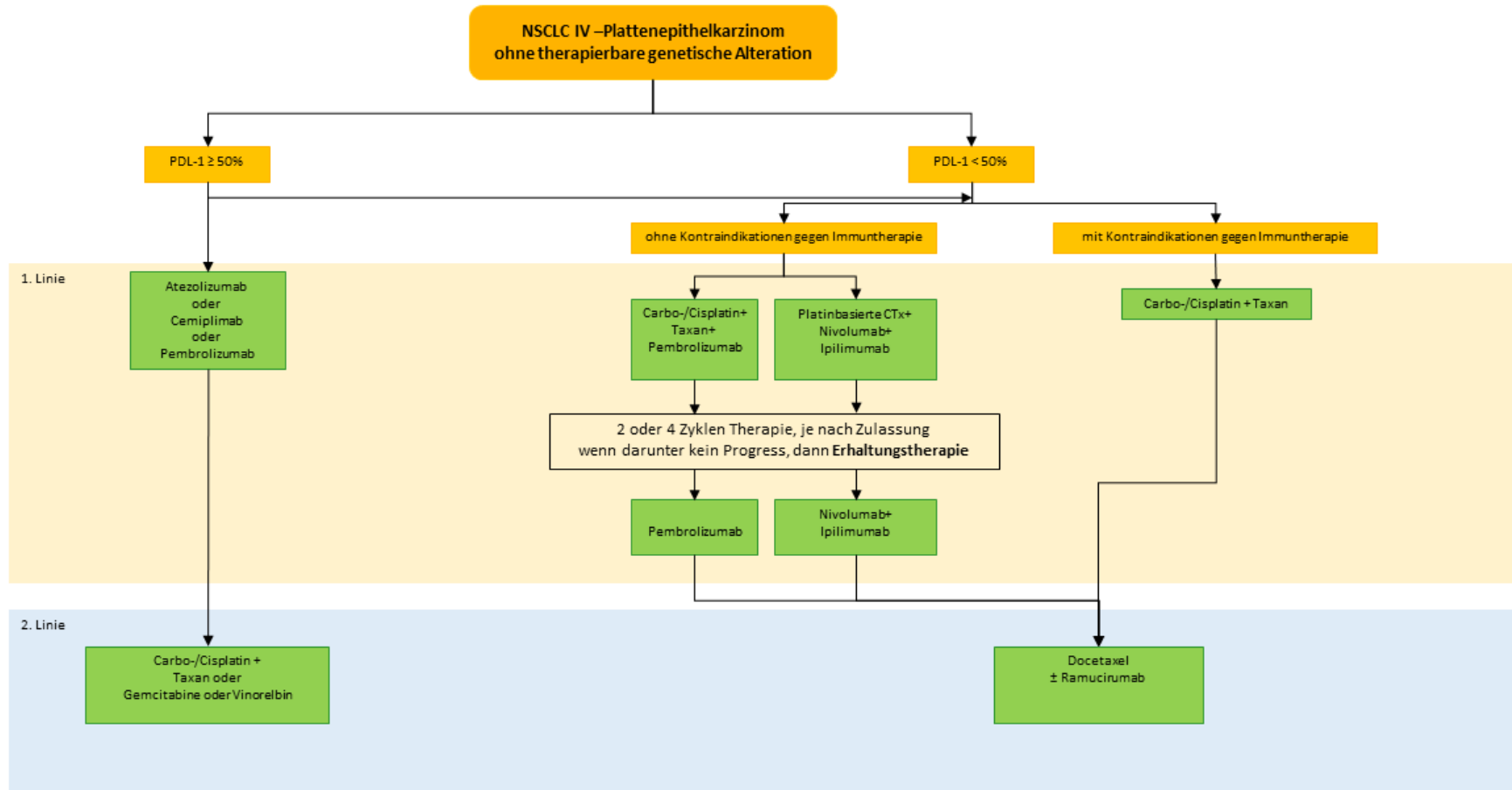


Abbildung 21: Flowchart NSCLC IV Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alteration

9 Behandlung 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 % [486]. 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. [487]. [488].

Zumindest bei Fehlen einer hämatogenen Fernmetastasierung ist die Erkrankung somit potentiell kurativ behandelbar.

9.2 Prognoseparameter

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.1	Die Tumorausbreitung sollte nach TNM-Merkmalen und dem aktuellen Stagingssystem der UICC erfolgen.			EK
9.2	Aufgrund besonderer prognostischer Bedeutung sollen ECOG Performance Status, Geschlecht und LDH erhoben werden.	ST	3b	[489]; [490]; [491]; [492]; [493]; [494]; [495]; [496]; [497]; [498]

9.3 Behandlungsstrategie in der Übersicht

9.3.1 Stellenwert der Therapieoptionen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.3	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.	A	1b	

9.3.2 Allgemeine Empfehlungen zur Durchführung der Chemotherapie

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

9.4 Behandlung im Stadium T1-2N0-1M0 (VLD)

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.4	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.	A	2a	[488] ; [499] ; [500] ; [501] ; [502] ; [503] ; [504] ; [505] ; [506]

9.4.1 Operative Therapieoption

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.5	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.	0	2a	[42] ; [506] ; [505] ; [504] ; [503] ; [502] ; [501] ; [500] ; [499] ; [488] ; [41] ; [507] ; [508] ; [509] ; [510] ; [511] ; [512]

9.4.2 Postoperative Chemotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.6	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.			EK

9.4.3 Postoperative Strahlentherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.7	Nach kurativer Therapie 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.			EK
9.8	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 Lymphknotenlokalisierung und chirurgischer Einschätzung der Radikalität getroffen werden.			EK
9.9	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.			EK
9.10	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.			EK

9.4.4 Vorgehen bei Rundherd mit präoperativ nicht gesichertem kleinzelligen Lungenkarzinom

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

9.4.5 Option der primären definitiven Chemo-Strahlentherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.11	<p>Bei Patienten mit einem SCLC im Stadium I/II kann, insbesondere bei hohem OP-Risiko, eine primäre definitive Chemo-Strahlentherapie durchgeführt werden</p> <p>Sie soll analog dem Vorgehen im Stadium III (Kapitel 9.5) erfolgen und bei Erreichen einer Remission durch eine prophylaktische Schädelbestrahlung komplettiert werden.</p>	0	1	[513]

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 SCCLC vergleichbar sind. Entsprechende prospektive vergleichende Untersuchungen sollten angestrebt werden.

Therapie des präoperativ gesicherten kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium cT1-2, N0-1, M0

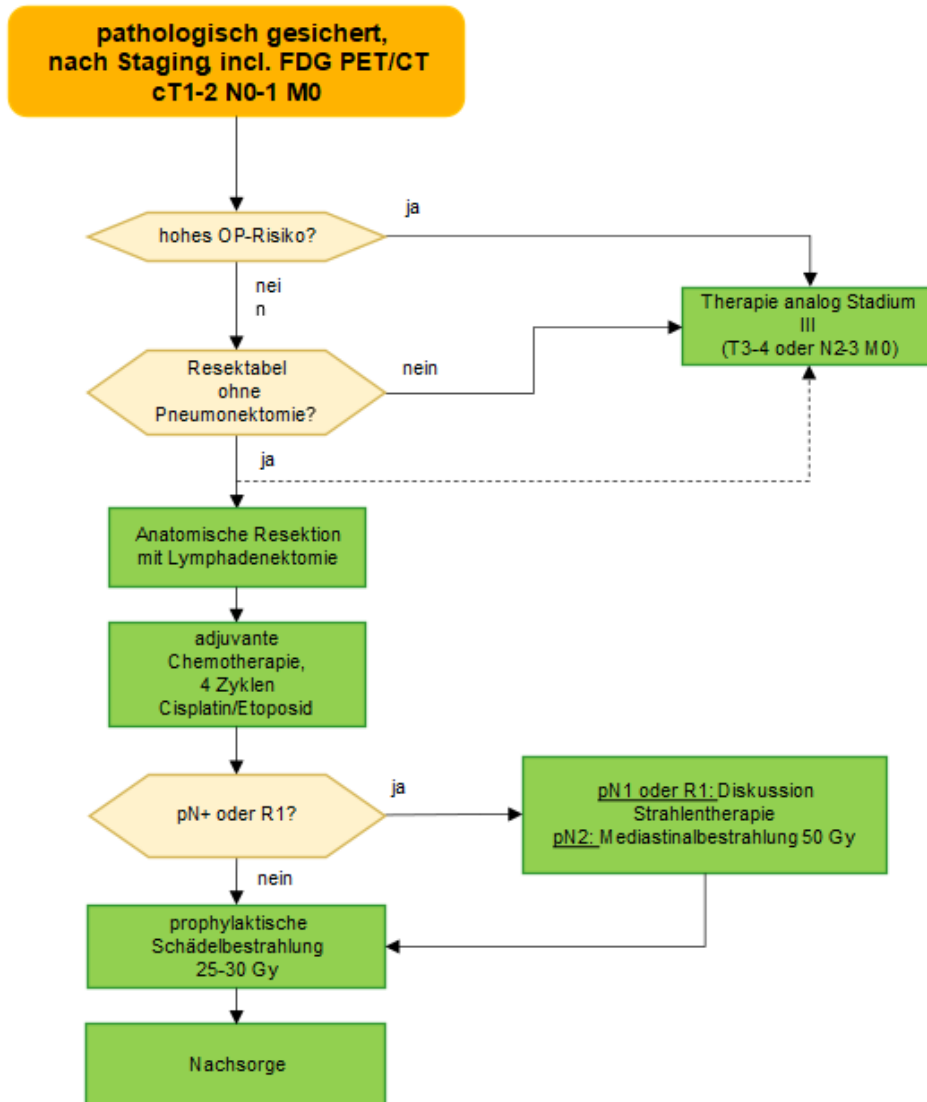


Abbildung 22: Algorithmus zur Therapie des präoperativ gesicherten kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium cT1-2, N0-1, M0

Therapie des präoperativ nicht gesicherten kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium cT1-2, N0-1, M0

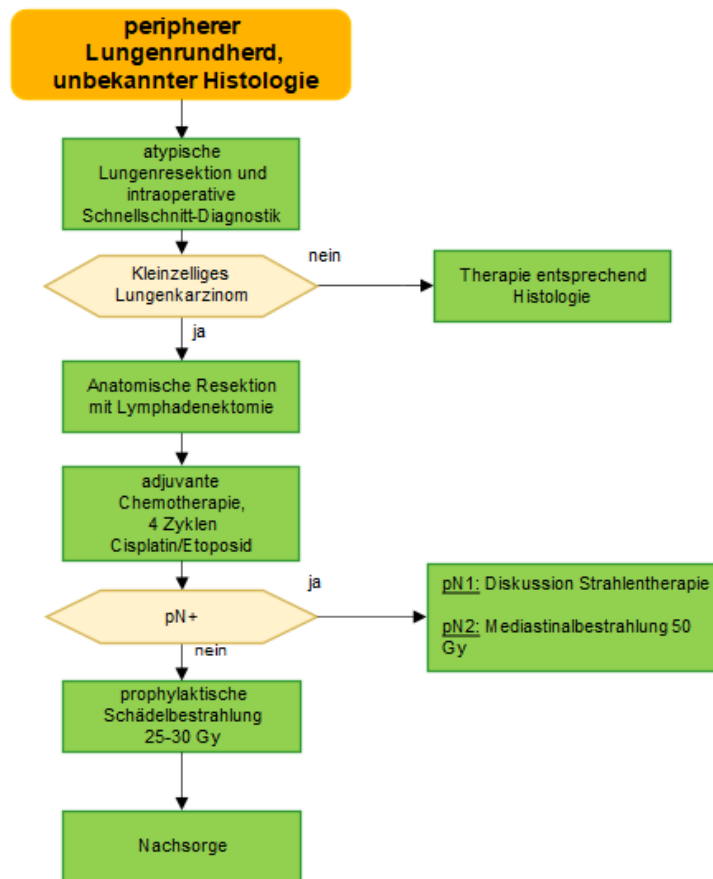


Abbildung 23: Algorithmus zur Therapie des präoperativ nicht gesicherten kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium cT1-2, N0-1, M0

9.5 Behandlung der Tumorstadien T3-4 und/oder N2-3, M0 (Limited disease)

9.5.1 Wahl der Chemotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.12	Chemotherapiekombination der ersten Wahl, im Rahmen der simultanen Radiochemotherapie, 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.	B	1a	[514]; [515]; [516]; [517]; [518]; [519]; [520]; [521]; [522]; [523]; [524]; [525]; [526]; [527]; [528]; [529]; [530]; [531]; [532]; [533]; [534]; [535]; [536]; [537]; [538]

9.5.2 Integration der Strahlentherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.13	Patienten mit bestrahlungsfähiger Primärtumorausdehnung sollen eine Bestrahlung der Primärtumorregion erhalten.	A	1a	[539]; [540]; [541]; [542]; [543]; [544]; [545]; [546]
9.14	Patienten unter simultaner Chemo-Strahlentherapie sollten das Rauchen einstellen.	B	2b	[547]

9.5.2.1 Simultane vs. konsekutive Chemo-Strahlentherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.15	Die Applikation der Strahlentherapie in den Tumorstadien T3-4 N0-1 und T1-4N2-3M0 (Limited disease) soll simultan zur Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid erfolgen.	A	1b	[548]; [549]; [550]

9.5.2.2 Frühe vs. späte Bestrahlung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

9.5.2.3 Dosis und Fraktionierung der Strahlentherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.16	Patienten mit bestrahlungsfähiger Primärtumorausdehnung sollten entweder eine hyperfraktionierte akzelerierte Strahlentherapie mit einer GD von mind. 45 Gy oder eine konventionell fraktionierte frühe Strahlentherapie mit 60-66 Gy erhalten.	B	1b	[551]; [552]; [553]; [554]; [249]; [555]; [556]; [557]; [558]; [559]

9.5.2.4 Prophylaktische Schädelbestrahlung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.17	Bei allen Patienten 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.	A	1a	[560]; [561]; [562]; [563]; [564]

9.5.3 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 Gesamtdosis 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 (siehe [Kapitel 7](#)).

Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium T3-4 und/oder N2-3, M0

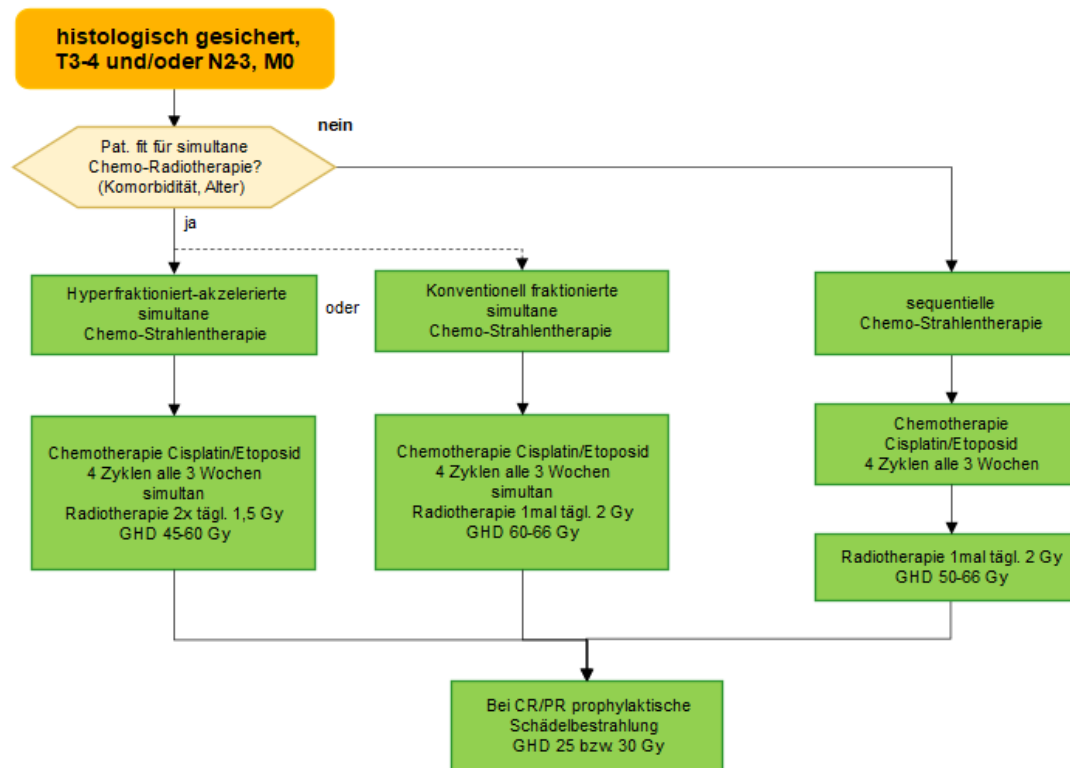


Abbildung 24: Therapie kleinzelliges Lungenkarzinom Stadium T3-4 und/oder N2-3,MO. * Option A (hyperfraktionierte akzelerierte simultane Chemostrahlentherapie) und Option B (simultane Chemostrahlentherapie mit konventioneller RT-Fraktionierung) sind annähernd gleichwertig.

9.6 Behandlung des Stadiums M1 (Extensive Disease)

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

9.6.1 Wahl der Chemo- und Immuntherapiemedikamente

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.18	Patienten mit fernmetastasiertem kleinzelligem Lungenkarzinom sollen, sofern keine Kontraindikationen bestehen, primär eine Chemo-Immuntherapie mit Platin/Etoposid und einem PD-L1-Antikörper (Atezolizumab oder Durvalumab) angeboten werden.	A	1b	[565]; [566]
9.19	Für Patienten mit Hirnmetastasen kann die Hinzunahme eines PD-L1 Antikörpers zur Chemotherapie angeboten werden.	A	1b	[565]; [566]
9.20	Die Erhaltungstherapie mit einem Checkpointinhibitor nach alleiniger Chemotherapie soll nicht angeboten werden.	A	1b	[565]; [566]

9.6.2 Rezidivtherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.21	Eine Zweitlinientherapie soll bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens des Rezidivs angeboten werden.	A	1a	[567]; [568]; [569]; [570]; [571]; [572]; [573]; [574]; [575]; [576]
9.22	Bei lokalem Rezidiv nach Primärtherapie eines initial limitierten Tumorstadiums kann nach Ausschluss einer Fernmetastasierung eine lokale Therapie mittels Resektion oder Strahlentherapie (ggf. stereotaktische Strahlentherapie) angeboten werden.			EK
9.23	Bei Auftreten eines systemischen Progresses sollte eine bis zu diesem Zeitpunkt eventuell noch durchgeführte Immuntherapie beendet werden.			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.24	Als systemische Zweitlinientherapie 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.	0	1a,2b	[567] ; [568] ; [569] ; [570] ; [571] ; [572] ; [573] ; [574] ; [575] ; [576]
9.25	<p>1. Bei sensitiver Progression mit weniger als 6-monatiger Zeit nach Chemotherapie und PS 0-1 soll die Zweitlinientherapie angeboten werden.</p> <p>2. Bei Progression mit mehr als 6-monatiger Zeit nach Chemotherapie soll eine Wiederholung der Erstlinienchemotherapie angeboten werden</p>	EK		

Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium IV

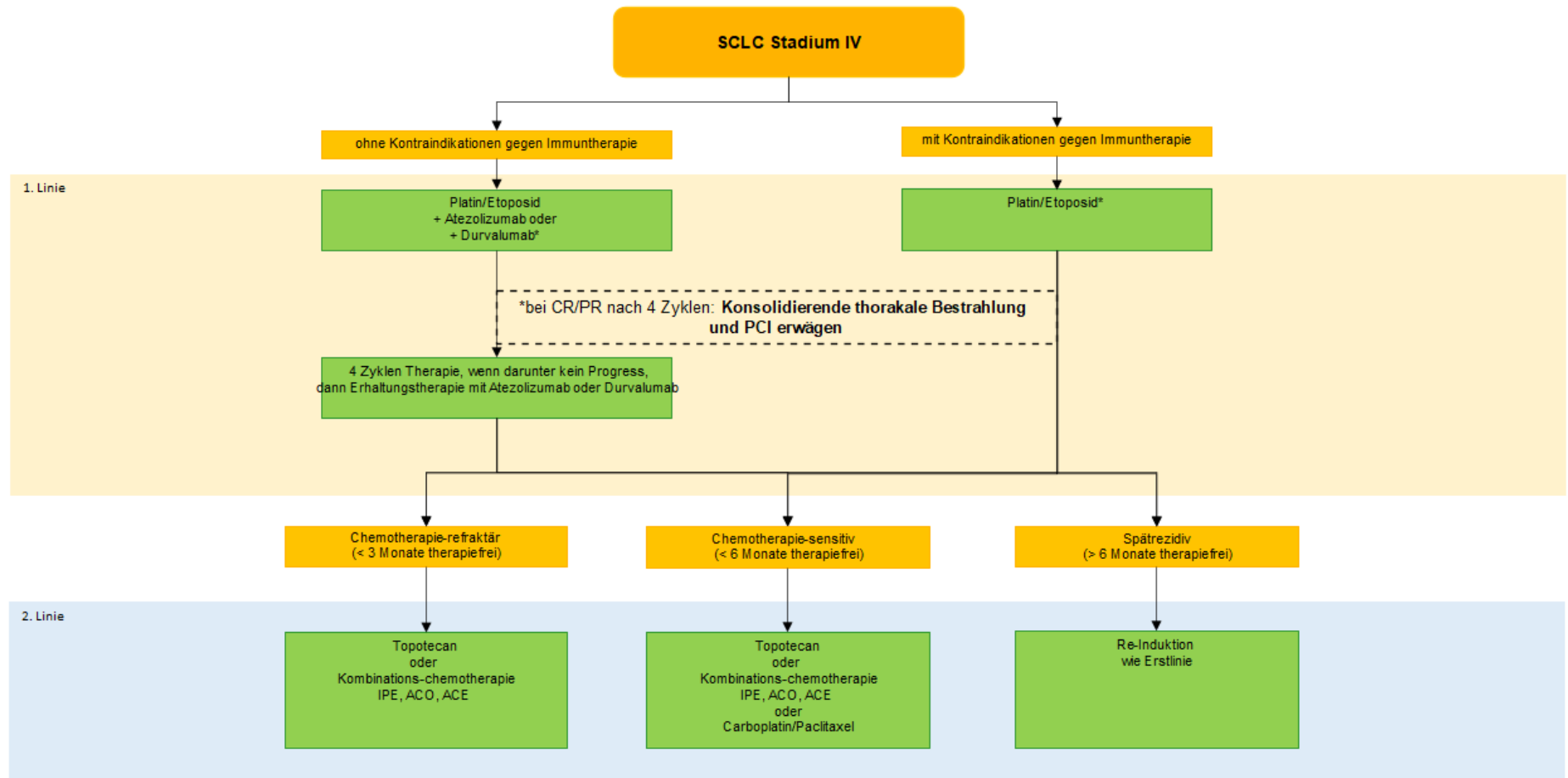


Abbildung 25: Flowchart systemische Therapie SCLC Stadium IV

9.6.3 Strahlentherapeutische Indikation bei fernmetastasierten Patienten

9.6.3.1 Prophylaktische Schädelbestrahlung PCI

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.26	Bei 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.	0	1	[577]

9.6.3.2 Hirnmetastasen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.27	Patienten mit Hirnmetastasierung soll im Therapieverlauf eine Hirnbestrahlung angeboten werden.			EK
9.28	Bei multilokulärer symptomatischer Hirnmetastasierung sollte die Ganzhirnbestrahlung, z.B. mit 30 Gy in Einzeldosen von 3 Gy, zeitnah nach Diagnosestellung erfolgen.	B	3	[578]; [579]; [580]; [581]; [582]
9.29	Bei asymptomatischen Patienten und Verlaufskontrolle der zerebralen Metastasierung kann die Schädelbestrahlung auch nach Abschluss der Chemotherapie erfolgen.	0	2	[578]; [579]; [580]; [581]; [582]
9.30	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.			EK

9.6.3.3 Konsolidierende Mediastinalbestrahlung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.31	Patienten in gutem Allgemeinzustand mit Remission nach first-Line Systemtherapie kann eine konsolidierende Mediastinal- und Primärtumorbestrahlung angeboten werden, insbesondere wenn eine limitierte Fernmetastasierung und/oder eine hohe thorakale Tumorlast vorlagen.			EK

9.6.3.4 Symptomorientierte palliative Bestrahlung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.32	Die Indikationen zur palliativen Bestrahlung an „Orten der Not“, z.B. thorakal oder ossär sollen im Erkrankungsverlauf regelmäßig symptom- und befundbezogen geprüft werden.			EK

9.7 Therapie der älteren Patienten**9.7.1 Aspekte der Chemotherapie**

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.33	Patienten im Alter über 75 Jahren weisen eine höhere Hämatotoxizität und eine verringerte Metabolisierungsrate der Chemotherapie auf. Die Wahl der Chemotherapiedosierung sollte diesen Einschränkungen Rechnung tragen.			EK
9.34	Im Alter über 85 Jahre sollte die Indikation zur Chemotherapie individuell gestellt werden. Hier sollten dosisreduzierte Protokolle oder ggf. auch wöchentliche und gut steuerbare Regime zum Einsatz kommen.			EK

9.7.2 Aspekte der Bestrahlung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR (2010)
9.35	<p>Entscheidendes Auswahlkriterium für den Einsatz der Strahlentherapie bei älteren Patienten scheint eher der Allgemeinzustand der Patienten als das kalendarische Alter zu sein.</p> <p>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).</p>	B
9.36	<p>Im Alter über 75 Jahren liegen zur simultanen Chemo-Strahlentherapie keine Daten vor. Aufgrund der erhöhten Toxizität sollte bei diesen Patienten auf ein simultanes Vorgehen verzichtet werden. Hier kann eine konsolidierende Primärtumorbestrahlung bei gutem Allgemeinzustand und fehlenden Komorbiditäten erwogen werden (Evidenzgrad 3b).</p> <p>2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung)</p>	0
9.37	<p>Die Indikationen zur prophylaktischen Schädelbestrahlung entsprechen denen des jüngeren Patientenkollektivs (Evidenzgrad 3b, Empfehlungsgrad C). Zerebrovaskuläre Begleitrisiken der Patienten sollten hierbei adäquate Beachtung finden. (Evidenzgrad 3b).</p> <p>2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung)</p>	0

9.7.3 Operation bei älteren Patienten

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

10 Behandlung des Lungenkarzinoms mit Interventionellen Verfahren

10.1 Maligner Pleuraerguss

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
10.1	<p>Durch entsprechende Untersuchungen (Bronchoskopie / CT-Thorax) sollte sichergestellt sein, dass die Ausdehnungsfähigkeit der Lungen nicht durch eine bronchiale Obstruktion verhindert wird (Evidenzgrad 4).</p> <p>Durch Pleurapunktion oder eine dünnlumige Drainage sollte geprüft werden, ob sich die Lunge entfalten kann (Evidenzgrad 4).</p> <p>2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung)</p>	0	4	
10.2	<p>Das optimale Verfahren bei Patienten mit Lungenkarzinom und rezidivierendem, symptomatischem, malignen Pleuraerguss* stellt die thorakoskopische Poudrage mit Talkum (5 – 10g) dar (Evidenzgrad 1a).</p> <p>* Ein Pleuraerguss wird dann als maligne bezeichnet, wenn darin bösartige Zellen oder Gewebe nachgewiesen werden.</p>	A	1a	
10.3	Das Verfahren kann in Narkose oder Lokalanästhesie erfolgen (Evidenzgrad 1a).	B	1a	
10.4	Das verwendete Talkum sollte auf eine Partikelgröße > 10 µm eingestellt sein (Evidenzgrad 2a).	B	2a	
10.5	Eine komplikationsärmere aber weniger effektive Alternative ist die Behandlung über eine Thoraxdrainage mit Talkumsuspension oder einem Tetrazyklinderivat (Doxycyclin 500 mg). Eine Pleurodese mit lokalen Zytostatika wird nicht empfohlen (Evidenzgrad 1a).	B	1a	
10.6	<p>Im Falle einer gefangenen Lunge kann eine Thoraxdauerdrainage oder ein pleuroperitonealer Shunt verwendet werden (Evidenzgrad 4).</p> <p>2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung)</p>	0	4	

10.2 Hämoptysen

10.2.1 Notfallmaßnahmen und Diagnostik

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

10.2.2 Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR (2010)
10.7	Bei Hämoptysen ist eine Bronchoskopie zur Identifikation der Blutungsquelle und Blutstillung mittels lokaler Maßnahmen indiziert (Evidenzgrad 2a).	B
10.8	Die Bronchialarterienembolisation ist eine effektive und sichere Methode zur Therapie massiver oder mäßiger, rezidivierender Hämoptysen. Bei Rezidivblutung sollte sie wiederholt werden (Evidenzgrad 2a).	B

10.3 Vena-cava-superior-Syndrom

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR (2010)
10.9	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)	B

10.4 Tracheobronchiale Tumorobstruktion

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR
10.10	Die palliativen, endoskopischen Methoden zur Behandlung der tracheobronchialen Tumorobstruktion 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. 2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung)	0

10.4.1 Mechanische Verfahren, Abtragung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR
10.11	Die mechanischen Verfahren der Abtragung exophytischer Tumoranteile mit der Kante des starren Bronchoskops, mit Zangen oder Ballons haben Sofortwirkung, können aber nur noch für Notfallsituation empfohlen werden, falls keine anderen Verfahren zur Verfügung stehen (Evidenzgrad 4). Ballondilatation mit dem flexiblen Bronchoskop ist möglich (Evidenzgrad 3b). 2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung)	0

10.4.2 Lasertherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR
10.12	Bei zentralem Tumorbefall, besonders bei Befall der Trachea und der Hauptbronchien mit exophytem 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). 2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung)	0
10.13	Kombination mit Stenteinlage und / oder Brachytherapie stabilisiert den positiven Effekt (Evidenzgrad 3b).	B
10.14	In Einzelfällen können kleine Schleimhauttumore eradiziert werden, sofern sie auf die intraluminalen Oberfläche beschränkt sind. Dies sollte nur bei inoperablen Patienten erwogen werden (Evidenzgrad 4). 2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung)	0

10.4.3 Elektroverfahren

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR
10.15	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.	EK
10.16	Zur Blutstillung ist der APC allen anderen lokalen Verfahren überlegen (Evidenzgrad 3b). 2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung)	C

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR
10.17	In Einzelfällen können kleine Tumore der Schleimhaut eradiziert werden. Dies sollte nur bei inoperablen Patienten erwogen werden (Evidenzgrad 4). 2010: Empfehlungsgrad D (Fehlende oder inkonsistente Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung)	D

10.4.4 Kryotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR
10.18	Die endobronchiale Kryotherapie mit starrer oder flexibler Sonde ist schonend, sicher und dabei vergleichbar wirksam wie Laser und APC. Der Effekt tritt aber später ein. Zur Tumorabtragung bei nicht akut bedrohten Patienten kann sie empfohlen werden (Evidenzgrad 3b). 2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung)	0
10.19	Zur Kuration kleiner Schleimhauttumore kann die Kryotherapie versucht werden.	B
10.20	Wegen der hohen Rezidivrate sollte dies nur bei inoperablen Patienten erwogen werden (Evidenzgrad 3b). 2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung)	0

10.4.5 Photodynamische Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR
10.21	Die photodynamische Therapie 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 (Evidenzgrad 3b). 2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung)	0
10.22	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). 2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung)	0
10.23	Bei Tumorlängen zwischen 1 cm und 2 cm ohne tiefere Invasion sollte eine Kombination mit Brachytherapie erfolgen (Evidenzgrad 3b). 2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung)	0

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR
10.24	Die Verfahren können derzeit nur in Studien empfohlen werden, die Chirurgie, auch mit bronchoplastischen Eingriffen, bleibt zunächst Standard. Eine PDT kann bei inoperablen Patienten gerechtfertigt werden. 2010: Empfehlungsgrad D (Fehlende oder inkonsistente Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung)	0
10.25	In Einzelfällen kann lokale Operabilität durch die PDT erzielt werden. 2010: Empfehlungsgrad D (Fehlende oder inkonsistente Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung)	0

10.4.6 Bronchiale und tracheale Stents

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR
10.26	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). 2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung)	0

10.4.7 Endobronchiale Brachytherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR
10.27	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 einer perkutanen Strahlentherapie kombiniert werden.	B
10.28	Bei einem Tumor mit Stenose der zentralen Luftwege und strahlentherapeutischer Vorbelastung kann die endoluminale Brachytherapie im Einzelfall geeignet sein. 2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung)	0
10.29	Die Brachytherapie als Boost zur perkutanen Strahlentherapie in Therapiekonzepten in kurativer Situation ist umstritten und sollte nur innerhalb von Studien durchgeführt werden. 2010: Empfehlungsgrad D (Fehlende oder inkonsistente Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung)	0

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: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Psychoonkologie.59.0.html>.

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 gastrointestinalen 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: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html>

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
- Paravasate
- 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

13 Komplementärmedizin

Umfragen unter Patienten in Deutschland legen nahe, dass bis zu 80 % aller Krebskranken zu irgendeinem Zeitpunkt ihres Krankheitsverlaufs sogenannte „komplementärmedizinische“ Verfahren anwenden. Die Vielfalt dieser Verfahren ist groß und reicht von pflanzlichen Präparaten über biotechnologische Methoden bis zu spirituellen Praktiken [583].

Nach einer Definition von Cassileth et al. ist eine „komplementärmedizinische“ Behandlung dadurch gekennzeichnet, dass die Verfahren zeitgleich zur konventionellen Therapie angewendet werden mit dem Ziel, Symptome besser zu kontrollieren, Beschwerden zu mindern und Lebensqualität zu verbessern [584]. Viele dieser Behandlungen sind allerdings dadurch gekennzeichnet, dass ihre behauptete klinische Wirksamkeit nicht oder noch nicht ausreichend belegt und die Sicherheit vielfach nicht geprüft ist [585].

In der Langversion der Leitlinie wird in Hintergrundtexten noch auf die folgenden Aspekte eingegangen:

- Krankheitsauseinandersetzung,
- Ärztliche Beratung,
- Medikamentöse Verfahren,
- Ernährung.

13.1 Entspannung- und Achtsamkeitsverfahren

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR
13.1	Betroffene, die an Lungenkrebs erkrankt sind oder waren, sollten aktiv nach der Inanspruchnahme „komplementärmedizinischer“ Medikamente und Verfahren gefragt werden. Sie sollten die Möglichkeit bekommen, in einem offenen und an ihren Bedürfnissen orientierten Gespräch verlässliche Informationen und fachkundig Rat zu diesem Thema zu erhalten.	B
13.2	Der Einsatz von Substanzen, bei denen eine behauptete Wirksamkeit auf das Überleben, das Tumoransprechen oder die Lebensqualität und damit verbundener Faktoren nicht durch aussagekräftige Studien nachgewiesen ist, wird außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen. 2010: Empfehlungsgrad D (Fehlende oder inkonsistente Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung)	0
13.3	Bei der Einnahme pflanzlicher Präparate sollte geklärt werden, ob pharmakodynamische oder pharmakokinetische Interaktionen mit gleichzeitig eingesetzten konventionellen Medikamenten oder Diagnostika möglich sind.	A
13.4	Während Chemo- oder Strahlentherapie sollten antioxidativ wirkende Nahrungsergänzungsmittel nicht in Dosierungen gegeben werden, welche die von Fachgesellschaften in Deutschland, Österreich und der Schweiz angegebenen Referenzwerte für den täglichen Bedarf übersteigen.	B

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR
13.5	Betroffenen, die an Lungenkrebs erkrankt sind oder waren, sollte eine fachkundige, der Krankheitssituation, der aktuellen Therapie und den Bedürfnissen angepasste Ernährungsberatung angeboten werden.	B
13.6	Wenn immer möglich, sollte auch der Einsatz nicht-medikamentöser Verfahren zur Minderung erkrankungs- oder therapiebedingter Beschwerden und Belastungen erwogen werden.	B

14 Palliativmedizinische Behandlung beim Lungenkarzinom

Bezüglich palliativmedizinischer Aspekte, unabhängig der zugrunde liegenden Diagnose, wird auf die S3-Leitlinie Palliativmedizin des Leitlinienprogramms Onkologie verwiesen.

Siehe: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Palliativmedizin.80.0.html>

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 (Version 1.0, 2015) [95], adaptiert bzw. überarbeitet. Wörtliche Übernahmen sind durch Anführungszeichen kenntlich gemacht. In der im September 2020 veröffentlichten erweiterten Fassung der S3-Leitlinie 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

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
14.1	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.			EK
14.2	Wenn eine ursächliche Therapie der Atemnot möglich ist, soll diese vor oder parallel zu einer symptomatischen Therapie durchgeführt werden. Dabei soll Folgendes berücksichtigt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Abwägung der medizinischen Indikation • Belastung sowie Nutzen für den Patienten • Patientenwille 			EK

Tabelle 21: 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, Perikardtampnade	Perikarddrainage, Perikardiodese	
Pneumothorax	Thoraxdrainage	Kapitel 10 Behandlung des Lungenkarzinoms mit interventionellen Verfahren
Pulmonale Tumormanifestation	Chemotherapie	Kapitel 8 Therapie des nicht- kleinzelligen Lungenkarzinoms
Lymphangiosis carcinomatosa	Chemotherapie	Kapitel 9 Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms
Aszites	Entlastungspunktion	
Obstipation	Medikamentös-physikalische Interventionen	

Tabelle 22: Dimensionen und Outcomes von Atemnot und ihre Erfassungsinstrumente
(adaptiert von: Parshall et al. 2012 [586])

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/Belastungstoleranz) oder multidimensional (z.B. CRQ; EORTC-QLQ-C15-Pal für Lebensqualität)

14.2.2 Medikamentöse Therapie

14.2.2.1 Opiate

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
14.3	Bei Patienten mit Lungenkarzinom und Atemnot sollen orale oder parenterale Opiode zur symptomatischen Linderung von Atemnot eingesetzt werden. <i>Cave: ursächliche Therapie der Atemnot sind zu berücksichtigen (siehe Empfehlung 14.2.)</i>	A	1+	[587]; [588]; [589]; [590]; [591]; [592]; [593]; [594]; [595]; [596]; [597]; [598]; [599]; [600]; [601]; [602]; [603]
14.4	Es gibt keinen Hinweis, dass eine lege artis durchgeführte Therapie der Atemnot bei Patienten mit Lungenkarzinom mit Opioiden zu einer klinisch relevanten Atemdepression führt.	ST	1+	[604]; [590]; [605]; [606]; [607]; [595]; [596]; [597]; [598]; [599]; [600]; [601]; [602]; [603]

14.2.2.2 Sedativa

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
14.5	Bei Patienten mit Lungenkarzinom können Benzodiazepine zur Linderung von Atemnot eingesetzt werden, wenn die Behandlung mit Opioiden nicht wirksam ist.	0	1+	[589]; [608]; [609]; [610]

Tabelle 23: 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

In der Langversion der Leitlinie wird in Hintergrundtexten noch auf die folgenden Aspekte eingegangen:

- Sauerstoff
- Nichtmedikamentöse Therapie

14.3 Schmerzen

In der Langversion der Leitlinie wird in Hintergrundtexten noch auf die folgenden Aspekte eingegangen:

- Definition,
- Schmerzerfassung,
- Medikamentöse Schmerztherapie.

14.4 Betreuung im Terminalstadium

14.4.1 Einleitung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
14.6	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.			EK
14.7	Bei Patienten mit Lungenkarzinom sollen Entscheidungen und Maßnahmen zur Behandlung in der Sterbephase dokumentiert und kontinuierlich re-evaluiert werden.			EK
14.8	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.			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
14.9	Nach sorgfältiger Abwägung im Einzelfall (z. B. Stillen von Hunger und Durst) sollten künstliche Ernährung und Flüssigkeitszufuhr bei Sterbenden nicht gegeben werden.	B	2	[611]; [612]; [613]

In der Langversion der Leitlinie wird in Hintergrundtexten noch auf die folgenden Aspekte eingegangen:

- Rasselatmung,
- Kommunikation im terminalen Krankheitsstadium und in der Sterbephase.

15 Rehabilitation

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR
15.1	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).	B
15.2	Während einer onkologischen Therapie (auch bei Hochdosismotherapie) 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.	B
15.3	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)	0
15.4	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)	0
15.5	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)	0

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 [614], [615], BAR-Richtlinien mit Rahmenempfehlungen zur onkologischen Rehabilitation, [616]. 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 [617], (Evidenzgrad 5) und einer Pilotstudie, in der ein Rehabilitationsprogramm an 10 Patienten getestet wurde [618], (Evidenzgrad 4), wurden wenig Beiträge zur Frage der Effektivität einer onkologischen Anschlussrehabilitation veröffentlicht. Systematische Reviews zu diesem Thema [619], [620], 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 [621], [622], [623]. 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 Ausdauersportaktivitäten durchgeführt werden [624], [625]. 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 [626], Evidenzgrad 4).

Schultz et al. [627], 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 [628], 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).

16 Nachsorge

16.1 Allgemeines

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR
16.1	<p>Nach Abschluss einer Therapie sollte für jeden Patienten ein strukturierter, individueller Nachsorgeplan erstellt werden. In diesen Nachsorgeplan sollten alle im stationären und ambulanten Sektor Verantwortlichen eingebunden sein. Im Zentrum sollte dabei die Symptomatik der Patienten stehen. In den strukturierten Nachsorgeplan sollten die Psychoonkologie und die Sozialberatung einbezogen werden.</p> <p>2010: Empfehlungsgrad D (Fehlende oder inkonsistente Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung)</p>	0

Die Nachsorge des Lungenkarzinoms befasst sich mit der Überwachung von Patienten nach erfolgtem 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 [629], (Evidenzgrad 2b).

Bei Patienten mit Fernmetastasen oder nicht kurativer Behandlung stehen Symptomfreiheit 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 [630], (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 [631], (Evidenzgrad 2b).

Die Nachsorgemaßnahmen orientieren sich am Tumorstadium, der durchgeführten Therapie und der Symptomatik des Patienten.

16.2 Aufgabe des Tabakrauchens

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR
16.2	<p>Patienten mit Lungenkarzinom sollten nachhaltig motiviert werden, mit dem Tabakrauchen aufzuhören. Zur Unterstützung sollten die Patienten wirksame Hilfen zur Raucherentwöhnung erhalten.</p>	B

16.3 Nachsorge im Anschluss an eine kurnative Therapie

16.3.1 Nachsorge mit weniger intensiven Untersuchungsmethoden versus Nachsorgen mit intensiven Untersuchungsmethoden

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
16.3	Bei Patienten nach kurativer Therapie sollten die posttherapeutischen Komplikationen, die nach Operation oder Strahlentherapie auftreten können, erfasst und behandelt werden. Die erste klinische Vorstellung wird 4-6 Wochen nach Abschluss der Therapie unter Einschluss einer Lungenfunktionsprüfung und der CO-Diffusionskapazität (DLCO) empfohlen. 2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung)	0		
16.4	Nach kurativer Therapie sollten die Patienten in den ersten 2 Jahren vierteljährlich, ab dem 2. Jahr halbjährlich und nach 5 Jahren einmal jährlich untersucht werden. Diese Intervalle beginnen mit der Erstvorstellung 4-6 Wochen nach Abschluss der Therapie. Bei diesen Nachsorgeterminen sind eine dezidierte Anamnese, eine körperliche Untersuchung und geeignete bildgebende Verfahren durchzuführen. 2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung)	0		
16.5	Ein generelles Screening auf Hirnmetastasen kann nicht empfohlen werden, bei Hochrisikopatienten nach Maßgabe des Therapeuten jedoch sinnvoll sein. 2010: Empfehlungsgrad D (Fehlende oder inkonsistente Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung)	0		

In der Langversion der Leitlinie wird in Hintergrundtexten noch auf die folgenden Aspekte eingegangen:

- Erfassung posttherapeutischer Komplikationen
- Symptomorientierte Nachsorge versus Nachsorge nach festem Zeitplan
- Kosten-Nutzen-Analysen

16.4 Nachsorge im Anschluss an eine Palliative Strahlen- oder Chemotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR
16.6	<p>Nach einer palliativen Therapie 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, eine konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax und je nach Beschwerdebild geeignete bildgebende Verfahren durchzuführen. Danach sollten festgelegte Wiedervorstellungen mindestens alle 3 Monate erfolgen. Bei Patienten mit der Option auf weitere Therapien ist eine Verkürzung der Nachsorgeintervalle auf 6 bis 8 Wochen sinnvoll. Hier sollten dann geeignete Untersuchungsverfahren zur rechtzeitigen Erfassung eines Progresses der Erkrankung durchgeführt werden.</p> <p>2010: Empfehlungsgrad D (Fehlende oder inkonsistente Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung)</p>	0

Tabelle 24: 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

In der Langversion der Leitlinie wird in Hintergrundtexten noch auf die folgenden Aspekte eingegangen:

- Krankenschwester assoziiertes Follow-up
- Forschungsbedarf

17 Grundsätze des Therapiemanagements

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
17.1	Jeder neu diagnostizierte Patient mit Lungenkarzinom soll in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard vorgestellt werden.			EK
17.2	Die im Thorax-Onkologischen Tumorboard getroffenen Entscheidungen sollen sich an den gültigen Leitlinien orientieren. Abweichende Therapieentscheidungen sollen im Tumorboardprotokoll begründet und dokumentiert werden.			EK
17.3	Die wirtschaftlichen Aspekte der Behandlung sollten bei vergleichbarer Wirksamkeit und vergleichbarem Nebenwirkungsspektrum in die Behandlungsentscheidung einfließen.			EK
17.4	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.			EK

18 Qualitätsindikatoren

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

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 [632]. 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 25: Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
QI 1: Molekularpathologische Untersuchung bei Patienten NSCLC Stadium IV (modifiziert 2022)		
<p>Zähler</p> <p>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</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Pat. mit Erstdiagnose NSCLC Stadium IV</p>	<p>Empfehlung 6.58</p> <p>Anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes / der Tumorzellen von allen NSCLC im Stadium IV sollen molekularpathologische Untersuchungen hinsichtlich aller therapeutisch relevanten molekularen Veränderungen (nach gegenwärtigem Stand vor Erstlinientherapie als Mindestanforderung EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21, BRAF V600 Mutationen, ALK-Fusionen, ROS1-Fusionen, RET-Fusionen und NTRK1-3-Fusionen) eingeleitet werden.</p>	<p>Konsensbasierte Empfehlung (EK), starker Konsens</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>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</p>

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

QI 2: Erstlinientherapie bei Patienten NSCLC Stadium IV mit aktivierender EGFR-Mutation (modifiziert 2022)

<p>Zähler</p> <p>Patienten im Nenner mit Beginn einer Erstlinientherapie mit EGFR-TKI</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose eines NSCLC Stadium IV, typischer aktivierender EGFR-Mutation (del 19, L858R) und ECOG 0-2</p>	<p>Empfehlung 8.95</p> <p>Bei Vorliegen einer typischen aktivierenden EGFR Mutation (del 19, L858R) soll Patient*innen mit ECOG 0-2 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.</p>	<p>EG A, LoE 1 **a** ****</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig Erstlinientherapie mit EGFR-TKI bei aktivierender EGFR Mutation im NSCLC Stadium IV mit ECOG 0-2</p>
---	--	--

QI 3: Erstlinientherapie bei Patienten NSCLC Stadium IV, ALK positiv (modifiziert 2022)

<p>Zähler</p> <p>Patienten im Nenner mit Beginn ZNS-wirksamer ALK-spezifischer TKI-Therapie</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose NSCLC Stadium IV, ALK pos.</p>	<p>Empfehlung 8.109</p> <p>NSCLC-Patienten mit einer ALK-Translokation soll in der Erstlinientherapie die Therapie mit einem zugelassenen ZNS-wirksamen ALK-Inhibitor (bevorzugt Alectinib, Brigatinib oder Lorlatinib) angeboten werden.</p>	<p>EG A, LoE 1b ****</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig ALK-spezifische, ZNS-wirksame TKI-Therapie als Erstlinientherapie bei ALK-pos. NSCLC Stadium IV</p>
---	---	--

QI 5: Prätherapeutische Vorstellung Tumorkonferenz (modifiziert 2022)

<p>Zähler</p> <p>Patienten im Nenner, die prätherapeutisch in der interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt wurden</p> <p>Nenner</p>	<p>Empfehlung 17.1</p> <p>Jeder neu diagnostizierte Patient mit Lungenkarzinom soll in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard vorgestellt werden.</p>	<p>Konsensbasierte Empfehlung (EK), Starker Konsens ****</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig prätherapeutische Vorstellung in der interdisziplinären Tumorkonferenz.</p>
--	--	--

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Alle Patienten mit Erstdiagnose Lungenkarzinom		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)

<p>Zähler</p> <p>Patienten im Nenner mit einer adjuvanten Chemotherapie mit Cisplatin-basierter Kombination</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose NSCLC Stadium II bzw. IIIA1/A2, ECOG 0/1, R0-Resektion und Lymphknotendissektion</p>	<p>Empfehlung 8.43</p> <p>Die Chemotherapie soll bei fehlender Kontraindikation als eine cisplatinhaltige Kombination über 4 Zyklen erfolgen. Nur bei Kontraindikation gegen Cisplatin soll der Einsatz von Carboplatin erwogen werden.</p>	<p>8.25: EG A, LoE 1a, Starker Konsens</p> <p>8.27: EG A, LoE 1a, Starker Konsens</p> <p>8.41: EG A, LoE 1a, Starker Konsens</p> <p>8.42: EG A, LoE 1b, Starker Konsens</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie bei NSCLC Stadium II bzw. IIIA1/A2 mit ECOG 0/1</p>
---	---	---

QI 7: Kombinierte Radiochemotherapie bei NSCLC Stadium IIIA4/IIIB/IIIC (modifiziert 2022)

<p>Zähler</p> <p>Patienten im Nenner mit Radiochemotherapie</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose NSCLC Stadium IIIA4, IIIB oder IIIC und ECOG 0/1</p>	<p>Empfehlung 8.55</p> <p>Patienten 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</p>	<p>Konsensbasierte Empfehlung (EK, starker Konsens)</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig Radiochemotherapie bei NSCLC Stadium IIIA4, IIIB oder IIIC und ECOG 0/1</p>
---	---	--

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
	allein sequenziell durchgeführt werden.	

QI 8: Kombinierte Radiochemotherapie bei SCLC in den Tumorstadien T3-4 N0-1 und T1-4N2-3M0 (Limited disease) (modifiziert 2022)

<p>Zähler</p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose SCLC in den Tumorstadien T3-4 N0-1 und T1-4N2-3M0 (Limited disease)</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose SCLC in den Tumorstadien T3-4 N0-1 und T1-4N2-3M0 (Limited disease)</p>	<p>Empfehlung 9.15</p> <p>Die Applikation der Strahlentherapie in den Tumorstadien T3-4 N0-1 und T1-4N2-3M0 (Limited disease) soll simultan zur Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid erfolgen.</p>	<p>EG A, LoE 1b, Starker Konsens</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig simultane Radiochemotherapie bei SCLC Stadium IIB-IIIC, ECOG 0/1</p>
---	--	--

QI 9: Ganzkörper-FDG-PET/CT zum Staging bei NSCLC Stadium IB-IIIB (neu 2022)

<p>Zähler</p> <p>Patienten des Nenners mit Ganzkörper-FDG-PET/CT zum Staging</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit NSCLC klin. Stadium IB-IIIB</p>	<p>Empfehlung 6.6</p> <p>Bei vermutetem oder nachgewiesenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und bestehender Therapieoption im klinischen Stadium IB-IIIB und im oligometastasierten Stadium IV soll zum Staging eine Ganzkörper-FDG-PET/CT erfolgen.</p> <p>Falls aus medizinischen Gründen (z. B. diabetischer Stoffwechsellage) 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.</p>	<p>EG A, LoE 2a, Starker Konsens</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig Ganzkörper-FDG-PET/CT zum Staging bei NSCLC im Stadium IB-IIIB</p>
--	---	--

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
QI 10: Molekularpathologische Untersuchung bei Patienten NSCLC Stadium IB-IIIa und kurativer Tumorresektion (neu 2022)		
<p>Zähler</p> <p>Patienten des Nenners mit Testung auf EGFR-Mutationen in den Exonen 19 und 21</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose NSCLC IB-IIIa u. kurativer Tumorresektion (anatomische Lungenresektion [OPS-Code 5-323 – 5-328] und R0-Resektion)</p>	<p>Empfehlung 6.60</p> <p>Eine Testung auf EGFR-Mutationen in den Exonen 19 und 21 soll anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes nach Tumorresektion auch bei NSCLC in frühen Tumorstadien (IB – IIIa) vorgenommen werden.</p>	<p>EK, Konsens</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig molekularpathologische Untersuchung auf EGFR-Mutationen bei NSCLC im Stadium IB-IIIa und kurativer Tumorresektion</p>
QI 11: Stereotaktische Strahlentherapie bei allgemein oder funktionell inoperablen Patienten NSCLC I/IIa (neu 2022)		
<p>Zähler</p> <p>Patienten des Nenners mit stereotaktischer Strahlentherapie</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose NSCLC Stadium I/IIa mit Tumorkonferenz-Empfehlung gegen eine Resektion</p>	<p>Empfehlung 8.11</p> <p>Bei allgemein oder funktionell inoperablen Patienten mit einem Lungenkarzinom Stadium I und IIa soll eine stereotaktische Strahlentherapie angeboten werden.</p>	<p>EG A, LoE 1b, Starker Konsens</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig stereotaktische Strahlentherapie bei allgemein oder funktionell inoperablen Patienten mit NSCLC Stadium I/IIa</p>
QI 12: Multimodale Therapie bei NSCLC Stadium IIIa3 (neu 2022)		
<p>Zähler</p> <p>Patienten des Nenners mit multimodaler Therapie (definitive Radiochemotherapie oder neoadjuvante Therapie + OP)</p>	<p>Empfehlung 8.49</p> <p>Patienten im Stadium IIIa3 und technischer und funktioneller Operabilität sollen multimodal behandelt werden. Derzeitige multimodale Optionen sind die definitive Radiochemotherapie +/-</p>	<p>EG A, LoE 1a, Konsens</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig multimodale Therapie bei NSCLC Stadium IIIa3, ECOG 0-1</p>

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Nenner Alle Patienten mit Erstdiagnose NSCLC Stad IIIA3 ECOG 0-1	Durvalumab und die Operation nach neoadjuvanter Therapie.	

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	Empfehlung 8.60 Patienten mit NSCLC Stadium III nach definitiver Radiochemotherapie ohne Progress soll bei PD-L1 Expression von $\geq 1\%$ auf Tumorzellen eine Konsolidierung mit dem PD-L1 Antikörper Durvalumab über 1 Jahr angeboten werden.	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 bei Plattenepithelkarzinom Stadium IV, PD-L1 Expression < 50% (neu 2022)

Zähler Patienten des Nenners mit Chemo-Immuntherapie Nenner Alle Patienten mit Erstdiagnose Plattenepithelkarzinom Stadium IV und PD-L1 Expression < 50% und ECOG 0-1	Empfehlung 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.	EG A, LoE 1b, Starker Konsens Qualitätsziel: Möglichst häufig Chemo-Immuntherapie bei Plattenepithelkarzinom Stadium IV und PD-L1 Expression < 50%, ECOG 0-1
--	---	---

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)		
<p>Zähler</p> <p>Patienten des Nenners mit prophylaktischer Schädelbestrahlung nach Ende Chemo-Strahlentherapie</p> <p>Nenner</p> <p>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</p>	<p>Empfehlung 9.17</p> <p>Bei allen Patienten 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.</p>	<p>EG A, LoE 1a, Konsens</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig prophylaktische Schädelbestrahlung bei SCLC T3-4 N0-1 M0 und T1-4 N2-3 M0 und Remission nach Chemo-Strahlentherapie</p>
QI 16: Chemo-Immuntherapie SCLC Stadium IV (neu 2022)		
<p>Zähler</p> <p>Patienten des Nenners mit Kombination mit PD-L1-Antikörper-Therapie (Atezolizumab oder Durvalumab)</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose SCLC Stad. IV und Chemotherapie (Platin/Etoposid)</p>	<p>Empfehlung 9.18</p> <p>Patienten mit fernmetastasiertem kleinzelligen Lungenkarzinom sollen, sofern keine Kontraindikationen bestehen, primär eine Chemo-Immuntherapie mit Platin/Etoposid und einem PD-L1-Antikörper (Atezolizumab oder Durvalumab) angeboten werden.</p>	<p>EG A, LoE 1b, Starker Konsens</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig, Chemo-Immuntherapie mit Platin/Etoposid und einem PD-L1-Antikörper (Atezolizumab o. Durvalumab) bei SCLC Stadium IV</p>

19 Anlagen

19.1 Template Pathologiebefund-Biopsie

Tabelle 26: Pathologiebericht Lungenkarzinom – Biopsie (Stand: 5/2023)

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)	<p>Molekularpathologische Untersuchungen:</p> <p>Mindestens: von allen NSCLC Stadium IV vor Erstlinientherapie: EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21, BRAF V600 Mutationen, ALK-Fusionen, ROS1-Fusionen, RET-Fusionen und NTRK1-3-Fusionen</p> <p>Immunhistochemische Untersuchung:</p> <p>Von allen NSCLC IV vor Erstlinientherapie: PD-L1-Expression</p> <p>NSCLC Stadium III vor definitiver Strahlenchemotherapie: PD-L1-Expression</p>

19.2 Template Pathologiebefund-Resektionspräparat

Tabelle 27: Pathologiebericht Lungenkarzinom – Resektionspräparat (Stand: 5/2023))

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
	Tumorlokalisierung	Angabe anatomische Lokalisation im Resektat: z.B. zentral oder subpleural, welches Lungensegment (soweit erkennbar) usw.
	Tumorgröße/ 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	Histlogische Typisierung	WHO-Klassifikation

Angabe	Erläuterung	Angabe/Ausprägung (wenn möglich: entsprechend Einheitlicher onkologischer Basisdatensatz der Krebsregister)
	Tumorgröße/ Tumorausdehnung	Angabe Größe: größter Durchmesser in mm, soweit davon abweichend: größter invasiver Durchmesser in mm 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: z.B. Lungenfibrose, obstruktive Pneumonie usw.
	TNM-Klassifikation, 8.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

Angabe	Erläuterung	Angabe/Ausprägung (wenn möglich: entsprechend Einheitlicher onkologischer Basisdatensatz der Krebsregister)
	Grading (soweit abwendbar)	Angabe bei pulmonalem Adenokarzinom: Grading gemäß den Empfehlungen der WHO
	Regressionsgrading nach vorangegangener Radio- u/o Chemotherapie	Angabe: RG I-III
	ICD-O-3	
	Resultate zu molekularen Therapiezielen (soweit anwendbar, i. Allg. als ergänzender Bericht)	<p>Molekularpathologische Untersuchungen:</p> <p>Mindestens:</p> <p>von allen NSCLC Stadium IV vor Erstlinientherapie: EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21, BRAF V600 Mutationen, ALK-Fusionen, ROS1-Fusionen, RET-Fusionen und NTRK1-3-Fusionen</p> <p>NSCLC Stadium IB-IIIa nach Tumorresektion: EGFR-Mutationen in den Exonen 19 und 21</p> <p>Immunhistochemische Untersuchung:</p> <p>Von allen NSCLC IV vor Erstlinientherapie: PD-L1-Expression</p> <p>NSCLC Stadium IB-IIIa nach Tumorresektion: PD-L1-Expression</p> <p>Nach Bestimmung eines therapeutisch relevanten TPS-Wertes soll bei diesen Tumoren eine Testung auf EGFR-Mutationen (Exone 18-21) und ALK-Fusionen durchgeführt werden.</p>

19.3 Übersicht der Änderungen in Version 2

Tabelle 28: Detailübersicht der Änderungen in Version 2

Version 1	Version 2.0	Änderung
Kapitel 5 Früherkennung		
5.2		gelöscht
Asymptomatischen Risikopersonen für ein Lungenkarzinom im Alter zwischen 55 und 74 Jahren und einer Raucheranamnese von ≥ 30 Packungsjahren und weniger als 15 Jahren Nikotinkarenz kann eine jährliche Lungenkarzinom-Früherkennung mittels Low-Dose-CT unter den in Empfehlung 5.4. genannten Rahmenbedingungen angeboten werden.		
5.3	5.2	modifiziert
Bei asymptomatischen Risikopersonen für ein Lungenkarzinom im Alter ≥ 50 Jahren und einer Raucheranamnese von ≥ 20 Packungsjahren und einem der folgenden zusätzlichen Risikofaktoren kann eine jährliche Lungenkarzinom-Früherkennung mittels Low-Dose-CT unter den in Empfehlung 5.4. genannten Rahmenbedingungen angeboten werden. Risikofaktoren: Z.n. Lungenkarzinom, positive Familienanamnese für ein Lungenkarzinom, Z.n. HNO-Malignom oder anderer Rauchenassoziierter Malignome, Z.n. Lymphom-Erkrankung, Asbestexposition, COPD, Lungenfibrose.	Asymptomatischen Risikopersonen für ein Lungenkarzinom definiert durch ein Alter zwischen 50 und höchstens 75 Jahren, einer Raucheranamnese von ≥ 15 Zigaretten/Tag für mindestens 30 Jahre oder ≥ 10 Zigaretten pro Tag für mindestens 20 Jahre sowie fehlender bzw. weniger als 10-jähriger Nikotinkarenz profitieren von einem strukturierten Lungenkarzinom-Früherkennungsprogramm mittels jährlicher Low-Dose-CT-Untersuchungen. Die genauen Rahmenbedingungen sind noch durch das Bundesumweltministerium, den Gemeinsamen Bundesausschuss und evtl. weitere Fachkreise festzulegen.	
5.4		gelöscht
Eine jährliche Lungenkarzinom-Früherkennung mittels Low-Dose-CT sollte mindes-tens für 2 Jahre und		

Version 1	Version 2.0	Änderung
<p>unter folgenden Rahmenbedingungen erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Multidisziplinäres Behandlungsteam mindestens unter Beteiligung von Fach-ärzten/innen für Radiologie, Pneumologie, Thoraxchirurgie, Onkologie, und Radiotherapie, idealerweise in einem zertifizierten Lungenkrebszentrum (DKG); · Begleitender Raucher-Entwöhnung, · Fortlaufende Dokumentation und Befundvergleich, · Innerhalb eines qualitätsgesicherten Früherkennungsprogramms. 		
5.5	5.3	modifiziert
Bei asymptomatischen Risikopersonen für ein Lungenkarzinom soll ein Screening mittels: * Sputum-Zytologie und/oder * Bronchoskopie und/oder * Tumormarker im Serum nicht erfolgen.	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.	
Kapitel 6.3 Diagnostik		
6.1	6.1	modifiziert
Bei Patienten mit vermutetem oder nachgewiesenem Lungenkarzinom soll eine sorgfältige klinische Evaluation inkl. Anamnese und körperlicher Untersuchung durchgeführt werden.	Bei Patienten mit vermutetem oder nachgewiesenem Lungenkarzinom soll eine sorgfältige klinische Evaluation inkl. Anamnese/Arbeitsanamnese und körperlicher Untersuchung durchgeführt werden.	
6.3	6.3	modifiziert

Version 1	Version 2.0	Änderung
Die Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane (Strahlengang p.a. und seitlich) soll als initiales radiologisches Verfahren eingesetzt werden.	Die Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane (Strahlengang posterior-anterior und seitlich) kann als initiales radiologisches Verfahren eingesetzt werden.	
6.4	6.4	modifiziert
Bei Patienten mit Verdacht auf ein Lungenkarzinom und bei absehbarer Therapieoption soll eine CT-Untersuchung der Thoraxorgane durchgeführt werden, da der potenzielle Nutzen das relativ geringe Risiko eines strahleninduzierten Schadens überwiegt.	Bei Patienten mit Verdacht auf ein Lungenkarzinom und absehbarer Therapieoption soll eine CT-Untersuchung der Thoraxorgane durchgeführt werden.	
6.11		gelöscht
Nur wenn bei einem zentralen Tumor definierte Verfahren zur Diagnosesicherung, wie z.B. die BRSK oder TTNA, nicht durchgeführt werden können, z.B. wegen Komorbidität, soll die Sputum-Zytologie zur Diagnosesicherung eingesetzt werden.		
6.14		gelöscht
Aufgrund der unzureichenden Datenlage kann keine Empfehlung abgegeben werden, ob bei einem peripheren Lungentumor <2cm Durchmesser eine BRSK, z.B. zum Ausschluss eines endobronchialen Tumorwachstums oder vor einer geplanten chirurgischen Resektion zur Beurteilung des endobronchialen Befundes, durchgeführt werden soll.		
6.16		gelöscht
Zur Beurteilung eines Pleuraergusses soll eine transthorakale Ultraschalluntersuchung (TTUS,		

Version 1	Version 2.0	Änderung
transthoracic ultra sound) wegen der im Vergleich zur Röntgen-Thoraxuntersuchung höheren Sensitivität durchgeführt werden.		
6.20		gelöscht
Da zur Beurteilung der Infiltration des Mediastinums bzw. mediastinaler Organe wie auch der Brustwand die CT-Untersuchung ggf. allein nicht aussagekräftig ist, sollten andere Methoden wie die Thorax-Sonografie oder die MRT eingesetzt werden.		
6.21		gelöscht
Eine chirurgische Exploration wie z.B. mittels VATS kann ebenfalls eingesetzt werden, sofern keine Kontraindikation für eine Resektion besteht.		
6.22		gelöscht
Bei einer in der CT nachweisbaren extensiven Infiltration des Mediastinums (=T4-Tumor) sollte auf eine zusätzliche invasive Bestätigung verzichtet werden.		
6.24		gelöscht
Im Falle einer mediastinalen Lymphknotenvergrößerung (>1 cm im Querdurchmesser) in der CT und bei fehlendem Hinweis auf eine Metastasierung soll der mediastinale Lymphknotenstatus vor der Behandlung des Primärtumors evaluiert werden.		
6.31		

Version 1	Version 2.0	Änderung
Zum Ausschluss einer zerebralen Metastasierung soll eine MRT-Untersuchung durchgeführt werden.		gelöscht bzw. integriert in 6.5
6.32		gelöscht bzw. integriert in 6.5
Eine kraniale CT-Untersuchung ist nur dann akzeptabel, falls Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung (z.B. Herzschrittmacher) oder eine Klaustrophobie bestehen.		
6.19	6.5	modifiziert
Bei Patienten mit vermutetem oder nachgewiesenem Primärtumor, bei denen eine Behandlungsoption besteht, soll eine kontrastmittelverstärkte CT-Untersuchung von Thorax und Oberbauch (inkl. Leber und Nebennieren) als wichtigste Untersuchung zur Beurteilung der Ausdehnung des Primärtumors durchgeführt werden. Damit ist auch die Differenzierung zwischen einer T1 und T2-Ausdehnung möglich.	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	
6.26	6.6	modifiziert
Bei kurativer Behandlungsintention im klinischen Stadium IB-III B und im metastasierten Stadium IVA mit M1B (solitäre Metastase) soll auch bei negativem klinischem Untersuchungsbefund eine Untersuchung auf extrathorakale Metastasen mittels MRT Schädel und Ganzkörper-FDG-PET/CT erfolgen. Falls aus medizinischen Gründen (z. B. diabetischer Stoffwechsellage) eine FDG-PET-Untersuchung nicht durchgeführt werden kann, ist eine Untersuchung auf extrathorakale	Bei vermutetem oder nachgewiesenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und bestehender Therapieoption im klinischen Stadium IB-III B und im oligometastasierten Stadium IV soll zum Staging eine Ganzkörper-FDG-PET/CT erfolgen. Falls aus medizinischen Gründen (z. B. diabetischer Stoffwechsellage) eine FDG-PET-Untersuchung nicht durchgeführt werden kann, ist eine Untersuchung auf extrathorakale Metastasen entweder mittels Ganzkörper-MRT oder	

Version 1	Version 2.0	Änderung
Metastasen entweder mittels Knochenszintigrafie plus CT Abdomen oder Knochenszintigrafie plus Sonografie Abdomen oder Ganzkörper-MRT indiziert.	Knochenszintigrafie plus CT Abdomen oder Knochenszintigrafie plus Sonografie Abdomen indiziert.	
6.25	6.7	modifiziert
Im klinischen Stadium IA mit kurativer Behandlungsindikation kann die FDG-PET-/CT-Untersuchung für das mediastinale und extrathorakale Staging eingesetzt werden. 2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung)	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.	
6.34	6.8	modifiziert
Eine FDG-PET-Diagnostik sollte zur Bestimmung des Tumorstadiums einschließlich der Detektion von Fernmetastasen eingesetzt werden, falls nicht bereits zuvor ein M1-Stadium („extensive disease“) gesichert wurde.	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.	
	6.9	neu
	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. *CAVE: Die PET Untersuchung ist in dieser Indikation nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)	
6.23	6.10	modifiziert

Version 1	Version 2.0	Änderung
Im Falle eines Tumors der oberen Thoraxapertur (Sulcus-superior-Tumor) oder der Lungenspitze soll die MRT zur Beurteilung der Tumorausbreitung, z.B. einer Plexus-infiltration, eingesetzt werden.	Bei einem Sulcus-superior-Tumor (Pancoast-Tumor) und kurativer Behandlungsintention sollte die MRT zur Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung eingesetzt werden.	
6.35	6.11	modifiziert
Bei gut differenzierten, neuroendokrinen Tumoren kann ein Ausschluss Somatostatin-Rezeptor-positiver Tumormanifestationen mittels Somatostatin-Rezeptor-Diagnostik erfolgen.	Bei einem nachgewiesenen gut differenzierten, neuroendokrinen Tumor der Lunge kann zur Klärung der Behandlungsoptionen eine nuklearmedizinische Somatostatin-Rezeptor-Diagnostik erfolgen.	
6.30	6.12	modifiziert
Im Falle eines auffälligen klinischen Untersuchungsbefundes soll eine Untersuchung auf extrathorakale Metastasen erfolgen.	Im Falle eines auffälligen klinischen Untersuchungsbefundes ohne Korrelat in der routinemäßigen Staging-Bildgebung soll dieser mit einem geeigneten Verfahren weiter abgeklärt werden.	
6.33	6.13	modifiziert
Im Falle eines metastasenverdächtigen Befundes in einem bildgebenden Verfahren soll ein Patient nur im Falle der pathologischen Bestätigung der Metastasierung oder im Ausnahmefall einer eindeutigen klinischen oder radiologischen Evidenz der Metastasierung von einer potenziell kurativen Behandlung ausgeschlossen werden.	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.	
6.5	6.14	modifiziert
Die Bronchoskopie (BRSK) stellt die wichtigste Methode zur Diagnosesicherung dar. Vor der BRSK sollte eine CT-Untersuchung der Thoraxorgane erfolgen, da durch	Die Bronchoskopie (BRSK) stellt die wichtigste Methode zur Diagnosesicherung dar. Zur Bronchoskopie soll eine aktuelle CT-	

Version 1	Version 2.0	Änderung
<p>Kenntnis der anatomischen Veränderungen die Erfolgsaussichten der Untersuchung gesteigert werden.</p> <p>Die Erfolgsaussichten der BRSK sind von der Größe des Tumors und seiner Lokalisation abhängig.</p>	<p>Untersuchung der Thoraxorgane vorliegen.</p>	
6.7	6.16	modifiziert
<p>Bei einem peripheren Lungentumor ≥ 2 cm Durchmesser sollten die transthorakale Nadelaspiration (TTNA = transthoracic needle aspiration) oder die BRSK (inkl. verschiedener Methoden der Probenentnahme) unter radiologischer Kontrolle, wie z.B. Röntgendurchleuchtung, durchgeführt werden.</p>	<p>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.</p>	
6.27	6.17	modifiziert
<p>Sofern eine kurative Behandlungsintention besteht, soll im Falle einer im bildgebenden Verfahren (CT, PET oder PET/CT) nachgewiesenen mediastinalen Lymphknoten-Veränderung bzw. -Vergrößerung eine definitive Evaluation des Lymphknotenstatus erfolgen.</p>	<p>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.</p>	
6.29	6.19	modifiziert
<p>Im Falle einer im bildgebenden Verfahren (CT, PET oder PET/CT) nachgewiesenen mediastinalen Lymphknoten-Veränderung bzw. -Vergrößerung und eines negativen pathologischen Befundes des Nadelaspirationsverfahrens (EBUS, EUS, TBNA, TTNA) soll eine Mediastinoskopie, eine VATS oder ein geeignetes chirurgisches Verfahren durchgeführt werden.</p>	<p>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.</p>	

Version 1	Version 2.0	Änderung
6.9	6.20	modifiziert
Die zytologische Diagnose eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (via Bronchoskopie, Nadelpunktionsverfahren oder Sputum) kann mit hoher Zuverlässigkeit für das therapeutische Management akzeptiert werden.	Die zytologische Diagnose eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (z.B. Bronchoskopie, Nadelpunktionsverfahren) kann für das therapeutische Management akzeptiert werden, vorausgesetzt eine erforderliche vollständige molekulare Analytik kann durchgeführt werden.	
6.8	6.22	modifiziert
Bei einem peripheren Lungentumor <2 cm und Indikation zur nicht-chirurgischen Biopsie können die TTNA oder die BRSK mit Navigationsverfahren eingesetzt werden.	Bei einem peripheren Lungentumor <2 cm und Indikation zur nicht-chirurgischen Biopsie können die CT-gesteuerte TTLB oder die BRSK mit Navigationsverfahren eingesetzt werden.	
6.13	6.23	modifiziert
Bei einem nicht pleuraständigen Tumor soll im Falle eines negativen Bronchoskopie-Ergebnisses die CT-gesteuerte TTNA erfolgen.	Bei einem nicht pleuraständigen peripheren Lungentumor soll im Falle einer negativen bronchoskopischen Biopsie die CT-gesteuerte TTLB erfolgen.	
6.18	6.26	modifiziert
Im Falle einer höchstens zweimaligen negativen zytologischen Untersuchung des Pleurapunktats sollte eine Thorakoskopie durchgeführt werden, sofern die ätiologische Abklärung von klinischer Bedeutung ist.	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.	
Kapitel 6.4 Lungenrundherd		
6.36.	6.29	modifiziert

Version 1	Version 2.0	Änderung
Bei jedem Patienten mit einem neu aufgetretenen, isolierten Lungenrundherd (<3 cm Durchmesser) soll in Abhängigkeit vom Alter, vom Durchmesser, von der Morphologie (z.B. Spiculae), von der Lokalisation, vom Raucherstatus und von einer ext-rathorakalen Malignomerkkrankung die Wahrscheinlichkeit für Malignität abgeschätzt werden.	Bei jedem Pat. 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.	
	6.30	neu
	Zur Abschätzung der Malignität eines neu aufgetretenen Lungenrundherdes kann auf ein validiertes Online-Wahrscheinlichkeits-Rechenmodell (z.B Mayo-Clinic, Herder, Brock) zurückgegriffen werden.	
	6.31	neu
	Ein zufallsbefundlich diagnostizierter Lungenrundherd sollte prinzipiell nur dann Anlass zu weitergehender Diagnostik sein, wenn der Allgemeinzustand des Patienten eine Abklärung oder mögliche Therapie auch zulässt.	
	6.32	neu
	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 keine CT-Verlaufskontrolle durchgeführt werden	
6.42	6.33	modifiziert

Version 1	Version 2.0	Änderung
Bei einem isolierten Lungenrundherd >8-10 mm Durchmesser und einer geringen Wahrscheinlichkeit für Malignität <u>oder</u> bei einem isolierten Lungenrundherd <8-10 mm Durchmesser sollen radiologische Verlaufskontrollen durchgeführt werden.	Bei Patienten mit einem Lungenrundherd ≥ 5 mm bis < 8 mm (≥ 80 mm ³ bis < 300 mm ³) sollten CT-Verlaufskontrollen durchgeführt werden.	
6.43	6.34	modifiziert
CT- oder low dose-CT-Untersuchungen sollten nach 3, 6, 12 und 24 Monaten durchgeführt werden.	CT-Verlaufskontrollen – bevorzugt mit volumetrischer Größenbestimmung - sollten nach 3, 6-12 und 18-24 Monaten durchgeführt werden.	
	6.35	neu
	Patienten können aus der CT-Verlaufskontrolle entlassen werden, wenn die Volumenzunahme des Rundherdes <25% in einem Jahr beträgt, oder die Volumenverdoppelungszeit (VDT) > 600 Tage beträgt, oder der Allgemeinzustand des Patienten keine weitere Abklärung oder Therapie zulässt.	
6.44	6.36	modifiziert
Im Falle einer radiologisch dokumentierten Größenprogredienz eines isolierten Lungenrundherdes soll eine definitive pathologische Klärung angestrebt werden.	Im Falle einer radiologisch dokumentierten Größenprogredienz (VDT < 400 Tage) eines isolierten Lungenrundherdes sollte eine definitive pathologische Klärung angestrebt werden.	
6.40	6.37	modifiziert
Bei einem <u>malignomverdächtigen</u> , isolierten Lungenrundherd >8-10 mm Durchmesser und der prinzipiellen Möglichkeit der chirurgischen Resektion sollten eine transthorakale Nadelaspiration (TTNA, transthoracic	Über das zu wählende Verfahren zur pathologischen Diagnosesicherung eines pulmonalen Rundherdes (Bronchoskopie mit transbronchialer Biopsie oder CT-gesteuerte transthorakale Biopsie oder minimal-	

Version 1	Version 2.0	Änderung
needle aspiration) oder eine Bronchoskopie zur pathologischen Diagnosesicherung in der Regel nicht durchgeführt werden.	invasive chirurgische Resektion) sollte interdisziplinär (Pneumologie, Radiologie, Thoraxchirurgie) entschieden werden.	
	6.38	neu
	Bei Patienten mit einem in der 3-Monats-CT-Kontrolle persistierenden subsoliden 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.	
6.38	6.39	modifiziert
Im Falle einer Größenkonstanz des Lungenrundherdes in der CT über einen Zeitraum von mindestens 2 Jahren sollte keine weiterführende Abklärung durchgeführt werden.	Bei Patienten mit einem persistierenden subsoliden Lungenrundherd ≥ 5 mm (oder ≥ 80 mm ³) und geringem Malignitätsrisiko sollten CT-Verlaufskontrollen über eine Dauer von 3-5 Jahren durchgeführt werden.	
	6.40	neu
	Bei Patienten mit einem subsoliden 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.	
	6.41	neu

Version 1	Version 2.0	Änderung
	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.	
6.39	6.42	modifiziert
Bei einem <u>malignomverdächtigen</u> , isolierten Lungenrundherd >8-10 mm Durchmesser soll in der Regel eine chirurgische Abklärung durchgeführt werden.	Bei Patienten mit einem soliden Lungenrundherd >8 mm Durchmesser ($\geq 250 \text{ mm}^3$) und einer nach ggfs. Durchführung einer PET/CT weiter bestehenden Malignitäts-Wahrscheinlichkeit $\geq 10\%$ sollte eine definitive pathologische Klärung angestrebt werden.	
	6.43	neu
	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.	
	6.44	neu
	Bei nicht operablen Patienten mit einem soliden Lungenrundherd >8 mm Durchmesser ($\geq 250 \text{ mm}^3$) und <ul style="list-style-type: none"> • malignomtypischer CT-Radiomorphologie und • malignomtypischer Utilisation in der FDG PET-CT und 	

Version 1	Version 2.0	Änderung
	<ul style="list-style-type: none"> • mindestens Größenpersistenz des Herdes über mindestens 4 Wochen <p>kann - wenn das Risiko für eine bioptische Sicherung im interdisziplinären Konsens als zu hoch eingeschätzt wird - direkt eine stereotaktische ablative Strahlentherapie angeboten werden.</p>	
Kapitel 6.5 Stadieneinteilung		
	6.45	neu
	Die Diagnose Lungenkarzinom soll immer mit einer exakten TNM-Klassifikation begleitet werden.	
Kapitel 6.6 Pathologisch-anatomische Diagnostik		
6.54	6.55	modifiziert
Laut aktueller WHO-Klassifikation (4. Auflage, Travis et al. 2015) wurde bislang kein allgemein akzeptiertes Gradingssystem für Lungenkarzinome etabliert. Dennoch sollte bei pulmonalem Adenokarzinom im Resektat ein Tumorgrading nach den Kriterien der WHO und IASLC angegeben werden.	Bei der Beurteilung von Resektionspräparaten pulmonaler Adenokarzinome soll der Differenzierungsgrad (Grading) gemäß den Empfehlungen der aktuellen WHO-Klassifikation (5. Auflage, 2021) angegeben werden.	
6.57	6.58	modifiziert
Anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes / der Tumorzellen von allen nicht kurativ behandelbaren nichtplatteneithelialen NSCLC sollen molekularpathologische Untersuchungen hinsichtlich aller therapeutisch relevanten molekularer Veränderungen (nach gegenwärtigem Stand vor Erstlinientherapie als Mindestanforderung EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21, ALK-Fusionen und ROS1-Fusionen, BRAF V600	Anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes / der Tumorzellen von allen NSCLC im Stadium IV sollen molekularpathologische Untersuchungen hinsichtlich aller therapeutisch relevanten molekularen Veränderungen (nach gegenwärtigem Stand vor Erstlinientherapie als Mindestanforderung EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21, BRAF V600 Mutationen, ALK-Fusionen, ROS1-	

Version 1	Version 2.0	Änderung
Mutationen) eingeleitet werden. Dies gilt ebenfalls für Plattenepithelkarzinome von Nie-Rauchern/Leichtrauchern ⁴ . ⁴ Definiert als: weniger als 10 packyears, und seit >10 Jahren Nicht-Raucher bzw. <100 Zigaretten Lebenszeitkonsum	Fusionen, RET-Fusionen und NTRK1-3-Fusionen) eingeleitet werden.	
	6.59	neu
	Darüber hinaus sollten bei NSCLC im Stadium IV die folgenden Biomarker getestet werden: KRAS-Mutationen, MET-Amplifikationen und MET-Exon 14-Skipping-Mutationen, NRG1-Fusionen sowie Her2-Amplifikation und HER2-Exon 20-Mutationen.	
	6.60	neu
	Eine Testung auf EGFR-Mutationen in den Exonen 19 und 21 soll anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes nach Tumorresektion auch bei NSCLC in frühen Tumorstadien (IB – IIIA) vorgenommen werden.	
	6.61	modifiziert
In den Gewebeproben von Therapie-naiven Patienten im Stadium IV soll parallel zu den molekulopathologischen Untersuchungen eine immunhistochemische Untersuchung auf PD-L1-Expression durchgeführt werden*. Das Ergebnis ist als Prozentsatz membranös positiver Tumorzellen (sog. Proportion 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-	In den Gewebeproben von Therapie-naiven Patienten im Stadium IV soll parallel zu den molekulopathologischen 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.	

Version 1	Version 2.0	Änderung
Typen (siehe auch Therapiealgorithmus NSCLC IV).	<p>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.</p> <p>Eine entsprechende Untersuchung (TPS) soll auch bei Patienten im Stadium III bei geplanter definitiver Strahlenchemotherapie erfolgen.</p> <p>Auch bei Patienten in frühen Stadien nicht kleinzelliger Lungenkarzinome nach vollständiger Resektion soll eine entsprechende Untersuchung (TPS) vorgenommen werden. Nach Bestimmung eines therapeutisch relevanten TPS-Wertes soll bei diesen Tumoren eine Testung auf EGFR-Mutationen (Exone 18-21) und ALK-Fusionen durchgeführt werden.</p> <p>*Die Empfehlung zur Untersuchung der PD-L1-Expression gilt für alle histologischen NSCLC-Typen (siehe auch Therapiealgorithmus NSCLC IV)</p>	
6.60	6.63	modifiziert
Bei nicht ausreichendem Gewebe für eine molekulare Diagnostik, und wenn eine erneute Biopsie nicht mit vertretbarem Risiko durchgeführt werden kann, soll eine Liquid Biopsy in Betracht gezogen werden.	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.	
6.61	6.64	modifiziert
Bei akquirierter EGFR-TKI-Resistenz soll eine Gewebebiopsie zur Bestimmung von	Bei akquirierter EGFR-TKI-Resistenz sowie akquirierter Resistenz nach ALK-, ROS1- oder RET-Inhibitor-Therapie sollte eine Gewinnung von	

Version 1	Version 2.0	Änderung
Resistenzmechanismen durchgeführt werden	Tumorzellmaterial zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden.	
6.62	6.65	modifiziert
Bei akquirierter EGFR-TKI-Resistenz und negativer Biopsie in Bezug auf T790M soll zusätzlich eine Liquid Biopsy 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.	
Kapitel 8.3 NSCLC Stadium I und II		
8.10	8.8	modifiziert
Sollte eine Lappenresektion aufgrund von Komorbiditäten oder Lungenfunktionseinschränkung nicht möglich sein, wird eine parenchymsparende Resektion oder eine definitive Strahlentherapie empfohlen. Die Festlegung der Therapie bedarf der interdisziplinären Entscheidung unter Beteiligung von Entscheidungsträgern mit hinreichender Erfahrung.	Ist bei Patienten im klinischen Stadium I eine Lobektomie aufgrund von Komorbiditäten oder Lungenfunktionseinschränkung nicht möglich, soll eine anatomische Segmentresektion oder eine stereotaktische Strahlentherapie angeboten werden.	
	8.9	neu
	Ist bei Patienten im klinischen Stadium II eine Lobektomie aufgrund von Komorbiditäten oder Lungenfunktionseinschränkung nicht möglich, soll eine anatomische Segmentresektion angestrebt werden.	
8.13	8.10	modifiziert
Manschettenresektionen werden für Patienten empfohlen, bei denen angesichts der Tumorausdehnung	Um eine Pneumonektomie zu vermeiden sollte bei zentralen Tumoren, falls die technische Operabilität dafür vorliegt, eine	

Version 1	Version 2.0	Änderung
eine parenchymsparende Resektion möglich ist.	parenchymsparende Manschettenresektion durchgeführt werden.	
8.27	8.11	modifiziert
Für Patienten im Stadium I/II, die aufgrund ihrer eingeschränkten Lungenfunktion oder Komorbidität nicht operabel sind, wird eine definitive, lungenparenchymsparende Strahlentherapie empfohlen.	Bei allgemein oder funktionell inoperablen Patienten mit einem Lungenkarzinom Stadium I und IIA soll eine stereotaktische Strahlentherapie angeboten werden.	
	8.12	neu
	Bei der Dosisverschreibung für die Lungenstereotaxie soll die Tumorlokalisierung 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.	
	8.13	neu
	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.	

Version 1	Version 2.0	Änderung
	Weiterhin soll eine entsprechende Empfehlung in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard gestellt werden.	
8.8	8.14	modifiziert
Bei adäquater Lungenfunktion und fehlenden Kontraindikationen wird im Stadium I / II eine radikale Resektion empfohlen.	Patienten im Stadium I / II soll bei adäquater Lungenfunktion und fehlenden Kontraindikationen eine radikale Resektion angeboten werden, deren Ziel die R0-Tumorentfernung ist.	
8.11		gelöscht
Primäres Therapieziel sollte die radikale Resektion mit einem ausreichend freien Resektionsrand sein.		
8.9	8.15	modifiziert
Im Stadium I/II ist bei ausreichender kardiopulmonaler Funktion die Lappenresektion der empfohlene Resektionstyp.	Im Stadium I/II soll bei ausreichender kardiopulmonaler Funktion die radikale Resektion als Lobektomie durchgeführt werden. Bei Tumoren < 2cm im Durchmesser kann eine anatomische Segmentresektion durchgeführt werden.	
8.17	8.16	modifiziert
Im Stadium I zeigt die VATS-Lobektomie im Vergleich zur konventionellen offenen Lobektomie im Hinblick Morbidität und Letalität keinen Unterschied. Da weitere Vorteile der VATS-Lobektomie bisher nicht gesichert sind, wird derzeit nicht empfohlen, diese der konventionellen Lobektomie vorzuziehen.	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	

Version 1	Version 2.0	Änderung
	offenen Lobektomie im Stadium I und II vorgezogen werden.	
8.12	8.17	modifiziert
Bei allen operierten Patienten ist eine systematische Lymphknotendisektion erforderlich, um ein genaues Staging zu ermöglichen und um möglicherweise die Prognose zu verbessern. 2010: Empfehlungsgrad C (Schwache Empfehlung)	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.	
8.14	8.18	modifiziert
Bei Lungenkarzinomen mit Brustwandinfiltration ist eine R0 Situation entscheidend. Bei einer Pleurainvasion ohne Rippeninfiltration ist eine extrapleurale Lyse erlaubt und bei tieferer Infiltration eine Vollwandresektion obligat. 2010: Empfehlungsgrad D (Fehlende oder inkonsistente Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung)	Bei Patienten mit Brustwandinfiltration ist eine R0-Situation entscheidend und es soll eine en bloc Resektion angestrebt werden.	
8.15		gelöscht
Bei Brustwandinfiltration kann trotz histologisch dokumentierter R0-Resektion aufgrund der Tumorlokalisierung bzw. Nähe zum Resektrand eine postoperative Bestrahlung im Einzelfall erwogen werden.		
	8.19	neu
	Bei einer Pleurainvasion ohne tiefere Brustwandinfiltration kann eine extrapleurale Lyse erfolgen.	
	8.20	neu

Version 1	Version 2.0	Änderung
	Bei tieferer Brustwandinfiltration soll eine Vollwandresektion durchgeführt werden.	
8.16	8.21	modifiziert
Bei R1-Resektion sollte, wenn möglich, die Nachresektion erfolgen. Ist eine Nachresektion nicht möglich wird die voll-dosierte Nachbestrahlung des OP-Bettes (etwa 60 Gy in 6 Wochen) empfohlen: Die Entscheidung zum bestmöglichen Vorgehen sollte interdisziplinär unter Beteiligung von Entscheidungsträgern mit hinreichender Erfahrung erfolgen.	Nach R1-Resektion sollten im Thorax-Onkologischen Tumorboard die weiteren Therapiemöglichkeiten (z.B. Nachresektion oder Strahlentherapie) besprochen werden.	
8.19	8.23	modifiziert
Gleichermaßen war in randomisierten Studien für das Stadium II – allerdings bei nicht ausreichender Patientenzahl in diesem Stadium um einen signifikanten Effekt nachzuweisen - weder eine Verlängerung der rezidivfreien noch der Gesamtüberlebenszeit für eine präoperative Chemotherapie nachzuweisen. Daher wird außerhalb von Studien keine Empfehlung ausgesprochen.	Im Stadium II 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.	
8.20	8.24	modifiziert
Nach R0-Resektion und systematischer Lymphknotendissektion sollten Patienten im Stadium II bzw. IIIA1 / IIIA2 (vgl. 8.5.1) in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) eine adjuvante Chemotherapie erhalten.	Nach R0-Resektion und systematischer Lymphknotendissektion soll Patienten im Stadium II in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) eine adjuvante Chemotherapie angeboten werden.	
8.21		gelöscht

Version 1	Version 2.0	Änderung
Im Stadium IB wird eine individuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der Komorbidität, des Alters und der kardiopulmonalen Funktion empfohlen.		
8.23	8.26	modifiziert
In der adjuvanten Chemotherapie wird die Gabe einer cisplatinhaltigen Kombination über 4 Zyklen empfohlen. In der Mehrzahl der positiven Studien wurde eine Kombination mit Vinorelbin verwendet.	In der adjuvanten Chemotherapie soll bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) die Gabe einer cisplatinhaltigen Kombination über 4 Zyklen erfolgen.	
8.24		gelöscht
Bei Patienten mit bedeutsamer Komorbidität aufgrund der vorangegangenen Re-sektion oder vorbestehender Erkrankungen wird empfohlen, die adjuvante Chemotherapie in einer interdisziplinären Behandlungsgruppe mit entsprechender Erfahrung in der Durchführung von multimodalen Therapien durchführen zu lassen.		
	8.27	neu
	Patienten im Stadium II und einer aktivierenden EGFR Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) kann nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.	
	8.28	neu
	Patienten im Stadium II mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ (ohne EGFR oder ALK Alteration) sollte, nach R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, eine	

Version 1	Version 2.0	Änderung
	adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	
8.25	8.29	modifiziert
Im Stadium I, II wird nach R0-Resektion eine adjuvante Strahlentherapie nicht empfohlen.	Im Stadium I, II soll nach R0-Resektion eine adjuvante Strahlentherapie nicht angeboten werden.	
8.26		gelöscht
Im Stadium I, II wird nach R0-Resektion eine simultane adjuvante Chemoradiotherapie nicht empfohlen.		
8.28		gelöscht
Inoperable Patienten im Stadium I/II sollten mit konventioneller Fraktionierung eine Gesamtdosis von > 60 Gy erhalten oder nach dem CHART Regime (hyperfraktionierte, akzelerierte Radiotherapie) behandelt werden.		
8.29		gelöscht
Eine zusätzliche Bestrahlung des Mediastinums im klinischen Stadium I/II ist nicht notwendig.		
8.30		gelöscht
Bei inoperablen Patienten im Stadium T1-3N0 sollte die Indikation für eine adäquat dosierte stereotaktische Strahlentherapie geprüft werden.		
Kapitel 8.4 Pancoast-Tumor		
8.31	8.30	modifiziert
Bei Pancoast-Tumoren im Stadium II-IIIb wird eine neoadjuvante	Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) in Form des	

Version 1	Version 2.0	Änderung
Radiochemotherapie mit anschließender Resektion empfohlen. Bei Kontraindikationen zur Chemotherapie sollte eine neoadjuvante Strahlentherapie mit anschließender Resektion erfolgen. Bei einer R0-Resektion ist nach aktueller Datenlage keine postoperative Chemotherapie oder Ganzhirnbestrahlung erforderlich, kann aber im individuellen Fall zur Anwendung kommen. Die Entscheidung zum bestmöglichen Vorgehen sollte interdisziplinär unter Beteiligung von Entscheidungsträgern mit hinreichender Erfahrung erfolgen.	Pancoast-Tumors (Sulcus-superior-Tumors) der Stadien T3-4 N0-1 M0 sollten durch das multidisziplinäre Team (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.	
8.32	8.31	modifiziert
Patienten mit technischer oder funktioneller Inoperabilität sollten eine definitive Radio-/Chemotherapie erhalten. Die Entscheidung zum bestmöglichen Vorgehen sollte interdisziplinär unter Beteiligung von Entscheidungsträgern (Thoraxchirurgie, Radioonkologie, Pneumologie) mit hinreichender Erfahrung erfolgen.	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.	
	8.32	neu
	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	

Version 1	Version 2.0	Änderung
	bezüglich der Operabilität und dann entweder die Resektion oder bei Inoperabilität die unmittelbare Komplettierung der Radiochemotherapie erfolgen.	
	8.33	neu
	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).	
Kapitel 8.5 NSCLC Stadium III		
8.34	8.34	modifiziert
Die Unterscheidung von Subgruppen speziell im Stadium IIIA(N2) ist für Therapiewahl und Prognose von großer Bedeutung.	Die Unterscheidung von Subgruppen hat 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.	
8.33	8.35	modifiziert
Die TNM-Stadienzusammenfassung (Anm. d.Red.: vor der 8. Auflage) in IIIA und IIIB unterschied technisch resektable - jedoch prognostisch ungünstige - Tumorausbreitungen im Stadium IIIA von in der Regel technisch inoperablen Erkrankungsausdehnungen (Stadium IIIB). Weiterentwicklungen in Staging, Operationstechnik und multimodalen Ansätzen haben die Grenzen dieser Einteilung für therapeutische Entscheidungen gezeigt. Eine	Das Ausmass einer notwendigen Zusatzdiagnostik, die Stadienzuordnung und optimale Behandlungswahl für den einzelnen Patienten soll vor Therapiebeginn durch ein Thorax-Onkologisches Tumorbord (mindestens Beteiligung von Pathologie, Pneumologie, Onkologie, Thoraxchirurgie, Radioonkologie und diagnostischer Radiologie, Nuklearmedizin) festgelegt werden.	

Version 1	Version 2.0	Änderung
optimale Behandlungswahl für den einzelnen Patienten erfordert vor Therapiebeginn die interdisziplinäre Diskussion und Festlegung (zumindest Beteiligung von Pneumologie, Onkologie, Thoraxchirurgie, Radioonkologie und diagnostischer Radiologie). 2010: Empfehlungsgrad D (Fehlende oder inkonsistente Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung)		
	8.36	neu
	Für die lokoregionäre Stadienfestlegung im Stadium III soll ein aktuelles prätherapeutisches PET/CT vorliegen.	
	8.37	neu
	Für Patienten 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.	
	8.38	neu
	Der PD-L1-Status soll bei Patienten im Stadium III im Rahmen der Primärdiagnostik erhoben werden.	
	8.39	neu
	Bei Patienten im Stadium III NSCLC sollen molekulare Analysen zu in diesem Stadium therapielevanten Treibermutationen * durchgeführt werden. *EGFR und ALK	

Version 1	Version 2.0	Änderung
	8.40	neu
	Das Lebensalter sollte kein alleiniges Ausschlusskriterium für eine definitive multimodale Therapie im Stadium III sein. Dies erfordert eine besondere, auch internistisch/geriatrische Begleitevaluation.	
	8.41	neu
	Relevante negative Prognosefaktoren, wie z.B. Gewichtsverlust, ECOG 2, LDH, sollen besonders im Stadium III erfasst und bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden.	
8.35 und 8.36	8.42	modifiziert
Eine adjuvante Chemotherapie wird im Stadium III (T1-3) mit inzidentellem N2-Status (IIIA1 bzw. IIIA2) nach kompletter Resektion (R0) und systematischer Lymphknotendissektion empfohlen. Ein Beginn der Chemotherapie nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach Resektion wird empfohlen.	Im Stadium III mit inzidentellem N2-Status (IIIA1 bzw. IIIA2) soll nach kompletter Resektion (R0) und systematischer Lymphknotendissektion, bei fehlender Kontraindikation, eine adjuvante Kombinationschemotherapie erfolgen. Die Chemotherapie soll nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach Resektion erfolgen.	
8.37	8.43	modifiziert
In der adjuvanten Chemotherapie wird die Gabe einer cisplatinhaltigen Kombination über 4 Zyklen empfohlen. In der Mehrzahl der positiven Studien wurde eine Kombination mit Vinorelbin verwendet	Die Chemotherapie soll bei fehlender Kontraindikation als eine cisplatinhaltige Kombination über 4 Zyklen erfolgen. Nur bei Kontraindikation gegen Cisplatin soll der Einsatz von Carboplatin erwogen werden.	
8.38	8.44	modifiziert

Version 1	Version 2.0	Änderung
Bei Patienten mit bedeutsamer Komorbidität aufgrund der vorangegangenen Resektion oder vorbestehender Erkrankungen wird empfohlen, die adjuvante Chemotherapie in einem interdisziplinär ausgerichteten Behandlungskontext mit entsprechender Erfahrung in der Durchführung von multimodalen Therapien durchführen zu lassen.	Bei Patienten 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.	
	8.45	neu
	Patienten im Stadium Stadium IIIA1 und IIIA2 und einer aktivierenden EGFR Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) kann nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.	
	8.46	neu
	Patienten im Stadium IIIA mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ (ohne EGFR oder ALK Alteration) sollte, nach R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	
	8.47	neu
	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.	
8.39	8.48	modifiziert

Version 1	Version 2.0	Änderung
Für Patienten mit mediastinalem Lymphknotenbefall im Stadium IIIA1 bzw. IIIA2 sollte zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Indikation zur postoperativen Mediastinalbestrahlung geprüft werden.	Für Patienten mit R0 Resektion und mediastinalem Lymphknotenbefall im Stadium IIIA1 bzw. IIIA2 sollte zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Indikation zur postoperativen Mediastinalbestrahlung individuell geprüft aber nicht routinemäßig gestellt werden.	
8.40		gelöscht
Die Bestrahlung sollte bis spätestens 4 Wochen nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie beginnen und eine Dosis von 50 – 60 Gy nach CT gestützter 3-dimensionaler Bestrahlungsplanung umfassen. Komorbiditäten müssen bei diesem Vorschlag ausreichend berücksichtigt werden.		
8.41		gelöscht
Patienten im Stadium IIIA3 sollten präferentiell im Rahmen von Studien zur weiteren Definition des Therapiealgorithmus behandelt werden.		
8.42 und 8.45	8.49	modifiziert
Außerhalb von Studien können Patienten im Stadium IIIA3 und technisch resektabler Tumorausdehnung individuell mit einem Induktionsprotokoll (Induktionschemotherapie oder Induktionschemostrahlentherapie) behandelt und anschließend operiert werden. Grundsätzlich erfordern solche Behandlungsansätze zur sicheren Indikationsstellung vor Therapiebeginn eine interdisziplinäre Diskussion und Festlegung	Patienten 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.	

Version 1	Version 2.0	Änderung
<p>(zumindest Beteiligung von Pneumologie, Onkologie, Thoraxchirurgie und Radioonkologie und di-agnostischer Radiologie). Präoperativ soll die Indikation zur Resektion im interdisziplinären Kontext gleichermaßen überprüft werden. Die Durchführung sollte an Zentren mit entsprechender Erfahrung und hinreichendem Behandlungsvolumen erfolgen.</p> <p>Patienten im Stadium IIIA3 – insbesondere bei multiplem N2-Befall – können gleichermaßen mit einer Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie (definitive Chemo-/Radiotherapie) behandelt werden.</p>		
8.46		gelöscht
<p>Bei Kontraindikationen gegen eine Chemotherapie ist außerhalb von Subgruppen mit sehr guter Prognose nach alleiniger Chirurgie im klinischen Stadium III die alleinige definitive Strahlentherapie in kurativer Intention indiziert.</p> <p>Patienten mit gutem Allgemeinzustand profitieren dann von Fraktionierungsschemata mit mehr als 2 Fraktionen.</p>		
	8.50	neu
	Wird im Rahmen einer Induktion eine Phase alleiniger Chemotherapie eingesetzt, sollte präferentiell eine Kombination aus Cisplatin und einem Taxan eingesetzt werden.	
8.44	8.51	modifiziert
Nach Operation und R0-Resektion sollte im Stadium IIIA3 bei alleiniger	Bei alleiniger Induktionstherapie sollte nach	

Version 1	Version 2.0	Änderung
Induktionschemotherapie eine mediastinale Radiotherapie erfolgen. Bei Induktionschemostrahlentherapieprotokollen sollten nach R0-Resektion keine weitere postoperative Radiotherapie durchgeführt werden.	Operation und R0-Resektion 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.	
8.43	8.52	modifiziert
In den Subgruppen T4N0 und T4N1 (jeweils Stadium IIIA) ist die primäre Operation bzw. die Integration der Operation in das Gesamtbehandlungskonzept bei medizinischer und funktioneller Operabilität in folgenden Fällen möglich: Karinabefall, resektabler Trachealbefall, resektabler Befall des Atrium, Infiltration der V. cava oder der Pulmonalarterie, ipsilobäre Metastase im tumortragenden Lungenlappen.	In den Subgruppen T4N0 und T4N1 (jeweils Stadium IIIA) ist nach interdisziplinärer Evaluation im Thorax-Onkologischen Tumorboard 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 8.48 und 8.49) abgewogen werden.	
	8.53	neu
	Bei primär eingeschmolzenen Tumoren sollten Risiken einer (Radio)chemotherapie gegenüber denen einer primären Operation abgewogen werden.	
8.52	8.54	modifiziert
Für selektierte Patienten im Stadium IIIA4 / IIIB kann im begründeten Ausnahme-fall ein multimodaler Behandlungsansatz unter Integration der Operation (möglichst nur in Studien) erfolgen.	Für selektierte Patienten 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.	
8.51 und 8.53	8.55	modifiziert

Version 1	Version 2.0	Änderung
<p>Patienten im Stadium IIIA4 / IIIB sollten – wenn Allgemeinzustand und Tumorausdehnung dies zulassen – eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie erhalten.</p> <p>Im direkten Vergleich ist bei geeigneten Patienten die simultane Radio-/Chemotherapie der sequentiellen überlegen. Bei der Patientenselektion ist auf Komorbiditätsspektrum und Allgemeinzustand zu achten.</p>	<p>Patienten im Stadium IIIA4 / IIIB und IIIC sollen in der Regel– wenn Allgemeinzustand und Tumorausdehnung dies zulassen – eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie erhalten.</p> <p>Die Chemotherapie soll bei definitiver Radiochemotherapie simultan und nur bei medizinischer Kontraindikation allein sequentiell durchgeführt werden.</p>	
8.54		gelöscht
Die Sequenz von Chemotherapie gefolgt von definitiver Strahlentherapie kann im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie sowohl medianes Überleben als auch 5-Jahresüberlebensraten signifikant verbessern.		
8.55 und 8.56	8.56	modifiziert
<p>Für die sequentielle und simultane Chemostrahlentherapie sollten cisplatinbasierte Chemotherapieprotokolle gewählt werden (Kombinationspartner bei simultaner Therapie in der Regel Etoposid oder Vincaalkaloid).</p> <p>Sowohl bei der sequentiellen als auch simultanten Behandlung werden typischerweise zwei Zyklen einer voll-dosierten cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie (Zyklusintervall 3-4 Wochen) appliziert.</p>	<p>Sowohl bei der simultanen als auch einer sequentiellen Radiochemotherapie sollten zwei Zyklen einer voll-dosierten cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie (Zyklusintervall 3-4 Wochen) appliziert werden.</p> <p>Kombinationspartner sind bei simultaner Therapie in der Regel Vinorelbine oder Etoposid.</p>	
	8.57	neu

Version 1	Version 2.0	Änderung
	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.	
8.59	8.58	modifiziert
Die Strahlentherapie sollte typischerweise eine Dosis zwischen 60 und 66 Gy bei einmal-täglicher Fraktionierung haben.	Die Dosierung der Strahlentherapie soll biologisch einer Gesamtdosis zwischen 60 und 70 Gy bei konventioneller Fraktionierung (1,8-2 Gy/die) entsprechen.	
8.59	8.59	modifiziert
Eine Unterbrechung der Strahlentherapie sollte vermieden werden.	Eine Prolongierung der Strahlentherapie durch Unterbrechungen soll vermieden werden.	
	8.60	neu
	Patienten nach definitiver Radiochemotherapie ohne Progress soll bei PD-L1 Expression von $\geq 1\%$ auf Tumorzellen eine Konsolidierung mit dem PD-L1 Antikörper Durvalamab über 1 Jahr angeboten werden.	
8.57		gelöscht
Angesichts des hohen systemischen Rezidivrisikos nach definitiver Chemostrahlen-therapie kann im Einzelfall eine konsolidierende platinbasierte Kombinationschemotherapie aufgrund der im historischen Vergleich vielversprechenden Daten des Kontrollarms in einer multizentrischen randomisierten Phase-III-Studie (INT 0139) durchgeführt werden.		

Version 1	Version 2.0	Änderung
8.58	8.61	modifiziert
Im Vergleich zur alleinigen simultanen Chemo- / Radiotherapie ist der Stellenwert einer zusätzlichen konsolidierenden Chemotherapie in randomisierten Studien bisher nicht belegt. Die zusätzliche Konsolidierung in Form der Monotherapie mit einem Taxan nach stattgehabter Radio-/Chemotherapie führt zu deutlicher und inakzeptabler Toxizität und wird nicht empfohlen.	Nach definitiver Radiochemotherapie sollte keine konsolidierende Chemotherapie erfolgen.	
	8.62	neu
	Beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom soll keine prophylaktische Ganzhirn-Bestrahlung durchgeführt werden.	
8.48 und 8.49	8.63	modifiziert
Die palliative thorakale Strahlentherapie ist bei Patienten, für die kurative Therapiekonzepte nicht geeignet sind, bei bestehender thorakaler Symptomatik indiziert. Verkürzte Fraktionierungsschemata können in Abhängigkeit vom Zustand und Wunsch des Patienten eingesetzt werden.	Eine palliative thorakale Strahlentherapie sollte bei Patienten, 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.	
	8.64	neu
	Patienten im Stadium III, die nach Entscheidung im Thorax-Onkologischen Tumorboard, nicht für eine Operation oder Radio-Chemotherapie geeignet sind und eine PD-L1 Expression $\geq 50\%$ aufweisen, kann eine Therapie mit dem PD-1-Antikörper Cemiplimab angeboten werden	

Version 1	Version 2.0	Änderung
Kapitel 8.6.2 NSCLC Stadium IV Plattenepithel (Erstlinie)		
8.66	8.71	modifiziert
Bei Therapienaiven Patienten im Stadium IV, welche keine therapierbaren Mutationen (z.B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) aufweisen, und welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von >50 % der Tumorzellen aufweisen, sollte Pembrolizumab (200 mg i.v. alle 3 Wochen) als Erstlinientherapie angeboten werden.	Bei 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 ≥ 50 % der Tumorzellen oder >10% auf Immunzellen aufweisen, soll <ul style="list-style-type: none"> eine Monotherapie mit Atezolizumab (≥ 50% der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten), Cemiplimab (≥ 50% der Tumorzellen) oder Pembrolizumab (≥ 50% der Tumorzellen) oder Pembrolizumab mit Chemotherapie oder Nivolumab und Ipilimumab mit Chemotherapie als Erstlinientherapie angeboten werden.	
8.67	8.72	modifiziert
Bei Patienten im Stadium IV (neu: IV B) in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine platinbasierte Kombinationschemotherapie angeboten werden, vorzugsweise mit Cisplatin.	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.	
8.67	8.73	modifiziert

Version 1	Version 2.0	Änderung
Bei Patienten im Stadium IV (neu: IV B) in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine platinbasierte Kombinationschemotherapie angeboten werden, vorzugsweise mit Cisplatin.	Bei Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) und Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie soll eine platinbasierte Kombinationschemotherapie angeboten werden.	
8.68		gelöscht
In der Erstlinienchemotherapie sollen 4-6 Zyklen gegeben werden.		
	8.74	neu
	Bei 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 <ul style="list-style-type: none"> • 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.	
8.72	8.75	modifiziert
Bei Patienten mit ECOG 2 ohne wesentliche Komorbiditäten sollen platinbasierte Kombinationen, z.B. Carbo/Pacli oder Carbo/Pem angeboten werden.	Bei Patienten mit ECOG 2 ohne wesentliche Komorbiditäten sollen platinbasierte Kombinationen, z. B. Carboplatin/Paclitaxel angeboten werden.	
8.71	8.77	modifiziert
Auch beim NSCLC ECOG 2 sind die Therapieziele der palliativen (nicht kurativen) Therapie (ohne	Patienten mit Stadium IV NSCLC ECOG 2 können Immuntherapie bzw.	

Version 1	Version 2.0	Änderung
therapierbare Mutationen/Translokationen) Symptomlinderung, Verbesserung oder Erhalt der Lebensqualität, Tumorsprechen und Überlebensverlängerung). Diese Therapieziele können mit einer palliativen Chemotherapie, zusätzlich zu best supportive care erreicht werden.	Chemotherapie zusätzlich zu „Best Supportive Care“ angeboten werden.	
8.70		gelöscht bzw. implementiert in Kapitel Treibermutationen
Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom und einer EGFR-Expression größer 1% in der immunhistochemischen Untersuchung (IHC) kann als Erstlinientherapie Cisplatin/Gemcitabin in Kombination mit Necitumumab angeboten werden. Nach der Erstlinientherapie kann bei fehlendem Krankheitsprogress und bei guter Verträglichkeit der Therapie eine Erhaltungstherapie mit Necitumumab angeboten werden.		
8.76		gelöscht
Patienten mit Plattenepithelkarzinom, sollte nach Erstlinienchemotherapie keine Erhaltungstherapie angeboten werden. Ausgenommen von dieser Empfehlung sind Patienten, die Necitumumab in der Erstlinientherapie erhalten haben.		
Kapitel 8.6.3 NSCLC Stadium IV Nicht-Plattenepithel (Erstlinie)		
8.67; 8.69; 8.74; 8.75	8.78	modifiziert
Bei Patienten im Stadium IV (neu: IV B) in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine platinbasierte Kombinationschemotherapie	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,	

Version 1	Version 2.0	Änderung
<p>angeboten werden, vorzugsweise mit Cisplatin.</p> <p>Als Alternative zu einer cisplatinhaltigen 2xKombination kann eine additive Gabe von Bevacizumab zu Carboplatin/Paclitaxel mit anschließender Erhaltungstherapie mit Bevacizumab bei geeigneten Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC unter Ausschluss von relevanten Komorbiditäten, die mit einer erhöhten Toxizität von Bevacizumab assoziiert sind, erwogen werden.</p> <p>Patienten mit nicht-plattenepitheliales Lungenkarzinom im Stadium IV in gutem Allgemeinzustand kann bei Ansprechen auf die und guter Verträglichkeit der Chemotherapie nach Abschluss von 4 Zyklen einer Erstlinientherapie eine Erhaltungstherapie (switch maintenance) mit Pemetrexed angeboten werden.</p> <p>Bei Patienten mit nicht-plattenepitheliales Lungenkarzinom im Stadium IV in gutem Allgemeinzustand sollte bei Ansprechen auf die Cis/Pem-Chemotherapie und guter Verträglichkeit der Chemotherapie nach Abschluss von 4 Zyklen einer Erstlinientherapie eine Erhaltungstherapie (continuation maintenance) mit Pemetrexed angeboten werden.</p>	<p>soll, unabhängig vom PD-L1 Status, in der Erstlinientherapie eine Immuntherapie angeboten werden. In der Regel erfolgt diese als Chemo-Immuntherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>platinbasierte Chemotherapie + Nivolumab + Ipilimumab über 2 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Nivolumab +Ipilimumab über 2 Jahre</p>	
	8.79	neu
	Bei Patienten im Stadium IV mit Nicht-Plattenepithelkarzinom, welche keine therapierbaren Mutationen (z. B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) aufweisen,	

Version 1	Version 2.0	Änderung
	<p>und welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $>10\%$ auf Immunzellen aufweisen, soll eine Monotherapie mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten) oder • Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) <p>als Erstlinientherapie angeboten werden, sofern nicht patienten- oder tumorbezogene Gründe für eine Kombinationsbehandlung sprechen.</p>	
8.77	8.80	neu
Bei Patienten unter einer laufenden Therapie sollten auch regelmäßige bildgebende Kontrollen erfolgen (z.B. alle 6-8 Wochen), wenn dies zu einer Änderung des Behandlungskonzeptes führen kann.	In aller Regel sollte nach 2 Zyklen (6 Wochen), spätestens aber nach 3 Zyklen (9 Wochen) eine radiologische Verlaufskontrolle erfolgen.	
	8.81	neu
	Bei radiologischem Ansprechen oder Stabilisierung und entsprechender Verträglichkeit soll nach studienanaloger Zyklenzahl der platinhaltigen Chemo-/Immuntherapie eine Erhaltungstherapie erfolgen.	
	8.82	neu
	Die Gesamtlänge der Chemo-ICI-Therapie bzw. der ICI-Monotherapie ist derzeit noch nicht hinreichend geklärt. Die Checkpointinhibitoren Pembrolizumab und Cemiplimab wurden in den	

Version 1	Version 2.0	Änderung
	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 kein Therapieintervall festgelegt.	
	8.83	neu
	<p>Patienten mit besonderen Risikofaktoren für eine ICI basierte Therapie</p> <p>Patienten mit Autoimmunerkrankungen und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann eine ICI (Kombinations-) Therapie angeboten werden, wenn die Autoimmunerkrankung nicht lebensbedrohlich und nicht aktiv ist. Ein engmaschiges Monitoring ist in solchen Fällen besonders notwendig.</p> <p>Patienten mit kontrollierter Hepatitis B oder C oder einer kontrollierten HIV Erkrankung und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann eine ICI (Kombinations-) Therapie angeboten werden. Ein engmaschiges Monitoring ist in solchen Fällen besonders notwendig.</p>	
8.67; 8.69; 8.74; 8.75	8.84	modifiziert
<p>Bei Patienten im Stadium IV (neu: IV B) in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine platinbasierte Kombinationschemotherapie angeboten werden, vorzugsweise mit Cisplatin.</p> <p>Als Alternative zu einer cisplatinhaltigen 2xKombination kann eine additive Gabe von Bevacizumab zu Carboplatin/Paclitaxel mit</p>	<p>Patienten mit einem NSCLC im UICC Stadium IV und mit nichtplatteneithelialer 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 erhalten.</p>	

Version 1	Version 2.0	Änderung
<p>anschließender Erhaltungstherapie mit Bevacizumab bei geeigneten Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC unter Ausschluss von relevanten Komorbiditäten, die mit einer erhöhten Toxizität von Bevacizumab assoziiert sind, erwogen werden.</p> <p>Patienten mit nicht-plattenepitheliales Lungenkarzinom im Stadium IV in gutem Allgemeinzustand kann bei Ansprechen auf die und guter Verträglichkeit der Chemotherapie nach Abschluss von 4 Zyklen einer Erstlinientherapie eine Erhaltungstherapie (switch maintenance) mit Pemetrexed angeboten werden.</p> <p>Bei Patienten mit nicht-plattenepitheliales Lungenkarzinom im Stadium IV in gutem Allgemeinzustand sollte bei Ansprechen auf die Cis/Pem-Chemotherapie und guter Verträglichkeit der Chemotherapie nach Abschluss von 4 Zyklen einer Erstlinientherapie eine Erhaltungstherapie (continuation maintenance) mit Pemetrexed angeboten werden.</p>	<p>Folgende Schemata werden empfohlen:</p> <p>Cisplatin/Carboplatin+Pemetrexed über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed,</p> <p>Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab über 4-6 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab bei geeigneten Patienten,</p> <p>Carboplatin + nab-Paclitaxel,</p> <p>Cisplatin/Carboplatin + Paclitaxel,</p> <p>Cisplatin/Carboplatin + Vinorelbine,</p> <p>Cisplatin/Carboplatin + Docetaxel,</p> <p>Cisplatin/Carboplatin + Gemcitabin.</p>	
	8.85	neu
	<p>Bei Patienten im Stadium IV mit Nicht-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</p> <ul style="list-style-type: none"> Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der 	

Version 1	Version 2.0	Änderung
	tumorinfiltrierenden Lymphozyten) oder <ul style="list-style-type: none"> • Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) als Erstlinientherapie angeboten werden.	
Kapitel 8.6.4 NSCLC Stadium IV Plattenepithel (Zweitlinie)		
8.78	8.86	modifiziert
Patienten mit Plattenepithelkarzinom in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Kombinations-Chemotherapie soll eine Zweitlinientherapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten angeboten werden.	Patienten mit Plattenepithelkarzinom 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.	
8.79	8.87	modifiziert
Patienten mit Plattenepithelkarzinom in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) und keinen Kontraindikationen gegen eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie soll ein PD1-Antikörper in der Zweitlinientherapie angeboten werden.	Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV nach Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) und ohne Kontraindikationen gegen eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie soll ein PD1-bzw. PD-L1 Antikörper in der Zweitlinientherapie angeboten werden.	
	8.88	neu
	Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ und ECOG 0-2 ohne Kontraindikation, die in der Erstlinie einen Immuncheckpoint-Inhibitor mono erhalten haben, sollte für die Zweitlinie eine platinbasierte	

Version 1	Version 2.0	Änderung
	Chemotherapie angeboten werden. Therapieoptionen sind: Cis-oder Carboplatin + Taxan oder Gemcitabine oder Vinorelbin.	
8.80	8.89	modifiziert
Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit ECOG 2 und keinen Kontraindikationen gegen eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie kann ein PD1-Antikörper in der Zweitlinientherapie angeboten werden.	Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV nach Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie mit ECOG 2 ohne Kontraindikationen gegen eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie kann Atezolizumab oder Nivolumab (unabhängig vom PD-L1 Status) oder Pembrolizumab (PD-L1 $\geq 1\%$) in der Zweitlinientherapie angeboten werden.	
8.81	8.90	modifiziert
Patienten mit Plattenepithelkarzinom in gutem Allgemeinzustand (PS 0,1) und keinen Kontraindikationen gegen einen Angiogenese-Inhibitor kann eine Zweitlinientherapie mit Docetaxel und Ramucirumab angeboten werden.	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	
8.82		gelöscht
Patienten mit Plattenepithelkarzinom in gutem Allgemeinzustand (PS 0,1) kann eine Zweitlinientherapie mit Afatinib angeboten werden.		

Version 1	Version 2.0	Änderung
8.83	8.91	modifiziert
Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom, die als Zweitlinientherapie eine Immun-checkpoint-Inhibitortherapie erhalten haben und keine Kontraindikationen gegen eine Drittlinientherapie aufweisen, kann Docetaxel oder Docetaxel/Ramucirumab oder Afatinib angeboten werden.	Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV, die als Zweitlinientherapie eine Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie erhalten haben und keine Kontraindikationen gegen eine Drittlinientherapie aufweisen, kann Docetaxel +/- Ramucirumab angeboten werden.	
8.84		gelöscht
Bei der Verfügbarkeit von mehreren Therapieoptionen kann Patienten mit Plattenepithelkarzinom und gutem Allgemeinzustand nach Versagen einer Immuntherapie bei Progress die Durchführung einer Chemotherapie angeboten werden.		
Kapitel 8.6.5 NSCLC Stadium IV Nicht-Plattenepithel (Zeitlinie)		
	8.92	neu
	Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom mit ECOG 0-2 ohne Kontraindikationen sollte eine weitere Therapielinie angeboten werden. Diese richtet sich nach der erfolgten Erstlinientherapie.	
	8.93	neu
	Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom 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:	

Version 1	Version 2.0	Änderung
	Cis- oder Carboplatin, Pemetrexed, Gemcitabin oder Vinorelbin Carboplatin, (nab-) Paclitaxel ± Bevacizumab	
8.86	8.94	modifiziert
Bei Patienten (ECOG 0-1) mit Nicht-Plattenepithelkarzinom und PDL1-Negativität soll eine 2. Linientherapie angeboten werden. Therapieoption sind: - Docetaxel-Nintedanib, - Docetaxel-Ramucirumab, - Pemetrexed, - Docetaxel, - Erlotinib - Nivolumab.	Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom, die in der Erstlinie eine Immunchemotherapie erhalten haben, sollte eine weitere Therapielinie angeboten werden. Therapieoptionen sind: Docetaxel ± Nintedanib oder Ramucirumab Pemetrexed	
8.85		gelöscht
Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne Treibermutation und bei nachgewiesener PDL1-Positivität sollte in der Zweitlinientherapie eine Therapie mit einem PD1-Inhibitor angeboten werden.		
8.87		gelöscht
Bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom und PDL-1-Negativität sollten in die Entscheidung der Positionierung der Therapie in die Zweit- oder Drittlinie klinische Faktoren wie Rezidivzeitpunkt, Raucherstatus, Tumordynamik, Mutationsstatus, Komorbiditäten, und die Verträglichkeit der Erstlinientherapie einbezogen werden.		

Version 1	Version 2.0	Änderung
8.88		gelöscht
<p>Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom, die als Zweitlinientherapie eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie erhalten haben und keine Kontraindikationen gegen eine Drittlinientherapie aufweisen, sollte eine weitere Therapielinie angeboten werden.</p> <p>Therapieoptionen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Docetaxel - Pemetrexed - Docetaxel mit Ramucirumab/Nintedanib - Erlotinib. 		
8.89		gelöscht
<p>Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom mit ECOG 2 und keinen Kontraindikationen gegen eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie kann ein PD1 Antikörper in der Zweitlinientherapie angeboten werden.</p>		
Kapitel 8.6.6 NSCLC Stadium IV mit aktivierender Mutation des EGF-Rezeptors		
8.90	8.95	modifiziert
Bei Vorliegen einer aktivierenden EGFR Mutation soll bei Patienten mit ECOG 0-2 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI abgeboten werden.	Bei Vorliegen einer typischen aktivierenden EGFR Mutation (del 19, L858R) soll Patient*innen mit ECOG 0-2 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.	
8.91	8.96	modifiziert
Aufgrund der Überlebensdaten sollte bei Exon 19 deletierten Tumoren Afatinib angeboten werden.	Aufgrund der Überlebensdaten sollte bei Exon 19 deletierten Tumoren	

Version 1	Version 2.0	Änderung
	bevorzugt Osimertinib in der Erstlinientherapie angeboten werden.	
	8.97	neu
	Aufgrund der Überlebens- und/oder Wirksamkeitsdaten bei L858R-Mutationen sollte die Auswahl des Erstlinien-TKI von Effektivität und Toxizität der zugelassenen TKI (Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Erlotinib in Kombination mit Bevacizumab, Erlotinib in Kombination mit Ramucirumab) abhängig gemacht werden.	
8.92	8.98 und 8.99	modifiziert
Bei Vorliegen einer aktivierenden EGFR Mutation sollte bei Patienten mit ECOG 3-4 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.	Bei Vorliegen einer aktivierenden EGFR Mutation sollte bei Patienten mit ECOG 3 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden. Bei Vorliegen einer aktivierenden EGFR Mutation kann bei Patienten mit ECOG 4 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.	
8.93	8.100	modifiziert
Bei Patienten mit seltenen EGF-R Tumormutationen der Gruppe 1 sollten TKI angeboten werden. Die Datenlage spricht für den bevorzugten Einsatz von Afatinib.	Bei Patienten mit uncommon mutations im EGFR der Gruppe 1 sollte die Behandlung mit den EGFR TKI Osimertinib oder Afatinib angeboten werden.	
8.94	8.101	neu
Bei Patienten mit seltenen EGF-R Tumormutationen der Gruppen 2 sollen T790M spezifische Substanzen angeboten werden.	Bei Patienten mit EGFR T790M soll die Behandlung mit dem EGFR TKI Osimertinib erfolgen.	
	8.102	neu

Version 1	Version 2.0	Änderung
	Bei Exon-20-Insertionsmutation soll nach Versagen einer platinhaltigen Erstlinienkombinationstherapie eine zielgerichtete Behandlung angeboten werden - zugelassen derzeit (02/22) ist Amivantamab.	
8.95		gelöscht
Patienten mit seltenen EGF-R Tumormutationen der Gruppe 3 sollten - bis zur Verfügbarkeit von spezifischen Substanzen - wie EGFR-Wildtyp-Patienten behandelt werden.		
8.96		gelöscht
Eine Erstlinientherapie mit Erlotinib und Bevacizumab bei EGFR-mutierten Patienten wurde in einer kleinen japanischen Studie untersucht. Aktuell kann nicht beurteilt werden, ob diese Kombinationstherapie für ein größeres Patientenkollektiv z.B. auch bei Kaukasiern in Frage kommt.		
8.97	8.103	modifiziert
Bei Nachweis einer erworbenen EGFR-TKI-Resistenz durch Akquisition einer EGFR-T790M-Mutation soll eine T790M spezifische Substanz angeboten werden.	Bei 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.	
8.99	8.104	modifiziert
Bei Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten Patienten in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen unabhängig vom Zulassungsstatus erwogen werden.	Bei Nachweis von Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten Patienten in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen, ggf. nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen	

Version 1	Version 2.0	Änderung
	Tumorboard, unabhängig vom Zulassungsstatus erwogen werden.	
	8.105	neu
	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.	
	8.107	neu
	Als Chemoimmuntherapie kann bei Patienten mit ECOG 0-1 insbesondere eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel, Carboplatin, Bevacizumab und Atezolizumab angeboten werden.	
	8.108	neu
	Im Falle einer SCLC-Transformation sollte eine Therapie mit Platin-Etoposid erwogen werden.	
Kapitel 8.6.7 NSCLC Stadium IV mit ALK-Translokation		
8.100	8.109	modifiziert
NSCLC-Patienten mit einer ALK-Translokation soll in der Erstlinientherapie ein ALK-Inhibitor angeboten werden.	NSCLC-Patienten mit einer ALK-Translokation soll in der Erstlinientherapie die Therapie mit einem zugelassenen ZNS-wirksamen ALK-Inhibitor (bevorzugt Alectinib, Brigatinib oder Lorlatinib) angeboten werden.	

Version 1	Version 2.0	Änderung
	8.110	neu
	Bei akquirierter Resistenz auf einen ALK Inhibitor sollte eine umfassende Resistenztestung erfolgen. Das Ergebnis der Resistenztestung sollte bei der Auswahl des nachfolgenden ALK Inhibitors berücksichtigt werden.	
8.101	8.111	modifiziert
ALK positiven NSCLC-Patienten mit Progress nach platinbasierter Standardchemotherapie, die in der Erstlinie keinen ALK-Inhibitor erhalten haben, soll Crizotinib an-geboten werden.	ALK positiven NSCLC-Patienten mit Progress nach platinbasierter Standardchemotherapie, die in der Erstlinie keinen ALK-Inhibitor erhalten haben, soll ein ALK Inhibitor analog der empfohlenen Erstlinientherapie angeboten werden.	
8.102	8.112	modifiziert
ALK-Inhibitoren der zweiten Generation sollen ALK positiven NSCLC Patienten bei Crizotinib/ALK-TKI Versagen angeboten werden.	ALK-Inhibitoren der zweiten oder dritten Generation sollen ALK-positiven NSCLC Patienten bei Crizotinib-Versagen angeboten werden.	
8.104	8.113	modifiziert
Bei Zulassung neuer-ALK Inhibitoren sollte eine Rebiopsie in Analogie zur akquirierten EGFR-Resistenz erfolgen.	Bei akquirierter ALK-TKI-Resistenz sollte vor Wechsel der Systemtherapie eine Gewebebiopsie und/oder eine Liquid Biopsy zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden.	
8.103	8.114	modifiziert
ALK positive NSCLC-Patienten mit Versagen von zugelassenen ALK-Inhibitoren sollten nach Möglichkeit in klinische Studien oder Compassionate-Use-Programme mit weiteren ALK-Inhibitoren eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, wer-den sie mit	Bei Nachweis von "off-target", ALK-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten Patienten in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen, ggf. nach Diskussion in	

Version 1	Version 2.0	Änderung
Chemotherapie entsprechend Wildtyp-Patienten behandelt. Pemetrexed hat die höchste intrinsische Effektivität bei ALK + Tumoren.	einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungsstatus erwogen werden.	
	8.115	neu
	Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokaltherapie interdisziplinär geprüft werden.	
	8.116	neu
	Bei ALK+ NSCLC Patienten mit Versagen eines Zweitgeneration-TKI (Ceritinib, Alectinib, Brigatinib) soll die Behandlung mit dem Drittgenerations-ALK-Inhibitor Lorlatinib angeboten werden.	
	8.117	neu
	Bei Nachweis von "off-target", ALK-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten Patienten 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.	
	8.118	neu
	Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokaltherapie 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.	

Version 1	Version 2.0	Änderung
	8.119	neu
	Bei Nachweis von "off-target", ALK-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten Patienten 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.	
8.103	8.120	modifiziert
ALK positive NSCLC-Patienten mit Versagen von zugelassenen ALK-Inhibitoren sollten nach Möglichkeit in klinische Studien oder Compassionate-Use-Programme mit weiteren ALK-Inhibitoren eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, werden sie mit Chemotherapie entsprechend Wildtyp-Patienten behandelt. Pemetrexed hat die höchste intrinsische Effektivität bei ALK + Tumoren.	Nach Ausschöpfen der molekular zielgerichteten Therapieoptionen sollte 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.	
Kapitel 8.6.8 NSCLC Stadium IV mit ROS1-Fusionsgenen		
8.105	8.121	modifiziert
Bei Patienten mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC) soll in der Erstlinientherapie Crizotinib angeboten werden.	Bei Patienten mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC) soll in der Erstlinientherapie Crizotinib oder Entrectinib angeboten werden. Bei ZNS metastasierten ROS-1 + NSCLC soll Entrectinib angeboten werden.	
	8.122	neu
	Bei akquirierter ROS1-TKI-Resistenz sollte eine Gewebebiopsie und/oder eine Liquid Biopsy zur Bestimmung	

Version 1	Version 2.0	Änderung
	von Resistenzmechanismen durchgeführt werden.	
8.106	8.123	modifiziert
Bei Progress unter Therapie mit Crizotinib und fehlender Möglichkeit des Einschusses in eine Studie mit einem Nächstgenerations-ROS1-Inhibitor sollte, abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten, entweder mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie oder einer Monotherapie angeboten werden (siehe Kapitel Chemotherapie).	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 kann der Einschluss in eine Studie mit einem Nächstgenerations-ROS1-Inhibitor (z. B. Repotrectinib) oder die Behandlung mit dem Multikinase-Inhibitor Cabozantinib angeboten werden.	
	8.124	neu
	Bei Nachweis von "off-target", ROS1-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potentiell systemisch therapierbar sind (z.B. aktivierende KIT-Mutation), sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen, nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungstatus angeboten werden.	
	8.125	neu
	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.	

Version 1	Version 2.0	Änderung
Kapitel 8.6.9 NSCLC Stadium IV mit BRAF-V600-Mutation		
8.107	8.126	modifiziert
NSCLC IV- Patienten mit nachgewiesener BRAF-V600-Mutation sollte eine Kombination aus Dabrafenib und Trametinib angeboten werden.	NSCLC IV- Patienten mit nachgewiesener BRAF-V600-Mutation sollte eine Kombination aus Dabrafenib und Trametinib angeboten werden. Nicht-V600 Mutations+ NSCLC Patienten sollten in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard besprochen werden.	
8.6.10 NSCLC Stadium IV mit NTRK-Fusion		
	8.127	neu
	NSCLC IV- Patienten mit nachgewiesener NTRK 1-3 Fusion soll eine Therapie mit Larotrectinib oder Entrectinib angeboten werden.	
	8.128	neu
	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.	
Kapitel 8.6.11 NSCLC Stadium IV mit RET-Fusion		
	8.129	neu
	NSCLC IV- Patienten mit nachgewiesener RET-Fusion soll spätestens nach Versagen einer Erstlinientherapie eine Therapie mit einem spezifischen RET-Inhibitor (Selpercatinib oder Pralsetinib) angeboten werden.	

Version 1	Version 2.0	Änderung
	8.130	neu
	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.	
Kapitel 8.6.12 NSCLC Stadium IV mit MET Exon14 skipping Mutation		
	8.131	neu
	NSCLC IV- Patienten 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.	
	8.132	neu
	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.	
Kapitel 8.6.13 NSCLC Stadium IV mit KRAS-G12C-Mutation		
	8.133	neu
	NSCLC-Patienten mit einer KRAS-G12C-Mutation soll nach Versagen mindestens einer Systemtherapie eine zielgerichtete Therapie angeboten werden - zugelassen ist derzeit (02/22) Sotorasib.	

Version 1	Version 2.0	Änderung
Kapitel 8.6.14 NSCLC Stadium IV bei sonstigen Treibermutationen		
8.108	8.134	modifiziert
<p>Bei Patienten mit Wildtypkonfiguration für EGFR, ALK und ROS1 sowie BRAF V600 Mutationen sollte eine umfassende Genotypisierung auf bekannte Treibermutationen stattfinden, um bei dem Nachweis einer solchen eine zielgerichtete Therapie im Rahmen der Zulassung (z.B. für BRAF-V600 Mutationen), einer Studie oder im Off-Label-Use zu ermöglichen. Diese Analyse sollte insbesondere HER2-Mutationen, MET-Amplifikationen, MET-Exon-14-skipping-Mutationen und RET-Fusionen beinhalten. Vor dem Hintergrund der dynamischen Entwicklung in der molekularen Pathologie soll dadurch eine umfassende Analyse von potentiell therapierbaren Treibermutationen und ein auf dem Ergebnis der Mutationsanalyse basierendes Therapieangebot an den Patienten (inkl. Aufnahme in klinische Studien) ermöglicht werden.</p>	<p>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 Molekular Diagnostik erhält. Bei Patienten mit Wildtypkonfiguration für EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600, NTRK, RET, METex14 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 KRAS Mutationen, HER2-Mutationen und MET-Amplifikationen beinhalten. Vor dem Hintergrund der dynamischen Entwicklung in der Präzisionsonkologie soll hierdurch eine umfassende Analyse von potentiell therapierbaren Treibermutationen und ein auf dem Ergebnis der Mutationsanalyse basierendes Therapieangebot an den Patienten (inklusive Thorax-Onkologisches Tumorboard und besonders die Aufnahme in klinische Studien) ermöglicht werden.</p>	
Kapitel 8.6.10. Systemtherapie (Drittlinie und ggf. weitere)		gelöscht
Kapitel 8.6.15 Diagnostik und Therapie des oligometastasierten NSCLC		
8.111	8.135	modifiziert

Version 1	Version 2.0	Änderung
<p>Patienten mit einer isolierten Fernmetastase unabhängig von ihrer Lokalisation (Organe: Gehirn, Leber, Nebenniere, Knochen, Haut, Lunge und nicht-lokoregionäre Lymphknoten) sollen bei dem Vorliegen der Bedingungen des M-Descriptors M1b als „oligometastasierte Erkrankung“ (OMD) nach IASLC 2016/2017 eingruppiert werden. In Einzelfällen kann das Vorliegen von mehreren Metastasen in einem Organ (insbesondere Gehirn) das Kriterium einer OMD erfüllen.</p>	<p>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.</p>	
	8.136	neu
	<p>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-fernmetastasierten NSCLC mit kurativ intendierter Therapie und Auftreten der Oligometastasierung liegt.</p>	
8.112 und 8.113	8.137	modifiziert
<p>Patienten mit OMD (nach IASLC 2016/17) sollen, wenn im weiteren Verlauf eine multimodale</p>	<p>Zur Bestätigung der Diagnose einer Oligometastasierung sollte eine Ganzkörper FDG-PET CT</p>	

Version 1	Version 2.0	Änderung
<p>(interdisziplinäre) Behandlung in Erwägung gezogen wird, im initialen Staging ein Ganzkörper-PET-CT und MRT Schädel erhalten.</p> <p>Patienten mit OMD (nach IASLC 2016/17) sollten, wenn im weiteren Verlauf eine multimodale Behandlung in Erwägung gezogen wird, bei unklarem Befund (eg. PET-Positivität) ein adäquates mediastinales Staging erhalten (eg. EBUS, Mediastinoskopie, VATS).</p>	<p>Untersuchung sowie eine kranielle 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.</p>	
8.115	8.138 und 8.139	modifiziert
<p>Bei Vorliegen einer OMD sollte die Behandlung – unter Berücksichtigung allgemeiner und funktioneller Patientenvoraussetzungen -unter Integration einer definitiv Lokalthherapie und einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie angeboten werden.</p>	<p>Bei OMD soll eine Systemtherapie angeboten werden. Die Indikation zur Systemtherapie und die Kriterien zur Wahl der Systemtherapie sollten sich nach der aktuellen Zulassung und Leitlinien im metastasierten Stadium IV des NSCLC richten.</p> <p>Bei Vorliegen einer OMD sollte die Behandlung – unter Berücksichtigung allgemeiner und funktioneller Patientenvoraussetzungen -unter Integration einer definitiv Lokalthherapie und einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie angeboten werden.</p>	
8.114	8.140	modifiziert
<p>Patienten mit OMD sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz im Konsens eine multimodale Therapieentscheidung erhalten.</p>	<p>Die lokal ablativ Therapie soll mit einer systemischen Therapie in ein multimodales Behandlungskonzept integriert werden, welches im Thorax-Onkologischen Tumorboard festgelegt wird.</p>	
	8.141	neu

Version 1	Version 2.0	Änderung
	Eine optimale Sequenz aus Systemtherapie und lokal ablativer Therapie ist nicht etabliert. Eine Induktionstherapie über 3-4 Monate sollte vor einer lokal ablativen Therapie des lokoregionären Primarius sowie der Oligometastasen bei fehlendem Progress durchgeführt werden.	
	8.142	neu
	In Abhängigkeit der Tumorlast, Vorliegen von Hirnmetastasen oder lokalen tumorbedingten Komplikationen kann nach interdisziplinärer Diskussion die lokal ablative Therapie vor der Systemtherapie erfolgen.	
8.117	8.143	modifiziert
Patienten mit einer isolierten Hirnmetastase soll eine stereotaktische Präzisionsstrahlentherapie oder eine Operation mit anschließender Tumorbett-Nachbestrahlung angeboten werden.	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.	
	8.144	neu
	Ein genereller Vorteil der (insbesondere) stereotaktischen	

Version 1	Version 2.0	Änderung
	Strahlentherapie im Vergleich zur Chirurgie bei OMD ist nicht etabliert, so dass trotz geringerer Evidenz bezüglich des Stellenwertes der Chirurgie im Vergleich zur Strahlentherapie im oligometastasiertem Stadium beide Optionen als ergänzend betrachtet und interdisziplinär evaluiert werden sollten.	
8.118		gelöscht bzw. integriert
Bei Patienten mit zwei bis vier Hirnmetastasen (stereotaxierbar, < 3 cm) sollten bei gutem Allgemeinzustand nach interdisziplinärer Absprache eine stereotaktische Präzisionsstrahlentherapie der einzelnen Hirnmetastasen angeboten werden.		
8.119		gelöscht bzw. integriert
Eine alleinige Ganzschädelbestrahlung sollte als Ersttherapie bei Patienten in gutem Allgemeinzustand und 1 bis 4 stereotaxierbaren Hirnmetastasen vermieden werden.		
8.120		gelöscht bzw. integriert
Für die lokal ablativ Therapie der isolierten Nebennierenmetastase können drei Verfahren eingesetzt werden (Stereotaxie bei Metastasen unter 3 cm, offene oder minimal invasive Operation).		
8.121		gelöscht bzw. integriert
Bei Patienten mit solitärer Knochenmetastase sollte eine definitive Lokaltherapie angeboten		

Version 1	Version 2.0	Änderung
werden (Operation oder stereotaktische Radiotherapie)		
8.122		gelöscht bzw. integriert
Die definitive Therapie des Primärtumors soll mit denselben Algorithmen durchgeführt werden wie in der M0- Situation.		
8.123		gelöscht bzw. integriert
Bei Patienten mit OMD sollte die platinhaltige Kombinationschemotherapie als frühzeitige Induktionstherapie angeboten werden.		
Kapitel 9 SCLC		
9.2	9.2	modifiziert
Von besonderer prognostischer Bedeutung sind ECOG Performance Status, Geschlecht und LDH. Forschungsbedarf: Es sollten prospektive Studien auf dem Boden der UICC-Klassifikation durchgeführt werden. Level of Evidences: 2c	Aufgrund besonderer prognostischer Bedeutung sollen ECOG Performance Status, Geschlecht und LDH erhoben werden.	
	9.3	neu
	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.	
Kapitel 9 SCLC Stadium I und II		
9.3	9.4 und 9.5	modifiziert
Trotz der eher negativen Phase-III-Erfahrungen sind die in Phase-II-Studien gesehenen	9.4 Bei Patienten mit SCLC im Stadium I/II ohne mediastinalen Lymphknotenbefall soll eine	

Version 1	Version 2.0	Änderung
<p>Langzeitüberlebensdaten bei primärer Operation ausgesprochen günstig. Daher ist die primäre Operation bei Patienten mit T1-2N0-1 SCLC ohne mediastinalen Lymphknotenbefall ein gerechtfertigtes Vorgehen.</p> <p>Da der Stellenwert der Operation jedoch nicht durch eine prospektiv randomisierte Studie abgesichert ist, sollte unter Berücksichtigung von postoperativer Funktion und Lebensqualität allerdings auf eine Pneumonektomie verzichtet werden. Zudem ist ein mediastinaler Lymphknotenbefall präoperativ durch das Staging unter Einbeziehung von FDG-PET/CT auszuschließen.</p>	<p>multimodale Therapie als Kombination einer lokalen Behandlung (Operation oder, insbesondere bei hohem OP-Risiko, Strahlentherapie) mit einer systemischen Chemotherapie durchgeführt werden.</p> <p>9.5 Bei Patienten mit SCLC im Stadium I/II ohne mediastinalen Lymphknotenbefall kann eine primäre Operation durchgeführt werden.</p> <p>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</p>	
9.4	9.6	modifiziert
<p>Postoperativ muss eine adjuvante Chemotherapie angeschlossen werden. Das Protokoll Cisplatin/Etoposid über 4 Zyklen stellt die Therapie der ersten Wahl dar. Bei Kontraindikationen gegen Cisplatin ist der Einsatz alternativer Protokolle in jedem Falle einem Verzicht auf die adjuvante Chemotherapie vorzuziehen (Evidenzgrad 2b)</p>	<p>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.</p>	
9.5	9.7	modifiziert
<p>Nach operativer Resektion wird in allen Untergruppen neben der adjuvanten Chemotherapie eine prophylaktische Radiatio des Schädels empfohlen. Ein häufig eingesetztes</p>	<p>Nach kurativer Therapie sollte neben der adjuvanten Chemotherapie eine prophylaktische Radiatio des Schädels angeboten werden. Ein häufig eingesetztes Vorgehen sieht die Gabe</p>	

Version 1	Version 2.0	Änderung
Vorgehen sieht die Gabe von 30 Gy in 15 Fraktionen vor (Evidenzgrad 2b).	von 30 Gy in 15 Fraktionen oder von 25 Gy in 10 Fraktionen vor.	
9.6	9.8	modifiziert
Bei N1-Befall sollte eine individuelle Entscheidung zur Mediastinalbestrahlung in Abhängigkeit von Lymphknotenlokalisierung und chirurgischer Einschätzung der Radikalität getroffen werden.	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 Lymphknotenlokalisierung und chirurgischer Einschätzung der Radikalität getroffen werden.	
9.7	9.9	modifiziert
Bei N2-Befall wird eine Mediastinalbestrahlung empfohlen. Diese sollte in einer Dosis von 50-60 Gy in konventioneller Fraktionierung durchgeführt werden (Evidenzgrad 2b).	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.	
9.8	9.10	modifiziert
Im Falle einer R1/2 Resektion wird ebenfalls eine zusätzliche Mediastinalbestrahlung empfohlen.	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.	
9.9		gelöscht
Bei bereits gesichertem kleinzelligem Lungenkarzinom in sehr frühem Stadium scheint eine präoperative Chemotherapie einem postoperativen Vorgehen in der Wirksamkeit vergleichbar. Patienten können daher sowohl zunächst operiert und anschließend chemotherapiert wie auch initial chemotherapiert und		

Version 1	Version 2.0	Änderung
anschließend operiert werden (Evidenzgrad 4).		
9.10	9.11	modifiziert
Eine primäre definitive Chemo-Strahlentherapie steht als Therapiealternative zur Verfügung, stadienbezogene Effektivitätsdaten oder gar Vergleiche zum operativen Vorgehen sind jedoch nicht verfügbar. Diese Therapiemöglichkeit ist daher weniger gut als ein operatives Vorgehen belegt (Evidenzgrad 4).	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 im Stadium III (Kapitelverweis) erfolgen und bei Erreichen einer Remission durch eine prophylaktische Schädelbestrahlung komplettiert werden.	
9.11	9.12	modifiziert
Chemotherapiekombination der ersten Wahl ist Cisplatin und Etoposid (PE). Die Therapie sollte über zumindest 4 Zyklen durchgeführt werden. Carboplatinhaltige Protokolle sind nur unzureichend geprüft und sollte nur bei eindeutigen Kontraindikationen gegenüber cisplatinhaltigen Schemata eingesetzt werden. Auf die Gabe anthrazyklinhaltiger Regime sollte verzichtet werden (Evidenzgrad 1a).	Chemotherapiekombination der ersten Wahl, im Rahmen der simultanen Radiochemotherapie, 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.	
Kapitel 9.5 SCLC Stadium III		
9.12	9.13	modifiziert
Patienten mit bestrahlungsfähiger Primärtumorausdehnung und ohne Fernmetastasierung sollten eine Bestrahlung der Primärtumorregion erhalten (Evidenzgrad 1a)	Patienten mit bestrahlungsfähiger Primärtumorausdehnung sollen eine Bestrahlung der Primärtumorregion erhalten.	
9.13	9.15	modifiziert

Version 1	Version 2.0	Änderung
Die Applikation der Strahlentherapie in den Tumorstadien T3-4 N0-1 und T1-4N2-3M0 (Limited disease) sollte nach Möglichkeit simultan zur Chemotherapie mit Cis-platin und Etoposid erfolgen (Evidenzgrad 1b)	Die Applikation der Strahlentherapie in den Tumorstadien T3-4 N0-1 und T1-4N2-3M0 (Limited disease) soll simultan zur Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid erfolgen.	
9.15		gelöscht
Patienten mit bestrahlungsfähiger Tumorausbreitung sollten nach Möglichkeit eine frühe simultane Chemo-Strahlentherapie erhalten (Evidenzgrad 2a)		
9.16	9.16	modifiziert
Patienten mit bestrahlungsfähiger Primärtumorausdehnung sollten entweder eine frühe (oder simultane) hyperfraktionierte akzelerierte Strahlentherapie mit einer GHD von 45 Gy oder eine konventionell fraktionierte frühe (oder simultane) Strahlentherapie mit höherer GHD von 50 – 60 Gy erhalten. (Evidenzgrad 1b)	Patienten mit bestrahlungsfähiger Primärtumorausdehnung sollten entweder eine hyperfraktionierte akzelerierte Strahlentherapie mit einer GD von mind. 45 Gy oder eine konventionell fraktionierte frühe Strahlentherapie mit 60-66 Gy erhalten.	
9.17	9.17	modifiziert
Bei allen Patienten mit Remission nach Abschluss der Chemo-Strahlentherapie sollte eine prophylaktische Schädelbestrahlung durchgeführt werden. Bevorzugt sollte eine GHD bis 30 Gy in Einzeldosen von 1,8 bis 2,0 Gy täglich eingesetzt werden (Evidenzgrad 1a).	Bei allen Patienten 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.	
9.18		gelöscht
Eine neoadjuvante Therapie ist im Stadium III keine Standardbehandlung. Wird mit neoadjuvanter Therapie eine		

Version 1	Version 2.0	Änderung
Komplettremission des mediastinalen Lymphknotenbe-falls erreicht, kann eine anatomiegerechte Resektion diskutiert werden. Die Lymphknotennegativität sollte histologisch gesichert werden, eine Pneumektomie ist zu vermeiden (Evidenzgrad 2b).		
9.19		gelöscht
Der Nachweis einer Prognoseverbesserung durch intensivierete Therapie konnte bis-her nicht erbracht werden. Weder Dosissteigerung bis hin zur Hochdosisbehandlung noch Therapieintervallverkürzungen mit oder ohne Einsatz von Wachstumsfaktoren haben einen wesentlichen Einfluss auf die Prognose genommen. Eine Dosisintensivierung sollte daher nicht außerhalb von Studien zur Anwendung kommen (Evidenzgrad 1b).		
Kapitel 9.6 SCLC Stadium IV		
9.20	9.18	modifiziert
Patienten mit fernmetastasiertem kleinzelligen Lungenkarzinom sollen primär eine Chemotherapie erhalten (Evidenzgrad 1a, Empfehlungsgrad A). Die am häufigsten eingesetzte Kombination besteht aus den Medikamenten Platin und Etoposid. Car-boplatin wird gegenüber Cisplatin aufgrund der besseren Verträglichkeit präferiert (Evidenzgrad 1b).	Patienten mit fernmetastasiertem kleinzelligen Lungenkarzinom sollen, sofern keine Kontraindikationen bestehen, primär eine Chemo-Immuntherapie mit Platin/Etoposid und einem PD-L1-Antikörper (Atezolizumab oder Durvalumab) angeboten werden.	
	9.19	neu
	Für Patienten mit Hirnmetastasen kann die Hinzunahme eines PD-L1 Antikörpers zur Chemotherapie angeboten werden.	

Version 1	Version 2.0	Änderung
	9.20	neu
	Die Erhaltungstherapie mit einem Checkpointinhibitor nach alleiniger Chemotherapie soll nicht angeboten werden.	
9.21		gelöscht
Multidrug Protokolle scheinen in erster Linie für ausgewählte Patienten in gutem All-gemeinzustand eine Alternative zum Standard Platin/Etoposid Protokoll darzustellen (Evidenzgrad 1b).		
9.22		gelöscht
Dosisgesteigerte Therapien sind bei fermetastasierter Erkrankung ohne Vorteil und sollten nicht eingesetzt werden (Evidenzgrad 1b).		
9.23		gelöscht
Ein überzeugender Vorteil durch eine dosisintensivierte Therapie konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Das Therapieintervall sollte nach Möglichkeit nicht über 3 Wochen hinaus verlängert werden (Evidenzgrad 1b).		
9.24		gelöscht
Die Gabe einer primären Monotherapie mit Carboplatin oder oralem Etoposid sowie die Applikation einer wenig intensiven Kombinationsbehandlung mit Etoposid und Vincaalkaloid führt zu einer Reduktion der Remissionsrate und einer signifikanten oder tendentiellen Verkürzung der Überlebenszeiten. Mit der Verschlechterung der		

Version 1	Version 2.0	Änderung
Remissionsraten ist eine Verschlechterung der Symptomkontrolle und damit wesentlicher Lebensqualitätsparameter verbunden. Auf die Gabe von Monotherapien oder intensitätsreduzierten Kombinationen sollte daher in der Regel verzichtet werden (Evidenzgrad 1 b).		
	9.21	neu
	Eine Zweitlinientherapie soll bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens des Rezidivs angeboten werden.	
	9.22	neu
	Bei lokalem Rezidiv nach Primärtherapie eines initial limitierten Tumorstadiums kann nach Ausschluss einer Fernmetastasierung eine lokale Therapie mittels Resektion oder Strahlentherapie (ggf. stereotaktische Strahlentherapie) angeboten werden.	
	9.23	neu
	Bei Auftreten eines systemischen Progresses sollte eine bis zu diesem Zeitpunkt eventuell noch durchgeführte Immuntherapie beendet werden.	
9.34 und 9.35	9.24	modifiziert
Für Patienten mit einer resistenten Erkrankung ist die Gabe der Topotecan-Monotherapie durch die Studienergebnisse am besten belegt (Evidenzgrad 1 b). Mögliche Behandlungsansätze stellen auch die Gabe eines platinhaltigen	Als systemische Zweitlinientherapie sollte die Gabe von Topotecan angeboten werden. Als mögliche andere Behandlungsansätze kann auch die Gabe einer Anthrazyklinhaltigen Kombination sowie der	

Version 1	Version 2.0	Änderung
Regimes nach Anthrazyklin-Vorbehandlung und vice versa sowie der Einsatz Paclitaxel- oder Irinotecan-haltiger Protokolle dar (Evidenzgrad 2b).	Einsatz Paclitaxel- oder Irinotecan-haltiger Protokolle erwogen werden.	
9.36 und 9.38	9.25	modifiziert
Bei sensitivem Rezidiv ist in jedem Falle die Durchführung einer erneuten Chemo-therapie indiziert. Durch eine Phase-III-Studie abgesichert ist die Gabe einer Topotecan-Monotherapie. Eine gleiche Wirksamkeit ist für eine Kombinationschemo-therapie mit ACO belegt (Evidenzgrad 1b) Die erneute Gabe des primär eingesetzten Behandlungsprotokolls stellt zunächst die Behandlung der ersten Wahl dar. Diese Therapie sollte insbesondere bei einem therapiefreien Intervall von mehr als 6 Monaten eingesetzt werden	1. Bei sensitiver Progression mit weniger als 6 monatiger Zeit nach Chemotherapie und PS 0-1 soll die Zweitlinientherapie angeboten werden. 2. Bei Progression mit mehr als 6 monatiger Zeit nach Chemotherapie soll eine Wiederholung der ErstlinienChemotherapie angeboten werden	
9.31		gelöscht
Insgesamt kann der Stellenwert einer Erhaltungstherapie trotz einer positiven Metaanalyse als nicht gesichert betrachtet und damit ihr routinemäßiger Einsatz nicht empfohlen werden (Evidenzgrad 1b)		
9.32		gelöscht
Eine Erhaltungstherapie mit biologischen oder molekular-gezielten Substanzen kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden (Evidenzgrad 1b).		
9.33		gelöscht
Bei gutem Allgemeinzustand bietet sich das Umsetzen auf eine zweite		

Version 1	Version 2.0	Änderung
<p>Kombinationschemotherapie an. (Evidenzgrad 2b)</p> <p>Bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand ist auch die Beschränkung auf symptomorientierte Maßnahmen zu rechtfertigen, da der Nachweis der Wirksamkeit einer zweiten Kombinationschemotherapie bei refraktärer Erkrankung bisher nicht überzeugend gelungen ist.</p> <p>Geprüft werden sollte bei lokal refraktärer Erkrankung stets die Möglichkeit der palliativen Primärtumorbestrahlung.</p>		
9.37		gelöscht
<p>Bei nicht-platinhaltiger Vortherapie ist die Gabe einer platinhaltigen Therapie sinn-voll. Als weitere Alternativen sollten insbesondere paclitaxelhaltige und irinotecan-haltige Regime in Erwägung gezogen werden. Diese stehen bei Patienten mit sensi-tivem Rezidiv ggf. auch noch für die Drittlinientherapie zur Verfügung (Evidenzgrad 2b)</p>		
9.26	9.26	modifiziert
<p>Patienten mit Ansprechen auf die Erstlinienchemotherapie sollen eine prophylaktische Schädelbestrahlung erhalten (Evidenzgrad 1b).</p>	<p>Bei 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.</p>	
9.25	9.27; 9.28 und 9.29	modifiziert

Version 1	Version 2.0	Änderung
<p>Patienten mit Hirnmetastasierung sollten frühzeitig im Therapieverlauf bestrahlt werden. Bei symptomatischer Hirnmetastasierung sollte die Ganzhirnbestrahlung unmittelbar nach Diagnosestellung erfolgen, bei asymptomatischer Hirnmetastasierung ist ein frühzeitiger Bestrahlungsbeginn anzustreben (Evidenzgrad 1b).</p> <p>Bei Verwendung eines Standard Platin/Etoposid Protokolls kann die Bestrahlung parallel zur Gabe einer Chemotherapie erfolgen.</p>	<p>9.27 Patienten mit Hirnmetastasierung soll im Therapieverlauf eine Hirnbestrahlung angeboten werden.</p> <p>9.28 Bei multilokulärer symptomatischer Hirnmetastasierung sollte die Ganzhirnbestrahlung, z.B. mit 30 Gy in Einzeldosen von 3 Gy, zeitnah nach Diagnosestellung erfolgen.</p> <p>9.29 Bei asymptomatischen Patienten und Verlaufskontrolle der zerebralen Metastaseirung kann die Schädelbestrahlung auch nach Abschluss der Chemotherapie erfolgen.</p>	
	9.30	neu
	<p>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.</p>	
	9.31	neu
	<p>Patienten in gutem Allgemeinzustand mit Remission nach first-Line Systemtherapie kann eine konsolidierende Mediastinal- und Primärtumorbestrahlung angeboten werden, insbesondere wenn eine limitierte Fernmetastasierung und/oder eine hohe thorakale Tumorlast vorlagen.</p>	
	9.32	neu
	<p>Die Indikationen zur palliativen Bestrahlung an „Orten der Not“, z.B. thorakal oder ossär sollen im Erkrankungsverlauf regelmäßig</p>	

Version 1	Version 2.0	Änderung
	symptom- und befundbezogen geprüft werden.	
8.28	9.33	modifiziert
Bei Patienten im Alter über 70 Jahren muss sich die Auswahl der Chemotherapieprotokolle an den vorhandenen Komorbiditäten der Patienten orientieren. Insbesondere die Gabe der Substanz Cisplatin sollte nur bei ausgewählten Patienten mit gutem Allgemeinzustand erfolgen. Ebenso sind bei der Gabe von anthrazyklinhaltigen Schemata die besonderen kardialen und hepatischen Risikofaktoren zu beachten. Bei grundsätzlich vorhandener Behandlungsfähigkeit stellt die Kombination Carboplatin/Etoposid für ältere Patienten das am besten geprüfte Regime und damit die Therapie der ersten Wahl dar (Evidenzgrad 2b).	Patienten im Alter über 75 Jahren weisen eine höhere Hämatotoxizität und eine verringerte Metabolisierungsrate der Chemotherapie auf. Die Wahl der Chemotherapiedosierung sollte diesen Einschränkungen Rechnung tragen.	
	9.34	neu
	Im Alter über 85 Jahre sollte die Indikation zur Chemotherapie individuell gestellt werden. Hier sollten dosisreduzierte Protokolle oder ggf. auch wöchentliche und gut steuerbare Regime zum Einsatz kommen.	
Kapitel 17 Grundsätze des Therapiemanagements		
	17.1	neu
	Jeder neu diagnostizierte Patient mit Lungenkarzinom soll in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard vorgestellt werden.	
	17.2	neu

Version 1	Version 2.0	Änderung
	Die im Thorax-Onkologischen Tumorboard getroffenen Entscheidungen sollen sich an den gültigen Leitlinien orientieren. Abweichende Therapieentscheidungen sollen im Tumorboardprotokoll begründet und dokumentiert werden.	
	17.3	neu
	Die wirtschaftlichen Aspekte der Behandlung sollten bei vergleichbarer Wirksamkeit und vergleichbarem Nebenwirkungsspektrum in die Behandlungsentscheidung einfließen.	
	17.4	neu
	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.	

19.4 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

19.4.1 Koordination

Prof. Dr. med. Wolfgang Schütte
 Klinik für Innere Medizin II
 Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau gGmbH

Ko-Koordinator:
 Dr. med. Sylvia Gütz (Leipzig)
 Dr. med. Wiebke Nehls (Berlin)

19.4.2 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 2) aufgelistet.

Tabelle 29: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Arbeitsgemeinschaft Chirurgische Onkologie - Viszeralchirurgie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.	Prof. Dr. med. Jens-C. Rückert
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren	Dr. med. Torsten Gerriet Blum
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pharmazie (OPH)	Stephan Liersch
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin in der DKG (AGORS)	Prof. Dr. Oliver Rick
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Thoraxchirurgie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AOT) und Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)	Dr. med. Stephan Eggeling Dr. med. Dipl.-Oec. Erich Hecker Prof. Dr. med. Hans Hoffmann Dr. med. Christian Kugler Prof. Dr. med. Bernward Passlick Prof. Dr. Joachim Pfannschmidt PD Dr. med. Robert Scheubel Prof. Dr. med. Erich Stoelben
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (PRiO)	PD Dr. med. Ralph Mücke
Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (PSO)	PD Dr. Andreas Dinkel
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie der DKG e.V. (ARO)	Prof. Dr. med. Michael Flentje Prof. Dr. med. 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. med. Timo Behlendorf Prof. Dr. Hartmut Link

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Arbeitsgemeinschaft Tumorklassifikation in der Onkologie der DKG (ATO)	Prof. Dr. Andrea Tannapfel Prof. Dr. Christian Wittekind
Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie der DKG e.V. (AIO)	Dr. med. Nikolas Dickgreber PD Dr. med. Wilfried Eberhardt Prof. Dr. med. Rudolf M. Huber Dr. med. Jens Kollmeier Prof. Dr. med. Martin Reck Dr. med. Martin Sebastian Dr. med. Monika Serke PD Dr. med. Amanda Tufman Prof. Dr. med. Cornelius Waller Prof. Dr. med. Jürgen Wolf Prof. Dr. med. Martin Wolf
Arbeitsgemeinschaft onkologische Pathologie in der DKG (AOP)	Prof. Dr. Reinhard Büttner Prof. Dr. Klaus Junker
BSL Bundesverband Selbsthilfe Lungenkrebs e.V.	Barbara Baysal Christian Schmitt-Plank
Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten e.V. (BVDST)	Prof. Dr. Stefan Rieken Prof. Dr. Christian Rübe - ab 06/2022
Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)	Prof. Dr. med. Thomas Kraus Prof. Dr. med. Dennis Nowak
Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi)	Dr. Nina Buttman-Schweiger Dr. Klaus Kraywinkel
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. med. Frank Griesinger
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS)	Prof. Dr. Tim Friede Prof. Dr. Peter Schlattmann
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN)	Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Dirk Hellwig
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V. (DGP)	Dr. med. Sandra Delis Dr. med. Wiebke Nehls
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)	Dr. med. Karl-Matthias Deppermann Dr. med. Andreas Gröschel

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
	Dr. med. Sylvia Gütz PD Dr. med. Niels Reinmuth Prof. Dr. med. Christian Schumann Prof. Dr. med. Wolfgang Schütte
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO)	Prof. Dr. Matthias Guckenberger Prof. Dr. Martin Stuschke Prof. Dr. Dirk Vordermark
Deutsche Röntgengesellschaft e.V.	Prof. Dr. med. Hans-Ulrich Kauczor Prof. Dr. med. Dag Wormanns
Dt. Gesellschaft für Pathologie/Bundesverband Deutscher Pathologen (DGP/BDP)	Prof. Dr. Reinhard Büttner Prof. Dr. Klaus Junker
Eingeladene Fachexperten (ohne Stimmrecht)	PD Dr. med. Petros Christopoulos PD Dr. med. Jochen Fleckenstein Dr. med. Nikolaj Frost PD Dr. med. Marcus Krüger Dr. med. Miriam Möller
Kompetenz-Centrum Onkologie (KCO)	Dr. Ulrich Hackenberg
Methodik, Koordination	Dr. Susanne Blödt Dr. Markus Follmann Dipl.-Soz.Wiss. Thomas Langer Katja Maertins Dr. Monika Nothacker Dr. Susanne Unverzagt Dipl. Biologe Gregor Wenzel
Pneumologisch-onkologische Arbeitsgemeinschaft in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (POA)	Prof. Dr. med. Wolfgang Brückl Prof. Dr. Christian Grohé Prof. Dr. med. 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:

- Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)

19.4.3 Arbeitsgruppen

Tabelle 30: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
Diagnostik	Prof. Dr. med. Hans-Ulrich Kauczor Dr. med. Torsten Gerriet Blum, Prof. Dr. med. Hans Hoffmann, Prof. Dr. med. Hans-Ulrich Kauczor, Dr. med. Christian Kugler, Prof. Dr. med. Erich Stoelben, Prof. Dr. med. Dag Wormanns
Epidemiologie	Dr. med. Torsten Gerriet Blum Dr. med. Torsten Gerriet Blum, Dr. Nina Buttmann-Schweiger, Dr. Klaus Kraywinkel
Früherkennung	Prof. Dr. med. Hans Hoffmann Dr. med. Torsten Gerriet Blum, Prof. Dr. med. Hans Hoffmann, Prof. Dr. med. Hans-Ulrich Kauczor
Molekularpathologie	Prof. Dr. Klaus Junker Prof. Dr. Reinhard Büttner, Prof. Dr. Klaus Junker
Pancoast Tumoren	Prof. Dr. Dirk Vordermark Dr. med. Karl-Matthias Deppermann, Dr. med. Stephan Eggeling, Prof. Dr. Dirk Vordermark
Patientenaufklärung/Palliativmedizin	Dr. med. Wiebke Nehls Dr. med. Sandra Delis, Dr. med. Wiebke Nehls
Steuergruppe	Dr. med. Torsten Gerriet Blum, PD Dr. med. Wilfried Eberhardt, Prof. Dr. med. Michael Flentje, Prof. Dr. med. Frank Griesinger, Prof. Dr. med. Hans Hoffmann, Prof. Dr. Klaus Junker, PD Dr. med. Marcus Krüger, Prof. Dr. med. Ursula Nestle, Prof. Dr. med. Martin Reck, Prof. Dr. Martin Stuschke, Prof. Dr. med. Michael Thomas, Prof. Dr. Dirk Vordermark
Therapie NSCLC Stadium I und II	PD Dr. med. Niels Reinmuth PD Dr. med. Jochen Fleckenstein, PD Dr. med. Niels Reinmuth, Prof. Dr. Christian Rube, PD Dr. med. Robert Scheubel
Therapie NSCLC Stadium III	Prof. Dr. med. Michael Flentje PD Dr. med. Wilfried Eberhardt, Prof. Dr. med. Michael Flentje, Dr. med. Dipl.-Oec. Erich Hecker, Prof. Dr. med. Rudolf M. Huber, PD Dr. med. Marcus Krüger, Prof. Dr. Martin Stuschke

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
Therapie NSCLC Stadium IV Nicht-Plattenepithel	Prof. Dr. med. Wolfgang Brückl Prof. Dr. med. Wolfgang Brückl, Dr. med. Nikolaj Frost, Dr. med. Jens Kollmeier, Prof. Dr. med. Martin Reck
Therapie NSCLC Stadium IV Plattenepithel	Prof. Dr. Christian Grohé Dr. med. Nikolas Dickgreber, Prof. Dr. Christian Grohé, Dr. med. Miriam Möller, PD Dr. med. Amanda Tufman
Therapie NSCLC Stadium IV mit Treibermutationen	Prof. Dr. med. Frank Griesinger PD Dr. med. Petros Christopoulos, Prof. Dr. med. Frank Griesinger, Prof. Dr. med. Michael Thomas, Prof. Dr. med. Jürgen Wolf
Therapie NSCLC Stadium IV oligometastasiert	Prof. Dr. med. Christian Schumann Prof. Dr. Matthias Guckenberger, Prof. Dr. Joachim Pfannschmidt, Prof. Dr. med. Christian Schumann
Therapie SCLC Stadium I und II	Prof. Dr. med. Ursula Nestle Dr. med. Andreas Gröschel, Prof. Dr. med. Ursula Nestle, Prof. Dr. med. Bernward Passlick
Therapie SCLC Stadium III	Prof. Dr. med. Ursula Nestle Prof. Dr. med. Ursula Nestle, Dr. med. Martin Sebastian
Therapie SCLC Stadium IV	Dr. med. Monika Serke Dr. med. Sylvia Gütz, Dr. med. Monika Serke, Prof. Dr. med. Cornelius Waller, Prof. Dr. med. Martin Wolf
Arbeitsgruppenleiter sind fett markiert.	

19.4.4 Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung einer Patientenvertreterin erstellt. Frau Barbara Baysal und Herr Christian Schmitt-Plank waren an der Aktualisierung der Leitlinie beteiligt und nahmen mit eigenem Stimmrecht an den Konsensprozessen teil.

19.5 Grundlagen der Methodik

19.5.1 Schema der Evidenzgraduierung

Erstellung Leitlinie (2006-2010)

Bei der Erstellung Leitlinie (2006-2010) wurde für die Graduierung der Evidenz das in der folgenden Tabelle aufgeführte System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2001 verwendet. Die in den Empfehlungen aus 2010 aufgeführten Level of Evidence beziehen sich auf dieses Schema.

Tabelle 31: Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (Mai 2001), übersetzte Version von Gabriele Schlömer, FR Gesundheit, Universität Hamburg

Level	Therapie/ Prävention, Ätiologie/ Neben- wirkungen	Prognose	Diagnose	Differential Diagnose/ Symptom Prävalenz- studie	Ökonomische -und Entscheidung sanalyse
1a	Systematische r Review (SR) (mit Homogenität von Randomisiert- kontrollierten Studien (RCTs))	SR (mit Homogenität*) der eingeschlossen en Kohortenstudie n; Klinische Entscheidungs- findung (CDR†) validiert in verschiedenen Populationen	SR (mit Homogenität*) der Level 1 diagnostische n Studien; CDR† mit 1b Studien von verschiedenen klinischen Zentren	SR (mit Homogenität*) von prospektiven Kohortenstudi en	SR (mit Homogenität*) von Level 1 ökonomischen Studien
1b	Einzelner RCT (mit engem Konfidenzinte rvall‡)	Einzelne Kohortenstudie mit ≥ 80% Nachbeobacht ungsrate; CDR† validiert in einer einzelnen Population	Validierungs- ** Kohortenstudie e mit gutem††† Referenzstand ard; oder getesteter CDR† in einem klinischem Zentrum	Prospektive Kohortenstudie e mit guter Nachbeobacht ungsrate****	Analyse basiert auf klinisch sinnvollen Kosten oder Alternativen; systematische(r) Review(s) der Evidenz; und Einbeziehung einer Sensitivitätsanal yse
1c	Alle oder keiner §	Alle oder keiner Fallserie	Absolute SpPins und SnNouts††	Alle oder keiner Fallserie	Absolute ökonomische Kosten-Nutzen- Analyse ††††

Level	Therapie/ Prävention, Ätiologie/ Neben- wirkungen	Prognose	Diagnose	Differential Diagnose/ Symptom Prävalenz- studie	Ökonomische -und Entscheidung sanalyse
2a	SR (mit Homogenität*)) der Kohortenstudien	SR (mit Homogenität*) von entweder retrospektiven Kohortenstudien oder unbehandelten Kontrollgruppen in RCTs	SR (mit Homogenität*) von Level >2 diagnostischen Studien	SR (mit Homogenität*)) von 2b und besseren Studien	SR (mit Homogenität*) von Level >2 ökonomischen Studien
2b	Einzelne Kohorten Studie (eingeschlossene RCT mit schlechter Qualität; z.B. <80% Nachbeobachtungsrate)	Retrospektive Kohortenstudie oder Nachbeobachtungsrate von unbehandelten Kontrollpatienten in einem RCT; Ableitung einer CDR† oder lediglich validiert bei einem Teil der Stichprobe§§§	Explorative** Kohortenstudie mit gutem††† Referenzstandard; CDR† nach Derivation oder lediglich validiert bei einem Teil der Stichprobe§§§ oder Basisdaten	Retrospektive Kohortenstudie, oder geringe Nachbeobachtungsrate	Analyse basiert auf klinisch sinnvollen Kosten oder Alternativen; begrenzte(r) Review der Evidenz, oder einzelne Studie; und Einschluss multi-variabler Sensitivitätsanalyse
2c	Ergebnisforschung; Ökologische Studien	Ergebnisforschung		Ökologische Studien	Audit oder Ergebnisforschung
3a	SR (mit Homogenität*) von Fall-Kontroll-Studien		SR (mit Homogenität*) von 3b und besseren Studien	SR (mit Homogenität*)) von 3b und besseren Studien	SR (mit Homogenität*) von 3b und besseren Studien
3b	Einzelne Fall-Kontroll Studie		Nicht-konsequente Studie; oder ohne Konsistenz der angewendeten	Nicht-konsequente Kohortenstudie oder sehr limitierte Population	Analyse basiert auf limitierten Alternativen oder Kosten, qualitativ schlechte Berechnung der

Level	Therapie/ Prävention, Ätiologie/ Neben- wirkungen	Prognose	Diagnose	Differential Diagnose/ Symptom Prävalenz- studie	Ökonomische -und Entscheidung analyse
			Referenzstandards		Daten, aber Einschluss der Sensitivitätsanalyse mit klinisch relevanten Variationen.
4	Fall-Serie (und qualitative schlechte Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien)	Fall-Serie (und qualitative schlechte prognostische Kohortenstudien)	Fall-Kontrolle Studie, schlechte oder nicht unabhängige Referenzstandards	Fall-Serie oder veralteter Referenzstandard	Analyse ohne Sensitivitätsanalyse
5	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder "Grundprinzipien"	Expertenmeinung ohne kritischer Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder "Grundprinzipien"	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder "Grundprinzipien"	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder "Grundprinzipien"	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf ökonomischer Theorie oder "Grundprinzipien"

Legende:

* = Mit Homogenität meinen wir einen systematischen Review ohne bedeutender Varianz (Heterogenität) in bezug auf die Richtung und die Varianz der Ergebnisse zwischen einzelnen Studien. Nicht alle systematischen Reviews mit statistisch signifikanter Heterogenität müssen zwingend besorgniserregend sein und nicht alle besorgniserregenden Heterogenitäten müssen statistisch signifikant sein. Wie oben erwähnt sollten Studien mit besorgniserregender Heterogenität mit einem "–", am Ende des gewünschten Grades versehen werden.

† = Clinical Decision Rule (CDR) = Klinische Entscheidungsfindung. (Dies sind Algorithmen oder Punktesysteme, die zu einer prognostischen Schätzung oder einer diagnostischen Kategorie führen.)

‡ = Siehe Anmerkung #2 als Hilfe zum Verständnis, Eingruppieren und Gebrauch von Studien mit breiten Konfidenzintervallen.

§ = Trifft zu, wenn alle Patienten starben, bevor die Therapie verfügbar war und nach Einführung der Therapie einige überleben; oder wenn einige Patienten starben, bevor die Therapie verfügbar war und keiner nach Einführung der Therapie stirbt.

§§ = Mit qualitativ schlechten Kohortenstudien meinen wir jene, die die Vergleichsgruppe nicht klar definiert hat und/oder die Exposition und Ergebnisse nicht in der gleichen objektiven Art und Weise (verblindet) in den beiden Gruppen (exponiert und nicht-exponiert) gemessen hat und/oder keine angemessenen Störfaktoren identifiziert und kontrolliert hat und/oder keine angemessene Nachbeobachtungsrate hatte.

Mit qualitativ schlechten Fall-Kontrolle Studien meinen wir jene, die keine definierte Vergleichsgruppe hat und/oder die

Level	Therapie/ Prävention, Ätiologie/ Neben- wirkungen	Prognose	Diagnose	Differential Diagnose/ Symptom Prävalenz- studie	Ökonomische -und Entscheidung sanalyse
<p>Exposition und Ergebnisse nicht in der gleichen objektiven Art und Weise (verblindet) in den beiden Gruppen (Fälle und Kontrollen) gemessen hat und/oder keine angemessenen Störfaktoren identifiziert und kontrolliert hat.</p> <p>§§§ = Eine Validierung bei einem Teil der Stichprobe wird erreicht, wenn alle Informationen in einem Zweig gesammelt werden und dieser dann künstlich in Derivations- und Validierungsgruppe geteilt wird.</p> <p>†† = Eine "Absolute SpPin" ist ein diagnostisches Ergebnis dessen Spezifität so hoch ist, so dass ein Positives Ergebnis die Diagnose einschließt. Ein "Absolute SnNout" ist ein diagnostisches Ergebnis, dessen Sensitivität so hoch ist, so dass das Negative Ergebnis die Diagnose ausschließt.</p> <p>‡‡ = Gut, besser und schlecht bezieht sich auf den Vergleich zwischen Behandlungen im Sinne ihrer klinischen Risiken und Nutzen.</p> <p>††† = Gute Referenzstandards sind unabhängig vom Test und werden blind oder objektiv an allen Patienten angewandt. Schlechte Referenzstandards werden zufällig angewandt, sind aber dennoch vom Test unabhängig. Der Gebrauch nicht unabhängiger Referenzstandards (wenn der Test in der Referenz eingeschlossen ist oder wenn das Testen die Referenz beeinflusst) impliziert eine Level 4 Studie.</p> <p>†††† = Behandlungen mit hohem Nutzen sind ebenso gut, aber günstiger oder besser bei gleichen oder geringeren Kosten. Behandlungen mit geringem Nutzen sind ebenso gut, aber teurer oder schlechter bei gleichen oder höheren Kosten.</p> <p>** = Validierungsstudien testen die Qualität eines spezifischen diagnostischen Tests, basierend auf der vorher entwickelten Evidenz. Eine explorative Studie sammelt Informationen und untersucht alle Daten (z.B. mit einer Regressionsanalyse) um herauszufinden, welche Faktoren signifikant sind.</p> <p>*** = Mit qualitativ schlechten prognostischen Kohortenstudien meinen wir solche, in denen die Stichprobenauswahl verzerrt ist und diejenigen Patienten bevorzugt, die bereits das Ergebnis haben oder die Messung der Ergebnisse in weniger als <80% der Studienpopulation durchgeführt wurde oder das Ergebnis durch nicht verblindete nicht objektive Art und Weise gemessen wurde oder keine Korrigierung der Störfaktoren stattfand.</p> <p>**** = Eine gute Nachbeobachtungsrate in einer Differentialdiagnosestudie ist >80%, mit angemessener Zeit für das Auftreten alternativer Diagnosen (z.B. 1-6 Monate akute, 1 - 5 Jahre chronische)</p>					

Aktualisierungen der Leitlinie (2013-2022)

Bei den Aktualisierungen der Leitlinie (2013-2022) wurde das System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine System in der Version von 2009 verwendet (siehe die folgende Tabelle). Die in den Empfehlungen aus 2018 und 2022 aufgeführten Level of Evidence beziehen sich auf dieses Schema.

Tabelle 32: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009)

Level	Therapy / Prevention, Aetiology Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centers	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80 % follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of Level 2b and better studies	SR (with homogeneity) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80 % follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split-sample or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes research

Level	Therapy / Prevention, Aetiology Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study; or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"

19.5.2 Schema der Empfehlungsgraduierung

Da im Rahmen der Aktualisierungen 2013-2022 nicht die komplette Leitlinie aktualisiert werden konnte, sondern lediglich priorisierte Kapitel enthält diese Leitlinienversion zwei verschiedene Graduierungsschemata.

Bei den Empfehlungen der Version 2010 kam das in Tabelle 5 aufgeführte Schema zur Anwendung. Hierbei werden vier Empfehlungsgrade (A-D) unterschieden.

Bei den im Rahmen der Aktualisierung 2013-2018 konsentierten Empfehlungen kamen die in Tabelle 34 aufgeführten, in den OL-Leitlinien etablierten, Empfehlungsstärken zur Anwendung. Diese spiegeln sich auch in den Formulierungen

der Empfehlungen wider. Erläuterungen zur Festlegung der Empfehlungsstärken können dem Leitlinienreport entnommen werden.

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt [[Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF-Regelwerk Leitlinien](#)]. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in Tabelle 35 den Empfehlungen zugeordnet.

Tabelle 33: Beziehung zwischen Evidenz- und Empfehlungsgrad für Empfehlungen 2010 (modifiziert nach Oxford Center for Evidence-based Medicine 2001 und AWMF)

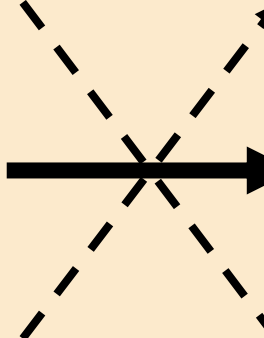
Evidenzgrad	Evidenz		Konsensus Modifizierende Kriterien für Empfehlungsgrad	Empfehlungsgrad		
	Therapeutische Studien	Diagnostische Studien				
1a	Syst. Review von randomisierten kontrollierten klinischen Studien	Syst. Review validierende Kohortenstudien	Ethische Aspekte Patienten-Präferenzen	A	Starke Empfehlung	
1b	Individ. randomisierte kontrollierte Studie (enges Konfidenzintervall)	Validierende Kohortenstudie mit guten Referenzstandards	Klin. Relevanz, integr. Outcome Klinisch bedeutsame Abweichung von Studiensituation			
1c	Alle-oder-keiner-Prinzip	Absolute Spezifität zum Einschluss oder absolute Sensitivität zum Ausschluss der Diagnose				
2a	Systematische Review von Kohortenstudien	Syst. Review von exploratorischen Kohortenstudien		B	Mittelstarke Empfehlung	
2b	Individ. Kohortenstudie, randomisierte kontr. Studie geringerer Qualität	Exploratorische Kohortenstudie mit guten Referenzstandards				
2c	Outcome-Research-Studie					
3a	Syst. Review Fall-Kontroll-Studien	Syst. Review von nicht-konsekutiven Studien				Studien: Konsistenz, Effektstärke Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen
3b	Individ. Fall-Kontroll-Studie	Nicht-konsekutive Studien				Anwendbarkeit
4	Fallserie, Kohortenstudien und Fallkontrollstudien geringerer Qualität	Fall-Kontroll-Studie, schlechter oder nicht-unabhängiger Referenzstandard		C	Schwache Empfehlung	
5	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung, physiolog. Modelle etc.	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung, physiolog. Modelle etc.		D	Fehlende oder inkonsistente Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung	

Tabelle 34: Schema der Empfehlungsgraduierung für Empfehlungen 2018 und 2022

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
C	Empfehlung offen	kann

Tabelle 35: Konsensusstärke

Konsensusstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50 – 75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

19.5.3 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.

19.5.4 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 Tabelle 34.

20 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis.....	14
Tabelle 2: Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten nach Geschlecht im internationalen Vergleich, ICD-10 C33 – C34, 2017 – 2018 oder letztes verfügbares Jahr je 100.000 (alter Europastandard).....	21
Tabelle 3: Altersstandardisierte Sterberaten nach Geschlecht im internationalen Vergleich, ICD-10 C33 – C34, 2017 – 2018 (alter Europastandard).....	22
Tabelle 4: Muster für die chronologisch-tabellarische Arbeitsanamnese	27
Tabelle 5: Häufigkeit von Initialsymptomen bei Lungenkarzinom (modifiziert nach Spiro et al., 2007)	33
Tabelle 6: Allgemeinzustand und Leistungsfähigkeit eines Patienten	34
Tabelle 7: Paraneoplastische Syndrome des Lungenkarzinoms	35
Tabelle 8: Die T-Klassifikation	50
Tabelle 9: Die N-Kategorie	52
Tabelle 10: Klassifikation von Untergruppen des Stadiums IIIA(N2)	53
Tabelle 11: Anatomische Definition der thorakalen und supraklavikulären Lymphknoten nach IASLC.....	54
Tabelle 12: Die M-Klassifikation	58
Tabelle 13: Klassifikation der Tumorstadien.....	59
Tabelle 14: Histopathologische Typisierung von Lungentumoren gemäß WHO-Klassifikation der Thorakalen Tumoren (5. Auflage, 2021)	62
Tabelle 15: Berechnung der postoperativen Lungenfunktion.....	70
Tabelle 16: Klinische Prädiktoren eines erhöhten, perioperativen, kardiovaskulären Risikos. Modifiziert nach Eagle et al.	73
Tabelle 17: Bedeutung von multiplen Risikofaktoren	73
Tabelle 18: 5-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der Untereinteilung im Stadium III nach der Datenbank der International Association for the Study of Lung Cancer.	91
Tabelle 19: 5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit vom mediastinalen ipsilateralen Lymphknotenbefall	91
Tabelle 20: Empfehlungen zur molekularen Testung	100
Tabelle 21: Ursachen und Therapie der Dyspnoe bei Lungenkarzinom	150
Tabelle 22: Dimensionen und Outcomes von Atemnot und ihre Erfassungsinstrumente	151
Tabelle 23: Dosierungsempfehlungen für Lorazepam und Midazolam.....	152

Tabelle 24: Indikationen zu diagnostischen Maßnahmen in der Nachsorge des Lungenkarzinoms	159
Tabelle 25: Qualitätsindikatoren	161
Tabelle 26: Pathologiebericht Lungenkarzinom – Biopsie (Stand: 5/2023)	168
Tabelle 27: Pathologiebericht Lungenkarzinom – Resektionspräparat (Stand: 5/2023))	169
Tabelle 28: Detailübersicht der Änderungen in Version 2	172
Tabelle 29: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	245
Tabelle 30: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder	248
Tabelle 31: Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (Mai 2001), übersetzte Version von Gabriele Schlömer, FR Gesundheit, Universität Hamburg	250
Tabelle 32: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009).....	254
Tabelle 33: Beziehung zwischen Evidenz- und Empfehlungsgrad für Empfehlungen 2010 (modifiziert nach Oxford Center for Evidence-based Medicine 2001 und AWMF).....	257
Tabelle 34: Schema der Empfehlungsgraduierung für Empfehlungen 2018 und 2022	258
Tabelle 35: Konsensusstärke	258

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	22
Abbildung 2: Geschätzte altersstandardisierte Lungenkrebs-Inzidenz- und Mortalitätsraten pro 100.000 Einwohner (Weltstandardpopulation) in 2018, unterteilt nach Geschlecht und Human Development Index (HDI).....	24
Abbildung 3: Alterstandardisierte Lungenkrebs-Inzidenzraten unterteilt nach Geschlecht und Regionen; b) alterstandardisierte Lungenkrebs-Inzidenz- und Mortalitätsraten unterteilt Regionen (Quelle Globocan 2018).....	24
Abbildung 4: Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose, nach Geschlecht, ICD-10 C33 - C34, Deutschland 2017 - 2018.....	25
Abbildung 5: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (7. Auflage TNM) und Geschlecht, ICD-10 C33 - C34, Deutschland 2016 - 2018	26
Abbildung 6: Relatives 5-Jahres-Überleben 2012-2014 nach histologischem Typ und Geschlecht, Quelle: in Anlehnung an Der Onkologe 12 2018	26
Abbildung 7: Diagnostischer Algorithmus für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom	41
Abbildung 8: Initialer Abklärungs-Algorithmus bei inzidentellen soliden Lungenrundherden	45
Abbildung 9: Lymphknotenatlas für Lungenkarzinome	57
Abbildung 10: Algorithmus zur histologischen Typisierung und weiteren Aufarbeitung von Biopsiepräparaten und zytologischen Präparaten bei Verdacht auf Lungenkarzinom	69
Abbildung 11: Algorithmus zur Beurteilung der Operabilität für lungenresezierende Eingriffe.....	75
Abbildung 12: Algorithmus zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium I/II	87
Abbildung 13: Algorithmus Pancoast-Tumor	89
Abbildung 14: Algorithmus NSCLC Stadium IIIA.....	97
Abbildung 15: Algorithmus zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium IIIB....	98
Abbildung 16: Algorithmus NSCLC Stadium IIIC.....	98
Abbildung 17: Therapie des oligometastasierten NSCLC.....	119
Abbildung 18: Flowchart NSCLC IV mit therapierbaren Treibermutationen - EGFR & ALK.....	120
Abbildung 19: Flowchart NSCLC IV mit therapierbaren Treibermutationen - ROS, BRAF, NTRK, RET, MET, KRAS	121
Abbildung 20: Flowchart NSCLC IV Nicht- Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare Treibermutationen	122

Abbildung 21: Flowchart NSCLC IV Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alteration	123
Abbildung 22: Algorithmus zur Therapie des präoperativ gesicherten kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium cT1-2, N0-1, M0.....	128
Abbildung 23: Algorithmus zur Therapie des präoperativ nicht gesicherten kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium cT1-2, N0-1, M0.....	129
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.....	132
Abbildung 25: Flowchart systemische Therapie SCLC Stadium IV	135

22 Literaturverzeichnis

1. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Ann Glob Health*. 2019;85: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30741509>
2. Wild C, Weiderpass E, Stewart BW, International Agency for Research on Cancer WHO. World cancer report cancer research for cancer prevention. 2020
3. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, et al. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016
4. Hoebel J, Kroll L, 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;8:402. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30319967/>
5. Sidorchuk A, Agardh E, 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):459-71. URL: <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):965-74. URL: <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:e42-51
8. Van der Heyden JH, Schaap MM, Kunst AE, Esnaola S, Borrell C, Cox B, et al. Socioeconomic inequalities in lung cancer mortality in 16 European populations. *Lung Cancer*. 2009;63:322-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18656277>
9. Menvielle G, Boshuizen H, Kunst A, Dalton S, Vineis P, Bergmann M, et al. The role of smoking and diet in explaining educational inequalities in lung cancer incidence. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(5):321-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19244178/>
10. Hastert T, Ruterbusch J, Beresford S, Sheppard L, White E. Contribution of health behaviors to the association between area-level socioeconomic status and cancer mortality. *Soc Sci Med*. 2016;148:52-8. URL: <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;8:536. URL: <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):561-572. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33751564/>
13. Wong M, Lao X, Ho K, Goggins W, Tse S. Incidence and mortality of lung cancer: global trends and association with socioeconomic status. *Sci Rep*. 2017;7(1):14300. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29085026/>
14. Erdmann F, Spix C, Katalinic A, Christ M, Folkerts J, Hansmann J, et al. Krebs in Deutschland für 2017/2018,. 2021; URL: <http://dx.doi.org/10.25646/8353>
15. Manser R, Lethaby A, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson MJ, et al. Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD001991. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23794187>

16. 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): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34198856/>
17. 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):2574-2585. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34236916/>
18. Lungenkrebscreening mittels Niedrigdosis- Computertomografie Auftrag: S19-02 Version: 10, Stand: 19102020. IQWiG-Berichte – Nr. 982. 2020; URL: <https://www.iqwig.de/projekte/s19-02.html>
19. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365:395-409. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21714641>
20. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Brambilla G, Chiesa G, Ceresoli G, 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;180:445-53. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19520905>
21. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Passera E, Chiarenza M, Chiesa G, 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;191:1166-75. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25760561>
22. 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;21:308-15. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22465911>
23. 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):1162-1169. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30937431/>
24. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF, 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;67:296-301. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22286927>
25. Wille MMW, Dirksen A, Ashraf H, Saghir Z, Bach KS, Brodersen J, et al. Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with Focus on High-Risk Profiling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:542-51
26. van den Bergh KA, Essink-Bot ML, Bunge EM, Scholten ET, Prokop M, van Iersel CA, et al. Impact of computed tomography screening for lung cancer on participants in a randomized controlled trial (NELSON trial). *Cancer*. 2008;113:396-404. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18484588>
27. van den Bergh KA, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, Th Scholten E, Prokop M, de Koning HJ, et al. Short-term health-related quality of life consequences in a lung cancer CT screening trial (NELSON). *Br J Cancer*. 2010;102:27-34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19935789>
28. van den Bergh KA, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, Scholten ET, van Klaveren RJ, de Koning HJ. Long-term effects of lung cancer computed tomography screening on health-related quality of

- life: the NELSON trial. Eur Respir J. 2011;38:154-61. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21148229>
29. van de Wiel JC, Wang Y, Xu DM, van der Zaag-Loonen HJ, van der Jagt EJ, van Klaveren RJ, 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;17:1474-82. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17206426>
 30. de Koning H, van der Aalst C, de Jong P, Scholten E, Nackaerts K, Heuvelmans M, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. N Engl J Med. 2020;382(6):503-513. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31995683/>
 31. 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;10:890-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25783198>
 32. Becker N, Motsch E, Trotter A, Heussel C, Dienemann H, Schnabel P, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening-Results from the randomized German LUSI trial. Int J Cancer. 2020;146(6):1503-1513. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31162856/>
 33. 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;132:149S-160S. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873166>
 34. Minna JD, Higgins GA, Glatstein E. Cancer of the lung. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 1985;507-597. URL: [https://www.lungcancerjournal.info/article/0169-5002\(89\)90182-7/fulltext](https://www.lungcancerjournal.info/article/0169-5002(89)90182-7/fulltext)
 35. Kreuter M, et al. Diagnostik des Bronchialkarzinoms Pneumologie 2008, 5: 187-98. Pneumologie. 2008;5:187-198
 36. Bradley S, Abraham S, Callister M, Grice A, Hamilton W, Lopez R, 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):e827-e835. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31636130/>
 37. Kim J, Lee K, Kim K, Kim H, Ahn H, Kim Y, 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):20160421. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27759428/>
 38. Neal R, Barham A, Bongard E, Edwards R, 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):293-302. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28072761/>
 39. 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. Oncotarget. 2017;8(22):35743-35749. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28415747/>
 40. 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):1117-1124. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28953208/>
 41. Martucci F, Pascale M, Valli M, Pesce G, Froesch P, Giovanella L, et al. Impact of. Front Med (Lausanne). 2019;6:336. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32118000/>
 42. Mitchell M, Aggarwal C, Tsou A, Torigian D, Treadwell J. Imaging for the Pretreatment Staging of Small cell Lung Cancer: A Systematic Review. Acad Radiol. 2016;23(8):1047-56. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27259379/>

43. Kuijvenhoven J, Leoncini F, Crombag L, Spijker R, Bonta P, Korevaar D, et al. Endobronchial Ultrasound for the Diagnosis of Centrally Located Lung Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Respiration*. 99(5):441-450. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31734666/>
44. Sainz Zuñiga P, Vakil E, Molina S, Bassett R, Ost D. Sensitivity of Radial Endobronchial Ultrasound-Guided Bronchoscopy for Lung Cancer in Patients With Peripheral Pulmonary Lesions: An Updated Meta-analysis. *Chest*. 2020;157(4):994-1011. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31738928/>
45. Ali M, 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):978-987. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29877715/>
46. Mondoni M, Sotgiu G, Bonifazi M, Dore S, Parazzini E, Carlucci P, et al. Transbronchial needle aspiration in peripheral pulmonary lesions: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2016;48(1):196-204. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27174878/>
47. Navani N, Nankivell M, Lawrence D, Lock S, Makker H, Baldwin D, 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):282-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25660225/>
48. Korevaar D, Colella S, Spijker R, Bossuyt P, Konge L, Clementsen P, et al. Esophageal Endosonography for the Diagnosis of Intrapulmonary Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Respiration*. 2017;93(2):126-137. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27926910/>
49. Sehgal I, Dhooria S, Aggarwal A, Behera D, Agarwal R. Endosonography Versus Mediastinoscopy in Mediastinal Staging of Lung Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(5):1747-1755. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27637288/>
50. Labarca G, Folch E, Jantz M, Mehta H, 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):1205-1216. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30011388/>
51. Layfield L, Pearson L, Walker B, White S, Schmidt R. 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):318-326. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30380531/>
52. Gould M, Donington J, Lynch W, Mazzone P, Midthun D, Naidich D, 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):e93S-e120S. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23649456/>
53. Bankier A, MacMahon H, Goo J, Rubin G, Schaefer-Prokop C, Naidich D. Recommendations for Measuring Pulmonary Nodules at CT: A Statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2017;285(2):584-600. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28650738/>
54. MacMahon H, Naidich D, Goo J, Lee K, Leung A, Mayo J, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology*. 2017;284(1):228-243. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28240562/>
55. Callister M, Baldwin D, Akram A, 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:ii1-ii54. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26082159/>

56. Swensen S, Silverstein M, Ilstrup D, Schleck C, Edell E. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules Application to small radiologically indeterminate nodules. Arch Intern Med. 1997;157(8):849-55. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9129544/>
57. Herder G, van Tinteren H, Golding R, Kostense P, Comans E, Smit E, et al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Chest. 2005;128(4):2490-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16236914/>
58. McWilliams A, Tammemagi M, Mayo J, 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):910-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24004118/>
59. Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, et al. The solitary pulmonary nodule Chest 2003; 123(suppl):89S-96S. Chest. 2003;123:89S-96S. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12527568>
60. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. Clinical practice The solitary pulmonary nodule. N.Engl.J.Med. 2003;348:2535-2542. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12815140>
61. Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, Lynch WR, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132:108S-130S. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873164>
62. Aberle D, DeMello S, Berg C, Black W, Brewer B, Church T, et al. Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. N Engl J Med. 2013;369(10):920-31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24004119/>
63. Revel M, 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):453-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15128990/>
64. Horeweg N, Scholten ET, de Jong PA, van der Aalst CM, Weenink C, Lammers JJ, et al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. Lancet Oncol. 2014;15:1342-50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25282284>
65. 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):436-443. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22814723/>
66. 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):347-52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24088912/>
67. Gould M, Maclean C, Kuschner W, Rydzak C, Owens D. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. JAMA. 2001;285(7):914-24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11180735/>
68. Deppen S, Blume J, Kensinger C, Morgan A, Aldrich M, Massion P, et al. Accuracy of FDG-PET to diagnose lung cancer in areas with infectious lung disease: a meta-analysis. JAMA. 2014;312(12):1227-36. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25247519/>
69. Cardillo G, Regal M, Sera F, Di Martino M, Carbone L, Facciolo F, et al. Videothoroscopic management of the solitary pulmonary nodule: a single-institution study on 429 cases. Ann Thorac Surg. 2003;75(5):1607-11; discussion 1611-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12735587/>

70. Petersen R, Hansen H, Dirksen A, Pedersen J. Lung cancer screening and video-assisted thoracic surgery. *J Thorac Oncol.* 2012;7(6):1026-31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22588154/>
71. Field J, Smith R, Aberle D, Oudkerk M, Baldwin D, Yankelevitz D, et al. International Association for the Study of Lung Cancer Computed Tomography Screening Workshop 2011 report. *J Thorac Oncol.* 2012;7(1):10-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22173661/>
72. Berman A, Jabbour S, Vachani A, Robinson C, Choi J, 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):5-14. URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30788230/>
73. IJsseldijk M, Shoni M, Siegert C, Wiering B, van Engelenburg K, 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):583-595. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30721798/>
74. Travis W, Asamura H, Bankier A, Beasley M, Detterbeck F, Flieder D, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Coding T Categories for Subsolid Nodules and Assessment of Tumor Size in Part-Solid Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(8):1204-1223. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27107787/>
75. 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):990-1003. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26134221/>
76. Nicholson AG. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* 2016;11:300-311. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26723244>
77. Robinson LA, Wagner H, Ruckdeschel JC. Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. *Chest.* 2003;123:202S-220S. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12527580>
78. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Stevens CW. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132:243S-265S. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873172>
79. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, 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;4:568-77. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19357537>
80. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10:1515-22. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26536193>
81. Wittekind C. TNM: Klassifikation maligner Tumoren. 2017
82. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JH, Beasley MB, 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;10:1243-60. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26291008>

83. von Laffert M, Schirmacher P, Warth A, Weichert W, Büttner R, Huber RM, 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;37:187-192. URL: <https://doi.org/10.1007/s00292-016-0152-1>
84. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Ewy GA, Fonger J, Gardner TJ, 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;100:1464-1480. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10500052>
85. British Thoracic S, Society of Cardiothoracic Surgeons of Great B, Ireland Working P. BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax*. 2001;56:89-108. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11209097>
86. Kappauf H. Kommunikation in der Onkologie. *Onkologe*. 2004;10:1251-1260
87. Kuhlmann E. Spannungsfeld zwischen Informed Consent und konfliktvermeidender Fehlinformation: Patientenaufklärung unter ökonomischen Zwängen Ergebnisse einer empirischen Studie. *Ethik Med*. 1999;11:146-161. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s004810050070>
88. Bundesministerium für Gesundheit. Patientenrechtegesetz. 2013
89. Schroder C. SG. Repräsentativbefragung der deutschen Bevölkerung zu Aufklärungswunsch und Patientenverfügung bei unheilbarer Krankheit. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2002;52:236-243
90. Baile WF, Kudelka AP, Beale EA, Gloger GA, Myers EG, Greisinger AJ, 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;86:887-897. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10463990>
91. Keller M. WA. Aufklärung und Begleitung von Tumorpatienten -Trainingsprogramme für Ärzte. *Onkologe*. 2006;12:55-61
92. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of Biomedical Ethics*. 1994;4th
93. Informed Consent im klinischen Alltag - eine pragmatische Interpretation. *Ethik Med*. 2002;14:151-159. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00481-002-0165-6>
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00481-002-0165-6>
94. Ernst J, Krauß O, Schwarz R. Die Einbeziehung von Tumorpatienten in medizinische Entscheidungsprozesse. *Onkologe*. 2006;12:48-54
95. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF): Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Langversion 11, 2015, AWMF-Registernummer: 128/001OL, <http://leitlinienprogrammmonkologiede/Palliativmedizin800.html>. (Zugriff am: 29.10.2015); URL: <http://leitlinienprogrammmonkologie.de/Palliativmedizin.80.0.html>
96. Bruera E, Willey JS, Palmer JL, Rosales M. Treatment decisions for breast carcinoma: patient preferences and physician perceptions. *Cancer*. 2002;94:2076-80. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11932912>
97. Butow P, Harrison JD, Choy ET, Young JM, 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;110:1937-44. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17823912>

98. Elkin EB, Kim SH, Casper ES, Kissane DW, Schrag D. Desire for information and involvement in treatment decisions: elderly cancer patients' preferences and their physicians' perceptions. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25:5275-5280. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024875>
99. Ford S, Schofield T, Hope T. Observing decision-making in the general practice consultation: who makes which decisions?. *Health Expect*. 2006;9:130-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16677192>
100. Politi MC, Han PK, Col NF. Communicating the uncertainty of harms and benefits of medical interventions. *Med Decis Making*. 2007;27:681-95. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873256>
101. National Institute for Clinical E. The Diagnosis and Treatment of Lung Cancer NICE guideline. www.guidance.nice.org.uk/CG24. 2009
102. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:733-42. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818875>
103. Bakitas M, Lyons KD, Hegel MT, Balan S, Brokaw FC, 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;302:741-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690306>
104. Greer JA, Pirl WF, Jackson VA, Muzikansky A, Lennes IT, Heist RS, 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;30:394-400. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22203758>
105. Badr H, Smith CB, Goldstein NE, Gomez JE, Redd WH. Dyadic psychosocial intervention for advanced lung cancer patients and their family caregivers: Results of a randomized pilot trial. *Cancer*. 2014; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25209975>
106. 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;383:1721-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24559581>
107. Bakitas MA, Tosteson TD, Li Z, Lyons KD, Hull JG, 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;33:1438-45. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25800768>
108. Ball D, Mai G, 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 0902 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(4):494-503. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30770291/>
109. Fernando H, Landreneau R, Mandrekar S, Nichols F, Hillman S, Heron D, 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):2456-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24982457/>
110. Verstegen N, Lagerwaard F, Haasbeek C, Slotman B, 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):250-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22056535/>
111. 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):967-73. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21377293/>
112. Creach K, El Naqa I, Bradley J, Olsen J, Parikh P, Drzymala R, et al. Dosimetric predictors of chest wall pain after lung stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2012;104(1):23-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22385795/>
113. Grills I, Hope A, Guckenberger M, Kestin L, 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):1382-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22843086/>
114. Senti S, Haasbeek C, Slotman B, Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for central lung tumours: a systematic review. *Radiother Oncol.* 2013;106(3):276-82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23462705/>
115. Bezjak A, Paulus R, Gaspar L, Timmerman R, Straube W, Ryan W, 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):1316-1325. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30943123/>
116. Haasbeek C, Lagerwaard F, Slotman B, Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early-stage lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2011;6(12):2036-43. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21892102/>
117. 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):4833-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17050868/>
118. 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):e305-16. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21658853/>
119. Stahl J, Ross R, Harder E, Mancini B, Soulos P, Finkelstein S, 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):1011-1020. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27869080/>
120. Raz D, Zell J, Ou S, Gandara D, Anton-Culver H, Jablons D. Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest.* 2007;132(1):193-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17505036/>
121. 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):362-373.e8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482524/>
122. De Ruyscher D, Faivre-Finn C, Nestle U, Hurkmans C, 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):5301-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21079134/>
123. Fernandez F, Crabtree T, Liu J, Meyers B. Sublobar resection versus definitive radiation in patients with stage IA non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2012;94(2):354-60; discussion 360-1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22429673/>

124. Ezer N, Veluswamy R, Mhango G, Rosenzweig K, Powell C, Wisnivesky J. Outcomes after Stereotactic Body Radiotherapy versus Limited Resection in Older Patients with Early-Stage Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10(8):1201-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26200275/>
125. Mokhles S, Verstegen N, Maat A, Birim Ö, Bogers A, Mokhles M, 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):283-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25622781/>
126. Yerokun B, Yang C, Gulack B, Li X, Mulvihill M, 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):675-686.e4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28461054/>
127. 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):2683-91. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23605504/>
128. 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):1149-56. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21640513/>
129. 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):26-33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24052011/>
130. Benedict S, Yenice K, Followill D, Galvin J, Hinson W, Kavanagh B, et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys*. 2010;37(8):4078-101. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20879569/>
131. Ferguson MK, Lehman AG. Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:1782-1788. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14667584>
132. Detterbeck FC. 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;133-147
133. Harpole DH, DeCamp MM, Daley J, Hur K, Oprian CA, Henderson WG, et al. Prognostic models of thirty-day mortality and morbidity after major pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117:969-979. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10220692>
134. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg*. 1995;60:615-622. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7677489>
135. Harada H, Okada M, Sakamoto T, Matsuoka H, Tsubota N. Functional advantage after radical segmentectomy versus lobectomy for lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2005;80:2041-2045. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16305841>
136. Keenan RJ, Landreneau RJ, Maley RH, Singh D, Macherey R, Bartley S, et al. Segmental resection spares pulmonary function in patients with stage I lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:228-233. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15223434>

137. 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;71:956-960. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11269480>
138. 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;80:422-426. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7900230>
139. Allen MS, Darling GE, Pechet TT, Mitchell JD, Herndon JE, Landreneau RJ, 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;81:1013-1019. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16488712>
140. Powell J, Dexter E, Scalzetti E, Bogart J. Treatment advances for medically inoperable non-small-cell lung cancer: emphasis on prospective trials. *Lancet Oncol.* 2009;10(9):885-94. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19717090/>
141. 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:S94-S100. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17603311>
142. Shirvani S, Jiang J, Chang J, Welsh J, Gomez D, 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):1060-70. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22975611/>
143. Paul S, Lee P, Mao J, Isaacs A, 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:i3570. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27400862/>
144. Grills I, Mangona V, 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):928-35. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20065181/>
145. 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):362-373.e8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482524/>
146. 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;243:346-353. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31277011/>
147. Wen S, Han L, Lv H, Xu Y, Li Z, Wang M, 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):27-34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28985095/>
148. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest.* 1997;111:1710-1717. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187198>
149. 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;77:1926-1930. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15172237>

150. Licker M, Spiliopoulos A, Frey JG, de PM, Chevalley C, Tschopp JM. Management and outcome of patients undergoing thoracic surgery in a regional chest medical centre. *Eur.J Anaesthesiol.* 2001;18:540-547. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11473561>
151. Bernard A, Ferrand L, Hagry O, Benoit L, Cheynel N, Favre JP. Identification of prognostic factors determining risk groups for lung resection. *Ann.Thorac.Surg.* 2000;70:1161-1167. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11081862>
152. Battafarano RJ, Piccirillo JF, Meyers BF, 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;123:280-287. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11828287>
153. Van Meerbeek JP, Damhuis RA, Vos de Wael ML. High postoperative risk after pneumonectomy in elderly patients with right-sided lung cancer. *Eur.Respir.J.* 2002;19:141-145. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11852891>
154. Sok M, Dragas AZ, Erzen J, Jerman J. Sources of pathogens causing pleuropulmonary infections after lung cancer resection. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 2002;22:23-27. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12103368>
155. Wahi R, McMurtrey MJ, DeCaro LF, Mountain CF, Ali MK, Smith TL, et al. Determinants of perioperative morbidity and mortality after pneumonectomy. *Ann.Thorac.Surg.* 1989;48:33-37. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2764597>
156. 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):1-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24321996/>
157. Licker MJ, Widikker I, Robert J, Frey JG, 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;81:1830-1837. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16631680>
158. 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;39:233-253. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12609562>
159. Ng C, MacDonald J, Gilbert S, Khan A, Kim Y, Louie B, et al. Optimal Approach to Lobectomy for Non-Small Cell Lung Cancer: Systemic Review and Meta-Analysis. *Innovations (Phila).* 2019;14(2):90-116. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31039680/>
160. 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):144. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31615490/>
161. Bendixen M, Jørgensen O, Kronborg C, Andersen C, Licht P. 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):836-844. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27160473/>
162. 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):386-392. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29198623/>
163. 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):244-9; discussion 249. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23295451/>

164. 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):13604-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26550301/>
165. 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):2675. URL: <http://www.ijcem.com/files/ijcem0087398.pdf>
166. Wu Y, Huang ZF, Wang SY, Yang XN, Ou W. A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2002;36:1-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11891025>
167. 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;22:290-294. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9494422>
168. Izbicki JR, 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;81:229-235. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8156344>
169. Izbicki JR, Passlick B, Karg O, Bloechle C, Pantel K, Knoefel WT, et al. Impact of radical systematic mediastinal lymphadenectomy on tumor staging in lung cancer. *Ann.Thorac.Surg*. 1995;59:209-214
170. Keller SM, Adak S, Wagner H, Herskovic A, Komaki R, Brooks BJ, 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;343:1217-1222. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11071672>
171. Perng RP, Wu MF, Lin SY, Chen YM, Lin JY, Whang-Peng J. A phase I feasibility and pharmacokinetic study of intrapleural paclitaxel in patients with malignant pleural effusions. *Anticancer Drugs*. 1997;8:565-573. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9300570>
172. Wright G, Manser RL, Jart D, et.al. Surgery for early stage non-small cell lung cancer (Review). *The Cochrane Library*. 2006; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15674959>
173. Scott WJ, Howington J, Movsas B. Treatment of stage II non-small cell lung cancer. *Chest*. 2003;123:1885-2015. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12527579>
174. Magdeleinat P, Alifano M, Benbrahim 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;71:1094-1099. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11308142>
175. McCaughan BC, Martini N, Bains MS, McCormack PM. Chest wall invasion in carcinoma of the lung Therapeutic and prognostic implications. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985;89:836-841. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2987619>
176. Albertucci M, DeMeester TR, Rothberg M, Hagen JA, Santoscoy R, Smyrk TC. Surgery and the management of peripheral lung tumors adherent to the parietal pleura. *J Thorac.Cardiovasc.Surg*. 1992;103:8-12. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1309467>
177. Trastek VF, Pairolero PC, Piehler JM, Weiland LH, O'Brien PC, Payne WS, et al. En bloc (non-chest wall) resection for bronchogenic carcinoma with parietal fixation Factors affecting survival. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg*. 1984;87:352-358. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6700242>

178. Downey RJ, Martini N, Rusch VW, Bains MS, Korst RJ, Ginsberg RJ. Extent of chest wall invasion and survival in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1999;68:188-193. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10421139>
179. Gould PM, Bonner JA, Sawyer TE, Deschamps C, Lange CM, 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;45:91-95. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10477011>
180. 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;20:247-253. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773176>
181. 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;25:7518. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17544497>
182. Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF, Spaggiari L, Facciolo F, Orlovski TM, 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;30:172-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22124104>
183. Felip E, Rosell R, Maestre JA, Rodriguez-Paniagua JM, 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;28:3138-45. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20516435>
184. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2014;383:1561-71. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24576776>
185. Forde P, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad M, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(21):1973-1985. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35403841/>
186. Pisters K, Vallieres E, Bunn PA, 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;25:7520
187. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter H, 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 (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(7):924-937. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31122901/>
188. Burdett S, Pignon J, 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):CD011430. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25730344/>
189. Arriagada R, Auperin A, Burdett S, Higgins J, Johnson D, 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):1267-77. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20338627/>
190. Sedrakyan A, Van Der MJ, 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;128:414-419. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15354101>
191. Pignon JP, Stewart LA. 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;77:2413-2414. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625152>
192. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon J, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2004;350(4):351-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14736927/>
193. Salazar M, Rosen J, Wang Z, Arnold B, Thomas D, Herbst R, et al. Association of Delayed Adjuvant Chemotherapy With Survival After Lung Cancer Surgery. JAMA Oncol. 2017;3(5):610-619. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28056112/>
194. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzales-Larriba JL, 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;7:719-27. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945766>
195. Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T, Yoshiya K, Takahashi T, Ueno T, et al. Randomized phase III study of pemetrexed/cisplatin (Pem/Cis) versus vinorelbine /cisplatin (Vnr/Cis) for completely resected stage II-IIIa non-squamous non-small-cell lung cancer (Ns-NSCLC): The JIPANG study. Journal of Clinical Oncology. 2019;37:8501. URL: https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8501
196. Wu Y, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected. N Engl J Med. 2020;383(18):1711-1723. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955177/>
197. 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 (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021;398(10308):1344-1357. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34555333/>
198. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2004;350:351-360. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14736927>
199. 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;42:493-515. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596509>
200. Bradley JD, Paulus R, Graham MV, Ettinger DS, Johnstone DW, Pilepich MV, 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;23:3480-3487. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908657>
201. 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;76:779-786. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625180>
202. Wakelee HA, Stephenson P, Keller SM, 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;48:389-397. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15893008>
203. 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;62:11-19. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11830308>
204. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, 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;99:442-50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17374834>
205. Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM, Foote RL, Deschamps C, Trastek VF, 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;64:1402-1407. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9386711>
206. Buderer S, Shackcloth M, Woolley S. Does induction chemoradiotherapy increase survival in patients with Pancoast tumour?. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;23(5):821-825. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27365009/>
207. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, 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;25:313-318. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17235046>
208. 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;379:2342-2350
209. Detterbeck F, Boffa D, Kim A, Tanoue L. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*. 2017;151(1):193-203. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27780786/>
210. Andre F, Grunenwald D, Pignon J, Dujon A, Pujol J, Brichon P, 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):2981-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10944131/>
211. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch V, Vansteenkiste J, 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):1675-84. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26709477/>
212. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, 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;11:39-51. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26762738>
213. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, Planchard D, Paz-Ares L, Vansteenkiste J, 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):860-867. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33476803/>
214. Paz-Ares L, Spira A, Raben D, Planchard D, Cho B, 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):798-806. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32209338/>

215. Antonia S, 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):2342-2350. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280658/>
216. 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):1670-1680. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31601496/>
217. Goss G, O’Callaghan C, Lorimer I, Tsao M, Masters G, 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):3320-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23980091/>
218. 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):1123-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16222155/>
219. Pennell N, Neal J, Chaft J, Azzoli C, Jänne P, 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):97-104. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30444685/>
220. D’Angelo S, Janjigian Y, Ahye N, Riely G, Chaft J, Sima C, 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):1815-1822. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23154553/>
221. Janjigian Y, Park B, Zakowski M, Ladanyi M, Pao W, D’Angelo S, 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):569-75. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21150674/>
222. Kelly K, Altorki N, Eberhardt W, O’Brien M, Spigel D, Crinò L, et al. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(34):4007-14. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26324372/>
223. Zhong W, Wang Q, Mao W, Xu S, Wu L, Shen Y, et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-III A (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):139-148. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29174310/>
224. Jelinek M, Aggarwal C. Adjuvant Osimertinib: A New Standard of Care. *Oncologist*. 2021;26(4):263-265. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33301209/>
225. Korevaar D, Crombag L, Cohen J, Spijker R, Bossuyt P, Annema J. 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):960-968. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27773666/>
226. Schmidt-Hansen M, Baldwin D, 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):CD009519. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25393718/>

227. Eberhardt W, 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):1573-88. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25897013/>
228. Waller D, Peake M, Stephens R, Gower N, Milroy R, Parmar M, 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):173-82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15200998/>
229. Strauss G, Herndon J, Maddaus M, Johnstone D, Johnson E, Harpole D, 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):5043-51. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18809614/>
230. Salazar M, Rosen J, Wang Z, Arnold B, Thomas D, Herbst R, et al. Association of Delayed Adjuvant Chemotherapy With Survival After Lung Cancer Surgery. *JAMA Oncol.* 2017;3(5):610-619. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28056112/>
231. 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):2546-54. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24633668/>
232. Scagliotti GV, 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;95:1453-1461. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14519751>
233. 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;352:2589-2597. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15972865>
234. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008;26:3552-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18506026>
235. 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):2536-2541. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32729237/>
236. 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;7:77. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17488518/>
237. Hainsworth J, Williams S, Einhorn L, Birch R, Greco F. 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):666-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2582097/>
238. McHugh D, Funt S, 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):1332-1337. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109195/>
239. Stupp R, Mayer M, Kann R, Weder W, Zouhair A, Betticher D, 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):785-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19604722/>

240. Eberhardt W, Gauler T, 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 (15 Gy bid) plus surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC)-a multicenter phase-II trial (CISTAXOL). *Lung Cancer*. 2013;82(1):83-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23957964/>
241. Metzenmacher M, Kopp H, 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;13:1758835921996506. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34104223/>
242. Borner M, Joncourt F, Hotz M. Similarity of apoptosis induction by 2-chlorodeoxyadenosine and cisplatin in human mononuclear blood cells. *Br J Cancer*. 1997;76(11):1448-54. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9400941/>
243. de Vries G, Rosas-Plaza X, van Vugt M, Gietema J, de Jong S. Testicular cancer: Determinants of cisplatin sensitivity and novel therapeutic opportunities. *Cancer Treat Rev*. 2020;88:102054. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32593915/>
244. Feldman D, Bosl G, Sheinfeld J, Motzer R. Medical treatment of advanced testicular cancer. *JAMA*. 2008;299(6):672-84. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18270356/>
245. Einhorn L, Donohue J. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med*. 1977;87(3):293-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/71004/>
246. Osieka R, Brunsch U, Gallmeier W, Seeber S, Schmidt C. [cis-Diamino-dichloro-platinum (II) in the treatment of otherwise treatment-resistant malignant testicular teratoma (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1976;101(6):191-5, 199. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1248396/>
247. Eberhardt W, Pöttgen C, Gauler T, 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):4194-201. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26527789/>
248. Einhorn L, Rapoport B, Navari R, Herrstedt J, Brames M. 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):303-308. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27815710/>
249. Turrisi AT, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, 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;340:265-271. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9920950>
250. Wakelee HA, Dahlberg SE, Keller SM, Tester WJ, Gandara DR, Graziano SL, 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;18:1610-1623. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29129443>
251. Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Totsch M, Hansen E, Joss C, von BC, 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;21:1752-1759. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12721251>

252. 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;16:622-634. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469351>
253. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, 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;99:847-57. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17551145>
254. 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):227-234. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33247556/>
255. Edwards J, Chansky K, Van Schil P, Nicholson A, 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):344-359. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31731014/>
256. 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):2097-2103. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28819411/>
257. Petrella F, Spaggiari L. Therapeutic options following pneumonectomy in non-small cell lung cancer. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(8):919-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27176616/>
258. Brandt W, Yan W, Leeman J, Tan K, Park B, Adusumilli P, et al. Postoperative Radiotherapy for Surgically Resected ypN2 Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2018;106(3):848-855. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29807005/>
259. Francis S, Orton A, Stoddard G, Tao R, Hitchcock Y, 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):333-341. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29236592/>
260. Weder W, Collaud S, Eberhardt W, 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):1424-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20416887/>
261. Shepherd A, Iocolano M, Leeman J, Imber B, Wild A, 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):e52-e62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33068790/>
262. Paumier A, Le Péchoux C. Post-operative radiation therapy. *Transl Lung Cancer Res*. 2013;2(5):423-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25806262/>
263. Dienemann H, Trainer C, Hoffmann H, Bulzebruck H, Muley T, Kayser K, et al. [Incomplete resections in bronchial carcinoma: morbidity and prognosis]. *Chirurg*. 1997;68:1014-9
264. Robert-Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2916; URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile
265. 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;22:292-297. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12142202>
266. Wu S, Shaikh F, Cerfolio R, Cooper B. PORT in Properly Selected Patients With Completely Resected Non-Small Cell Lung Cancer Should Not Be Quickly Dismissed. *Ann Thorac Surg.* 2019;107(5):1585-1586. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30447194/>
267. Douillard J, Rosell R, De Lena M, Riggi M, Hurteloup P, Mahe M. 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):695-701. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18439766/>
268. Robinson C, Patel A, Bradley J, DeWees T, Waqar S, 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):870-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25667283/>
269. Péchoux C, 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):123-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26217121/>
270. 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) NCT00410683. *Annals of Oncology.* 2020;31:S1178. URL: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2280>
271. Group PMT. 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;352:257-263. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27684386>
272. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, Haffty BG, Detterbeck FC, Wilson LD. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol.* 2006;24:2998-3006. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16769986>
273. Farray D, Mirkovic N, Albain K. Multimodality therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(14):3257-69. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15886313/>
274. Pless M, Stupp R, Ris H, Stahel R, 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):1049-56. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26275735/>
275. 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):41670-41678. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28415831/>
276. 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):2526-33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27247220/>

277. Früh M, Betticher D, Stupp R, Xyrafas A, Peters S, Ris H, 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):115-123. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30267838/>
278. 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):1092-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15896624/>
279. Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt W, 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:vi89-98. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23860613/>
280. 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):403-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11996471/>
281. Eberhardt W, Stamatis G, Stuschke M. Surgery in stage III non-small-cell lung cancer. *Lancet*. 2009;374(9687):359-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19632715/>
282. 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):1584-91. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11713138/>
283. Van Schil P, Van Meerbeek 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):192-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16055865/>
284. Senan S, Brade A, Wang L, 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):953-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26811519/>
285. Decaluwé H, De Leyn P, Vansteenkiste J, Dooms C, Van Raemdonck D, Naftoux 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):433-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19502079/>
286. Behera M, Steuer C, Liu Y, Fernandez F, Fu C, Higgins K, 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):e964-e975. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31943520/>
287. Friedel G, Budach W, Dippon J, Spengler W, Eschmann S, 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):942-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20100967/>
288. Thomas M, Rube C, Semik M, von EM, Freitag L, Macha HN, 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;17:1185. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561177>

289. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, Shepherd FA, 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;374:379-86. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632716>
290. Friedel G, Hruska D, Budach W, Wolf M, Kyriss T, Hurtgen M, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy of stage III non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2000;30:175-185. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11137202>
291. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL, Green MR. 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;88:1210-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8780630>
292. Le CT, Arriagada R, Quoix E, Ruffie P, Martin M, Douillard JY, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer*. 1994;10 Suppl 1:S239-S244. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8087515>
293. Sause W, Kolesar P, Taylor SI, 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;117:358-364. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10669675>
294. 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;25:4987-92
295. Hainsworth J, Waterhouse D, Shih K, Boccia R, Priego V, McCleod M, 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;118:6-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29572004/>
296. Masters G, 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):258-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21529989/>
297. De Candis D, Stani S, Bidoli P, Bedini V, 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):265-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12796598/>
298. Vokes EE, Herndon JE, Kelley MJ, Cicchetti MG, 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;25:1698-1704. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17404369>
299. Chun S, Hu C, Choy H, Komaki R, Timmerman R, Schild S, 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):56-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28034064/>
300. 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):464-471.e1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32389508/>

301. Shang X, Li Z, Lin J, Yu H, Zhao C, Wang H, et al. Incorporating the Number of PLN into the AJCC Stage Could Better Predict the Survival for Patients with NSCLC: A Large Population-Based Study. *Journal of Oncology*. 2020;2020:1087237. URL: <https://doi.org/10.1155/2020/1087237>
302. Osarogiagbon R, Faris N, 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):371-382. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31783180/>
303. 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):1358-1365. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33728811/>
304. Arriagada R, Dunant A, Pignon J, 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):35-42. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19933916/>
305. Billiet C, De Ruysscher D, Peeters S, Decaluwé H, Vansteenkiste J, Doms 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):1538-49. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27374454/>
306. Burdett S, Ryzdzewska L, Tierney J, Fisher D, Parmar M, Arriagada R, et al. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD002142. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27727451/>
307. Sun J, Noh J, Oh D, Kim H, Lee S, Choi Y, 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):1806-1813. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28962948/>
308. Shen W, Ji J, Zuo Y, Pu J, Xu Y, Zong C, 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):120-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24183868/>
309. Billiet C, Decaluwé H, Peeters S, Vansteenkiste J, Doms C, Haustermans K, et al. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: a meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2014;110(1):3-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24100149/>
310. Girard N, Mornex F, Douillard J, 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):86-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19879013/>
311. Suntharalingam M, Paulus R, Edelman M, 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):456-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22543206/>
312. Cerfolio R, Bryant A, Jones V, Cerfolio R. 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):718-23; discussion 723. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19233668/>
313. 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):8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29338734/>
314. 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;15:363. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25943191/>
315. Bradley J, 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):187-99. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25601342/>
316. Bradley J, Hu C, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, 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):706-714. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31841363/>
317. 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;138:156-168. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32889370/>
318. Curioni-Fontecedro A, Perentes J, 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):968-974. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30988393/>
319. 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):278. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32252680/>
320. 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):671-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22622008/>
321. Stinchcombe T, Zhang Y, Vokes E, Schiller J, Bradley J, 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):2885-2892. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28493811/>
322. Song W, Zhou N, Wang W, Chu X, Liang C, Tian X, 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):510-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20107424/>
323. 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):376-386. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31474153/>
324. Faivre-Finn C, Spigel D, Senan S, Langer C, Perez B, Özgüroğlu M, et al. Impact of prior chemoradiotherapy-related variables on outcomes with durvalumab in unresectable Stage III NSCLC (PACIFIC). *Lung Cancer.* 2021;151:30-38. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33285469/>
325. 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):179-87. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12140141/>
326. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard J, Pujol J, 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):360-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8113844/>
327. Palma D, Senan S, Tsujino K, Barriger R, 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):444-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22682812/>
328. 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):55. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30925881/>
329. 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):777-783. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28137739/>
330. Curran W, Paulus R, Langer C, Komaki R, Lee J, 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):1452-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21903745/>
331. Schaake-Koning C, van den BW, 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;326:524-530. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1310160>
332. 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;17:2692-2699. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561343>
333. Fournel P, Robinet G, Thomas P, Souquet PJ, 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;23:5910-5917. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16087956>
334. 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):581-592. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171429/>

335. 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):2894-2903. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33547554/>
336. Gan Q, Stewart J, Valik E, Eapen G, Caraway N. 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):1265-1270. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31063012/>
337. 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):1-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29605476/>
338. Zhang T, Snir J, Boldt R, Rodrigues G, Louie A, 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):582-589. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30630029/>
339. 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):216-227. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33278607/>
340. 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;280:163-175. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30661849/>
341. De Ruyscher D, Faivre-Finn C, Moeller D, Nestle U, Hurkmans C, 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):1-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28666551/>
342. Fowler J, Chappell R. Non-small cell lung tumors repopulate rapidly during radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;46(2):516-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10661362/>
343. Feldmann H. [Split-course radiotherapy or treatment interruption]. Strahlenther Onkol. 2000;176(10):458-61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11068590/>
344. Perez CA, 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;45:2744-2753. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6991092>
345. Perez CA, Pajak TF, Rubin P, Simpson JR, Mohiuddin M, Brady LW, 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;59:1874-1881. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3032394>
346. 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;52:137-148. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10577699>
347. Butts C, Socinski M, Mitchell P, 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):59-68. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24331154/>
348. Huber R, 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):1119-33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23429914/>
349. Kelly K, Chansky K, Gaspar L, Albain K, Jett J, Ung Y, 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):2450-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18378568/>
350. Antonia S, 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):1919-1929. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28885881/>
351. Ahn J, Ahn Y, Kim J, Lee C, Cho E, Lee K, 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):2660-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26150444/>
352. 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 US Oncology. *J Clin Oncol.* 2008;26(35):5755-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19001323/>
353. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, Leigh BR, Gaspar LE, Lara PN, 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;21:2004-2010. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12743155>
354. Hanna NH, 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;25:7512. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001323>
355. Baker S, Dahele M, Lagerwaard F, Senan S. A critical review of recent developments in radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol.* 2016;11(1):115. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27600665/>
356. Jumeau R, Vilotte F, Durham A, Ozsahin E. Current landscape of palliative radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2019;8(Suppl 2):S192-S201. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31673524/>
357. Stevens R, Macbeth F, Toy E, Coles B, Lester J. Palliative radiotherapy regimens for patients with thoracic symptoms from non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1:CD002143. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25586198/>
358. 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):4001-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18711191/>
359. Moeller B, Balagamwala E, Chen A, Creach K, 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):245-250. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29625898/>

360. 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):690-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9043026/>
361. 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):1255-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20592630/>
362. Strøm H, Bremnes R, Sundstrøm S, 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):1467-75. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23963145/>
363. 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):344-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20674068/>
364. 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):592-604. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33581821/>
365. von Laffert M, Schirmacher P, Warth A, Weichert W, Büttner R, Huber RM, 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;37:187-192. URL: <https://doi.org/10.1007/s00292-016-0152-1>
366. Herbst R, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios C, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1328-1339. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32997907/>
367. Paz-Ares L, Ciuleanu T, 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):198-211. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33476593/>
368. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson A, Hui R, Csőszi 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):537-546. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30620668/>
369. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csozi T, Fulop A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27718847>
370. Brahmer JR, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csozi 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;18:1600-1609. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29129441>
371. 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):2040-2051. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280635/>

372. 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):1770-1784. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33209600/>
373. de Castria TB, da Silva EM, Gois AF, Riera R. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:CD009256. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23949842>
374. 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;59:1-11. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17720276>
375. 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;22:3852-3859. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15326195>
376. Cartei G, Cartei 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;85:794-800. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8387607>
377. 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;92:1074-80. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10880550>
378. D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, Feld R, Cerny T, Shepherd FA. 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;23:2926-36. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15728229>
379. 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;24:17-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10403690>
380. Group NMC. 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;26:4617-25. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18678835>
381. Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL, Brown J, Fairlamb DJ, Gower NH, et al. Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. *Thorax.* 2004;59:828-836. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15454647>
382. Yuan S, Sun X, Li M, Yu J, Ren R, Yu Y, et al. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III nonsmall cell lung cancer. *Am.J Clin Oncol.* 2007;30:239-244. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17551299>
383. Hellmann M, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim S, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(21):2020-2031. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562796/>

384. Garon E, Hellmann M, Rizvi N, Carcereny E, Leigh N, Ahn M, 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):2518-2527. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31154919/>
385. Mok T, Wu Y, Kudaba I, Kowalski D, Cho B, Turna H, 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):1819-1830. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30955977/>
386. 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;38:1505-1517
387. 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;378:2078-2092
388. 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;16:653-664
389. Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, 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. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019;7:387-401. URL: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30084-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30084-0)
390. Reck M, Schenker M, Lee KH, 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;116:137-147
391. 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):2078-2092. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29658856/>
392. Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, 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. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019;7:387-401. URL: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30084-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30084-0)
393. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, 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;24:7008. URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.7008
394. Park JH, Lee CT, Lee HW, Baek HJ, Zo JI, Shim YM. Postoperative adjuvant chemotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27:1086-1091. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15896623>
395. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, 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;24:7007. URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.7007

396. Mineo TC, Ambrogi V, Corsaro V, Roselli M. Postoperative adjuvant therapy for stage IB non-small-cell lung cancer. *Eur.J.CardiThorac.Surg.* 2001;20:378-384. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11463561>
397. Alam N, Shepherd FA, 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 JBR10 and a review of the literature. *Lung Cancer.* 2005;47:385-394. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15713522>
398. 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;40:181-186. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12711119>
399. 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;350:1713-1721. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15102997>
400. 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;16:75-80. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15598942>
401. 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;23:4999-5006. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16051951>
402. Wada H, Miyahara R, Tanaka F, Hitomi S. Postoperative adjuvant chemotherapy with PVM (Cisplatin + Vindesine + Mitomycin C) and UFT (Uracil + Tegaful) 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.CardiThorac.Surg.* 1999;15:438-443. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10371118>
403. Rowell NP, Williams CJ. 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;CD002935. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11406051>
404. 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;42:161-167. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9747834>
405. Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, Loesch DM, Waterhouse DM, Bromund JL, 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;27:591-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075278>
406. 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;15:419-26. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998843>
407. Pujol JL, 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;15:418-25. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25104617>

408. Reck M, Paz-Ares LG, de Marinis F, Molinier O, Sahoo TP, 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;9:205-13. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24419418>
409. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, 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;31:2895-902. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23835707>
410. Belani CP, Barstis J, Perry MC, La Rocca RV, Nattam SR, 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;21:2933-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12885812>
411. Westeel V, Quoix E, Moro-Sibilot D, Mercier M, Breton JL, Debieuvre D, et al. Randomized study of maintenance vinorelbine in responders with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:499-506. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15812075>
412. 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;52:155-63. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16569462>
413. Socinski MA, Schell MJ, 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;20:1335-1343. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870177>
414. Smith IE, O'Brien ME, Talbot DC, Nicolson MC, Mansi JL, Hickish TF, 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;19:1336-1343. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11230476>
415. 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;14:953. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25511923>
416. 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;8:906-14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23591160>
417. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J, et al. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med*. 2005;353:133-44. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16014883>
418. Shepherd FA, 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;18:2095-103. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10811675>
419. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, 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;18:2354-2362. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10856094>
420. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, de MF, von PJ, 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;22:1589-1597. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15117980>
421. Soria JC, Felip E, Cobo M, Lu S, Syrigos K, Lee KH, 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;16:897-907. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26156651>
422. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:123-35. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028407>
423. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, 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; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24933332>
424. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387:1540-50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26712084>
425. 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:Cd010383
426. Mok T, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361:947-957. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19692680>
427. 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;361:958-67. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19692684>
428. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, 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;29:2866-74. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21670455>
429. Han JY, Park K, Kim SW, Lee DH, Kim HY, Kim HT, et al. First-SIGNAL: first-line single-agent irstressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol.* 2012;30:1122-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22370314>
430. 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;11:121-8

431. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isoe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010;362:2380-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20573926>
432. Sequist LV, Yang JC, 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;31:3327-34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816960>
433. Yang JC, Hirsh V, Schuler M, Yamamoto N, O'Byrne KJ, Mok TS, 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;31:3342-50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816967>
434. Yang JC, Wu YL, 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;16:141-51. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25589191>
435. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, 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;12:735-42. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21783417>
436. Yang JC, Sequist LV, Geater SL, Tsai CM, Mok TS, 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;16:830-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26051236>
437. Park K, Tan EH, 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;17:577-89. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27083334>
438. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;382:41-50
439. Cho J, Lim S, An H, Kim K, Park K, Kang E, 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):488-495. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31825714/>
440. 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):1179-86. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27323238/>
441. Mok TS, Wu Y, Ahn M, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2017;376:629-640
442. Park K, Haura E, Leigh N, Mitchell P, Shu C, 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):3391-3402. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34339292/>
443. Janne PA, Yang JC, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:1689-99. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25923549>

444. Mok TS, Wu Y, Ahn M, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017;376:629-640
445. Camidge D, Kim H, Ahn M, Yang J, Han J, Hochmair M, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor-Naive Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. *J Thorac Oncol*. 2021;16(12):2091-2108. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34537440/>
446. Camidge D, Kim H, Ahn M, Yang J, Han J, Hochmair M, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(31):3592-3603. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32780660/>
447. Camidge D, Kim H, Ahn M, Yang J, Han J, Lee J, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2027-2039. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280657/>
448. Gettinger S, Huber R, Kim D, Bazhenova L, Hansen K, Tiseo M, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Brigatinib in Crizotinib-Refractory. *JTO Clin Res Rep*. 2022;3(9):100385. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36065449/>
449. Ignatius Ou S, Nishio M, Ahn M, 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;: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36096442/>
450. Shaw A, Bauer T, 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):2018-2029. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33207094/>
451. 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):2068-2075. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165392/>
452. Mok T, Camidge D, Gadgeel S, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim D, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol*. 2020;31(8):1056-1064. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32418886/>
453. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:2167-77. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25470694>
454. Soria J, Tan DSW, Chiari R, Wu Y, Paz-Ares L, Wolf J, 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;389:917-929. URL: [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)
455. Cho BC, Kim DW, Bearz A, Laurie SA, 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;12:1357-1367. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28729021>
456. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017;377:829-838. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6296421/>

457. Camidge D, Kim H, Ahn M, Yang J, Han J, Hochmair M, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(31):3592-3603. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32780660/>
458. A genomics-based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med*. 2013;5:209ra153. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24174329>
459. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:2385-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23724913>
460. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;370:1189-97. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24670165>
461. Shaw AT, Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Lin CC, Soo RA, et al. ALK Resistance Mutations and Efficacy of Lorlatinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37:1370-1379
462. Wu Y, Yang J, Kim D, 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):1405-1411. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29596029/>
463. Michels S, Massutí B, Schildhaus H, Franklin J, Sebastian M, Felip E, et al. Safety and Efficacy of Crizotinib in Patients With Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer (EUCROSS): A European Phase II Clinical Trial. *J Thorac Oncol*. 2019;14(7):1266-1276. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30978502/>
464. Landi L, Chiari R, Tiseo M, D'Inca F, Dazzi C, Chella A, et al. Crizotinib in. *Clin Cancer Res*. 2019;25(24):7312-7319. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31416808/>
465. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, Barlesi F, Krebs MG, Shaw AT, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. 2020; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838015/>
466. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:1963-71. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25264305>
467. 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;33:992-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667280>
468. Planchard D, Smit E, Groen H, Mazieres J, Besse B, Helland Å, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1307-1316. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28919011/>
469. Gautschi O, Milia J, Cabarro B, Bluthgen M, Besse B, Smit E, et al. Targeted Therapy for Patients with BRAF-Mutant Lung Cancer: Results from the European EURAF Cohort. *J Thorac Oncol*. 2015;10(10):1451-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26200454/>
470. Hyman D, Puzanov I, Subbiah V, Faris J, Chau I, Blay J, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med*. 2015;373(8):726-36. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26287849/>
471. Griesinger F, Curigliano G, Thomas M, Subbiah V, Baik C, Tan D, 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;: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35973665/>
472. Gainor J, Curigliano G, Kim D, Lee D, Besse B, Baik C, et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase ½ study. *Lancet Oncol.* 2021;22(7):959-969. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34118197/>
473. Paik P, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot A, Garassino M, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with. *N Engl J Med.* 2020;383(10):931-943. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32469185/>
474. Wolf J, Seto T, Han JY, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383:944-957. URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002787>
475. Skoulidis F, Li B, Dy G, Price T, Falchook G, Wolf J, et al. Sotorasib for Lung Cancers with. *N Engl J Med.* 2021;384(25):2371-2381. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34096690/>
476. De Ruyscher D, Wanders R, Hendriks L, 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):1958-1961. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30253974/>
477. Gomez D, Blumenschein G, Lee J, Hernandez M, Ye R, Camidge D, 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):1672-1682. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27789196/>
478. Iyengar P, Wardak Z, Gerber D, Tumati V, Ahn C, Hughes R, et al. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(1):e173501. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28973074/>
479. 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;25:1954-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25114022>
480. Petty W, Urbanic J, 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):527-535. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30003996/>
481. Arrieta O, Barrón F, Maldonado F, Cabrera L, Corona-Cruz J, 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;130:67-75. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30885354/>
482. Bauml J, 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):1283-1290. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31294762/>
483. Gomez D, Tang C, Zhang J, Blumenschein G, Hernandez M, Lee J, 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):1558-1565. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31067138/>
484. Palma D, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie A, 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):2051-2058. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30982687/>
485. Wang X, Bai Y, Verma V, Yu R, 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;; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35094066/>
486. 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;24:4539-4544. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008692>
487. Lüchtenborg M, Riaz S, Lim E, Page R, Baldwin D, Jakobsen E, et al. Survival of patients with small cell lung cancer undergoing lung resection in England, 1998-2009. *Thorax*. 2014;69(3):269-73. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24172710/>
488. 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):e0210001. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30596754/>
489. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. 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;8:1563-74. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2167954>
490. Rawson NS, 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;61:597-604. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2158808>
491. Bremnes RM, 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;39:303-313. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12609569>
492. 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;39:146-149. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3026969>
493. Spiegelman D, Maurer LH, Ware JH, Perry MC, Chahinian AP, Comis R, et al. Prognostic factors in small-cell carcinoma of the lung: an analysis of 1,521 patients. *J.Clin.Oncol*. 1989;7:344-354. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2537384>
494. Sagman U, Maki E, Evans WK, Warr D, Shepherd FA, Sculier JP, et al. Small-cell carcinoma of the lung: derivation of a prognostic staging system. *J.Clin.Oncol*. 1991;9:1639-1649. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1651996>
495. 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;63:986-992. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1648949>
496. Singh S, Parulekar W, Murray N, Feld R, Evans WK, Tu D, et al. Influence of sex on toxicity and treatment outcome in small-cell lung cancer. *J.Clin.Oncol*. 2005;23:850-856. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15681530>
497. Ludbrook JJ, Truong PT, MacNeil MV, 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;55:1321-1330. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12654444>

498. Johnson PW, Joel SP, Love S, Butcher M, Pandian MR, Squires L, et al. Tumour markers for prediction of survival and monitoring of remission in small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 1993;67:760-766
499. Wakeam E, Acuna S, Leigh N, Giuliani M, Finlayson S, Varghese T, 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;109:78-88. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28577955/>
500. Combs S, Hancock J, Boffa D, Decker R, Detterbeck F, Kim A. 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):316-23. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25319182/>
501. 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):1350-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20082453/>
502. 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):593-600. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30854808/>
503. 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):2397-2404. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31302755/>
504. 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):347-353. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27725211/>
505. Yang C, Chan D, Shah S, Yerokun B, Wang X, D'Amico T, et al. Long-term Survival After Surgery Compared With Concurrent Chemoradiation for Node-negative Small Cell Lung Cancer. *Ann Surg*. 2018;268(6):1105-1112. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28475559/>
506. Babakoochi S, Fu P, Yang M, Linden P, Dowlati A. Combined SCLC clinical and pathologic characteristics. *Clin Lung Cancer*. 2013;14(2):113-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23010092/>
507. 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;5:306-309. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1651741>
508. Shepherd FA, Ginsberg RJ, Feld R, et al. Surgical treatment for limited small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;101:385-393. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1847981>
509. 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;129:977-983. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867769>
510. Fox W, Scadding JG. 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;2:63-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4123619>
511. 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;97:107-115. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2986238>

512. Osterlind K, Hansen M, Hansen HH, 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;40:272-277. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2992111>
513. 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):e185335. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30520977/>
514. 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):e163-e169. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27142494/>
515. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T, Branle F, Lafitte JJ, Lemaitre 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;30:23-36. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11008007>
516. Pujol JL, Carestia L, Daures JP. 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;83:8-15. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10883661>
517. Maksymiuk AW, Jett JR, Earle JD, Su JQ, Diegert FA, Mailliard JA, 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;12:70-76. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8270988>
518. Sundstrom S, Bremnes RM, 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;20:4665-4672. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12488411>
519. Thatcher N, Qian W, Clark PI, Hopwood P, Sambrook RJ, 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;23:8371-8379. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16293867>
520. Einhorn LH, Crawford J, Birch R, Omura G, Johnson DH, Greco FA. Cisplatin plus etoposide consolidation following cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine in limited small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1988;6:451-456. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2832549>
521. 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;5:1880-1889. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2824710>
522. Jackson DV, Zekan PJ, Caldwell RD, Slatkoff ML, Harding RW, Case LD, 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;2:1343-1351. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6096517>
523. Jett JR, Everson L, Therneau TM, 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;8:33-38. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2153193>
524. Goodman GE, Crowley JJ, Blasko JC, Livingston RB, Beck TM, Demattia MD, 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;8:39-47. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2153194>
525. 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;83:855-861. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1648142>
526. Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P, Fountzilas G, Angelidou M, Palamidis 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;5:601-607. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7993835>
527. Lassen U, Kristjansen PE, Osterlind K, Bergman B, Sigsgaard TC, Hirsch FR, 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;7:365-371. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8805928>
528. Hirsch FR, Osterlind K, Jeppesen N, Dombernowsky P, Ingeberg S, Sorensen PG, 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;12:647-653. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11432623>
529. Gregor A, Drings P, Burghouts J, Postmus PE, 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;15:2840-2849. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9256127>
530. Perry MC, Eaton WL, Propert KJ, Ware JH, Zimmer B, Chahinian AP, et al. Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. N.Engl.J Med. 1987;316:912-918. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3029592>
531. Perry MC, Herndon JE, Eaton WL, Green MR. 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;16:2466-2467. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9667265>
532. Lebeau B, Urban T, Brechot JM, 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;86:1480-1487. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10526276>
533. Ettinger DS, Berkey BA, Abrams RA, Fontanesi J, Machtay M, Duncan PJ, 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;23:4991-4998. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939930>
534. Bremnes RM, 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;19:3532-3538. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11481360>

535. 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;18:2990-2995. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944132>
536. Hanna N, Ansari R, Fisher W, Shen J, Jung SH, 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;35:293-297. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11844604>
537. Havemann K, Wolf M, Holle R, Gropp C, Drings P, Manke HG, et al. Alternating versus sequential chemotherapy in small cell lung cancer A randomized German multicenter trial. *Cancer.* 1987;59:1072-1082. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3028596>
538. 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;9:614-624. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1648598>
539. Bunn PA, Lichter AS, Makuch RW, Cohen MH, Veach SR, Matthews MJ, 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;106:655-662. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3032033>
540. Kies MS, Mira JG, Crowley JJ, Chen TT, Pazdur R, Grozea PN, 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;5:592-600. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3031226>
541. Lung Cancer Working P. 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;40:1-10. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/222312>
542. Osterlind K, Hansen HH, Hansen HS, 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;54:7-17. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3015184>
543. Perez CA, Einhorn L, Oldham RK, Greco FA, Cohen HJ, 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;2:1200-1208. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6092555>
544. Souhami RL, Geddes DM, Spiro SG, Harper PG, Tobias JS, Mantell BS, et al. Radiotherapy in small cell cancer of the lung treated with combination chemotherapy: a controlled trial. *Br.Med.J (Clin Res.Ed).* 1984;288:1643-1646. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6326932>
545. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N.Engl.J Med.* 1992;327:1618-1624. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1331787>
546. 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;10:890-895. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1316951>
547. Videtic GM, Stitt LW, Dar AR, Kocha WI, Tomiak AT, Truong PT, 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;21:1544-1549. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12697879>
548. McCracken JD, Janaki LM, Crowley JJ, Taylor SA, Giri PG, Weiss GB, et al. Concurrent chemotherapy/radiotherapy for limited small-cell lung carcinoma: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 1990;8:892-898. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2159055>
549. Thomas CR, Giroux DJ, Janaki LM, Turrisi AT, Crowley JJ, Taylor SA, 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;33:213-219. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11551416>
550. 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;20:3054-3060. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118018>
551. Coy P, Hodson I, Payne DG, Evans WK, Feld R, MacDonald AS, 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;14:219-226. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2828289>
552. Choi NC, Herndon JE, Rosenman J, Carey RW, Chung CT, 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;16:3528-3536. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817271>
553. Bogart JA, Herndon JE, Lyss AP, Watson D, Miller AA, Lee ME, 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;59:460-468. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15145163>
554. Komaki R, Swann RS, Ettinger DS, Glisson BS, Sandler AB, 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;62:342-350. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15890573>
555. Bonner JA, Sloan JA, Shanahan TG, Brooks BJ, Marks RS, Krook JE, 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;17:2681-2691. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561342>
556. Schild SE, Bonner JA, Shanahan TG, Brooks BJ, Marks RS, Geyer SM, 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;59:943-951. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15234027>
557. Shaw AT, Kim TM, Crinò 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. *The Lancet Oncology.* 2017;18:874-886. URL: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30339-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30339-X)
558. 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;18:1116-1125
559. Grønberg BH, Halvorsen TO, Fløtten Ø, Brustugun OT, Brunsvig PF, 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;55:591-7
560. Yin X, Yan D, Qiu M, Huang L, Yan S. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2019;19(1):95. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30665432/>
561. Arriagada R, Le CT, 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;13:748-754. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12075744>
562. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, Le PC, Gregor A, Stephens RJ, 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;341:476-484. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10441603>
563. Meert AP, 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;1:5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11432756>
564. 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;10:467-474. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19386548>
565. 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):748-759. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32010554/>
566. 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;10:1079. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32670887/>
567. 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;5:15437. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26486755/>
568. 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;12:193-197. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11300323>
569. 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;16:3329-3334. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9779709>
570. O'Brien ME, Ciuleanu TE, 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;24:5441-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17135646>
571. Groen HJ, Fokkema E, Biesma B, Kwa B, van Putten JW, Postmus PE, 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;17:927-932. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10071286>
572. Kosmas C, Tsavaris NB, Malamos NA, 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;19:119-126. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11134204>
573. 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;37:319-323. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12234702>
574. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, Fields SZ, Kleisbauer JP, Chrysson NG, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J.Clin.Oncol.* 1999;17:658-667. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10080612>
575. von Pawel J, Gatzemeier U, Pujol JL, 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;19:1743-1749. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11251005>
576. Eckardt JR, von PJ, Pujol JL, 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;25:2086-2092. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513814>
577. 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):663-671. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28343976/>
578. Gondi V, Pugh S, Tome W, 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):3810-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25349290/>
579. De Dios NR, Murcia M, Counago F, Lopez J, Osés MR, Ots PMS, et al. Phase III Trial of Prophylactic Cranial Irradiation with or without Hippocampal Avoidance for SMALL-CELL LUNG Cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2019;105:S35. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.06.451>
580. Kristensen CA, Kristjansen PE, Hansen HH. Systemic chemotherapy of brain metastases from small-cell lung cancer: a review. *J.Clin.Oncol.* 1992;10:1498-1502. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1325541>
581. Seute T, Leffers P, Wilmink JT, ten Velde GP, Twijnstra A. Response of asymptomatic brain metastases from small-cell lung cancer to systemic first-line chemotherapy. *J.Clin.Oncol.* 2006;24:2079-2083. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648509>
582. Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Smit EF, Groen HJ, 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;18:3400-3408. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11013281>
583. Horneber M. BM. Unkonventionelle Verfahren - Chancen für die Arzt-Patient-Beziehung. *Der Onkologe.* 2003;9:1335-1342
584. Cassileth BR. Alternative and Complementary Cancer Treatments. *Oncologist.* 1996;1:173-179

585. Vickers AJ, Kuo J, Cassileth BR. Unconventional anticancer agents: a systematic review of clinical trials. *J.Clin.Oncol.* 2006;24:136-140. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16382123>
586. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, 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;185:435-52. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22336677>
587. Hui D, Bruera E. Integrating palliative care into the trajectory of cancer care. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(3):159-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26598947/>
588. 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;11:171-88. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25691810/>
589. Simon K. Colorectal cancer development and advances in screening. *Clin Interv Aging.* 2016;11:967-76. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27486317/>
590. 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:CD011008. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27030166/>
591. Ekström M, Bajwah S, Bland J, Currow D, Hussain J, Johnson M. One evidence base; three stories: do opioids relieve chronic breathlessness?. *Thorax.* 2018;73(1):88-90. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28377491/>
592. Abernethy AP, Wheeler JL. Total dyspnoea. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2008;2:110-3. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18685406>
593. 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;17:256-65
594. Bruera E, Sala R, Spruyt O, Palmer JL, Zhang T, Willey J. Nebulized versus subcutaneous morphine for patients with cancer dyspnea: a preliminary study. *Journal of Pain & Symptom Management.* 2005;29:613-8
595. Charles MA, Reymond L, Israel F. 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;36:29-38
596. Grimbert 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;21:1091-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15767953>
597. Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Broadley K. Opioids for the palliation of breathlessness in terminal illness. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;CD002066. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11687137>
598. Jensen D, Alsu hail A, Viola R, Dudgeon DJ, O'Donnell DE. Inhaled Fentanyl Citrate Improves Dynamic Airway Function, Exertional Dyspnea And Exercise Endurance In COPD [Abstract]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2011;A5627
599. Johnson MJ, McDonagh TA, Harkness A, McKay SE, Dargie HJ. Morphine for the relief of breathlessness in patients with chronic heart failure - A pilot study. *European journal of heart failure.* 2002;4:753-756. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12453546>
600. Mazzocato C, Buclin T, Rapin CH. 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;10:1511-1514. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10643545>

601. Navigante AH, Cerchietti LC, Castro MA, Lutteral MA, Cabalar ME. Midazolam as adjunct therapy to morphine in the alleviation of severe dyspnea perception in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2006;31:38-47. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16442481>
602. Navigante AH, Castro MA, 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;39:820-830. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20471543>
603. Oxberry SG, Torgerson DJ, Bland JM, Clark AL, Cleland JG, Johnson MJ. Short-term opioids for breathlessness in stable chronic heart failure: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:1006-12. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21712288>
604. Verberkt C, van den Beuken-van Everdingen M, Schols J, Datla S, Dirksen C, Johnson M, et al. Respiratory adverse effects of opioids for breathlessness: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2017;50(5): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29167300/>
605. Abernethy AP, Currow DC, Frith P, Fazekas BS, McHugh A, Bui C. Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea. *BMJ.* 2003;327:523-528. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12958109>
606. 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;17:256-65. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10203878>
607. Bruera E, Sala R, Spruyt O, Palmer JL, Zhang T, Willey J. Nebulized versus subcutaneous morphine for patients with cancer dyspnea: a preliminary study. *Journal of Pain & Symptom Management.* 2005;29:613-8
608. Hardy A, Emsley R, Freeman D, Bebbington P, Garety P, Kuipers E, 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:S34-43. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27460616/>
609. Simon ST, Higginson IJ, 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;CD007354
610. Stege G, Heijdra YF, van den Elshout FJ, van de Ven MJ, de Bruijn PJ, van Sorge AA, et al. Temazepam 10mg does not affect breathing and gas exchange in patients with severe normocapnic COPD. *Respir Med.* 2010;104:518-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19910177>
611. Raijmakers NJH, 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;22:1478-86. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21199887>
612. 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;31:111-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23169523>
613. 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;16:185-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23327196>

614. Lübke A. S. Prinzipien und Standards der onkologischen Rehabilitation. TumorDiagn u Ther. 2004;25:65-71
615. Lübke A. S. KV. Konzepte onkologischer Rehabilitation. Therapiekonzepte Onkologie. 2003
616. Fialka-Moser V, Crevenna R, Korpan M, Quittan M. Cancer rehabilitation: particularly with aspects on physical impairments. J.Rehabil.Med. 2003;35:153-162. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12892240>
617. Nazarian J. Cardiopulmonary rehabilitation after treatment for lung cancer. Curr.Treat Options.Oncol. 2004;5:75-82. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14697159>
618. Spruit MA, Janssen PP, Willemsen SC, Hochstenbag MM, Wouters EF. Exercise capacity before and after an 8-week multidisciplinary inpatient rehabilitation program in lung cancer patients: a pilot study. Lung Cancer. 2006;52:257-260. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16529844>
619. 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;50:163-176. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16137786>
620. 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; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16137786>
621. 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;318:901-904. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10102851>
622. Christman NJ, Cain LB. The effects of concrete objective information and relaxation on maintaining usual activity during radiation therapy. Oncol.Nurs.Forum. 2004;31:E39-E45. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017453>
623. Doorenbos A, Given B, Given C, Verbitsky N. Physical functioning: effect of behavioral intervention for symptoms among individuals with cancer. Nurs.Res. 2006;55:161-171. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2012950/>
624. Dimeo FC, Tilmann MH, 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;79:1717-1722. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9128987>
625. Dimeo FC, Stieglitz RD, Novelli-Fischer U, Fetscher S, Keul J. Effects of physical activity on the fatigue and psychologic status of cancer patients during chemotherapy. Cancer. 1999;85:2273-2277. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10326708>
626. Dimeo FC, 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;12:774-779. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15338385>
627. Schultz K, Bergmann KC, Kenn K, Petro W, Heitmann RH, Fischer R, et al. Effektivität der pneumologischen Anschluss-Rehabilitation (AHB). Dtsch Med Wochenschr. 2006;131:1793-1798
628. Riesenbergh H. LAS. Prädiktoren und Outcome stationärer Rehabilitation bei Patienten mit Bronchialkarzinom. TumorDiagnostik und Therapie. 2007;28:1-6

629. Egermann U, Jaeggi K, Habicht JM, Perruchoud AP, Dalquen P, Soler M. Regular follow-up after curative resection of nonsmall cell lung cancer: a real benefit for patients?. Eur Respir J. 2002;19:464-468. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11936523>
630. Pisters KM, Le CT. Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2005;23:3270-3278. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15886314>
631. Martini N, Bains MS, Burt ME, Zakowski MF, McCormack P, Rusch VW, et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. J Thorac.Cardiovasc.Surg. 1995;109:120-129. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7815787>
632. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie, Version 30. 2021;2021: URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/methodik/grundlegende-informationen-zur-methodik/>