

Therapieempfehlung für das metastasierte nicht-kleinzellige Lungenkarzinom

Therapy of Metastatic Non-small Cell Lung Cancer

Autoren

N. Reinmuth¹, A. Gröschel², C. Schumann³, M. Sebastian⁴, R. Wiewrodt⁵, M. Reck⁶

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-113087>
Pneumologie 2016; 70: 567–578
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Martin Reck
Chefarzt Onkologischer
Schwerpunkt
LungenClinic Grosshansdorf
GmbH
Wöhrendamm 80
22927 Großhansdorf
m.reck@lungenclinic.de

Zusammenfassung

Das Lungenkarzinom ist weiterhin die häufigste zum Tode führende Krebserkrankung in Deutschland und durch eine frühe Metastasierung charakterisiert. Die systemische Therapie insbesondere des metastasierten, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) hat sich in den letzten Jahren durch die Identifikation von behandelbaren molekularen Alterationen und durch Einführung neuer Medikamente wie Tyrosinkinaseinhibitoren, Angiogeneseinhibitoren und Immunmodulatoren deutlich erweitert. Diese raschen Veränderungen der therapeutischen Möglichkeiten stellen auch eine Herausforderung für den behandelnden Arzt dar und erfordern neue diagnostische Vorgehensweisen sowie die Bildung molekular, histologisch oder klinisch definierter Patientensubgruppen. Zudem werden supportive Möglichkeiten immer bedeutsamer. Mit der Therapieempfehlung soll ein kurzer Überblick über aktuelle Therapieentwicklungen beim metastasierten NSCLC gegeben werden.

Einleitung

Das Lungenkarzinom war der am häufigsten diagnostizierte Krebs im Jahr 2012 mit weltweit 1,8 Millionen Erkrankungsfällen und die häufigste zum Tode führende Krebsart mit 1,6 Millionen Krebstoten [1]. Die 5-Jahres-Überlebensrate aller Fälle liegt bei 18% und ist eng an das Tumorstadium bei Erstdiagnose gekoppelt. In den letzten Jahren wurden vielfältige neue Therapieoptionen zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms zugelassen.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um Empfehlungen der Autoren. Grundlage für diese Empfehlungen sind die langjährigen Erfahrungen der Autoren sowie die jüngsten Leit- und Richtlinien von ESMO, DGHO und AIO und die S3-Leitlinie [2,3]. Ziel unserer Arbeit ist es, einen kurzen

Abstract

Lung cancer accounts for the leading cause of cancer deaths in Germany and is characterized by early metastasis formation. The majority of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) will receive systemic therapy for treatment of their disease. Importantly together with the identification of targetable oncogenic alterations, systemic treatment of NSCLC has dramatically changed in recent years with the implementation of various new agents such as tyrosine kinase inhibitors, anti angiogenic agents, and immune modulating drugs. However, these new therapeutic options also challenge the treating physician since molecular, histologic, and clinical factors need to be considered for the clinical decision-making. Moreover, supportive therapy including bronchoscopic therapy has evolved. The following therapy recommendations will summarize the up-to date treatment strategies for metastatic NSCLC.

Überblick über aktuelle Therapieentwicklungen beim metastasierten Lungenkarzinom zu geben und neue Entwicklungen einzuordnen. Dieser Überblick soll regelmäßig aktualisiert werden.

Diagnostik

Vollständige Anamnese, Nikotinkonsum (Anzahl der Packungsjahre) und Komorbiditäten, Gewichtsverlust und Performance Status nach ECOG oder Karnofsky sowie die klinische Untersuchung müssen dokumentiert sein. Bei älteren Patienten sollte vor Chemotherapie ein geriatrisches Risiko-Assessment erfolgen (z.B. Charlson Komorbiditätsscore, CARG Risiko-Assessment). Detaillierte Lungenfunktionsparameter (einschließlich Spirometrie, Body-Plethysmografie

TNM	Subgruppe	N0	N1	N2	N3
T1	T1a T1b	Ia Ia	Ia Ia	IIa IIa	IIIb IIIb
T2	T2a T2b	Ib IIa	Ia Ib	IIIa IIIa	IIIb IIIb
T3	T3	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
T4	T4	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
M1	M1a M1b	IV IV	IV IV	IV IV	IV IV

Abb. 1 Die TNM-Klassifikation und Einteilung nach Tumorstadien, 7. Auflage. Nach [4].

und Diffusionskapazität) sowie Blutgasparameter sollten vor Therapiebeginn zur Abschätzung der pulmonalen Funktion und der Belastbarkeit erhoben werden.

Die vollständige Ermittlung des Erkrankungsmaßes (Staging) bei Erstdiagnose ist essenziell. Dazu sollten mindestens eine Kontrastmittel-Computertomografie (CT) des Thorax und Oberbauchs mit Abbildung der Leber und Nebennieren durchgeführt werden. Eine Bildgebung des Neurokraniums ist zusätzlich zumindest bei symptomatischen Patienten unverzichtbar und sollte idealerweise als Magnetresonanztomografie (MRT) aufgrund der besseren Sensitivität gegenüber der zerebralen CT erfolgen. Die Fluordesoxyglukose (FDG)-PET oder PET/CT weist eine hohe Sensitivität für mediastinale Lymphknoten und Fernmetastasen (bis auf Hirnmetastasen) auf. PET-positive Befunde sollten bei klinischer Relevanz zytologisch oder histologisch verifiziert werden. Für detaillierte Empfehlungen verweisen wir auf die aktuelle S3-Leitlinie [2].

Stadieneinteilung

Das NSCLC wird entsprechend der Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC) Systems (7th edition) beurteilt und entsprechend der Kategorien eingeteilt (● **Tab. 1** und ● **Abb. 1**) [4]. Die 8. Ausgabe des TNM-Systems, die 2016 veröffentlicht und im Januar 2017 in Kraft treten wird, wird einige Änderungen mit sich bringen [5]. Die Größenmessung der Tumorkläsion und die Veränderungen unter Therapie sollten standardisiert anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien Version 1.1 erfolgen (● **Tab. 2**) [6].

Histologie/Zytologie

Eine histologische oder zytologische Einordnung und Typisierung des Lungenkarzinoms sollte immer angestrebt sein, da nicht nur die Diagnosesicherheit sondern auch das therapeutische Procedere ganz wesentlich davon abhängen. Wenn eine eindeutige histo-/zytomorphologische Einordnung analog der WHO-Klassifikation 2015 [7] nicht möglich ist, können immunhistochemische Marker die Zuordnung erleichtern. Allerdings sollte der Gebrauch dieser Marker begrenzt werden, da diese Untersuchungen zum einen Kosten generieren und zum anderen wertvolles Tumorgewebe benötigen, welches dringend für die molekulare Diagnostik gebraucht wird. Der Anteil „nicht weiter zu differenzierenden Subtypen (not otherwise specified; NOS)“ sollte dabei nicht größer als 10% aller diagnostizierten NSCLC sein. Die veröffentlichte Empfehlung zur Subklassifikation der Adenokarzinome in chirurgischen Resektaten und kleinen Biopsien durch die IASLC/ATS/ERS (International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society) sollte berücksichtigt werden [8].

Lungenkarzinome sind im Allgemeinen durch eine hohe Anzahl genomischer Veränderungen („Mutational Load“) gekennzeichnet, wobei dies im besonderen Maße für Patienten mit ausgeprägter Nikotinanamnese gilt [9]. Durch die Entdeckung sogenannter Treibermutationen eröffnet sich die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie, die sich gegen die entdeckte molekulare Alteration richtet und die sich in den nächsten Jahren durch Identifikation weiterer, therapeutisch bedeutsamer genetischer Veränderungen und die Etablierung neuer, hochsensitiver diagnostischer Verfahren in der Routinediagnostik (wie zum Beispiel Next Generation Sequencing, NGS) fortsetzen wird [10].

EGFR

Aktivierende Mutationen im Epidermal-Growth Factor Receptor (EGFR) sind prädiktiv für das Ansprechen auf eine Therapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) wie Afatinib, Erlotinib und Gefitinib in Hinsicht auf Response-Rate, Überlebensdauer und Lebensqualität. Die Häufigkeit der Mutation liegt bei ca. 10% beim NSCLC und ca. 15% bei Adenokarzinomen. Höhere Inzidenzen sind bei Nichtrauchern, Frauen und Asiaten zu finden. Exon 19-Mutationen zeigen unter TKI-Therapie ein besseres Ansprechen als Mutationen im Exon 21. Exon 18- oder Exon 20-Mutationen sprechen nur im Einzelfall auf die Therapie mit einem dieser TKI an. Resistente Mutationen wie T790M in Exon 20 können mit Drittgenerations-TKIs erfolgreich behandelt werden.

Eine EGFR-Testung ist empfohlen bei allen Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Patienten mit Plattenepithelkarzinom müssen keiner Testung zugeführt werden, außer es handelt sich um Nieraucher oder Patienten mit einem geringen Nikotinkonsum (< 10 Packungsjahre und Rauchstopp seit mindestens 15 Jahren).

ALK

Durch eine spezifische Translokation im Chromosom 2, welches die Gene des Echinoderm Microtubule Associated Ligand 4 (EML4) und der Anaplastischen Lymphomkinase (ALK) fusioniert, entsteht eine konstitutionelle ALK-Aktivierung, welche die maligne Proliferation unterhält. Entsprechende Alterationen von ALK finden sich in ca. 3% der Adenokarzinome (ADC), vorwiegend bei jungen Nichtrauchern mit EGFR und K-RAS Wildtyp, teilweise jedoch auch in Plattenepithelkarzinomen und adeno-squamösen Karzinomen [11]. Auf Basis der Literaturdaten kommen ALK-Translokationen im Wesentlichen in prädominant azinären oder prädominant soliden Adenokarzinomen vor, wobei auch eine Assoziation zu anderen Tumordifferenzierungen beschrieben ist.

Neben der ALK-Diagnostik mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) bieten sich PCR-basierte Ansätze mit spezifischem Nachweis entsprechender Fusionstranskripte an. Mittlerweile

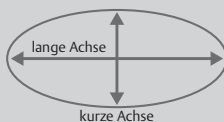
Tab. 1 Die TNM-Klassifikation nach der aktuellen 7. Auflage. Nach [4].

T (Tumor)	
Tx	Beurteilung Primärtumor nicht möglich oder Tumorzellen im Sputum/Bronchialaspirat ohne Darstellung in der Bildgebung/Bronchoskopie
T0	kein Nachweis eines Primärtumors
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 3 cm im größten Durchmesser umgeben von Lunge oder viszeraler Pleura und ohne bronchoskopischen Nachweis von Tumor proximal eines Lappenbronchus (d. h., nicht im Hauptbronchus)
T1a	Tumor ≤ 2 cm im größten Durchmesser
T1b	Tumor > 2 cm aber ≤ 3 cm im größten Durchmesser
T2	Tumor > 3 cm aber ≤ 7 cm oder mit folgenden Charakteristika: <ul style="list-style-type: none"> – Beteiligung des Hauptbronchus ≥ 2 cm distal der Hauptcarina – Invasion der Pleura visceralis – Atelektase/obstruktive Pneumonie eines Segments
T2a	Tumor > 3 cm aber ≤ 5 cm im größten Durchmesser
T2b	Tumor > 5 cm aber ≤ 7 cm im größten Durchmesser
T3	Tumor > 7 cm im größten Durchmesser oder separate(r) Tumorknoten im gleichen Lappen oder Atelektase/obstruktive Pneumonie einer Lunge oder direkte Invasion von: Thoraxwand (incl. Sulcus superior), Zwerchfell, N. phrenicus, Pleura mediastinalis, Perikard Hauptbronchus bis zur Hauptcarina (ohne Infiltration derselben)
T4	separate(r) Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lappen oder Invasion folgender Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Hauptcarina, N. laryngeus recurrens, Ösophagus und Wirbelkörper
N (Lymphknoten)	
Nx	regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in ipsilateral peribronchialen und/oder ipsilateral hilären Lymphknoten und intrapulmonalen Lymphknoten, inklusive Beteiligung bei direkter Invasion
N2	Metastasen in ipsilateral mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten
N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateralen Skalenus-Lymphknoten oder supraclaviculären Lymphknoten
M (Metastasen)	
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	separater Tumor in kontralateralem Lappen; Pleuraknoten oder maligner Pleura-/Perikarderguss
M1b	extrathorakale Metastase(n)

konnte auch die Immunhistochemie als eine verlässlich durchführbare und kostengünstige Methode der gewebsbasierten Diagnostik etabliert werden, welche in Deutschland flächendeckend zur Verfügung steht.

Die ALK-Aktivierung kann effektiv mittels einer TKI-Therapie behandelt werden, und die Testung stellt einen Standard bei Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom bzw. analog der Indikation zur Testung von Patienten mit EGF-Rezeptor-Mutation dar.

Tab. 2 Die Kriterien nach RECIST Version 1.1 zur Beurteilung des Tumoransprechens. Nach [6].

Target Läsion (TL)	 <ul style="list-style-type: none"> – insgesamt maximal 5 Läsionen und maximal 2 pro Organ – maximaler Durchmesser lange Achse (LAD) – Durchmesser kurze Achse (SAD)
Lymphknoten	<ul style="list-style-type: none"> – Messung des Durchmessers in der kurzen Achse (SAD) – TL: ≥ 15 mm – Non-TL: ≥ 10 und < 15 mm (< 10 mm nicht sicher pathologisch)
Complete Response (CR)	Verschwinden aller extranodaler TL und Non-TL, bzw. Größenreduktion der Lymphknoten im SAD < 10 mm;
Partial Response (PR)	$\geq 30\%$ Abnahme der Summe im Vergleich zum Ausgangswert Non-TL vorhanden oder verschwunden
Progressive Disease (PD)	$\geq 20\%$ Zunahme der Summe und mind. Zunahme ≥ 5 mm im Vergleich zum best response Non-TL eindeutig progredient oder neu detektierbare Läsion Referenz: Nadir
Stable Disease (SD)	weder PR oder PD im Vergleich zum best response

Weitere Alterationen

Die therapeutische Bedeutung multipler, weiterer molekularer Alterationen wird zurzeit in klinischen Studien untersucht, wie zum Beispiel ROS1, BRAF und MEK und RET. Es ist davon auszugehen, dass neben ROS1 weitere dieser Alterationen schon bald in das diagnostische Routine-Panel aufgenommen werden. Die molekulare Analyse sollte nach Möglichkeit in einem zertifizierten Labor (Ringversuch der Deutschen Gesellschaft für Pathologie) durchgeführt werden. Für Deutschland hat die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. die folgenden Empfehlungen ausgesprochen [12]:

1. Bei Patienten, die ein Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IV aufweisen, sollte unabhängig von Herkunft und Raucherstatus eine EGFR-Mutationsanalyse als Bestandteil der primären Tumordiagnostik durchgeführt werden. Gleichzeitig oder bei negativem Befund soll eine ALK-Rearrangement-Diagnostik erfolgen. Bei negativem EGFR- und ALK-Befund wird eine ROS1-Analyse empfohlen.
2. Die Analysen sollten im Rahmen der primären Diagnostik am Tumorgewebe veranlasst werden.
3. Für Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom und Nichtraucherstatus bzw. ehemaligem Nikotinabusus von weniger als 10 packyears und Nikotinkarenz seit mindestens 15 Jahren (Leicht-Raucher) wird das gleiche Vorgehen wie in Punkt 1 empfohlen.
4. Die molekulare Analyse sollte in einem hierfür zertifizierten Labor (Ringversuch der Deutschen Gesellschaft für Pathologie) durchgeführt werden.
5. Bei der Erstdiagnose von Patienten mit NSCLC muss die klinisch vertretbar größtmögliche Menge Tumormaterial gewonnen werden. In der pathologischen Aufarbeitung sollte so sparsam wie möglich mit den Proben umgegangen werden, um ein Maximum an molekularer Diagnostik zu ermöglichen.

Therapie des NSCLC ohne definierte molekulare Alterationen im Stadium IV

Erstlinientherapie

Eine Cisplatin-basierte Chemotherapie möglichst in Kombination mit einem Drittgenerations-Chemotherapeutikum verlängert das Überleben und verbessert die Lebensqualität bei NSCLC-Patienten im Stadium IV und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) [1]. Die Therapieauswahl richtet sich nach verschiedenen Selektionskriterien wie Histologie, molekularen Gen-Alterationen, Alter, Komorbiditäten, Performance-Status und dem Patientenwunsch nach ausführlicher Aufklärung.

In Metaanalysen konnte eine höhere Ansprechrate für Cisplatin-Kombinationen im Vergleich zu Carboplatin-Kombinationen gezeigt werden. Zudem war das Gesamtüberleben bei Patienten mit nicht-squamösen Tumoren verbessert [13]. Allerdings verursachen Cisplatin-basierte Therapien mehr gastrointestinale Nebenwirkungen sowie Neuro- und Nephrotoxizität. Dagegen zeigt Carboplatin eine ausgeprägtere Hämatotoxizität.

Verschiedene Chemotherapie-Kombinationen haben äquipotente Effektivität gezeigt [14]. Bei nicht-squamösen NSCLC gilt die Kombination Cisplatin mit dem Multi-Folat Antimetaboliten Pemetrexed als wirksame Therapieoption, die in einer vorgeplanten Subgruppenanalyse einer Phase-III-Studie zu einem signifikant besseren Gesamtüberleben führte als Cisplatin plus Gemcitabine [15,16]. In einer explorativen Subgruppenanalyse einer Metaanalyse war mit der Kombination Pemetrexed und Cisplatin ein Überlebensvorteil im Vergleich zu anderen Kombinationen vergesellschaftet, aber nicht bei Kombination mit Carboplatin [15]. Eine prospektive Studie zu dieser Fragestellung fehlt jedoch. Als alternativer Therapiestandard bei nicht-squamösen NSCLC-Patienten gilt eine Platin-Kombination mit dem anti-VEGF Antikörper Bevacizumab. In zwei großen Phase-III-Studien führte bei Patienten im Stadium IIIB/IV mit nicht-squamösen NSCLC die Behandlung mit Bevacizumab zusätzlich zur Platin-basierten Kombinationschemotherapie zu einer signifikanten Verbesserung der Remissionsrate und des PFS sowie in einer Studie auch des Gesamtüberlebens [19]. Eine weitere Studie mit einem ausschließlich chinesischen Patientenkollektiv konnte den Vorteil einer zusätzlichen Gabe von Bevacizumab zur Kombination Carboplatin

und Paclitaxel hinsichtlich Ansprechrate, progressionsfreiem und Gesamtüberleben bestätigen [20]. Bei nicht-squamösen NSCLC-Patienten kann daher unter Berücksichtigung der Kontraindikationen Bevacizumab in der Erstlinienbehandlung zusätzlich zur Platin-basierten Kombinationschemotherapie eingesetzt werden [1]. Wichtiges Charakteristikum aller anti-angiogenen Therapien ist die Fortsetzung als Erhaltungstherapie bis zum Tumorprogress, die jedoch nicht eigens in Studien untersucht wurde.

Als eine neue Option in der Erstlinientherapie kann zudem nab-Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin eingesetzt werden. In einer Phase-III-Studie mit 1052 Stadium IIIB/IV NSCLC-Patienten war diese Kombination einer Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel bezüglich Ansprechen (33% versus 25%; $P=0,005$) und Verträglichkeit (Neuropathie, Neutropenie, Arthralgie, Myalgie) überlegen, wobei sich für die progressionsfreie Überlebenszeit und die Gesamtüberlebenszeit kein signifikanter Unterschied zeigte [17]. In Subgruppenanalysen beschränkte sich die Überlegenheit von Carboplatin/nab-Paclitaxel bezüglich des Ansprechens auf Patienten mit Plattenepithelkarzinom.

Beim Plattenepithelkarzinom zeigte eine Phase-III-Studie bei 1093 Patienten im Stadium IV eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens bei der zusätzlichen Therapie mit dem EGFR-Antikörper Necitumumab zur Kombination Cisplatin und Gemcitabine (mediane Überlebenszeit 11,5 versus 9,9 Monate; hazard ratio [HR] 0,84; $p=0,01$) [18] (● Tab. 3). Die zusätzliche Gabe von Necitumumab führte zu mehr Grad-3/4-Toxizitäten (72% versus 62%) wie vermehrt Hypomagnesiämien und Rash. Aufgrund dieser Daten wurde kürzlich die Kombination Necitumumab, Cisplatin und Gemcitabine für EGFR-exprimierende squamöse NSCLC im Stadium IV von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) zugelassen.

Die Erstlinientherapie sollte bei gutem Allgemeinzustand begonnen werden. In der Regel werden 4 Zyklen der Chemotherapie empfohlen (insbesondere wenn eine Erhaltungstherapie geplant ist). Eine Gabe der Erstlinientherapie über 6 Zyklen hinaus wird aufgrund der Kumulation von Toxizitäten und fehlendem Nachweis einer weiteren Verlängerung des Überlebens nicht empfohlen [21].

Wirkstoff	Target	Standard-Dosis	Ausgewählte Nebenwirkungen
Gefitinib	EGFR	250 mg/Tag p. o.	Rash, Diarrhö, Pneumonitis
Erlotinib	EGFR	150 mg/Tag p. o. Dosisreduktion 100 mg/50 mg	Rash, Diarrhö, Pneumonitis
Afatinib	EGFR, HER2 – 4	40 mg/Tag p. o. Dosisreduktion 30 mg/20 mg	Diarrhö, Rash, Pneumonitis
Osimertinib	EGFR, T790 M	80 mg/Tag p. o. Dosisreduktion 40 mg	Diarrhö, Rash, QTc-Zeit Verlängerung
Bevacizumab	VEGF	15 mg/kg i. v. Q3 W	Blutung, Hypertonie, Thrombosen, Proteinurie
Nintedanib	VEGFR, PDGFR, FGFR	2 × 200 mg/Tag p. o. Dosisreduktion 2 × 150 mg, 2 × 100 mg	Diarrhö, Leberenzymerrhöhung
Nivolumab	PD1-Rezeptor	3 mg/kg Q2 W i. v.	Diarrhö, Endokrinopathien, Pneumonitis
Necitumumab	EGFR	800 mg d1 + d8 i. v., Q3 W	Rash, Hypomagnesiämie, Diarrhö
Crizotinib	ALK	2 × 250 mg/Tag p. o. Dosisreduktion 2 × 200 mg, 2 × 150 mg	Ödeme, Übelkeit, Sehstörungen, Leberenzymerrhöhung
Ceritinib	ALK	750 mg/Tag p. o. Dosisreduktion 600 mg/450 mg	Fatigue, Übelkeit, Diarrhö, Anämie

Legende: p. o.: per os; i. v.: intravenös; Q2W: alle 2 Wochen; Q3W: alle 3 Wochen

Tab. 3 Dosierung und ausgewählte Nebenwirkungen von gezielten Therapiesubstanzen.

Nicht-Platin-basierte Kombinationen mit Drittgenerations-Zytopostatika als Alternative bei Kontraindikationen gegen den Einsatz von Platin-Derivaten führen zu geringeren Ansprechraten – und in einer Studie auch zu kürzerem Überleben.

Erhaltungstherapie

Mit dem Ziel einer Verlängerung der Tumorkontrolle nach Erstlinientherapie wurden verschiedene Erhaltungstherapiekonzepte bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0 oder 1) nach Erstlinientherapie untersucht: Die Fortführung eines Kombinationspartners aus der Erstlinientherapie (continuous maintenance) oder die Durchführung der Erhaltungstherapie mit einem neuen Medikament (switch maintenance) jeweils bis zum Progress der Erkrankung.

Als Switch-Erhaltungstherapie konnten Pemetrexed und Erlotinib eine Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens in randomisierten Phase-III-Studien erreichen, jeweils im Vergleich gegen Placebo nach 4 Zyklen Platin-basierter Erstlinientherapie [22, 23]. Aufgrund von Daten von Subgruppenanalysen wurde die Zulassung von Erlotinib zur Erhaltungstherapie des NSCLC nach Erstlinienbehandlung in der EU zunächst auf Patienten mit Krankheitsstabilisierung nach Erstlinientherapie beschränkt. Nun zeigen neue Daten zu Erlotinib als Erhaltungstherapie nur einen Therapienutzen bei EGFR-mutierten Patienten, sodass die Zulassung diesbezüglich erneut modifiziert wurde.

Zudem führte Pemetrexed in Phase-III-Studien nach Vorbehandlung mit Cisplatin und Pemetrexed auch als fortgesetzte Erhaltungstherapie zu einer signifikanten Verbesserung von progressionsfreiem wie auch Gesamtüberleben [24–26]. Bei Vorbehandlung mit Cisplatin, Pemetrexed und Bevacizumab konnte mit einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab und Pemetrexed versus Bevacizumab allein ein signifikanter Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens, nicht jedoch des Gesamtüberlebens gesehen werden, wobei nur für 58% aller Patienten eine valide Nachverfolgung bis zum Tod vorlag [27].

Trotz der Wirksamkeit einer Erhaltungstherapie erzwingen im klinischen Alltag häufig therapieassoziierte Toxizitäten, Komorbiditäten, reduzierter Allgemeinzustand und Patientenwunsch eine Therapiepause nach abgeschlossener Erstlinientherapie. Diese Patienten sollten regelmäßig und engmaschig (in 6- bis 9-wöchentlichen Intervallen) kontrolliert werden, um die Progression und den optimalen Zeitpunkt für eine weitere systemische Therapie nicht zu verpassen.

Zweitlinientherapie und weitere Therapielinien

Etwa 50% aller Patienten mit der Diagnose eines metastasierten NSCLC erhalten eine Zweitlinientherapie [28]. Bis zum Jahr 2014 standen als Zweitlinientherapie des metastasierten NSCLC mit Docetaxel und Pemetrexed zwei Chemotherapien und mit Erlotinib ein TKI zur Verfügung. Aktuell sind die Substanzen Pemetrexed, Docetaxel, Erlotinib, Nintedanib, Ramucirumab und Nivolumab in Deutschland in dieser Indikation zugelassen, wobei bei Plattenepithelkarzinomen Pemetrexed keine Zulassung hat und bei Nivolumab aktuell eine hierauf ausschließlich beschränkte Zulassung besteht. Nintedanib ist in der Kombination mit Docetaxel bei Adenokarzinomen der Lunge zugelassen. Ramucirumab ist ebenfalls in Kombination mit Docetaxel zugelassen ohne histologische Beschränkung.

Nintedanib ist ein Multi-TKI mit Hemmung der Signaltransduktionswege von VEGFR 1–3, PDGFR α und β sowie FGFR 1–3. In einer Phase-III-Studie zeigte die Kombination Nintedanib mit

Docetaxel gegenüber Docetaxel plus Placebo eine signifikante Verlängerung des primären Endpunkts PFS (HR=0,79) und in der Subgruppe der Patienten mit Adenokarzinomen eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens von 10,3 auf 12,6 Monate (HR=0,83; 95% KI 0,70–0,99) [29]. Eine besondere Wirksamkeit der Kombination von Nintedanib und Docetaxel fand sich bei Patienten, die entweder gar nicht auf die Erstlinientherapie ansprachen oder rasch einen Progress entwickelten. Das Nebenwirkungsprofil der Kombination zeigte einen geringen Anstieg der Rate an Diarrhöen und eine Erhöhung der Transaminasen. Aufgrund dieser Studiendaten erfolgte die Zulassung der Kombination für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie.

Ramucirumab, ein gegen VEGFR-2 gerichteter humaner anti-IgG1-Antikörper konnte in einer Phase-III-Studie, ebenfalls in Kombination mit Docetaxel gegenüber Docetaxel plus Placebo, eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens von 9,1 auf 10,5 Monate (HR 0,86; 95% KI 0,75–0,98) zeigen [30]. Dieser Effekt wurde in der Gesamtpopulation unabhängig von der Histologie erzielt. Die Rate an Neutropenien, neutropenem Fieber und arterieller Hypertonie war in der Kombinationstherapie moderat erhöht. Eine Zulassung der Kombination erfolgte kürzlich durch die EMA.

Der Vergleich der beiden EGFR-TKI Afatinib gegen Erlotinib in der Zweitlinientherapie des NSCLC mit Plattenepithel-Histologie zeigte in einer Phase-III-Studie eine signifikante Verlängerung des PFS in dem mit Afatinib behandelten Arm von 1,9 auf 2,4 Monate (HR=0,82; 95% KI 0,68–1,00; $p=0,0427$) und des Gesamtüberlebens in der primären Analyse von 6,8 auf 7,9 Monate (HR=0,81; 95% KI 0,69–0,95) [31].

Immuntherapie

Die Immuntherapie hat die Therapie des malignen Melanoms erheblich verändert. Dieser Ansatz ist auch erfolgreich beim NSCLC getestet worden. Die erste zugelassene Substanz ist Nivolumab, ein humanisierter IgG4-Antikörper gegen den Immuncheckpoint PD-1 (programmed death 1) Rezeptor. PD-1 kann insbesondere auf aktivierten T-Zellen nachgewiesen werden. Die Liganden PD-L1 und PD-L2, die unter anderen auch von Tumorzellen exprimiert werden, verhindern die Aktivierung der T-Zelle und schützen somit die Tumorzelle vor der Detektion und Zerstörung durch das Immunsystem. Durch Blockade dieses PDL1/2-PD1-Signalweges soll die Detektion der Tumorzelle durch das Immunsystem wieder möglich werden.

Nivolumab, ein gegen PD-1 gerichteter humaner IgG4-Antikörper zeigte in einer Phase-III-Studie mit 9,2 gegenüber 6,0 Monaten ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben in der Zweitlinientherapie des NSCLC mit plattenepithelialer Histologie im Vergleich zu einer Docetaxel-Monotherapie (HR=0,59; 95% KI 0,44–0,79) [32]. Diese Verlängerung war unabhängig von einer – retrospektiv erhobenen – Expression von PDL1 durch Tumorzellen. Die Immuntherapie mit Nivolumab zeigte ein deutlich günstigeres Toxizitätsprofil, behandlungsinduzierte schwere Grad-3- und -4-Nebenwirkungen traten mit 7 versus 55% deutlich seltener auf.

Nivolumab zeigt auch bei Patienten mit nicht plattenepithelalem NSCLC in der Zweitlinientherapie ein statistisch signifikant längeres Gesamtüberleben im Vergleich mit Docetaxel (Median 12,2 versus 9,4 Monate, HR=0,73; $p=0,002$) [33]. In dieser Studie zeigt sich in einer explorativen Analyse eine Korrelation der Wirksamkeit zwischen PD-L1-Expressionsstatus und Wirksam-

keit des Nivolumab mit einer besonders günstigen Wirksamkeit bei Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren. Auch wenn Nivolumab unabhängig vom PD-L1-Status zugelassen ist, könnte daher die PD-L1-Expression als prädiktive Entscheidungshilfe herangezogen werden, wobei zu berücksichtigen ist, dass auch unter Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren ein Ansprechen auf Nivolumab beobachtet wurde. Gegenwärtig werden allerdings verschiedene Testverfahren zur Bestimmung der PD-L1-Expression genutzt.

Der PD-1-Antikörper Pembrolizumab zeigte ebenfalls in der Zweitlinientherapie Histologie-unabhängig eine Verbesserung des Gesamtüberlebens gegen Docetaxel. In diese Studie (Keynote 010) wurden allerdings nur Patienten eingeschlossen, deren Tumore eine PD-L1-Expression aufwiesen, hier steht eine Zulassungsentscheidung durch die EMA noch aus.

Therapie des NSCLC mit definierten molekularen Alterationen im Stadium IV

▼ Aktivierende EGFR-Mutation

Wie in verschiedenen Phase-III-Studien mit unterschiedlichen Patientenkollektiven gezeigt, führt bei Patienten mit aktivierender Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) eine Erstlinientherapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) zu statistisch signifikant verbessertem Ansprechen und verzögerter Erkrankungsprogression (insbesondere Exon 19-Deletion und L858R) und sollte daher als bevorzugte Therapie angesehen werden [34]. Aktuell sind für die Therapie des metastasierten NSCLCs mit aktivierender EGFR-Mutation drei TKIs verfügbar: Erlotinib, Gefitinib und Afatinib (letzterer nur für TKI-naive Patienten). In einer explorativen Analyse der Lux Lung 3- und Lux Lung 6-Studien, die jeweils als Erstlinientherapie den EGFR-TKI Afatinib im Vergleich zu Chemotherapie untersuchten, konnte neben einem signifikanten Vorteil in Bezug auf das progressionsfreie Überleben auch erstmals ein Überlebensvorteil bei Erstlinientherapie des TKI trotz Crossover-Effekte gezeigt werden [35]. Dieser Überlebensvorteil war in Subgruppenanalysen nur auf Patienten mit Exon 19-Deletion (nicht auf Mutationen in Exon 21 [L858R]) beschränkt. Alle drei TKIs zeigen ein ähnliches Nebenwirkungsprofil mit akneiformem Hautausschlag sowie Diarrhö, die allerdings nur selten zu Therapieabbruch oder Hospitalisierung führen.

Nach positiven Daten einer japanischen Phase-II-Studie, die eine Überlegenheit der Kombination Erlotinib mit Bevacizumab gegenüber Erlotinib allein bei 154 NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen bezüglich progressionsfreiem Überleben (HR=0,54) bei jedoch gleichem Gesamtüberleben gezeigt hatte [36], wurde kürzlich diese Kombination ebenfalls zur Behandlung von Patienten mit EGFR-Mutationen zugelassen und kann damit als weitere Therapiealternative eingesetzt werden.

Drittgenerations-TKI

Die Therapie nach erworbener TKI-Resistenz kann im Falle des Nachweises der Resistenzmutation T790M im Exon 20 weiterhin zielgerichtet erfolgen. Die sogenannten Drittgenerations-EGFR-TKI wie Osimertinib oder Olmutinib (weitere Substanzen befinden sich noch in früher klinischer Entwicklung) zeigen bei Vorliegen der T790M-gatekeeper-Mutation eine hohe Aktivität mit Krankheits-Kontrollraten über 90% (Osimertinib) und einer Ansprechrate von 70%. Durch die relativ geringe Wirkung der Substanzen auf den EGFR-Wildtyp sind die klassenspezifischen Ne-

benwirkungen wie Hautveränderungen und Diarrhö deutlich seltener und weniger intensiv. Seit Anfang Februar 2016 ist Osimertinib unabhängig von der Therapielinie bei EGFR-Mutation mit T790M-Nachweis in der EU zugelassen. Daher wird bei Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC und Progredienz unter Erst- oder Zweitgenerations-TKI eine Re-Testung des Tumors und/oder zirkulierender Tumor-DNA auf das Vorliegen einer T790M-Mutation empfohlen.

ALK-Translokationen

Eine weitere Zielstruktur ist die Tyrosinkinase des Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rezeptors, dessen gesteigerte Rezeptoraktivität durch ein EML4/ALK-Fusionsgen bei bis zu 5% der Adenokarzinom-Patienten verursacht wird [37]. Vergleichbar mit den aktivierenden EGFR-Mutationen findet sich dieses Rearrangement gehäuft bei Patienten mit Nichtraucher-Status und Adenokarzinom-Diagnose. Nach einer Phase-III-Studie mit 343 Patienten mit ALK-positiven NSCLC-Tumoren, bei denen eine Erstlinientherapie mit Crizotinib signifikant hinsichtlich Ansprechen, progressionsfreiem Überleben und Lebensqualität vorteilhaft im Vergleich zu Platintherapie in Kombination mit Pemetrexed war, erfolgte in der EU im Dezember 2015 schließlich die Zulassung von Crizotinib auch als Erstlinientherapie [38], weswegen jetzt Crizotinib die bevorzugte Therapie bei diesem Patientenkollektiv auch in der Erstlinientherapie ist.

Ceritinib, ein Zweitgenerations-ALK-TKI, zeigte in 2 einarmigen Studien nach Versagen einer Chemotherapie und Crizotinib eine Aktivität mit hohen Ansprechraten von 56% und einem medianen PFS von 7 Monaten [39] respektive 6,1 Monaten (Phase 2). Ceritinib ist zugelassen in der Therapie ALK-positiver Patienten nach Versagen von Crizotinib. Weitere ALK-Inhibitoren in klinischer Prüfung, allerdings noch ohne Zulassung, sind u.a. Alectinib, Brigantininib und Lorlatinib.

Therapie in speziellen Situationen

▼ Patienten mit PS ≥ 2 oder Alter > 75 Jahre

Prinzipiell kann auch bei älteren Patienten (> 75 Jahre) oder reduziertem Allgemeinzustand (ECOG ≤ 2) eine Platin-haltige Kombinationschemotherapie sinnvoll sein. Patienten mit einem Performancestatus ECOG 2 werden meist von klinischen Studien ausgeschlossen, weswegen wenige randomisierte Studien zu diesem relevanten Patientenkollektiv existieren. Aktuell publizierte klinische Studien und eine Metaanalyse weisen darauf hin, dass insbesondere die Patientengruppe mit reduziertem Allgemeinzustand sehr heterogen ist und die Empfehlung der Platin-haltigen Doublette nicht für alle Patienten die richtige Wahl ist. Eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes (AZ), bedingt durch die Tumorerkrankung, kann durch eine erfolgreiche Therapie gebessert werden, eine AZ-Minderung durch Komorbiditäten erfährt keine Besserung durch die Tumorthherapie. Wenn eine Platin-Therapie als durchführbar gilt, muss der Patient über das insgesamt erhöhte Risiko für therapiebedingte Nebenwirkungen aufgeklärt werden (insbesondere febrile Neutropenie und Sepsis) [40]. Bei Einschränkung der Kreatininclearance oder bei Hörminderung ist eine Cisplatin-haltige Kombination kontraindiziert. Bei diesen Patienten sollten Carboplatin-basierte Kombinationen zum Einsatz kommen [41]. Ansonsten sollte eine Monochemotherapie erwogen werden, die zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens und möglicherweise auch zur Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu alleiniger symptomatischer Therapie

führt. Patienten mit Nachweis einer Treibermutation sollten unbedingt eine zielgerichtete Therapie erhalten.

Etwa 50% der Erstdiagnosen eines NSCLC betrifft Patienten in der Altersgruppe über 70 Jahre. In klinischen Studien ist diese Patientengruppe ebenfalls deutlich unterrepräsentiert. Die Patientengruppe über 75 Jahre wird in der Regel als die der älteren Patienten bezeichnet. Natürlich ist diese Gruppe extrem heterogen, weswegen es schwer fällt, Therapieempfehlungen nur anhand des Alters zu geben. Idealerweise sollten Patienten hinsichtlich des biologischen Alters beurteilt werden, dies gelingt über Scores wie den Charlson-Index. Zur Abschätzung der zu erwartenden Toxizität einer geplanten Therapie könnte beispielsweise der CRASH-Score verwendet werden. Patienten mit geringer Komorbidität und geringer zu erwartender Toxizität können eine Standard-Chemotherapie wie eine Platin-Doublette erhalten (in der Regel Carboplatin). In einer Phase-III-Studie zeigte die Kombination von Carboplatin mit wöchentlichem Paclitaxel gegenüber einer Monotherapie eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens auf Kosten einer deutlich erhöhten Toxizität [42]. Komorbide Patienten und Patienten mit hoher zu erwartender Toxizität sollten BSC mit oder ohne Mono-Chemotherapie erhalten. Nicht-platinhaltige Doubletten zeigten im älteren Kollektiv keinen Vorteil.

Behandlung von Hirnmetastasen

Die Behandlung von Patienten mit zerebralen Metastasen hängt ganz wesentlich von der Prognose ab (z. B. recursive partitioning analysis, RPA) [43]. Bei Patienten mit sehr limitierter Prognose (Überleben weniger als 2 Monate, Klasse RPA-III-Patienten), wird zumeist nur eine symptomatische Therapie durchgeführt. Als Standardtherapie bei RPA Klasse I/II-Patienten mit mehr als 3 Hirnmetastasen gilt weiterhin eine Ganzhirnbestrahlung (whole brain radiotherapy, WBRT) [44]. Zur Reduktion neurokognitiver Toxizitäten in konventioneller Fraktionierung wird mit einer niedrigen Gesamtdosis von bis zu 30Gy bestrahlt, wenn möglich mit Aussparung der Hippocampusregion.

Einzelne Metastasen können, wenn möglich, entweder chirurgisch entfernt oder stereotaktisch bestrahlt werden. Die stereotaktische Bestrahlung wird insbesondere bei bis zu 3 Metastasen durchgeführt, kann in Einzelfällen aber auch bei Vorliegen von mehr als 3 Metastasen diskutiert werden. Da vergleichende Studien fehlen, ist das individuelle Vorgehen interdisziplinär zu diskutieren. Eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung bei NSCLC-Patienten zeigte keinen Überlebensvorteil. Bei asymptomatischen Patienten kann auch zunächst eine systemische Therapie (insbesondere bei Vorliegen einer therapierbaren molekularen Alteration) begonnen werden. Allgemein können Verlaufskontrollen mittels MRT alle 3 Monate nach Resektion oder stereotaktischer Radiatio empfohlen werden [2]. Bei symptomatischen Hirnmetastasen und/oder signifikantem begleitendem Hirn-ödem sollten Steroide eingesetzt werden.

Antiresorptive Therapie (Knochenstoffwechsel)

Etwa 1/3 der Patienten mit metastasiertem NSCLC haben bei Erstdiagnose Skelettmetastasen, diese sind in der Regel osteolytisch. Knochenmetastasen verursachen häufig sogenannte skeletal-related events (SRE), die definiert sind als pathologische Fraktur, Kompression des Spinalkanals, Notwendigkeit einer Strahlen- oder einer chirurgischen Therapie einer Knochenmetastase und haben somit eine hohe Relevanz. Eine antiresorptive Therapie mit Zoledronsäure oder Denosumab verringert signifikant die Rate an SRE. Ein direkter Vergleich der beiden Substanzen beim

NSCLC existiert nur in der Subgruppe einer Studie; hier konnte Denosumab die Rate von SRE bei soliden Tumoren gegenüber Zoledronsäure signifikant verringern, in der erwähnten NSCLC-Subgruppe war dieser Unterschied jedoch nicht statistisch signifikant.

Prinzipiell sollte allen Patienten mit ossären Metastasen eine antiresorptive Therapie angeboten werden. Vor dem Beginn einer solchen Therapie sollte eine zahnärztliche Vorstellung und ggf. Sanierung des Zahnstatus erfolgen, um die Inzidenz von Kieferosteonekrosen so niedrig wie möglich zu halten. Hilfreich sind hier die ASORS-Bögen, die unter www.onkosupport.de heruntergeladen werden können. Im Falle einer Therapie mit Denosumab muss unbedingt eine adäquate Vitamin D- und Calcium-Supplementierung erfolgen, um schwere Hypokalzämien zu vermeiden.

Frühe palliativmedizinische Versorgung

In einer monozentrischen Studie in den USA konnte gezeigt werden, dass die Lebensqualität von Patienten, die zu Krankheitsbeginn eine strukturierte palliativmedizinische Intervention erhielten, eine bessere Lebensqualität aufwiesen als Patienten in der Kontrollgruppe, die nur bedarfsweise palliativmedizinische Interventionen erhielten [45]. In den sekundären Endpunkten überraschte der signifikante Überlebensvorteil in der Patientengruppe mit der palliativmedizinischen Intervention. Das Ergebnis dieser Studie wurde viel diskutiert und führte trotz methodischer Besonderheiten (monozentrisch, keine Stratifikation nach Risikofaktoren oder onkologischer Therapie) zur generellen Empfehlung einer frühen palliativmedizinischen Intervention bei Patienten mit fortgeschrittenem und metastasiertem NSCLC. Inwieweit die Resultate dieser amerikanischen Studie auf die deutsche Versorgungsrealität übertragen werden können, bleibt jedoch noch immer unklar.

Interventionen

Die Indikationsstellung für eine interventionelle, nicht-operative Therapie des Lungenkarzinoms sollten in einem interdisziplinären Behandlungsteam (Pneumologe, Thoraxchirurg, Radiologe, Strahlentherapeut, Onkologe) getroffen werden. Interventionen können bereits bei Erstdiagnose erforderlich sein, häufig aber im Verlauf der Tumorerkrankung auch mehrfach notwendig sein. In der Hand erfahrener Behandler sind die Interventionen eine sichere Behandlung.

Interventionelle Bronchologie

Tumorbedingte Beschwerden manifestieren sich bei Befall des zentralen Bronchialsystems regelhaft. Im Vordergrund steht die Dyspnoe. Tumorbedingte Arosionen bedingen Hämoptysen. Aber auch höhergradige Stenosisierungen peripherer Bronchien, z. B. ostial der Oberlappenbronchien oder des Mittellappens, können sich als Retentionssymptomatik manifestieren.

Mittels starrer und flexibler Bronchoskopie stehen eine Reihe etablierter interventioneller Verfahren (v. a. starres Instrumentarium, Stents, diverse Laser, Argon-Plasma-Coagulation, flexible Kryosonde) zur Verfügung, um rasch eine Symptomreduktion zu erreichen [46,47]. Nach dem bronchoskopischen Befund kann eine tumorbedingte Bronchusstenose differenziert werden in A: endobronchiale Obstruktion (z. B. exophytischer Tumor), B: extrinsische Obstruktion (z. B. Kompression von außen) oder C: gemischte Stenose (▶ **Abb. 2**). Eine erfolgreiche Intervention erreicht eine Lumenerweiterung auf >50% mit spürbarer Symptomreduktion. Zur genauen Indikationsstellung und Eingriffsplanung ist stets eine aktuelle CT-Thorax-Untersuchung erforder-



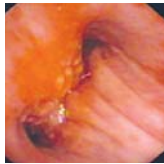

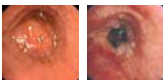
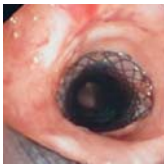
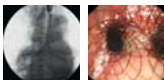

Art der Stenose	Endobronchiale Obstruktion	Extrinsische Obstruktion	Gemischt
Bronchoskopischer Befund	 Exophyt im Unterlappenbronchus rechts	 Trachealstenose mittleres Drittel	 Infiltration und Kompression der Bifurkation
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ▪ starre Instrumente[#] ▪ Laser ▪ Argon-Plasma-Coagulation ▪ flexible Kryosonde ▪ Stenting (sequenziell)¹ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stenting (primär) ▪ transthorakale Radiotherapie² 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ starre Instrumente[#] ▪ Laser ▪ Argon-Plasma-Coagulation ▪ Afterloading ▪ flexible Kryosonde ▪ Stenting (sequenziell)¹
Beispiele	 Debulking mit flexibler Kryosonde bei Exophyt mit Retention im Oberlappenbronchus links  Exophyt im Hauptbronchus links vor (links) und nach (rechts) Debulking mit Kryosonde	 Metallstent im Trachea bei Fistel  Anlage Y-stent Y-Stent in situ	 Argon-Plasma-Coagulation des endobronchialen Tumoranteils

Abb. 2 Interventionelle Bronchologie. Systematik und Beispiele bei malignen Bronchusstenosen.

[#] z. B. starres Interventionsbronchoskop, starre Zangen

¹ sequenzielles Stenting (nach primärem Tumordebulking) möglich

² Eine TRT ist in Abhängigkeit von der thoraxonkologischen Situation möglich.

lich. Der radiologische Befund allein genügt jedoch nicht, um eine Indikation zu rechtfertigen, da Stenosen häufig über- oder gar unterschätzt werden.

Weitere weniger genutzte Optionen sind der Elektrokauter und die photodynamische Therapie. Das Indikationsspektrum der Interventionen ist teils überlappend, sodass die Anwendung abhängig ist von der Erfahrung und Ausstattung eines jeweiligen Behandlungszentrums.

Pleuraerguss

Bei thorakalem Tumorbefall stellt ein symptomatischer Pleuraerguss stets eine Indikation zu einer Intervention dar (☛ Tab. 4). Grundsätzlich ist das Management abhängig von der Schwere der Symptomatik, der Morbidität des Patienten, der Erguss-Kinetik sowie dem thoraxonkologischen Therapiekonzept [48].

Ursächlich sollte zwischen einer Pleurakarzinose, Begleiterguss bei Atelektase und infiziertem Erguss/Empyem bei Retention differenziert werden. Präinterventionell sollte eine CT-Thorax-Untersuchung vorliegen und eine Besprechung in einem Tumorboard erfolgen. Nach aktueller Studienlage ist kein Unterschied in Bezug auf Effektivität von operativer Talkum-Pleurodesese oder minimal-invasiven Techniken wie dem getunnelten Katheter zu sehen. Insgesamt können alle Verfahren empfohlen werden und lassen ein individuelles Vorgehen zu.

Palliative Resektion

Beim metastasierten Lungenkarzinom ist ein primär oder sekundär chirurgisches Vorgehen im Rahmen einer individuellen Therapie zu sehen. Dabei ist die palliative Resektion des Primärtumors oder einer Metastase bei lokalen Komplikationen möglich, wie z. B. Blutung oder infizierter Nekrose, insbesondere wenn eine konservative Therapie nicht ausreichend oder erfolgversprechend ist. Hierzu existieren keine Daten bzgl. Outcome oder Patientenselektion. Zum anderen kann das Ziel der Metastasen-chirurgie bei Oligometastasierung verfolgt werden. Hierzu liegen zunehmend mehr Daten vor, allerdings nur retrospektive, meist institutionelle und keine randomisierten Studien. Die beste Evidenz dazu liegt bei Organbefall von Nebennieren oder Hirn vor (☛ Tab. 5). Die Metastasen-chirurgie kann bei Vorliegen einer Oligometastasierung für alle Histologien empfohlen werden und setzt eine sorgfältige Patientenselektion voraus, z. B. ECOG-PS 0, keine relevanten schwergradigen Co-Morbiditäten, nach Staging mittels Bronchoskopie, FDG-PET/CT und MRT-Schädel.

Palliative Bestrahlung

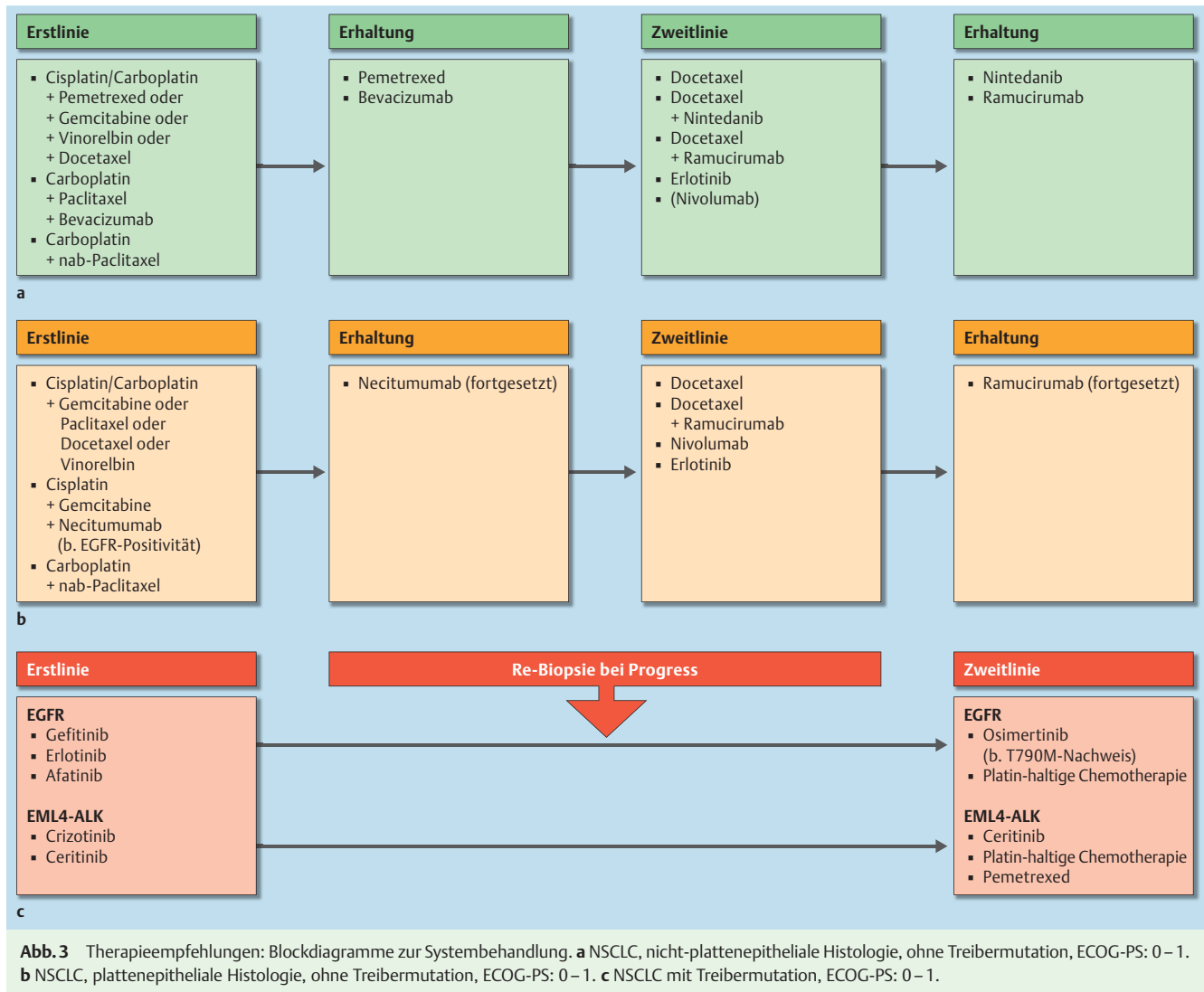
Die Indikation zur palliativen Radiatio sollte insbesondere bei folgenden klinischen Konstellationen interdisziplinär erwogen werden: stenosierende Tumoren (extern oder intern mittels Brachytherapie), Tumorblutungen, schmerzhafte Infiltration von Plexus brachialis oder Thoraxwand, die obere Einflusstauung sowie frakturgefährdete Knochenmetastasen.

Tab. 4 Vergleich interventioneller Techniken beim malignen Pleuraerguss.

Intervention	Vorteil	Nachteil
Ergusspunktion	überall verfügbar sofortige Symptombesserung	Re-Punktionen bei Rezidiverguss
Talkumpleurodese	einmaliger Eingriff rasche Symptombesserung	operativer Eingriff ggf. postoperative Schmerzen durch Entzündungsreiz
getunnelter Pleurakatheter	minimal-invasiv sofortige Symptombesserung	Patientenschulung erforderlich regelmäßiger Ergussablauf Infektionsrisiko

Tab. 5 Unterschiede in Bezug Organbefall beim oligometastasierten Lungenkarzinom.

Organbefall	Definition	5-Jahres-Überlebensrate	Outcome nach N-Status
Nebenniere	uni- oder bilateral	26%–34% <i>gleich bei synchronem oder metachronem Befall</i>	N0 besser als N1
Hirn	≤ 5 Metastasen	11%–30% <i>bei neurochirurgischer Therapie oder Strahlentherapie</i>	keine Daten
mehrere Organe	≤ 5 Metastasen	25–30%	keine Daten



Kontrolluntersuchungen und supportive Maßnahmen

Die optimale Nachsorge ist hinsichtlich Frequenz und Umfang der Untersuchungen in der Diskussion. Aufgrund effektiver Möglichkeiten einer Zweitlinientherapie ist zumindest klinisch und röntgenmorphologisch alle 6 bis 9 Wochen nach Erstlinientherapie eine Reevaluation erforderlich. Eine CT-Thorax-Untersuchung sollte ca. 3 Wochen nach Beginn des letzten Zyklus erfolgen und nach mehr als 4 Wochen zur Bestätigung des Ansprechens nach RECIST wiederholt werden.

Eine Nikotinentwöhnung sollte allen Patienten zu jedem Zeitpunkt in der Diagnostik, Therapie und Nachsorge angeboten werden. Alle Patienten sollten frühzeitig einer palliativmedizinischen Mitbetreuung zugeführt werden. Eine psychoonkologische Exploration aller Patienten ist anzustreben, die Durchführung eines standardisierten Screeningtests (z.B. HADS-Test) zur Erkennung von Patienten mit hoher Belastung hat sich sehr bewährt.

Take home messages

Als wichtigste Aussagen können zusammengefasst werden:

- ▶ Für eine histologische Diagnose sollte ausreichend Material gewonnen werden. Wenn keine histologische Diagnose möglich ist, sollten zytologische Proben gewonnen werden. Bei der Diagnose sollte die aktuelle WHO-Klassifikation und die IASLC/ATS/ERS-Klassifikation für Adenokarzinome verwendet werden.
- ▶ Eine Untersuchung auf molekulare Veränderungen sollte zumindest bei nicht-squamösen NSCLC im Stadium IIIB/IV durchgeführt werden und mindestens EGFR, ALK und ROS1 umfassen. Nieraucher sollten in jedem Fall unabhängig von der Histologie entsprechend getestet werden.
- ▶ Bei der Therapieentscheidung sollten neben der Histologie auch das Alter, der Performance-Status, molekulare Veränderungen und der Patientenwunsch berücksichtigt werden.
- ▶ Als Erstlinientherapie gilt eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie über 4 Zyklen als Standard. Bevacizumab oder Pemetrexed können nur bei nicht-squamösen NSCLC eingesetzt werden. Patienten mit nicht-squamösen NSCLC und Krankheitskontrolle nach Erstlinientherapie kann eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed bzw. Bevacizumab angeboten werden (▶ **Abb. 3 a u. b**).
- ▶ Als Zweitlinientherapie stehen unterschiedliche Substanzen zur Verfügung: Neben Docetaxel mit/ohne Kombination mit Ramucirumab sowie Erlotinib sind für nicht-squamöse NSCLC-Patienten Pemetrexed sowie Docetaxel plus Nintedanib zugelassen. Nivolumab ist aktuell (Stand Februar 2016) nur für Patienten mit squamöser Histologie zugelassen.
- ▶ Prinzipiell kann auch bei älteren Patienten (> 75 Jahre) oder reduziertem Allgemeinzustand (ECOG ≤ 2) eine Platin-haltige Kombinationschemotherapie sinnvoll sein. Ansonsten sollte eine Monochemotherapie erwogen werden.
- ▶ Bei Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation sollte eine Behandlung mit einem anti-EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor durchgeführt werden. Bei Progression sollte eine Re-Testung erfolgen und auf eine T790M-Mutation untersucht werden. Bei nicht-möglicher Rebiopsie kann eine solche Mutation auch in zirkulierender Tumor-DNA im Plasma nachgewiesen werden. Bei Nachweis einer T790M-Mutation sollte ein Drittgenerations-TKI eingesetzt werden. Alternativ ist eine Platin-haltige Kombinationschemotherapie indiziert (▶ **Abb. 3 c**).
- ▶ Bei Nachweis einer ALK-Aktivierung (insbesondere durch EML4-ALK-Translokation) sollte mit dem ALK-Inhibitor Crizotinib therapiert werden. Bei Progress unter Crizotinib sollte ein Zweitgenerations-TKI (aktuell nur Ceritinib zugelassen) oder eine Platin-haltige Kombinationschemotherapie eingesetzt werden.
- ▶ Patienten mit oligometastatischem Befall sollten besonders breit multidisziplinär diskutiert werden.
- ▶ Symptomatische Hirnmetastasen sollten entweder lokal (durch Resektion oder lokale strahlentherapeutische Verfahren) oder durch Ganzhirnbestrahlung behandelt werden. Hirnmetastasen ohne Symptome können zunächst engmaschig kontrolliert werden. Bei Patienten mit Hirnmetastasen und bekannter molekularer Alteration ist das beste Vorgehen unklar, da insbesondere die TKI neuerer Generation auch eine Wirkung auf zerebrale Metastasen zeigen können.
- ▶ Beim metastasierten Lungenkarzinom ist ein primär oder sekundär chirurgisches Vorgehen im Rahmen einer individuellen Therapie zu sehen. Eine palliative Resektion des Primärtumors oder einer Metastase kann bei lokalen Komplikationen diskutiert werden.
- ▶ Eine Implementierung einer strukturierten palliativmedizinischen und psychoonkologischen Versorgung bereits zu Krankheitsbeginn kann die Lebensqualität des Patienten deutlich verbessern.
- ▶ Patienten mit Skelettmetastasen sollte eine antiresorptive Therapie angeboten werden. Vor dem Beginn einer solchen Therapie sollte eine zahnärztliche Vorstellung und ggf. Sanierung des Zahnstatus erfolgen.
- ▶ Die Indikationsstellung für eine interventionelle, nicht-operative Therapie des Lungenkarzinoms sollten in einem interdisziplinären Behandlungsteam getroffen werden. Insbesondere bei symptomatischen Metastasen sollten gewebeschonende Strahlentherapieverfahren erwogen werden.
- ▶ Interventionelle bronchoskopische Verfahren schließen Stenteinlagen oder Maßnahmen zur Tumorverkleinerung wie Laser, Argon-Plasma-Coagulation und flexible Kryosonde bei Tumorobstruktion ein.
- ▶ Ein symptomatischer Pleuraerguss stellt stets eine Indikation zu einer Intervention dar. Um häufige Re-Punktionen zu vermeiden, sollte eine Pleurodese (z. B. als Talkumpleurodese) oder die Anlage eines getunnelten Pleurakatheters diskutiert werden.

Ausblick

In Kürze ist eine weitere Zunahme an zugelassenen Therapieoptionen des NSCLC zu erwarten. Dies wird insbesondere immunmodulatorische Substanzen betreffen, die bereits in klinischen Studien in unterschiedlichen Therapiesettings (wie Erstlinientherapie, Erhaltungstherapie, frühere Erkrankungsstadien) und in unterschiedlicher Kombination (beispielsweise mit Chemotherapie, anti-angiogenen Substanzen, Strahlentherapie) untersucht werden.

Auch die molekulare Testung wird zukünftig voraussichtlich einen noch breiteren Stellenwert in der klinischen Routine einnehmen. Neue, prädiktive Marker, wie beispielsweise die Expression von PDL-1, werden in Zukunft möglicherweise zur Therapie-

entscheidung von immunmodulatorischen Substanzen hinzugezogen werden. Zudem werden durch immer sensitivere Verfahren (wie beispielsweise Next Generation Sequencing) und eine breitere Testung verschiedener molekularer Marker neue Herausforderungen in der richtigen klinischen Interpretation der Befunde zu erwarten sein. Daher sind die interdisziplinäre Diskussion und Entwicklung dieser Veränderungen unabdingbar.

Interessenkonflikt

- ▼
- N. Reinmuth: Hoffmann-La Roche, Boehringer Ingelheim, BMS, Lilly, Pfizer, Teva, Astra-Zeneca, Biogen.
- M. Sebastian: Honorare für Advisory Boards und Vorträge von Hoffmann-La Roche, Boehringer Ingelheim, BMS, Novartis, Pfizer, Lilly, MSD, Celgene, Astra-Zeneca.
- R. Wiewrodt: Honorare für Beratungen und Vorträge von Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Celgene, CSL, GSK, Hoffmann-La Roche, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer.
- M. Reck: Honorare für Vorträge und Beratung von Hoffmann-La Roche, Lilly, MSD, BMS, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis, Pfizer, Celgene.
- C. Schumann: Referententätigkeit für BMS, AstraZeneca, Lilly und Roche. Kongress-Einladung von BMS, AstraZeneca, Lilly und Novartis.
- A. Gröschel gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Institute

- ¹ Asklepios Fachkliniken München-Gauting, Thorakale Onkologie, Gauting
- ² Ambulantes Aachener Zentrum für Lungen- und Bronchialheilkunde, Aachen
- ³ Klinikverbund Kempten-Oberallgäu, Klinik für Pneumologie, Thoraxonkologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin, Kempten
- ⁴ Universitätsklinik Frankfurt, Klinik für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Frankfurt
- ⁵ Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik und Poliklinik A
- ⁶ LungenClinic Grosshansdorf, Onkologischer Schwerpunkt, Airway Research Center North (ARCN), Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Großhansdorf

Literatur

- 1 Malvezzi M, Bertuccio P, Rosso T et al. European cancer mortality predictions for the year 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women? *Ann Oncol* 2015; 26: 779–786
- 2 Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M et al. Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer: interdisciplinary guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society. *Pneumologie* 2010; 65: 39–59
- 3 Reck M, Popat S, Reinmuth N et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25: (Suppl. 03): iii27–39
- 4 Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009; 136: 260–271
- 5 Goldstraw P, Chansky K, Crowley J 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
- 6 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228–247
- 7 Travis WD, Brambilla E, Burke AP et al. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1240–1242
- 8 Travis WD, Brambilla E, Noguchi M et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society: international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: executive summary. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2011; 8: 381–385
- 9 Leigh NB, Rekhman N, Biermann WA et al. Molecular testing for selection of patients with lung cancer for epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the study of lung cancer/association for molecular pathology guideline. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3673–3679
- 10 Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ et al. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2014; 25: 1681–1690
- 11 Soda M, Choi YL, Enomoto M et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448: 561–566
- 12 Sebastian M, Niederle N, Thomas M et al. [Molecular genetic tests in advanced non-small cell lung cancer: practical relevance]. *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139: 2096–2100
- 13 Ardizzoni A, Boni L, Tiseo 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. *Journal of the National Cancer Institute* 2007; 99: 847–857
- 14 Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine* 2002; 346: 92–98
- 15 Li M, Zhang Q, Fu P et al. Pemetrexed plus platinum as the first-line treatment option for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2012; 7: e37229
- 16 Scagliotti G, Hanna N, Fossella F et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *The oncologist* 2009; 14: 253–263
- 17 Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2055–2062
- 18 Thatcher N, Hirsch FR, Luft AL et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *The lancet oncology* 2015; 16: 763–774
- 19 Soria JC, Mauguen A, Reck M et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013; 24: 20–30
- 20 Zhou C, Wu YL, Chen G et al. BEYOND: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Phase III Study of First-Line Carboplatin/Paclitaxel Plus Bevacizumab or Placebo in Chinese Patients With Advanced or Recurrent Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2197–2204
- 21 Park JO, Kim SW, Ahn JS et al. Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are nonprogressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5233–5239
- 22 Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *The lancet oncology* 2010; 11: 521–529
- 23 Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374: 1432–1440
- 24 Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol* 2013; 31: 3004–3011
- 25 Zhang X, Zang J, Xu J et al. Maintenance therapy with continuous or switch strategy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2011; 140: 117–126
- 26 Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *The lancet oncology* 2012; 13: 247–255
- 27 Barlesi F, Scherpereel A, Gorbunova V et al. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2014; 25: 1044–1052
- 28 Reinmuth N, Payer N, Muley T et al. Treatment and outcome of patients with metastatic NSCLC: a retrospective institution analysis of 493 patients. *Respir Res* 2013; 14: 139

- 29 Reck M, Kaiser R, Mellempgaard A et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *The lancet oncology* 2014; 15: 143–155
- 30 Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O 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; 384: 665–673
- 31 Soria JC, Felip E, Cobo M 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. *The lancet oncology* 2015; 16: 897–907
- 32 Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine* 2015; 373: 123–135
- 33 Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine* 2015; 373: 1627–1639
- 34 Lee CK, Brown C, Gralla RJ et al. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 2013; 105: 595–605
- 35 Yang JC, Wu YL, Schuler M 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. *The lancet oncology* 2015; 16: 141–151
- 36 Seto T, Kato T, Nishio M et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1236–1244
- 37 Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *The New England journal of medicine* 2013; 368: 2385–2394
- 38 Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *The New England journal of medicine* 2014; 371: 2167–2177
- 39 Shaw AT, Kim DW, Mehra R et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine* 2014; 370: 1189–1197
- 40 Lilenbaum R, Villaflor VM, Langer C et al. Single-agent versus combination chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: prognostic factors and treatment selection based on two large randomized clinical trials. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 869–874
- 41 Zukin M, Barrios CH, Pereira JR et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2849–2853
- 42 Quoix E, Zalcman G, Oster JP et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1079–1088
- 43 Sperduto PW, Kased N, Roberge D et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2011; 30: 419–425
- 44 Tsao MN, Lloyd N, Wong RK et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: CD003869
- 45 Temel JS, Greer JA, Muzikansky A et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine* 2010; 363: 733–742
- 46 Bolliger CT, Mathur PN, Beamis JF et al. ERS/ATS statement on interventional pulmonology. *European Respiratory Society/American Thoracic Society. Eur Respir J* 2002; 19: 356–373
- 47 Guibert N, Mazieres J, Marquette CH et al. Integration of interventional bronchoscopy in the management of lung cancer. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 378–391
- 48 Davies HE, Mishra EK, Kahan BC et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 2383–2389