

# Aktualisierte Therapieempfehlung metastasiertes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom

## Updated Recommendation for Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer

### Autoren

N. Reinmuth<sup>1</sup>, A. Gröschel<sup>2</sup>, C. Schumann<sup>3</sup>, M. Sebastian<sup>4</sup>, R. Wiewrodt<sup>5</sup>, M. Reck<sup>6</sup>

### Institute

- 1 Asklepios Fachkliniken München-Gauting, Thorakale Onkologie, Gauting
- 2 Clemenshospital Münster, Klinik für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Münster
- 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, Münster
- 6 LungenClinic Grosshansdorf, Onkologischer Schwerpunkt, Airway Research Center North (ARCN), Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Großhansdorf

eingereicht 7.7.2017

akzeptiert nach Revision 28.8.2017

### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-118904>

Online-Publikation: 21.12.2017 | Pneumologie 2018; 72: 138–154

© 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](mailto: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 insbesondere durch die Identifikation von behandelbaren molekularen Alterationen und durch Einführung neuer Medikamente wie Tyrosinkinaseinhibitoren 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.

### 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 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 decisionmaking. Moreover, supportive therapy including bronchoscopic therapy has evolved. The following therapy recommendations will summarize the up-to date treatment strategies for metastatic NSCLC.

## Einleitung

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 [1, 2]. Ziel unserer Arbeit ist es, einen kurzen Überblick über aktuelle Therapieentwicklungen beim metastasierten, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom zu geben und neue Entwicklungen 2017 einzuordnen.

## Inzidenz und Epidemiologie thorakaler Tumore

Das Lungenkarzinom war der am meisten diagnostizierte Krebs im Jahr 2012 mit weltweit 1,8 Millionen Erkrankungsfällen und die häufigste zum Tode führende Krebsart mit 1,6 Millionen Krebstoten. Der inhalative Tabakrauchkonsum ist die mit Abstand wichtigste Ursache für die Entstehung von Lungenkarzinomen, wobei Frauen mit nicht kleinzelligen Lungenkarzinomen in bis zu einem Viertel der Fälle Nichtraucherinnen sind. Ein möglicher Beitrag zur Lungenkrebsinzidenz durch Verbrennung von Biomasse wird diskutiert [3]. Die 5-Jahres-Überlebensrate aller Fälle liegt bei 18% und ist eng an das Tumorstadium bei Erstdiagnose gekoppelt. Bei 65% aller Patienten liegen bereits bei Diagnosestellung fortgeschrittene Erkrankungsfälle vor, die selten einen kurativen Ansatz in der Therapie zulassen. Von allen Lungenkarzinomen wird in 84% ein nicht kleinzelliges Lungenkarzinom diagnostiziert, während die Inzidenz des kleinzelligen Lungenkarzinoms leicht rückläufig ist. Während die Erkrankungshäufigkeit in den letzten Jahren bei Frauen steigend war, beobachten wir bei Männern eine kontinuierliche Abnahme; in der EU waren 2013 erstmalig weniger Männer als zuvor unter den Neuerkrankungen gezählt worden [4]. In Deutschland erkrankten 2013 an Lungenkrebs 53500 Patienten, 44848 verstarben, davon 15 140 Frauen [5]. Aktuelle statistische Daten deuten eine Fortsetzung der bisherigen Entwicklungen an [6]. Damit stellt das Lungenkarzinom in einigen europäischen Ländern bei Frauen schon jetzt das häufigste zum Tode führende Malignom dar [4, 6].

## 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). Als Laborparameter sind zumindest Blutbild (einschließlich Differenzialblutbild), Elektrolyte sowie Nieren- und Leberserologie erforderlich. Die Routinediagnostik von Tumormarkern hat sich diagnostisch als wenig hilfreich erwiesen. Detaillierte Lungenfunktionsparameter (einschließlich Spirometrie, Bodyplethysmografie und Diffusionskapazität) sowie Blutgasparameter sollten vor Therapiebeginn zur Abschätzung der pulmonalen Funktion und der Belastbarkeit erhoben werden.

## Bildgebende Diagnostik

Die vollständige Ermittlung des Krankheitsausmaßes (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. Zudem sollte auch bei negativem klinischem Untersuchungsbefund im klinischen Stadium IB–IIIB und bei kurativer Behandlungsintention eine Untersuchung auf extrathorakale Metastasen mittels MRT-Schädel durchgeführt werden [1].

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. Bei V. a. Knochenmetastasen kann auch die planare Skelettszintigrafie durchgeführt werden, wobei das FDG-PET/CT eine leicht erhöhte Sensitivität aufweist. Zur näheren Charakterisierung von ossären Metastasen sollten ggf. eine CT und/oder MRT durchgeführt werden, um bspw. eine Frakturgefährdung oder eine Myelonkompression auszuschließen (► **Tab. 1**).

## Stadieneinteilung

Das NSCLC wird entsprechend der neuen, seit Januar 2017 gültigen Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC) Systems (8th edition) beurteilt und entsprechend der Kategorien eingeteilt (► **Tab. 2** und ► **Tab. 3**) [7]. Die Größenmessung der Tumormass und die Veränderungen unter Therapie sollten standardisiert anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien Version 1.1 erfolgen (► **Tab. 4**) [8].

Bei Vorliegen von Therapieentscheidungs-relevanten solitären Metastasen oder vermutetem malignen Pleuraerguss/Perikarderguss/Aszites sollte eine zytologische/histologische Klärung erfolgen

## Histologie/Zytologie

Eine histologische oder zytologische Einordnung und Typisierung des Lungenkarzinoms sollte immer angestrebt sein, da nicht nur die Diagnosesicherheit, sondern auch das therapeutische Prozedere ganz wesentlich davon abhängen. Wenn eine eindeutige histo-/zytomorphologische Einordnung nicht möglich ist, können immunhistochemische Marker die Zuordnung erleichtern. Allerdings sollte der Gebrauch dieser Marker begrenzt werden [9], da diese Untersuchungen zum einen Kosten generieren und zum anderen wertvolles Tumorgewebe benötigen, welches dringend für die molekulare Diagnostik gebraucht wird. Ggf. sollte über eine Rebiopsie nachgedacht werden.

Die Immunhistochemie sollte insbesondere bei schlecht differenzierten Tumoren eingesetzt werden, um eine bessere Einordnung zu erlauben und den Anteil „nicht weiter zu differenzierender Subtypen (not otherwise specified; NOS)“ nicht größer als 10% aller diagnostizierten NSCLC steigen zu lassen. Der Pathologiebericht sollte den histologischen/zytologischen Subtyp analog der WHO-Klassifikation 2015 [9] beschreiben. 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 [10].

► **Tab. 1** Dosierung und ausgewählte Nebenwirkungen von gezielten Therapiesubstanzen.

Wirkstoff	Target	Standard-Dosis	ausgewählte Nebenwirkungen
Gefitinib	EGFR	250 mg/Tag p.o.	Rash, Diarrhoe, Pneumonitis
Erlotinib	EGFR	150 mg/Tag p.o. Dosisreduktion 100 mg/50 mg	Rash, Diarrhoe, Pneumonitis
Afatinib	EGFR, HER2-4	40 mg/Tag p.o. Dosisreduktion 30 mg/20 mg	Diarrhoe, Rash, Pneumonitis
Osimertinib	EGFR, T790M	80 mg p.o. Dosisreduktion 40 mg	Diarrhoe, Rash, QTc-Zeit Verlängerung
Bevacizumab	VEGF	15 mg/kg i.v. Q3W	Blutung, Hypertonie, Thrombosen, Proteinurie
Nintedanib	VEGFR, PDGFR, FGFR	2 × 200 mg/Tag p.o. Dosisreduktion 2 × 150 mg, 2 × 100 mg	Diarrhoe, Leberenzymhöhung
Nivolumab	PD1-Rezeptor	3 mg/kg Q2W i.v.	Diarrhoe, Endokrinopathien, Pneumonitis
Necitumumab	EGFR	800 mg d1 + d8 i.v., Q3W	Rash, Hypomagnesiämie, Diarrhoe
Crizotinib	ALK	2 × 250 mg/Tag p.o. Dosisreduktion 2 × 200 mg, 2 × 150 mg	Ödeme, Übelkeit, Sehstörungen, Leberenzym- erhöhung
Ceritinib	ALK	750 mg/Tag p.o. Dosisreduktion 600 mg/450 mg	Fatigue, Übelkeit, Diarrhoe, Anämie
Alectinib	ALK	2 × 600 mg/Tag p.o. Dosisreduktion 2 × 450 mg	Obstipation, Ödeme, Myalgien, Übelkeit

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

Lungenkarzinome sind im Allgemeinen durch eine hohe Anzahl genomischer Veränderungen („Mutational Load“) gekennzeichnet, wobei dies im besonderen Maße für Patienten mit ausgeprägter Raucher-Nikotinanamnese gilt [11]. Durch die Entdeckung sog. Treibermutationen eröffnet sich die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie, die sich gegen die entdeckte molekulare Alteration richtet. Dies führte zu einer deutlichen Veränderung der diagnostischen Anforderungen, einer Entwicklung, die sich in den nächsten Jahren durch Identifikation weiterer therapeutisch bedeutsamer genetischer Veränderungen und die Etablierung neuer hochsensitiver diagnostischer Verfahren in der Routinediagnostik (wie z. B. Next Generation Sequencing, NGS) fortsetzen wird [12].

Klinisch von herausragender Bedeutung sind zurzeit mindestens drei Gen-Alterationen, für die zugelassene Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Diese sind aktivierende Mutationen im Epidermal-Growth Factor Receptor (EGFR)-Gen, konstitutionelle Aktivierungen der Anaplastischen Lymphomkinase (ALK) (meist durch Fusion mit Gensequenzen des Echinoderm Microtubule Associated Ligand 4 (EML4) bedingt) sowie aktivierende Translokationen der ROS1 (c-ros oncogene 1) Rezeptortyrosinkinase. Die Blockade dieser Moleküle durch spezifische Medikamente führt häufig zu einem signifikant längeren Tumoransprechen im Vergleich zur Chemotherapie.

## EGFR

Aktivierende Mutationen im EGF-Rezeptor sind prädiktiv für das Ansprechen auf eine Therapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) wie Afatinib, Erlotinib und Gefitinib in Hinsicht auf Re-

sponse-Rate, Überlebensdauer und Lebensqualität. Die Häufigkeit der Mutation liegt bei Kaukasiern bei ca. 10% beim NSCLC und ca. 15% bei Adenokarzinomen [12, 13]. Höhere Inzidenzen sind bei Nichtrauchern, Frauen und Asiaten zu finden [13]. 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. Tumoren, die resistente Mutationen wie T790M in Exon 20 aufweisen (bei ungefähr 50–60% der Patienten zu erwarten), können mit Drittgenerations-TKIs erfolgreich behandelt werden.

Eine EGFR-Testung ist empfohlen bei allen Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie. Patienten mit Plattenepithelkarzinom sollten keiner Testung zugeführt werden, außer es handelt sich um Nieraucher oder Patienten mit einem geringen Nikotinkonsum (<10 Packungsjahre und Rauchstopp seit mindestens 15 Jahren) [12, 14].

## ALK

2007 wurde zuerst über eine erworbene EML4- und ALK-Translokation („Rearrangement“) berichtet, die zur Produktion eines ALK-Onkoproteins bei Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom führte [15]. Entsprechende Alterationen von ALK finden sich in ca. 2–5% der Adenokarzinome (ADC), vorwiegend bei jungen Nichtrauchern mit EGFR und K-RAS-Wildtyp, teilweise jedoch auch in Plattenepithelkarzinomen und adeno-squamösen Karzinomen. Auf Basis der Literaturdaten kommen ALK-Translokationen im Wesentlichen in prädominant azinären oder prädominant soliden Adenokarzinomen vor, wobei auch

► **Tab.2** Die TNM-Klassifikation nach der aktuellen 8. Auflage, nach [60].

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

eine Assoziation zu anderen Tumordifferenzierungen beschrieben ist [15, 16].

Neben der ALK-Diagnostik mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) bieten sich PCR-basierte Ansätze (einschließlich NGS) mit spezifischem Nachweis entsprechender Fusionstranskripte an. Mittlerweile konnte auch die Immunhistochemie als eine verlässlich durchführbare und kostengünstige Methode der gewebsbasierten Diagnostik etabliert werden, welche in Deutschland flächendeckend zur Verfügung steht [14].

Die ALK-Aktivierung kann effektiv mittels einer TKI-Therapie behandelt werden und die Testung stellt einen Standard bei Pa-

tienten mit metastasiertem Adenokarzinom bzw. analog der Indikation zur Testung von Patienten mit EGF-Rezeptor-Mutation dar.

## ROS1

ROS1-Translokationen sind etwa in 1 – 2% aller NSCLC-Tumoren und hierbei nahezu ausschließlich in Adenokarzinomen nachweisbar [17]. ROS1, ein Tyrosinkinase-Rezeptor aus der Untergruppe der Insulinrezeptorproteine, aktiviert verschiedene Signalwege, welche die zelluläre Differenzierung, die Proliferation,

► **Tab.3** Die TNM-Klassifikation und Einteilung nach Tumorstadien, 8. Auflage, nach [7].

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

das zelluläre Wachstum und das Zellüberleben regulieren. Die Veränderung wird zumeist mittels einer Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) nachgewiesen, wobei unterschiedliche Fusionspartner beschrieben wurden. Auch hier ist ein immunhistochemischer Nachweis von ROS1-Protein möglich.


## Weitere Alterationen

Die therapeutische Bedeutung multipler, weiterer molekularer Alterationen wird zurzeit in klinischen Studien untersucht, wie z. B. BRAF und MEK und RET. Es ist davon auszugehen, dass 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 [14]:

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. Bei

► **Tab.4** Die Kriterien nach RECIST Version 1.1 zur Beurteilung des Tumoransprechens, nach [8].

 <p>Target Läsion (TL)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>insgesamt maximal 5 Läsionen und maximal 2 pro Organ</li> <li>maximaler Durchmesser lange Achse (LAD)</li> <li>Durchmesser kurze Achse (SAD)</li> </ul>
Lymphknoten	<ul style="list-style-type: none"> <li>Messung des Durchmessers in der kurzen Achse (SAD)</li> <li>TL: <math>\geq 15</math> mm</li> <li>Non-TL: <math>\geq 10</math> und <math>&lt; 15</math> mm (<math>&lt; 10</math> mm nicht sicher pathologisch)</li> </ul>
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 $\geq 5$ 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

negativem Befund soll eine ALK-Rearrangement-Diagnostik erfolgen. Bei negativem EGFR- und ALK-Befund wird eine ROS1-Analyse empfohlen. Alternativ kann eine Analyse multipler genetischer Veränderungen bspw. mittels Next Generation Sequencing (NGS)-Verfahren erfolgen.

2. Die Analysen sollten im Rahmen der primären Diagnostik am Tumorgewebe veranlasst werden.
3. Für Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom und Nie-raucherstatus 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.

## Nachweis einer PD-L1-Expression

Die Bestimmung der Expression von PD-L1 (programmed death ligand 1) wurde zur Identifizierung von Patienten mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines therapeutischen Nutzens für monoklonale Antikörper gegen den PD-1-Rezeptor oder gegen den PD-L1-Liganden untersucht. Die aktuelle Studienlage zur

immunhistochemischen Bestimmung der PD-L1-Expression beim NSCLC ist heterogen. Da unterschiedliche Antikörpertests entwickelt werden, sind der beste Test, die optimale Art der Durchführung und Auswertung noch nicht geklärt. Sowohl eine deutsche als auch eine amerikanische Harmonisierungsstudie verglichen vier standardisierte Antikörpertests [18, 19]. Beide Studien zeigten Unterschiede bez. der Tumorzellenexpression bei einem der 4 Tests (SP142 Assay) bei ansonsten recht guter Vergleichbarkeit. Zudem zeigte sich eine deutlich höhere Variabilität der PD-L1-Expression von Immunzellen. Die deutsche Studie führte die unterschiedlichen Auswertekriterien in einem Gesamtscore zusammen, der die PD-L1-Expression entsprechend des Anteils der gefärbten Tumorzellen klassifiziert [18]. Aufgrund der aktuellen Daten zum Einsatz von Checkpointinhibitoren in der Erstlinientherapie [20] sollten bei allen NSCLC-Patienten ohne Treibermutation die PD-L1-Expression noch vor Therapiebeginn getestet werden.

## 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 guten 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 [21]. Allerdings verursachen Cisplatin-basierte Therapien mehr gastrointestinale, Neuro- und Nephrotoxizität. Dagegen zeigt Carboplatin eine ausgeprägtere Hämatoxizität.

Verschiedene Chemotherapie-Kombinationen haben äquivalente Effektivität gezeigt [22]. 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 (hazard ratio 0,81) [23, 24]. 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 [23]. 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 platinbasierten Kombinations-Chemotherapie zu einer signifikanten Verbesserung der Remissionsrate und des PFS (hazard ratio

0,72) sowie in einer Studie auch des Gesamtüberlebens (hazard ratio 0,8) [25]. 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 [26]. Bei nicht squamösen NSCLC-Patienten kann daher unter Berücksichtigung der Kontraindikationen (siehe Fachinfo) Bevacizumab in der Erstlinienbehandlung zusätzlich zur platinbasierten Kombinations-Chemotherapie eingesetzt werden [1]. Wichtiges Charakteristikum aller antiangiogenen Therapien ist die Fortsetzung als Erhaltungstherapie bis zum Tumorprogress, welche 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 bez. Ansprechen (33% vs. 25%;  $p=0,005$ ) und Verträglichkeit (Neuropathie, Neutropenie, Arthralgie, Myalgie) überlegen, wobei sich für die progressionsfreie Überlebenszeit und die Gesamt-Überlebenszeit kein signifikanter Unterschied zeigte [27]. In Subgruppenanalysen beschränkte sich die Überlegenheit von Carboplatin/nab-Paclitaxel bez. 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 vs. 9,9 Monate; hazard ratio [HR] 0,84;  $p=0,01$ ) [28]. Diese Kombination wurde von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) zugelassen. Der gemeinsame Bundesausschuss (g-BA) sah hier einen Zusatznutzen als nicht belegt.

Im Herbst 2016 wurde eine Phase-III-Studie veröffentlicht, bei der 305 Therapie-naive Patienten mit Stadium IV-NSCLC und nachgewiesener PD-L1-Expression von mindestens 50% in den Tumorzellen entweder den PD-1-Rezeptor-Inhibitor Pembrolizumab oder eine platinbasierte Kombinations-Chemotherapie erhielten [20]. Die Patientengruppe im Pembrolizumab-Arm zeigte ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben (median 10,3 versus 6,0 Monate, hazard ratio 0,50;  $p<0,001$ ), eine trotz einer Crossover-Rate von 43,7% signifikant höhere 6-Monats-Überlebensrate (80,2% versus 72,4%; hazard ratio 0,60;  $p=0,005$ ) wie auch ein besseres Therapieansprechen (44,8% versus 27,8%) bei insgesamt besserer Verträglichkeit. Die Zulassung für Pembrolizumab wurde in der EU für diese Indikation entsprechend erweitert.

Erste Daten liegen für die Dreifachkombination aus Carboplatin, Pemetrexed und Pembrolizumab im Rahmen einer Phase-II-Studie vor [29]. In der KEYNOTE-021-G1-Kohorte wurden 123 Patienten mit nicht squamösen NSCLC eingeschlossen und mit Carboplatin und Pemetrexed mit oder ohne Pembrolizumab behandelt. Die Hinzugabe von Pembrolizumab führte zu einer Verbesserung der Ansprechrate von 29 auf 55% unabhängig vom PD-L1-Status (über bzw. unter 1%). Das progressionsfreie Überleben verlängerte sich von 8,9 auf 13 Monate (HR 0,53). Die Toxizität der Dreifachkombination war leicht erhöht

(41 % zu 28 %). Das Gesamtüberleben zeigte keinen signifikanten Unterschied, wobei Patienten im Chemotherapie-Arm bei Progress eine Immuntherapie angeboten bekamen. Aufgrund der Daten erfolgte bereits eine Zulassung durch die FDA, wobei die Ergebnisse einer Phase-III-Studie zurzeit noch ausstehend sind.

Die Erstlinientherapie sollte bei gutem Allgemeinzustand begonnen werden. I.d.R. 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 [30].

Nicht platinbasierte Kombinationen mit Drittgenerations-Zytostatika als Alternative bei Kontraindikationen gegen den Einsatz von Platinderivaten führen zu geringeren Ansprechraten – und in einer Studie auch zu schlechterem 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 platinbasierter Erstlinientherapie [31,32]. Aufgrund von Daten von Subgruppenanalysen wurde die bisherige Zulassung von Erlotinib zur Erhaltungstherapie des NSCLC nach Erstlinienbehandlung in der EU 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 modifiziert wurde [33].

Zudem führte Pemetrexed in Phase-III-Studien nach Vorbehandlung mit Cisplatin und Pemetrexed auch als fortgesetzte Erhaltungstherapie zu einer signifikanten Verbesserung von progressionsfreiem (hazard ratio 0,64) wie auch Gesamtüberleben (hazard ratio 0,78) [26–28]. Bei Vorbehandlung mit Cisplatin, Pemetrexed und Bevacizumab konnte mit einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab und Pemetrexed vs. Bevacizumab allein zwar ein signifikanter Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens, nicht jedoch des Gesamtüberlebens gesehen werden, wobei allerdings nur für 58 % aller Patienten eine valide Nachverfolgung bis zum Tod vorlag [34].

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 [1],

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 [35]. Aktuell sind als Zweitlinientherapie des metastasierten NSCLC die Substanzen Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Pemetrexed, Docetaxel, Nintedanib, Ramucirumab, Afatinib und Erlotinib zugelassen, wobei bei Plattenepithelkarzinomen Pemetrexed keine Zulassung hat und Afatinib ausschließlich für die plattenepitheliale Histologie zugelassen ist. Nintedanib ist in der Kombination mit Docetaxel bei Adenokarzinomen der Lunge zugelassen. Ramucirumab ist ebenfalls in Kombination mit Docetaxel zugelassen ohne histologische Beschränkung. Pembrolizumab kann nach den positiven Daten der KEYNOTE-010-Studie histologieübergreifend bei PD-L1-exprimierenden Tumoren gegeben werden (Gesamtüberleben, hazard ratio 0,88 für Pembrolizumab 2 mg/kg), Nivolumab und Atezolizumab sind hingegen unabhängig vom PD-L1-Status und dem histologischen Subtyp zugelassen [36–38]. Ein Vergleich der verschiedenen neuen Therapieformen existiert nur gegen Docetaxel, weswegen auch keine eindeutigen präferenziellen Therapieempfehlungen in der Zweitlinientherapie gegeben werden können. Eine Monotherapie mit Docetaxel sollte jedoch nur noch bei Kontraindikation gegen Immuntherapien und/oder Kombinationstherapien mit Nintedanib oder Ramucirumab erfolgen.

Mit Atezolizumab ist seit kurzem auch ein PD-L1-Antikörper aus der Gruppe der Checkpointinhibitoren zugelassen worden. Die OAK-Studie testete Atezolizumab (1200 mg alle 3 Wochen) gegen Docetaxel bei Patienten mit NSCLC IIIB/IV und Versagen von 1–2 vorherigen Therapielinien (mindestens eine davon platinhaltig). Der koprimary Endpunkt Gesamtüberleben war im Atezolizumab-Arm signifikant verlängert (13,8 vs. 9,6 Monate, hazard ratio 0,73). Ein Überlebensvorteil war in allen PD-L1-Subgruppen (gemessen wurde PD-L1 auf Tumorzellen und tumorinfiltrierenden Immunzellen) und in beiden histologischen Subgruppen nachweisbar. Wie auch bei Nivolumab und Pembrolizumab war die Rate schwerwiegender, therapieassoziiierter Nebenwirkungen im Arm der Immuntherapie signifikant geringer. Bei allen PD-1- und PD-L1-Antikörper-Monotherapien war die Wahrscheinlichkeit des klinischen Nutzens für Patienten mit hoher PD-L1-Expression höher als bei Patienten mit niedriger oder fehlender PD-L1-Expression.

### 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-

wahl angesehen werden [13]. 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 für häufige Mutationen (Exon 19-Deletion; Exon 21-L858R) trotz Crossover-Effekte gezeigt werden (hazard ratio 0,81) [39]. Dieser Überlebensvorteil war in Subgruppenanalysen nur auf Patienten mit Exon 19-Deletion (hazard ratio 0,59) und nicht auf Mutationen in Exon 21 (L858R) (hazard ratio 1,25) beschränkt. Alle drei TKIs zeigen ein ähnliches Nebenwirkungsprofil mit akneiformem Hautausschlag sowie Diarrhoe, die allerdings nur selten zu Therapieabbruch oder Hospitalisierung führen.

Daten einer japanischen Phase-II-Studie zeigten eine Überlegenheit der Kombination Erlotinib mit Bevacizumab gegenüber Erlotinib allein bei 154 NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen bez. progressionsfreiem Überleben (hazard ratio 0,54) bei jedoch gleichem Gesamtüberleben [40]. Daraufhin ist 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. Seit Februar 2016 ist das Drittgenerations-EGFR-TKI Osimertinib unabhängig von der Therapielinie bei Nachweis von T790M in der EU zugelassen (weitere Substanzen befinden sich noch in früher klinischer Entwicklung). Drittgenerations-EGFR-TKI zeigen bei Vorliegen der T790M-gatekeeper-Mutation eine hohe Aktivität mit Krankheitskontrollraten über 90% (Osimertinib) und einer Ansprechrate von 70% [41]. Durch die relativ geringe Wirkung der Substanzen auf den EGFR-Wildtyp sind die klassenspezifischen Nebenwirkungen wie Hautveränderungen und Diarrhoe deutlich seltener und weniger intensiv. In der randomisierten Phase-III-Studie AURA3 betrug das PFS in der Osimertinib-Gruppe 10,1 versus 4,4 Monate in der Vergleichsgruppe, die mit Platin in Kombination mit Pemetrexed behandelt wurde (HR 0,30; 95% KI 0,23; 0,41;  $p < 0,001$ ) [42]. Bei Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC und Progredienz unter Erst- oder Zweitgenerations-TKI wird 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 [43]. Vergleichbar mit den aktivierenden EGFR-Mutationen findet sich dieses Rearrangement gehäuft bei Patienten mit Nichtraucher-Status und Adenokarzinom-Diagnose. Auf dem Boden von zwei einarmigen multizentrischen Studien wurde eine Phase-III-Erstlinien-

Studie mit 343 Patienten mit ALK-positiven NSCLC-Tumoren durchgeführt, bei denen Crizotinib signifikant hinsichtlich Ansprechen (74% vs. 45%), progressionsfreiem Überleben (hazard ratio 0,45) und Lebensqualität vorteilhaft im Vergleich zu Platintherapie in Kombination mit Pemetrexed war [44]. Daraufhin erfolgte in der EU im Dezember 2015 die Zulassung von Crizotinib auch als Erstlinientherapie, weswegen Crizotinib bisher als einziges Medikament bei diesem Patientenkollektiv auch für die Erstlinie verwendet werden kann.

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 [16] respektive 6,1 Monaten (Phase 2). Ceritinib ist zugelassen in der Therapie ALK-positiver Patienten nach Versagen von Crizotinib sowie als Erstlinientherapie und zeichnet sich durch Wirksamkeit auch bei Hirnmetastasen aus. Grundsätzlich sollte bei ALK-positiven Tumoren aufgrund der hohen ZNS-Metastasierungsrate im Rahmen der Diagnostik und Tumornachsorge auf eine ZNS-Beteiligung geachtet werden.

Die Zulassung für Alectinib, einem Zweitgenerations-ALK-Inhibitor, erfolgte im Frühjahr 2017. Alectinib ist ein hoch-selektiver Zweitgenerations-ALK-Inhibitor und wurde in der Phase-III-Studie direkt mit Crizotinib in unbehandelten ALK-positiven, metastasierten japanischen NSCLC-Patienten geprüft (J-ALEX-Studie). Alectinib war in diesem Kollektiv Crizotinib überlegen, die PFS-hazard-ratio war 0,34 (95% KI 0,17–0,70). Zudem weist Alectinib eine gute Wirksamkeit bei ZNS-Metastasen und ein günstigeres Nebenwirkungsprofil auf [45].

In der internationalen Kohorte dieser Phase-III-ALEX-Studie mit 303 Patienten zeigte sich ebenfalls ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben (hazard ratio 0,47;  $p < 0,0001$ ) [46]. Im Crizotinib-Arm betrug dieses 11,1 Monate und im Alectinib-Arm war es nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 18,6 Monaten noch nicht erreicht. Die wesentlich geringe ZNS-Progression unter Alectinib wurde auch hier bestätigt (hazard ratio 0,16). Die Verträglichkeit von Alectinib zeigte ebenfalls einen positiven Trend.

Weitere Zweitgenerations-ALK-Inhibitoren in klinischer Prüfung, allerdings noch ohne Zulassung, sind u. a. Brigantib und Lorlatinib. Im Falle des Versagens einer zielgerichteten Therapie wird eine Chemotherapie analog der Empfehlungen für NSCLC-Patienten ohne aktivierende Mutationen empfohlen. Der Stellenwert einer Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten mit ALK-positiven Tumoren ist unklar.

### ROS1-Translokationen

Aktivierende ROS1-Translokationen sind selten, in der Literatur werden in selektionierten Kollektiven Raten bis maximal 1–2% berichtet. Im Rahmen einer Phase-I-Expansionsstudie wurden 50 Patienten mit ROS1-Translokation mit Crizotinib behandelt und bei 72% der Patienten ein Ansprechen beobachtet, das PFS war 19,2 Monate [47]. Crizotinib wurde 2016 zur zielgerichteten Therapie von ROS-1-Translokationen zugelassen.

Weitere Tyrosinkinaseinhibitoren mit Aktivität bei ROS1-Translokationen sind u. a. Ceritinib, Cabozantinib und Lorlatinib, wobei die Datenlage z. T. auf Fallbeschreibungen beruht



und keine Zulassung besteht. Es wird deshalb dringend empfohlen, diese Patienten in Studien einzuschließen. Im Falle des Versagens einer zielgerichteten Therapie wird eine Chemotherapie analog der Empfehlungen für NSCLC-Patienten ohne aktivierende Mutationen empfohlen. Zum Stellenwert einer Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten mit ROS1-positiven Tumoren kann keine durch Studienergebnisse begründete Aussage getroffen werden.

Für Patienten, die eine BRAF V600-Mutation aufweisen, wurde zwischenzeitlich die Kombination aus dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib und dem MEK 1/2-Inhibitor Trametinib zugelassen. Dies erfolgte aufgrund einer offenen Phase-II-Studie mit 36 unbehandelten und 57 mit Chemotherapie vorbehandelten Patienten. Die Ansprechrate in der unbehandelten Gruppe betrug 61,1% und 68% der Patienten hatten keinen Progress nach 9 Monaten. Das mediane Ansprechen und progressionsfreies Überleben waren noch nicht erreicht. In der vorbehandelten Gruppe betrug das Ansprechen 66,7% und die mediane Dauer des PFS 9,8 Monate (95% CI, 6,9–19,6) [48]. In einem weiteren Arm der Studie wurden 78 vorbehandelte Patienten mit BRAF V600E-mutiertem NSCLC mit einer Monotherapie mit Dabrafenib behandelt. Die Ansprechrate hier betrug 33% und das PFS 5,5 Monate. Meldungen zu Nebenwirkungen fanden sich in 56% der Patienten. Häufige Grad 3–4 SAE waren Neutropenie (9%), Hyponatriämie (7%) und Anämie (5%). Des Weiteren zeigten sich vereinzelt Hyperkalzämien und das Auftreten von kutanen Plattenepithelkarzinomen.

### Weitere Alterationen

Die therapeutische Bedeutung multipler, weiterer molekularer Alterationen wie zum Beispiel MEK, MET, NTRK1 und RET wird zurzeit in klinischen Studien untersucht. Auch wenn die bisherigen Ergebnisse z. T. vielversprechend sind und die Möglichkeit besteht, dass in Zukunft zielgerichtete Therapien für diese Indikationen zugelassen werden, sollte zum jetzigen Zeitpunkt eine Therapie analog der Empfehlungen für NSCLC-Patienten ohne aktivierende Mutationen erfolgen.

## Therapie in speziellen Situationen

### Patienten mit PS $\geq 2$ oder Alter $> 75$ Jahre

Prinzipiell kann auch bei älteren Patienten ( $> 75$  Jahre) oder reduziertem Allgemeinzustand (ECOG  $\leq 2$ ) eine platinhaltige Kombinations-Chemotherapie sinnvoll sein. Patienten mit einem Performance-Status 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 platinhaltigen 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 Platintherapie als durchführbar gilt, muss der Patient über das insgesamt erhöhte Risiko für therapiebedingte

Nebenwirkungen aufgeklärt werden (insbesondere febrile Neutropenie und Sepsis) [49]. Bei Einschränkung der Kreatininclearance oder bei Hörminderung ist eine Cisplatin-haltige Kombination kontraindiziert. Bei diesen Patienten sollten Carboplatin-basierte Kombinationen zum Einsatz kommen [50]. Ansonsten sollte eine Mono-Chemotherapie erwogen werden, die zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens und möglicherweise auch Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu alleiniger symptomatischer Therapie führt.

Patienten mit Nachweis einer Treibermutation sollten auch bei schlechtem Allgemeinzustand einen Therapieversuch mit einer zielgerichteten 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 i. d. R. 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 sog. Scores wie den Charlson-Index. Zur Abschätzung der zu erwartenden Toxizität einer geplanten Therapie könnte bspw. der CRASH-Score verwendet werden. Patienten mit geringer Komorbidität und geringer zu erwartender Toxizität können eine Standard-Chemotherapie wie eine Platin-Doublette erhalten (i. d. R. Carboplatin). In einer Phase-III-Studie zeigte die Kombination von Carboplatin mit wöchentlichem Paclitaxel gegenüber einer Monotherapie eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens (hazard ratio 0,64) auf Kosten einer deutlich erhöhten Toxizität [51]. 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. Neben allgemeinen prognostischen Parametern wie dem Karnofsky-Performance-Status wird in Studien als Einteilung häufig der RPA-Score (recursive partitioning analysis) verwendet, der nach Alter, Karnofsky-Performance-Status, Anzahl der extrakraniellen Metastasen und Remissionsstatus des Primärtumors stratifiziert [52]. 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) [53]. Zur Reduktion neurokognitiver Toxizitäten in konventioneller Fraktionierung wird mit einer niedrigen Gesamtdosis von bis zu 30 Gy 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 bietet bei NSCLC-Patienten keinen Überlebensvorteil. Bei asymptomatischen Patienten kann auch zunächst eine systemische Therapie (insbesondere bei Vorliegen einer therapierbaren molekularen Alteration) begonnen werden. Allgemein kann eine Verlaufskontrolle bei Patienten mit Hirnmetastasen mittels MRT alle 3 Monate nach Resektion oder stereotaktischer Radiatio zur Dokumentation des Ansprechens empfohlen werden, um nach erneuter Entwicklung isolierter ZNS-Metastasen die therapeutische Option einer erneuten lokalen Behandlung zu diskutieren [2]. Bei symptomatischen Hirnmetastasen und/oder signifikantem begleitenden Hirnödem sollten Steroide eingesetzt werden.

### Antiresorptive Therapie (Knochenstoffwechsel)

Etwa 1/3 der Patienten mit metastasiertem NSCLC haben bei Erstdiagnose Skelettmastasen, die i. d. R. osteolytisch sind. Knochenmetastasen verursachen häufig sog. skeletal-related events (SRE), die definiert sind als pathologische Fraktur, als Kompression des Spinalkanals oder durch die Notwendigkeit einer Strahlen- oder einer chirurgischen Therapie einer Knochenmetastase. 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 war die Gabe von Denosumab bez. des Auftretens von SRE bei soliden Tumoren gegenüber Zoledronsäure nicht unterlegen (hazard ratio 0,84,  $p=0,0007$ ) [54]. In einer explorativen Analyse der NSCLC-Subgruppe mit 702 Patienten war die Behandlung mit Denosumab gegenüber Zoledronsäure mit einem Überlebensgewinn verbunden (hazard ratio 0,78) [55].

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](http://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 [56]. 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. In wieweit die Resultate dieser amerikanischen

Studie auf die deutsche Versorgungsrealität übertragen werden können, bleibt jedoch noch 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 Stenosierungen peripherer Bronchien, z. B. distal der Oberlappenbronchien oder des Mittellappens, können sich als Retentionssymptomatik manifestieren.





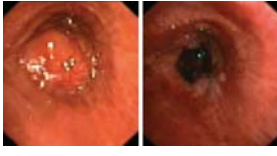

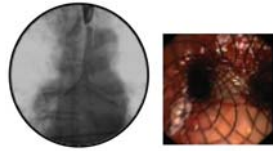

Mittels starrer und flexibler Bronchoskopie stehen eine Reihe etablierter interventioneller Verfahren (z. B. starres Instrumentarium, Stents, diverse Laser, Argon-Plasma-Koagulation, flexible Kryosonde) zur Verfügung, um rasch eine Symptomreduktion zu erreichen [57, 58]. Nach dem bronchoskopischen Befund 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. 1**). Eine erfolgreiche Intervention erreicht eine Lumenerweiterung auf >50% mit spürbarer Symptomreduktion. Zur genauen Indikationsstellung und Eingriffsplanung ist stets eine aktuelle CT-Thorax-Untersuchung erforderlich. 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. 5**). Grundsätzlich ist das Management abhängig von Schwere der Symptomatik, Morbidität des Patienten, der Erguss-Kinetik sowie dem thoraxonkologischen Therapiekonzept [59].

Ursächlich sollte zwischen einer Pleurakarzinose, einem Begleiterguss bei Atelektase und infiziertem Erguss/Emphyem 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-Pleurodese oder minimalinvasiven Techniken wie dem getunnelten Katheter zu sehen. Insgesamt können alle Verfahren empfohlen werden und lassen ein individuelles Vorgehen zu.

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"> <li>– starre Instrumente<sup>#</sup></li> <li>– Laser</li> <li>– Argon-Plasma-Koagulation</li> <li>– flexible Kryosonde</li> <li>– Stenting (sequenziell)<sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Stenting (primär)</li> <li>– transthorakale Radiotherapie<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– starre Instrumente<sup>#</sup></li> <li>– Laser</li> <li>– Argon-Plasma-Koagulation</li> <li>– Afterloading</li> <li>– flexible Kryosonde</li> <li>– Stenting (sequenziell)<sup>1</sup></li> </ul>
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-Koagulation des endobronchialen Tumoranteils

► **Abb. 1** Interventionelle Bronchologie. Systematik und Beispiele bei malignen Bronchusstenosen. <sup>#</sup> z. B. starres Interventionsbronchoskop, starre Zangen, <sup>1</sup> sequenzielles Stenting (nach primärem Tumordebulking) möglich, <sup>2</sup> eine TRT ist in Abhängigkeit von der thoraxonkologischen Situation möglich.

► **Tab. 5** 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	minimalinvasiv sofortige Symptombesserung	Patientenschulung erforderlich regelmäßiger Ergussablauf Infektionsrisiko

► **Tab. 6** Unterschiede in Bezug auf Organbefall beim oligometastasierten Lungenkarzinom.

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

## 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 nicht erfolversprechend ist. Hierzu existieren keine Daten bzgl. Outcome oder Patientenselektion. Zum anderen kann das Ziel der Metastasenchirurgie bei Oligometastasierung verfolgt werden.

## Oligometastasierung

Bei Kontrolle des Primärtumors kann das Ziel der Metastasen-chirurgie oder lokal ablativer Verfahren verfolgt werden. Hierzu liegen zunehmend mehr Daten vor, allerdings meist retrospektive, institutionelle und keine randomisierten Studien. Der Begriff Oligometastasierung ist nicht klar definiert, wobei die Grenze zwischen 3 und 5 Metastasen i. d. R. in <2 Organsystemen gezogen wird. Die beste Evidenz dazu liegt bei Organbefall von Nebennieren oder Hirn vor (► **Tab. 6**). In der aktuellen 8. TNM-Klassifikation wird erstmals ein oligometastasiertes Stadium (IVB) für NSCLC-Patienten mit einer extrathorakalen Metastase definiert [7].

Die Metastasenchirurgie 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. Ein Teil dieser hochselektierten Patienten erreicht ein Langzeitüberleben, wobei die meisten im ersten Jahr nach der Therapie progressiv sind.

## 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, bei oberer Einflusstauung sowie bei frakturgefährdeten Knochenmetastasen. In Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des Patienten werden hierbei häufig Fraktionierungskonzepte gewählt, die mit wenigen Fraktionen und höheren Dosen zu rascher Linderung führen. Die Hochpräzisionsbestrahlung kann z. B. als extrakranielle stereotaktische Radiotherapie (ESRT), insbesondere bei kleineren Läsionen, erfolgen. Hier können lokalablativ biologische Do-

sen von über 100 Gy in ein bis fünf Fraktionen gegeben werden. Alternativ kann eine intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) durchgeführt werden, das einzelne Bestrahlungsfeld wird hierbei zu einem Dosisgebirge moduliert, sodass in Risikobereichen (z. B. Speiseröhre) die Dosis sehr niedrig ist.

## Kontrolluntersuchungen und supportive Maßnahmen

Die optimale Nachsorge ist hinsichtlich Frequenz und Umfang der Untersuchungen in der Diskussion. Aufgrund effektiver Möglichkeiten einer Zweitlinientherapie und dem häufigen schnellen Progress nach Beendigung der Erstlinientherapie ist zumindest klinisch und röntgenmorphologisch alle 6 bis 9 Wochen nach Erstlinientherapie eine Reevaluation erforderlich. Eine CT-Thorax-Untersuchung sollte ca. 4–6 Wochen nach Beginn des letzten Zyklus einer Chemotherapie erfolgen [1]. Bei Patienten unter EGFR- und ALK-Therapie mögen diese Kriterien nur eingeschränkt verwertbar sein. Das Ansprechen sollte nach den RECIST-Kriterien definiert werden [8].

Ein Angebot zur 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 psychonkologische 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.

## 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 (bspw. mit Chemotherapie, antiangiogenen Substanzen, Strahlentherapie) untersucht werden.

Auch die molekulare Testung wird zukünftig einen noch breiteren Stellenwert in der klinischen Routine einnehmen. Neue, prädiktive Marker wie bspw. die Expression von PDL-1 werden in Zukunft möglicherweise zur Therapieentscheidung von immunmodulatorischen Substanzen hinzugezogen werden. Zudem werden durch immer sensitivere Verfahren (wie bspw. Next Generation Sequencing) und eine breitere Testung verschiedener molekularer Marker neue Herausforderungen in der richtigen klinischen Interpretation der Befunde zu erwarten

**NSCLC, nicht plattenepitheliale Histologie, ohne Treibermutation, ECOG-PS: 0-1**
**Erstlinie**

- Cisplatin/Carboplatin + Pemetrexed oder + Gemcitabine oder + Vinorelbine oder + Docetaxel
- Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab
- Carboplatin + nab-Paclitaxel

**Erhaltung**

- Pemetrexed
- Bevacizumab (fortgesetzt)

**Zweitlinie**

- Docetaxel
- Docetaxel + Nintedanib
- Docetaxel + Ramucirumab
- Erlotinib
- Nivolumab
- Pembrolizumab
- Atezolizumab

**Erhaltung**

- Nintedanib (fortgesetzt)
- Ramucirumab (fortgesetzt)

**Erstlinie + Erhaltung**

- bei PD-L1-Expression  $\geq 50\%$
- Pembrolizumab

**Zweitlinie + Erhaltung**

- Cisplatin/Carboplatin-haltige Kombinationstherapie (siehe Erstlinie)

a

**NSCLC, plattenepitheliale Histologie, ohne Treibermutation, ECOG-PS: 0-1**
**Erstlinie**

- Cisplatin/Carboplatin + Gemcitabine oder Paclitaxel oder Docetaxel oder Vinorelbin
- Cisplatin + Gemcitabine + Necitumumab (b. EGFR-Positivität)
- Carboplatin + nab-Paclitaxel

**Erhaltung**

- Necitumumab (fortgesetzt)

**Zweitlinie**

- Nivolumab
- Pembrolizumab
- Docetaxel
- Docetaxel + Ramucirumab
- Erlotinib
- Afatinib
- Atezolizumab

**Erhaltung**

- Ramucirumab (fortgesetzt)

**Erstlinie + Erhaltung**

- bei PD-L1-Expression  $\geq 50\%$
- Pembrolizumab

**Zweitlinie + Erhaltung**

- Cisplatin/Carboplatin-haltige Kombinationstherapie (siehe Erstlinie)

b

sein. Daher ist die interdisziplinäre Diskussion dieser Veränderungen unabdingbar.

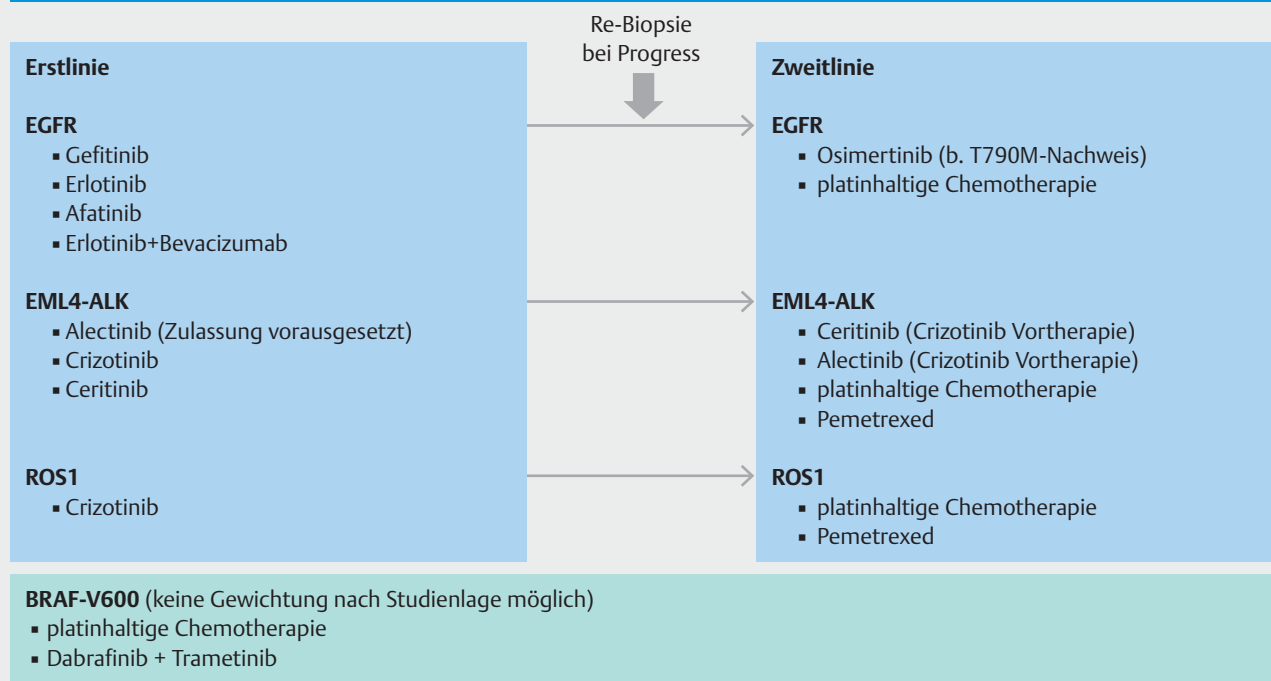
## Take home messages

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.

- Die Stadieneinteilung erfolgt nach der aktuellen 8. Klassifikation des AJCC/UICC-Systems.
- 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.
- PD-L1-Testung vor Einleitung der Erstlinie
- Bei der Therapieentscheidung sollten neben der Histologie auch das Alter, der Performance-Status, molekulare Veränderungen und der Patientenwunsch berücksichtigt werden.

## NSCLC, mit Treibermutation, ECOG-PS: 0-1



c

► **Abb. 2 a – c** Therapieempfehlungen: Blockdiagramme zur Systembehandlung. **a** NSCLC, nicht plattenepitheliale Histologie, ohne Treiber-mutation, ECOG-PS: 0 – 1. **b** NSCLC, plattenepitheliale Histologie, ohne Treiber-mutation, ECOG-PS: 0 – 1. **c** NSCLC mit Treiber-mutation, ECOG-PS: 0 – 1.

- Als Erstlinientherapie gilt eine platinbasierte Kombinations-Chemotherapie 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. 2 a** und ► **Abb. 2 b**).
- Als Zweitlinientherapie stehen unterschiedliche Substanzen zur Verfügung: Pemetrexed (nur nicht squamöse Histologie), Docetaxel mit/ohne Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel plus Nintedanib (nur Adenokarzinome), Nivolumab, Pembrolizumab (bei Nachweis einer PD-L1-Expression auf Tumorzellen), Erlotinib sowie Afatinib (nur für Plattenepithelkarzinom-Patienten). Dabei gilt unter Beachtung von Kontraindikationen und Zulassungskriterien eine Therapie mit einem PD-1-Rezeptorinhibitor als bevorzugte Wahl bei Patienten mit squamöser Histologie.
- Prinzipiell kann auch bei älteren Patienten (>75 Jahre) oder reduziertem Allgemeinzustand (ECOG ≤ 2) eine platinhaltige Kombinations-Chemotherapie sinnvoll sein. Ansonsten sollte eine Mono-Chemotherapie erwogen werden.
- Bei Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation sollte eine Behandlung mit einem anti-EGFR Tyrosinkinaseinhibitor (bei Erlotinib auch in Kombination mit Bevacizumab möglich) 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 platinhaltige Kombinations-Chemotherapie indiziert (► **Abb. 2 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 platinhaltige Kombinations-Chemotherapie eingesetzt werden.
- Bei Nachweis einer ROS1-Translokation sollte mit dem ROS1-Inhibitor Crizotinib therapiert 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.
- Die 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 sollte in einem interdisziplinären Behandlungsteam getroffen werden. Insbesondere bei symptomatischen Metastasen sollten gewebe-schonende Strahlentherapieverfahren erwogen werden.
- Interventionelle bronchoskopische Verfahren schließen Stenteinlagen oder Maßnahmen zur Tumorverkleinerung wie Laser, Argon-Plasma-Koagulation 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.

## Interessenkonflikt

N. Reinmuth: Honorare für Vorträge und Beratungstätigkeiten von Roche, Lilly, Novartis, MSD, BMS, Boehringer-Ingelheim, Astra-Zeneca, Pfizer.

A. Gröschel: Honorare für Vorträge von Roche, BMS.

C. Schumann: Honorare für Vorträge, Beratungen und Kongressreisen: Pfizer, Roche, BMS, Astra, Boehringer, Lilly.

M. Sebastian: Honorare für Vorträge und Beratungstätigkeiten (Advisory Board) für AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Celgene, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Merck, Lilly, Takeda.

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 Beratungstätigkeiten (Advisory Board) für AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Celgene, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Merck.

## Literatur

- [1] 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
- [2] Novello S, Barlesi F, Califano R et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: v1–v27
- [3] Bruce N, Dherani M, Liu R et al. Does household use of biomass fuel cause lung cancer? A systematic review and evaluation of the evidence for the GBD 2010 study *Thorax* 2015; 70: 433–441
- [4] 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
- [5] Robert Koch Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016
- [6] Hashim D, Boffetta P, La Vecchia C et al. The global decrease in cancer mortality: trends and disparities. *Ann Oncol* 2016; 27: 926–933
- [7] 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
- [8] 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
- [9] 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
- [10] 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
- [11] Leighl NB, Rekhtman 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
- [12] 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
- [13] 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
- [14] 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
- [15] 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
- [16] Shaw AT, Kim DW, Mehra R et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 370: 1189–1197
- [17] Warth A, Weichert W, Reck M et al. [ROS1-Translocations in Non-Small Cell Lung Cancer]. *Pneumologie* 2015; 69: 477–482
- [18] Scheel AH, Dietel M, Heukamp LC et al. [Predictive PD-L1 immunohistochemistry for non-small cell lung cancer: Current state of the art and experiences of the first German harmonization study]. *Pathologe* 2016; 37: 557–567
- [19] Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D et al. PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the "Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project". *J Thorac Oncol* 2016; 12: 208–222
- [20] Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New Engl J Med* 2016; 375: 1823–1833
- [21] Ardizzone 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. *J Nat Cancer Inst* 2007; 99: 847–857
- [22] Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92–98

- [23] 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
- [24] 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
- [25] 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
- [26] 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
- [27] 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
- [28] 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 Oncol* 2015; 16: 763 – 774
- [29] Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *The Lancet Oncol* 2016; 17: 1497 – 1508
- [30] 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
- [31] 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. *Lancet Oncol* 2010; 11: 521 – 529
- [32] 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
- [33] Cicenias S, Geater SL, Petrov P et al. Maintenance erlotinib versus erlotinib at disease progression in patients with advanced non-small-cell lung cancer who have not progressed following platinum-based chemotherapy (IUNO study). *Lung Cancer* 2016; 102: 30 – 37
- [34] 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
- [35] 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
- [36] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627 – 1639
- [37] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123 – 135
- [38] Herbst RS, Baas P, Kim DW et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 387: 1540 – 1550
- [39] 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. *Lancet Oncol* 2015; 16: 141 – 151
- [40] 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
- [41] Goss G, Tsai CM, Shepherd FA et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1643 – 1652
- [42] Mok TS, Wu YL, Ahn MJ et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376: 629 – 640
- [43] Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 2385 – 2394
- [44] Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 2167 – 2177
- [45] Nokihara H, Hida T, Kondo M et al. Alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naive ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC): Primary results from the J-ALEX study. *J Clin Oncol* 2016; 34: abstr 9008
- [46] Peters S, Camidge DR, Shaw AT et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 829 – 838
- [47] Shaw AT, Solomon BJ. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 683 – 684
- [48] Planchard D, Besse B, Groen HJM et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 984 – 993
- [49] 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
- [50] 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
- [51] 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
- [52] Gaspar LE, Scott C, Murray K et al. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 1001 – 1006
- [53] 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
- [54] Henry DH, Costa L, Goldwasser F et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1125 – 1132
- [55] Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 1823 – 1829



- [56] Temel JS, Greer JA, Muzikansky A et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 733–742
- [57] 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
- [58] 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
- [59] 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
- [60] Asamura H, Chansky K, Crowley 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: 1675–1684